

양극성 우울증에 대한 위약대조 임상시험에서 주체외로증상과 관련이 있을 가능성이 있는 이상반응의 발생률은 세포활 서방정 300mg 투여군에서 4.4%, 위약군에서 0.7%였다. 이 임상시험에서 개개 이상반응(예, 정좌불능, 주체외로질환, 진전, 근긴장이상, 파도근긴장증)의 발생률은 각 이상반응에 대해 1.5%를 초과하지 않았다.

양극성 조증에 대한 위약대조 임상시험에서 주체외로증상과 관련이 있을 가능성이 있는 이상반응의 발생률은 세포활 서방정 400-600mg 투여군에서 6.6%, 위약군에서 3.8%였다. 이 임상시험에서 개개 이상반응(예, 정좌불능, 주체외로질환, 진전, 근긴장이상, 불안정, 틱나비퀴강속)의 발생률은 각 이상반응에 대해 2.0%를 초과하지 않았다.

주요우울장애가 있는 노인환자를 대상으로 하는 단기간의 위약대조, 단독요법 임상시험에서 주체외로증상의 총 발생률은 세포활 서방정에서 9.0%, 위약에서 2.3%였다.

병용안정장애에 대한 단기간의 위약대조, 단독요법 임상시험에서 주체외로증상의 총 발생률은 세포활 서방정에서 4.9%, 위약에서 3.2%였다. 병용안정장애가 있는 노인환자를 대상으로 하는 단기간의 위약대조, 단독요법 임상시험에서 주체외로증상의 총 발생률은 세포활 서방정에서 5.4%, 위약에서 2.2%였다.

② 다음의 임상시험(단독요법 및 병용 요법)은 세포활 속방정과 세포활 서방정으로의 치료를 모두 포함한다.

정신분열병과 양극성 조증에 대한 단기간의 위약대조 임상시험에서 주체외로증상의 총 발생률은 위약과 유사하였다(정신분열병에 대한 임상시험: 쿠에티아핀에서 7.8%, 위약에서 8.0%; 양극성 조증에 대한 임상시험: 쿠에티아핀에서 11.2%, 위약에서 11.4%).

양극성 우울증에 대한 단기간의 위약대조 임상시험에서 주체외로증상의 총 발생률은 쿠에티아핀군에서 8.9%, 위약에서 3.8%였으며, 개개 이상반응(예, 정좌불능, 주체외로질환, 진전, 운동이상증, 근긴장이상, 불안정, 근육 경직, 정신운동과다활동, 불수의 근수축)의 발생률은 일반적으로 낮았으며 모든 치료군에서 4%를 초과하지 않았다.

정신분열병, 양극성 장애, 주요우울장애 및 병용안정장애에 대한 장기간의 임상시험에서 치료율 요하는 주체외로증상의 발생률은 높도록 보장시 쿠에티아핀과 위약에서 발생률이 유사하였다.

7) 소아, 청소년 및 젊은 성인(18-24세)에서의 자살 생각의 증가

8) 미발성 일레우스 : 장관마비(식욕부진, 구역, 구토, 현저한 변비, 복부팽만)은 미발 및 장내운동 장애 등의 증상을 초래하여 마비성 일레우스로 이행되는 경우가 있으므로 장관 마비가 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

9) 혈관근육해소 : 혈관근육해소가 나타나는 경우가 있으므로 근육통, 팔뚝경직(CK(CPK) 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 등의 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 할 것. 또한 혈관근육해소에 의한 급성 신부전 발생에 주의한다.

5. 일반적 주의

1) 심혈관계 질환 : 이 약은 특정 추가 증상 기간에 기립성 저혈압을 일으킬 수 있다. 이것은 젊은 환자보다 노인 환자에서 더욱 흔하다. 현기증이나 기립성 현기증과 같은 저혈압 증상이 나타나는 경우 종종 심장과 같은 적절한 조치를 취한다.

2) 체중증가 : 이 약의 투여에 체중이 증가할 수 있다. 비만에 유의하고, 비만 증상이 나타나면 음식조절이나 운동을 포함하는 적절한 처치를 함께 한다.

3) 발작 : 임상시험에서 이 약 투여군과 위약투여군 사이에 발작 발생의 차이가 없었다. 다른 항정신병약과 마찬가지로 발작의 병력이 있거나 알츠하이머성 치매와 같이 잠재적으로 발작 역치가 낮은 환자를 치료시에는 주의하여야 한다. 발작 역치를 낮출 수 있는 조건은 65세 이상에서 더 흔할 수 있다.

4) 고프로락틴혈증 : 이 약을 이용한 임상시험에서 프로락틴의 증가가 입증되지 않았으나 쏫트 시험에서 프로락틴이 증가하였고 쏫트에서 유산 억제증의 증가와 관련 있었다. 조직 배양 시험에 의하면 사람 유방암의 약 1/3은 in vitro에서 프로락틴에 의존성이며, 프로락틴은 이전에 유방암이 발견된 환자에서 이러한 악화의 치료에서 중요하다. 비록 유산통증, 무월경, 이상한 유방, 발가부진과 같은 장애가 프로락틴 증가 물질에서 보고되었지만 혈청 프로락틴 증가의 임상적 의의성은 대부분의 환자에서 알려져 있지 않다. 지금까지 수행된 임상시험에서 약학조사에서도 이러한 개별 약물의 임상 투여와 사용상의 중요 발생 관계는 나타나지 않았다.; 현재로서는 결론을 내기에 근거가 부족하다.

5) 체온 조절 : 이 약에서 보고되지는 않았으나 중약 체온을 감소시킬 수 있는 신체 능력의 파괴가 항정신병 약물에 기인하여 왔다. 중요 체온 상승, 예를 들면, 심한 운동, 극도의 열에 대한 노출, 항콜린성 활성 약물의 병용 투여, 이 약에 빠지가 아닌 상태 등을 경험할 환자들에 이 약을 투여할 때 적절한 주의가 요구된다.

6) 연하근력 : 식도 운동 장애 및 음식에 항정신병 약물 사용과 관련이 있다. 음식안 폐렴은 노인, 특히 질환성 알츠하이머 치매 환자의 이환률과 사망률의 흔한 원인이다. 흡인성 폐렴 위험이 있는 환자에서는 이 약과 다른 항정신병 약물을 신중하게 사용하여야 한다.

7) 자살

① 자살 시도의 가능성은 정신분열증에서 고유하므로 치료시 고위험 환자의 면밀한 관찰이 수반되어야 한다. 과용량의 위험을 줄이기 위해서 환자 관리와 밀접한 있는 최소의 양을 처방하여야 한다.

② 주요우울증을 가진 환자(성인, 소아)는 항우울제를 복용중이라도, 질환의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 우울증상의 악화, 자살 충동과 행동(자살 성향), 비정상적인 행동 변화의 발현을 경험할 수 있다.

③ 자살은 우울증 및 어떤 다른 정신과적 질환의 알려진 위험요소이며, 이러한 질환들은 그 자체가 자살의 가장 강력한 예측인자이다. 그러나, 항우울제가 치료 초기 단계 동안 어떠한 환자들에 있어서는 우울증상의 악화 및 자살성향의 발현을 유도할 수도 있다는 우려가 평가된 지속되어 왔다. 항우울제(SSRI 및 기타)의 위약 대조, 단기간 임상시험의 통합 분석은 이러한 약물들이 주요 우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18-24세)에서 자살 생각 및 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 것을 나타내었다. 단기간의 연구에서는 25세 이상의 성인에서 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향 위험 증가를 나타내지 않았다. 65세 이상의 환자에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다.

④ 주요우울증, 강박장애 또는 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 청소년을 대상으로 한 위약 대조 임상시험의 통합 분석은 4,400명 이상 환자에서 9개월 항우울제에 관한 총 24건의 단기간 임상시험을 포함하였다. 주요우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조 임상시험 통합분석은 77,000명 이상 환자에서의 13개월 항우울제에 관한 총 296건의 단기간(총기간: 2개월의 지속 기간) 임상시험을 포함하였다. 약물군이 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 없었으나, 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 성인에서의 자살성향 증가 경향이 있었다. 다른 적응증들간에 자살성향의 절대적 위험도가 있어 지어 지었으며, 주요우울증에서 가장 발생수가 높았다. 그러나, 우울증상 기간 동안에 vs 치료는 연령층 내에서, 그리고 적응증 간에 상대적으로 안정하였다. 이러한 위험도의 차이(치료받은 환자 1,000명 당 자살상향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이)를 아래 표 1.에 나타내었다.

표 1.

연령대	치료받은 환자 1,000명 당 자살상향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이
	항우울제 관련 증가
<18	14에 달함
18-24	6에 달함
	항우울제 관련 감소
25-64	1에 적음
≥65	6에 적음

⑤ 어떠한 소아 임상시험에서도 자살은 발생하지 않았다. 성인에서의 임상시험에서는 자살이 발생하였으나, 그 수는 자살에 대한 약물의 영향에 대해 어떤 결론을 내릴 만큼 충분하지 않았다. 자살성향의 위험이 약물의 잠기간(초, 여리 달)의 사용에까지 확장될 수 있는 지에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나, 우울증상 기간 성인을 대상으로 한 위약 대조의 지속적인 임상시험으로부터 항우울제의 사용이 우울증과 재발을 지연시킬 수 있다는 충분한 근거가 있다.

⑥ 성인이거나 수개월 이상의 잠기간 후에 환자에서도 자살상향의 증가가 있는지 알 수 없으나, 항우울제를 사용 중인 환자는 투여 초기 수 개월동안 또는 용법 변경(증량 혹은 감량)을 할 때 자살 성향, 자해, 적개심 등의 발현을 주의깊게 모니터링하여야 한다.

⑦ 항우울제 사용 후 환자에서 불면, 초조, 공황장애, 불안, 흥분, 적대감, 공격성, 운동성, 정좌불능, 강조증, 조증이 나타날 수 있는데, 이러한 증상과 연관성은 확립하지 않으나 자살 성향 발현의 전구증상일 수 있으므로 주의한다. 그리고 기복 및 조조지제에 미려한 증상이나 자살상향에 대해 매일 모니터링하여 증상 발현 시 즉시 의사에게 알리도록 교육한다.

⑧ 우울증상의 개수적인 악화, 자살성향의 발현 또는 자살성향의 전구증상일 가능성이 있는 증상(충동이나 자살상향의 증상, 원래의 환자에게 나타낸 것이 아닌 증상)이 나타나면 이 약의 투여중단을 고려해야 한다.

⑨ 양극성 장애에 대한 환자선택 : 주요 우울증 심화기간은 양극성 장애의 초기 발현증상일 수 있다. 대조 임상시험에서 증명되지 않았으나 양극성 장애를 가진 환자에서 우울증 심화기간에 항우울제를 사용 시 조증 또는 조증중 심화를 촉진할 가능성이 있다. 이런 변화를 나타내는 어떠한 증상들도 알려져 있지 않으나, 항우울제 투여 전 자살, 양극성 장애 또는 우울증상의 가족력을 포함한 자세한 정신과적 병력에 대해 확인하여 양극성 장애의 가능성이 있는 지 선택하여야 한다. 이 약은 성인외 양극성 장애와 관련된 우울증 치료 사용에 승인되어 있다.

8) 동반 질환이 있는 환자에서의 사용 : 특정 동반 전신 질환이 있는 환자에서 이 약의 임상 경험은 제한적이다. 이 약은 심근경색이나 불안정형 심장 질환의 최근 병력을 가진 환자에서는 منع되거나 사용되지 않았다. 어떤 진단을 받은 환자는 판매 전 임상 시험에서 제외되었다. 이 약으로 인한 기립성 저혈압의 위험 때문에 심장질환 환자에서는 주의하여야 한다.

9) 급성 중단현상 : 항정신병약을 갑자기 중단한 후에 구역, 구토, 불면증 포함하는 급성 중단현상이 매우 드물게 나타났다. 따라서 이 약의 투여를 중단하는 경우 최소한 1-2주에 걸쳐 점진적으로 용량을 감량하여야 한다.

10) 자살: 쿠에티아핀 투여 임상시험에서 트라글리제리드 및 플라스타를의 증가가 관찰되었다. 자살 증가는 임상적으로 적절하게 관리되어야 한다.

6. 상호작용

1) 쿠에티아핀의 중추신경계작용을 고려할때 이 약은 다른 중추신경계작용약물이나 알코올과 병용시 주의하여야 한다.

2) 리튬의 약물동태는 쿠에티아핀과 병용투여시 변하지 않았다.

3) 쿠에티아핀의 약물동태는 항정신병약제인 리세페론 혹은 할로페리돌의 병용투여에 크게 영향을 받지 않았다. 그러나 쿠에티아핀과 지모리다신의 병용투여는 쿠에티아핀의 플러어린스를 증가시켰다.

4) 쿠에티아핀은 인터페론 대사에 관련된 간효소체계를 유도하지 않았다. 그러나 카비마제핀(알려진 간효소 유도제)의 투여 전과 투여 동안 카비마제핀의 병용투여는 쿠에티아핀의 사설을 유의적있게 증가시켰다. 이러한 사설들의 증가로 인하여 쿠에티아핀 단독 투여와 비교시 평균 13%의 전신 노출(AUC에 의한 측정)의 감소가 나타났고 몇몇 환자에서는 더 큰 효과가 나타났다. 이러한 상호작용의 결과로 낮은 혈장 농도가 나타날 수 있고, 따라서 각각의 환자에서는 임상 반응에 따라 고용량을 투여할 것을 고려하여야 한다. 임상시험에서 800mg 일 속과 용량의 안전성은 확립되지 않았다.

5) 고요양으로의 치료는 환자 개개인에 대한 미약-위험 평가를 조심스럽게 고려하여 이루어져야 한다. 이 약과 페니토인(마이크로결 소소수제)의 병용이 쿠에티아핀의 플러어린스를 증가시켰다. 이 약과 페니토인 혹은 기타 간효소유도제(바비트레이트, 리튬파신 등)를 병용하는 환자에서 정신병적 증상을 조절하기 위해 이 약 용량을 증가시킬 필요가 있다. 만약 페니토인이나 카비마제핀 혹은 기타 간효소유도제가 중지되고 유도작용이 없는 제제 (예 : 발프로산나트륨)으로 대체한 경우에는 이 약의 용량을 감소할 필요가 있다.

6) CYP3A4는 쿠에티아핀의 대사매개체인 Cytochrome P450의 주요 효소이다. 쿠에티아핀의 약물동태는 P450 효소억제제로 알려져 있는 시메티딘의 병용투여에 영향을 받지 않았다. 쿠에티아핀의 약물동태는 항우울제인 이미프라민(CYP2D6 억제제)과 알려져 있음) 혹은 볼록오세린(CYP3A4 및 CYP2D6의 억제제로 알려져 있음)의 병용투여에 유의하게 영향을 받지 않았다. 케토코나졸 치료 이전과 치료 중의 쿠에티아핀의 약물동태를 평가하기 위해 건강한 지원자를 대상으로 한 다중용 시험에서, 케토코나졸과의 병용 투여시 84%의 경우 사설을 감소의 함께, 쿠에티아핀의 평균 C_∞와 AUC가 각각 295%, 522% 증가를 야기하였다. 쿠에티아핀의 반감기는 2.6시간에서 6.8시간으로 증가하였다. 임상적용시 유사한 정도의 이상작용 가능성을 고려하였을 때, 쿠에티아핀과 강력한 CYP3A4 저해제(azole계 항진균제, 마크로리드계 항생제, 단백분해효소 저해제 등)의 병용 투여시에는 본제의 용량을 감소해야 한다.

7) 발프로산 나트륨과 쿠에티아핀의 약물동태는 병용 투여시 임상적으로 유의하게 변화되지 않았다.

7. 임신부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신성 연구에 대해선 안전성 및 효유효성은 확립되어 있지 않다. 그러므로 이 약은 임신중에는 치료상의 유효성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여해야 한다.

2) 쿠에티아핀은 인간의 모유로 이행되는 정도는 알려져 있지 않다. 따라서 수유중인 여성은 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 피하도록 권고되어야 한다.

8. 소아 및 청소년에 대한 투여

소아 및 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 노인 환자와 젊은 환자에서 내약성의 차이는 없었다. 그럼에도 불구하고 약물 플러어린스를 감소시키거나 본제에 대한 약력학 반응을 증가시키거나 좋지 않은 내약성이나 기립성을 일으킬 요인이 존재하면 지용함으로 시작하고 서서히 증량하여 초기 투여기간 동안 투여기간 모니터링하여야 한다. 젊은 환자와 비교하였을 때 노인 환자에서 쿠에티아핀의 혈장 플러어린스는 30-50% 만큼 감소하였다.

10. 과량투여시의 조치

1) 임상시험에서 쿠에티아핀 30g까지 급성 과량 투여하였을 때 생존한 것으로 보고되었다. 과량 투여한 대부분의 환자는 이상반응을 보고하지 않았으며 보고된 반응으로부터 환자회 회복되었다. 임상시험에서 쿠에티아핀 단독 13.6g을 과량 투여한 후에 사망한 건이 있다. 시판 후 조사에서 쿠에티아핀 단독의 과량투여로 사망이나 중수자 매우 드물게 나타났다. 중증 심혈관 질환 환자는 과량 투여 후의 위험이 증가할 수 있다. 일반적으로 보고된 증상 및 징후는 약물의 알려진 약리효과의 과도한 인한 결과, 즉 졸음, 진전, 빈맥 및 저혈압이다.

2) 쿠에티아핀의 특별한 해독제는 없다. 심각한 중독의 경우 다수의 약물이 포함되었을 경우를 고려하여 하위 환자의 기도를 유지하고 적절한 소생공급 및 호흡기 지원, 심혈관계 관리를 포함한 집중적인 관리가 권장된다. 환자가 회복될 때까지 면밀한 의학적 관찰 및 간호감측을 계속해야 한다.

11. 운전 및 기계작동에 미치는 영향

이 약은 주로 중추신경계에 작용하여 졸음, 주의력 감소, 각성, 반사운동 등을 유발시킬 수 있으므로 기계적인 감수성이 확인되지 않는 운전 또는 운전 도중 조작을 하지 않도록 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 시끄환이 되거나 돌릴 유지에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

【저장방법】 기밀용기, 실온(15-30℃)

【포장단위】 60정

※ 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변해 또는 오손된 제품인 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드려며, 재정경제후 고사 소비자 피해보상규정에 의거 소비자의 정당한 피해는 보상하여 드립니다. 의약용 용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 이지드락(<http://ezdrug.kids.co.kr>) 의약품 정보를 참조하시기 바랍니다.

유통기한종연일월 : 2009년 11월 7일

이 첨부문서의 개정연월일(2009년 11월 7일)이후 변경된 내용은 폐사의 홈페이지(<http://www.astrazeneca.co.kr/>)를 방문하시거나 전화번호 02-2188-0600으로 문의하시서 확인하실 수 있습니다.

수입자:

한국아스트라제네카

서울시 강남구 테치3동 942-10 태성2빌딩

전화 : (02) 2188-0600 팩스 : (02) 2188-0652

제조회회사 : Louis Pasterlaan 5, 279 EE Zoetermeer,

The Netherlands

제조회회사 : S-151 85 Södertälje, Sweden(150mg)

제조지 : Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2 NA, United Kingdom