정신분열증치료제 〈전문의약품〉

명문 쿠에티아핀정

25mg
100mg
200mg
300mg

(쿠에티아핀푸마르산염)

분류번호 : 117

【원료약품 및 그 분량】

명문쿠에티아핀정 25mg : 1정(62.5mg)중 쿠에티아핀푸마르산염(별규) ······ 28.78mg
(쿠에티아핀으로서 25mg)
첨가제(타르색소) : 적색40호, 황색203호, 청색1호

명문쿠에티아핀정 : 1정(250mg)중 쿠에티아핀푸마르산염(별규) ······ 115.13mg
(쿠에티아핀으로서 100mg)
첨가제(타르색소) : 황색5호, 황색203호, 청색1호

명문쿠에티아핀정 200mg : 1정(500mg)중 쿠에티아핀푸마르산염(별규) ······ 230.26mg
(쿠에티아핀으로서 200mg)

명문쿠에티아핀정 300mg : 1정(747.99mg)중 쿠에티아핀푸마르산염(별규) ······ 345.39mg
(쿠에티아핀으로서 300mg)

【성 상】

25mg : 분홍색의 원형 필름코팅정
100mg : 노란색의 원형 필름코팅정
200mg : 흰색의 원형 필름코팅정
300mg : 흰색의 장방형 필름코팅정

【효능·효과】

1. 정신분열증의 치료
2. 양극성 장애와 관련된 조증의 치료
3. 양극성 장애와 관련된 우울증의 치료

【용법·용량】

○ 성인

정신분열증의 치료 : 이 약은 식사와 관계없이 1일 2회 복용한다. 처음 4일간의 1일 총 용량은 1일째 50mg, 2일째 100mg, 3일째 200mg, 4일째 300mg이다. 4일 이후부터는 300~400mg의 1일 상용유효용량으로 조절해야 한다. 환자 개개인의 임상결과 및 약물내약성에 따라 용량이 150~750mg/day내에서 조절될 수 있다.

양극성 장애와 관련된 조증의 치료 : 이 약은 식사와 관계없이 1일 2회 복용한다. 단독 요법제로서 또는 기분안정제의 부가요법제로서 처음 4일간의 1일 총 용량은 1일째 100mg, 2일째 200mg, 3일째 300mg, 4일째 400mg이다. 6일째까지 1일 총 용량 800mg까지 증가 가능하며 1일 200mg 이하로 증가하여야 한다. 환자개개인의 임상결과 및 약물내약성에 따라 용량이 200~800mg/day내에서 조절될 수 있으며 1일 상용유효용량은 400~800mg이다.

양극성 장애와 관련된 우울증의 치료 : 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 취침전 복용한다. 처음 4일간의 1일 총 용량은 1일째 50mg, 2일째 100mg, 3일째 200mg, 4일째에 300mg에 도달하도록 한다. 이 약의 치료적확증임상시험에서는 1일째 50mg, 2일째 100mg, 3일째 200mg, 4일째 300m, 5일째 400mg, 8일째 600mg까지 투여하였다. 항우울 효과는 300mg과 600mg 모두에서 나타났으나, 600mg에서 추가적인 이점은 없었다.

○ 노인 : 다른 항정신병약과 같이 이 약은 노인에게 특히 초기 투여시에 주의해서 투여해야 한다. 노인환자는 이 약 25mg/day로 투여를 시작하여 1일 25~50mg씩 점차적으로 증량하며 노인에서의 유효용량은 젊은 환자보다는 저용량일수 있다.

○ 어린이 및 청소년 : 이 약의 안전성 및 유효성은 어린이 및 청소년에서 확립되어 있지 않다.

○ 신기능, 간기능장애환자 : 쿠에티아핀의 경구투여후 클리어런스는 신기능, 간기능장애환자에서 약 25% 감소된다. 쿠에티아핀은 간에서 주로 대사되므로 간기능장애가알려진 환자에서는 주의깊게 투여해야 한다. 신기능, 간기능장애환자는 이 약 25mg/day로 투여를 시작하여 유효용량까지 1일 25~50mg씩 점차적으로 증량한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) **자살성향 및 항우울제** : 주요우울증이나 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에 대한 단기간의 연구에서 항우울제가 위약에 비해 자살 충동과 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 보고가 있다. 소아, 청소년 또는 젊은 성인에게 이 약이나 다른 항우울제 투여를 고려중인 의사는 임상적인 필요성이 위험성보다 높은지 항상 신중하게 고려해야만 한다. 단기간의 연구에서 25세 이상의 성인에서는 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았고, 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다. 우울증 및 다른 정신과적 질환 자체가 자살 위험 증가와 관련이 있다. 항우울제로 치료를 시작한 모든 연령의 환자는 적절히 모니터링 되어야 하며 질환의 악화, 자살 성향 또는 적개심, 공격성, 분노 등 다른 비정상적인 행동의 변화가 있는지 주의 깊게 관찰되어야 한다. 환자의 가족이나 보호자 또한 환자를 주의 깊게 관찰하고 필요한 경우 의사와 연락하도록 지도한다. 이 약은 소아 및 청소년에서의 사용은 승인되지 않았다.

2) **고혈당 및 당뇨병** : 이 약을 포함하는 비정형 항정신병 약제를 투여받는 일부 환자에서 극단적인 경우에 케톤산증이나 과삼투성 혼수 또는 사망과 관련있는 고혈당이 보고되었다. 정신분열증 환자에서 당뇨 위험 증가의 가능성이 있고 일반 인구군에서 당뇨가 증가하고 있으므로 비정형 항정신병 약제와 비정상적인 혈당과의 관계를 평가하는 것은 복잡하다. 아직까지 이 약이 고혈당이나 당뇨병을 일으킨다는 직접적인 인과관계가 분명하게 증명된 것은 아니지만, 외국에서의 여러 역학연구나 시판 후 조사 결과 이 약 투여 후에 혈당이 상승하여 당뇨성 케톤산증이나 당뇨성 혼수 등을 포함한 고혈당 관련 이상반응의 위험성이 증가될 수 있음이 확인되었다. 비정형 항정신병 약제 투여 환자에서 고혈당 관련 이상반응의 위험을 정확하게 추정한 것은 없다. 특히 고혈당이나 비만 등의 당뇨 위험 요인이 있는 환자에서는 혈당이 증가하여 대사 장애가 급속히 악화될 수 있다. 따라서 최소한 당뇨 진단 환자나 당뇨 병력이 있는 환자는 이 약 투여 시작시 혈당 조절 악화에 대하여 주기적으로 모니터링 하여야 하며, 당뇨 가족력 또는 고혈당, 비만 등 당뇨에 대한 위험인자가 있는 환자는 이 약 투여 시작시와 투여 중 주기적으로 혈당을 측정하도록 한다. 또한 당뇨병 환자나 당뇨의 위험인자가 없는 환자라도 이 약을 투여하는 동안 모든 환자에게서 갈증, 과도한 물 섭취, 다뇨, 빈뇨, 다식, 허약 등을 포함하는 고혈당 증상을 주의깊게 모니터링하는 등 혈당 수준을 관찰한다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 이러한 고혈당 증상을 환자와 그 가족에게 충분히 설명하여야 한다. 환자와 그 가족은 갈증, 과도한 물 섭취, 다뇨, 빈뇨와 같은 비정상적 상태에 대해 주지하고 이러한 증상들이 나타나면 의사와 상담하도록 지시받아야 한다. 비정형 항정신병 약제로 치료하는 동안 고혈당이 발생하는 환자는 공복시 혈당 검사를 하도록 한다. 일부 경우에서, 비정형 항정신병 약제 투여 중단시 고혈당이 소실되었다. 그러나, 일부 환자들은 의심되는 약물의 투여 중단에도 불구하고 항당뇨 치료를 지속해야 했다.

3) **악성 신경이완 증상** : 악성 신경이완 증상이 이 약을 포함한 항정신병약 투여와 연관이 있었다. 드물게 악성 신경이완 증상이 이 약에서 보고되었다. 임상증상으로는 이상 고열, 정신상태변화, 근육경직, 자율신경불안증(불규칙적인 맥박/혈압, 빈맥, 발한, 심장부정맥)이 있으며 부가적으로 크레아틴포스포키나제 증가, 마이오글로빈뇨증(횡문근변성), 급성신부전도 나타날 수 있다. 그러한 경우 이 약 투여를 중지하고 적절한 임상처치를 해야 한다. 환자가 악성 신경이완 증상에서 회복된 후 항정신병 약물의 치료가 필요하다면 약물 치료의 재도입을 주의깊게 고려하여야 한다. 악성 신경이완 증상의 재발이 보고되었으므로 환자는 주의하여 모니터링하여야 한다.

4) **추체외로증상 및 지연운동이상증** : 다른 항정신병약과 같이 이 약을 장기간 투여한 후 지연운동이상증을 일으킬 위험이 있다. 만약 지연운동이상증의 징후 및 증상이 나타나면 이 약 용량을 줄이거나 투여를 중지하는 것이 고려되어야 한다. 지연운동이상증의 발생률은 노인, 특히 여성 노인에서 높은 것으로 보이지만, 항정신병 약물 치료 시작 시기에 어느 환자에서 이런 증후군이 나타날지 예측할 수 있는 발생률 추정에 의존하는 것은 불가능하다. 지연운동이상증이 나타날 위험과 비가역적으로 될 가능성은 치료기간이 늘어나고 투여한 총 축적량이 늘어남에 따라 증가하는 것으로 추측된다. 그러나 흔하지는 않지만 저용량에서 상대적으로 짧게 치료받더라도 이러한 이상반응이 나타날 수 있다. 단기간의 위약 대조군 양극성 우울증 임상에서 추체외로증상의 발생 빈도는 위약군보다 이 약 투여군에서 더 높았다.

5) **치매 노인 환자** : 이 약은 치매 관련 정신병 환자의 치료에 사용하도록 허가되지 않았다. 비정형성 항정신병 약제들을 메타 분석한 결과, 치매 관련 정신병을 가진 노인 환자에서 위약보다 사망 위험성이 증가하였다. 이 약을 가지고 한 2개의 10주 위약 대조연구에 의하면, 동일 환자군(710명, 평균 연령 83세, 연령 범위 56~99세)에서 이 약 투여 환자의 사망률은 5.5%였고 위약군의 사망율은 3.2%였다. 이러한 임상시험들의 환자들은 해당 인구군에서 예상되는 것과 동일하게 다양한 원인으로 사망하였다. 이러한 자료들에서는, 치매 노인 환자에 대해 이 약의 치료와 사망간의 인과 관계가 확립되지 않았다. 외국에서의 관찰조사에서 정형 항정신병약도 비정형 항정신병약과 마찬가지로 사망률 상승에 관여한다는 보고가 있다.

6) 이 약 투여 임상시험에서 중증 호중구 감소증(<0.5x109/L)이 흔하지 않게 보고되었다. 중증 호중구 감소증의 대부분은 투여 시작 2개월 안에 발생하였다. 용량 관계는 명백하지 않았다. 호중구 감소증에 대한 가능한 위험 인자로는 낮은 백혈구 수치의 기존재와 약물 유도성의 호중구 감소증 병력을 들 수 있다. 호중구 수가 1.0x109/L미만인 환자에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이러한 환자들은 감염 증상 및 징후를 관찰하고호중구 수가 1.5x109/L를 초과할때까지 호중구 수를 추적한다.

7) 뇌혈관 질환 이상반응 위험 증가 : 일부 비정형 항정신병 약물을 복용하고 있는 치매환자에 대한 무작위, 위약대조 임상 시험 결과 뇌혈관 질환 발생 위험이 세 배 가량 증가하는 것으로 나타났다. 위험률이 높아지는 이유는 알려져 있지 않다. 다른 항정신병 약물을 사용하거나 다른 환자군에 사용할 경우에도 이런 현상이 나타날 가능성을 배제 할 수 없다. 따라서 이 약을 뇌졸중 위험요소를 가진 환자에게 사용할 때 각별한 주의를 기울여야 한다.

8) 정맥혈전증 위험 : 항정신병 약물 사용시 이상반응으로 정맥혈전증이 보고된 바 있다. 항정신병 약물을 투여 받은 환자들에서 정맥혈전증에 대한 후천적 위험요소가 자주 나타남에 따라 이 약을 사용하기 전과 사용하는 중에 정맥혈전증을 일으킬 수 있는 모든 위험요소를 확인해야 하며 예방 조치를 취해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약에 과민증이 있는 환자
2) 이 혼수상태의 환자(이 약이 혼수를 악화시킬 수 있다.)
3) 이 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.(유당 함유제제에 한함)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 간손상 환자(이 약은 간에서 주로 대사되므로 소실율 감소에 따라 혈중 농도가 증가할 수 있다. 저용량으로 시작하여야 하며, 환자의 상태를 모니터링하면서 점차적으로 증량 한다.
2) 심혈관계 질환, 뇌혈관계 질환 혹은 저혈압이거나 저혈압의 위험이 있다고 알려진 환자(최초 투여동안 일과성 저혈압이 나타날 수 있다.)
3) 간질이나 유사 질환 병력을 포함하는 경련성 질환 환자
4) 자살 시도 또는 자살 관념화 환자
5) 노인 환자

4. 이상반응
1) 가장 흔하게 보고된 이상반응은 졸림, 어지러움, 구강건조, 경미한 무력증, 변비, 빈맥, 기립성 저혈압, 소화불량이다.
2) 다른 항정신병약과 마찬가지로 실신, 항정신병약물악성증후군(Neuroleptic malignant syndrome), 백혈구감소증, 호중구감소증, 말초부종이 이 약 투여와 관련 있었다. Council for International Organizations of Medical Sciences(CIOMS III Working Group ; 1995)의 추천 양식에 따른 이상반응의 빈도는 다음과 같다.

빈도	기관계	이상반응
매우 흔하게(≥10%)	신경계	어지러움[e], 졸림[a], 두통
	소화기계	구강건조
흔하게(≥1%~<10%)	혈액 및 림프계	백혈구감소증[b]
	심혈관장계	빈맥[e], 말초 부종
	소화기계	변비, 소화불량, 복통, 설사
	전신 및 투여부위	경미한 무력증, 말초 부종, 열, 흉통
	임상 수치	체중증가[c], 혈청 간 효소(ALT, AST) 증가[d], 호중구수 감소[b], 고혈당 수준으로의 혈당 증가[g]
	근골격 및 결합조직계	등의 통증, 근육통
	신경계	실신[e]
	정신계	불안
	호흡기, 흉부, 종격계	비염
	혈관계	기립성저혈압[e], 고혈압
흔하지 않게(≥0.1%~<1%)	혈액 및 림프계	호산구증가증
	면역계	과민반응(혈관부종 포함)
	임상 수치	γGT 증가[d], 비공복시 혈청 트리글리세리드 증가, 총 콜레스테롤 증가(주로 LDL 콜레스테롤)
	신경계	발작, 불안정다리증후군
드물게(0.01%~<0.1%)	전신 및 투여부위	항정신병약물악성증후군
	생식기계	지속발기증(음경강직증)
매우 드물게(<0.01%)	면역계	아나필락시스반응[f]

a. 보통 치료 시작 2주 동안 졸림이 나타날 수 있으며 약을 지속적으로 복용하는 경우 일반적으로 사라진다.

b. 호중구 기저값이 1.5x109/L 이상인 환자 대상의 위약 대조 단독요법 임상시험에서, 적어도 한 번 1.5x109/L미만으로 감소한 경우는 이 약 투여 환자에서 1.72%, 위약 투여 환자에서 0.73%였다. 치료 발현성으로 호중구가 1.0x109/L 미만으로 된 환자에게 투여를 중단하도록 하는 프로토콜 개정 이전에 수행된 임상시험에서, 호중구 수가 적어도 한 번 0.5x109/L 미만으로 감소된 환자는 이 약 투여군에서 0.21%, 위약군에서 0%였고 호중구 수가 0.5x109/L 이상이면서 1.0x109/L 미만인 환자는 이 약 투여군에서 0.75%, 위약군에서 0.11%였다.

c. 주로 치료 초기 몇주동안 집중되어 나타난다.

d. 무증상의 혈청 트랜스아미나제(AST, ALT) 혹은 γGT의 상승이 이 약 투여 몇몇 환자에서 관찰되었으며 이러한 상승은 이 약을 계속 투여할 경우 일반적으로 가역적이었다. 이 약을 투여하는 동안 환자를 면밀히 관찰하고 어떤 비정상이라도 나타나면 적절한 치료를 해야 한다. 필요시 이 약의 투여중단을 고려하여야 한다.

e. 알파1-아드레날린차단작용이 있는 다른 항정신병약과 같이 이 약은 기립성 저혈압(어지러움과 연관된), 빈맥 그리고 몇몇 환자에서는 실신을 유발할 수 있다. 이들은 특히 초기 용량 조절시에 발생한다.

f. 아나필락시스 반응은 시판 후 보고에 근거한다.

g. 적어도 한번 공복시 혈당이 126mg/dL 이상이거나 비공복시 혈당이 200mg/dL이상인 경우

3) 이 약 투여가 갑상선 호르몬 농도 특히 총 T4 농도 및 비결합형 T4 농도를 용량의존적으로 경미하게 감소시키는 것과 연관이 있었다. 총 T4 농도 및 비결합형 T4 농도 감소는 쿠에티아핀 투여 초기 2-4주내에 최대치였고 장기간 투여시 더 이상의 감소는 없었다. TSH 농도에 임상적으로 유의한 변화의 증거는 없었다. 거의 모든 경우에 투여기간과 상관없이, 쿠에티아핀 투여중지는 총 T4 농도 및 비결합형 T4 농도에 가역적 영향과 연관이 있다. 단지 고용량에서만 총 T3 농도 및 가역적 T3 농도가 매우 적게 감소하였다. TBG의 수준은 변화하지 않았으며 일반적으로 TSH의 반비례적 증가는 나타나지 않았다. 이는 이 약이 임상적으로 유의한 갑상선기능저하유발을 일으키지 않음을 암시하였다.

4) 이 약의 투여기간동안 고혈당 및 기존 당뇨의 악화가 매우 드물게 보고되었다.

5) 다른 항정신병약제와 같이 이 약은 주로 투여 초기에 체중증가와 관련이 있을 수 있다.

6) 다른 항정신병약제와 같이 이 약은 QTc 간격 연장을 야기할 수 있으나 임상시험에서는 QTc 간격의 지속적 증가와 연관이 없었다.

7) 위약대조 2상 및 3상 임상시험에서 위약과 같거나 낮은 비율로 발생한 이상반응은 다음과 같다. : 통증, 감염, 적대감, 우발적 손상, 저혈압, 구역, 구토, 격양, 불면증, 신경증, 장시간의 정좌불능, 고긴장, 진전, 우울, 착감각증, 인두염, 약시.

8) 경련이 나타날 수 있다. 이러한 증상이 나타날 경우 적절한 치료를 행해야 한다. 필요시 이 약의 투여중단을 고려하여야 한다.

9) 급성의 금단현상이 보고되었다.

10) 정신분열증 및 양극성 관련 조증의 위약 대조 시험에서 추체외로증상의 발생율은 위약과 다르지 않았다(정신분열증 : 쎄로켈 10.9%, 위약 11.3% ; 양극성 관련 조증 : 쎄로켈 15.7%, 위약 15.2%). 두 개의 단기간 양극성 관련 우울증 시험에서 추체외로증상의 발생율은 쎄로켈이 11.8%, 위약이 5.5%였다. 이러한 시험들에서 개별 이상반응(예를 들면, 정좌불능, 추체외로질환, 진전, 운동이상증, 근긴장이상, 불안정, 비자발성 근수축, 정신운동성 활동항진, 근육 경직)의 발생율은 일반적으로 낮았으며 어떤 치료군에서도 4%를 초과하지 않았다.

11) 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에서의 자살 성향의 증가

12) 마비성 일레우스 : 장관마비(식욕부진, 구역, 구토, 현저한 변비, 복부팽만 또는 이완 및 장 내용물 정체 등)의 증상을 초래하여 마비성 일레우스로 이행되는 경우가 있으므로 장관 마비가 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

13) 횡문근융해증 : 횡문근융해증이 나타나는 경우가 있으므로 근육통, 탈력감, CK(CPK)상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 등이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 할 것. 또한 횡문근융해증에 의한 급성 신부전 발증에 주의한다.

14) 이 약의 투여로 나타날 수 있는 기타 이상반응은 다음과 같다.

-	≥5%	5% > ≥0.1%	빈도불명
정신신경계	불면, 신경과민, 졸림	환각, 기억상실, 공격적반응, 편집성반응, 망상, 리비도 증가, 불안정 감정, 동요, 혼란, 비정상적 사고, 자살 시도, 성격 장애, 조증 반응, 도취, 무도형아테토시스, 편두통, 악몽, 우울반응, 떨림, 충동적 행동, 자동운동	정신분열성 반응, 운동실조증, 정신착란, 적대감
추체외로계	정좌불능, 진전, 구음장애	근육강직, 무력증, 운동완서, 걸음걸이 이상, 운동이상, 연하곤란, 근긴장이상, 안구운동이상	느린 움직임
혈액계		과립구감소증	빈혈, 혈소판감소증
심혈관계		동계, 저혈압, 서맥, 부정맥, ECG 이상	혈관 확장, 혈전색전증(폐색전증과 심부정맥혈전증 포함)
간	LDH 증가	ALP증가, 빌리루빈뇨증	
호흡기계 기타		가래배출 어려움	기침 증가
위장관계	식욕감퇴	식욕 증가, 구역, 구토, 복부팽창, 장폐색	고창, 위염, 위장관 질환, 토혈, 직장 질환
안과		동공반사손상	약시, 결막염
내분비계	고프로락틴혈증, T4 감소	월경 이상, 갑상선 질환	T3 감소
과민반응		발진	가려움
비뇨기계		배뇨곤란, 뇨실금, 뇨저류, BUN 증가, 발한증가, 체중 감소, 고칼륨혈증	시정 이상, 발기부전
기타	권태감, CK 증가	허약, 지각감퇴, 비만, 부종, 안면 홍조, 치통	안면부종, 목경직, 피부결절, 과용량, 골다공증, 치아 질환, 농양, 관절통, 관절증, 활액낭염, 근무력증, 연축, 약물반응, 우발적 손상, 귀 질환, 미각이상, 여드름

15) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,504명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 6.29%(203/3,230명)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 5.79%(187/3,230명)이다. 졸림이 3.37%(109/3,230명)으로 가장 많았고 그 다음은 변비가 0.59%(19/3,230명), 정좌불능 0.53%(17/3,230명), 현기증 0.46%(15/3,230명), 구역 0.25%(8/3,230명), 구갈 0.22%(7/3,230명)의 순으로 나타났다. 이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 피로, 시각이상이 각 1례씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 심혈관계 질환 : 이 약은 특히 초기용량투여시 용량조절시에 기립성 저혈압을 일으킬 수 있다. 이것은 젊은 환자보다 노인 환자에서 더욱 흔하다. 현기증이나 기립성 현기증과 같은 저혈압 증상이 나타나는 경우 용량 감량과 같은 적절한 조치를 취한다.

2) QTc 간격 : 임상시험에서 쿠에티아핀은 QTc 간격의 지속적인 증가와 연관이 없었다. 그러나 다른 항정신병약과 같이 QTc 간격을 증가시킨다고 알려진 약물과 함께 투여될 때, 특히 노인환자에서 주의를 기울여야 한다.

3) 체중증가 : 이 약의 투여로 체중이 증가할 수 있다. 비만에 유의하고, 비만 증상이 나타나면 음식조절이나 운동을 포함하는 적절한 처치를 행해야 한다.

4) 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.

5) 고프로락틴혈증 : 이 약을 이용한 임상시험에서 프로락틴의 증가가 나타나지 않았으나 랫트 시험에서 프로락틴이 증가하였고 랫트에서 유선 악성종의 증가와 관련 있었다. 조직 배양 시험에 의하면 사람 유방암의 약 1/3은 in vitro에서 프로락틴에 의존성이며, 프로락틴은 이전에 유방암이 발견된 환자에서 이러한 약물의 처방 고려시 중요한 요소이다. 비록 유즙분비과다, 무월경, 여성형 유방, 발기부전과 같은 장애가 프로락틴 증가 물질에서 보고되었지만 혈청 프로락틴 증가의 임상적 중요성은 대부분의 환자에서 알려져 있지 않다. 지금까지 수행된 임상시험이나 역학조사에서도 이러한 계열 약물의 만성 투여와 사람에서의 종양 발생 관계는 나타나지 않았다. ; 현재로서는 결론을 내기에 증거가 부족하다.

6) 체온 조절 : 이 약에서 보고되지는 않았으나 중요 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 병용투여, 탈수에 빠지기 쉬운 상태 등을 경험할 환자들에 이 약을 투여할 때 적절한 주의가 요구된다.

7) 연하곤란 : 식도 운동 장애 및 흡인이 항정신병 약물 사용과 관련이 있다. 흡인성 폐렴은 노인, 특히 진행성 알츠하이머 치매 환자의 이환율과 사망률의 흔한 원인이다. 흡인성 폐렴 위험이 있는 환자에서는 이 약과 다른 항정신병 약물을 신중하게 사용하여야 한다.

8) 자살

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

② 주요우울증을 가진 환자(성인, 소아)는 항우울제를 복용중이더라도 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 장기간 지속되어 왔다. 항우울제(SSRI 및 기타)의 위약 대조 단기간 임상시험의 통합분석은 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 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다.

④ 주요우울증, 강박장애 또는 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 청소년을 대상으로한 위약대조 임상시험의 통합 분석은 4,400명 이상 환자에서의 9개 항우울제에 관한 총 24건의 단기간 임상시험을 포함하였다. 주요우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조 임상시험 통합분석은 77,000명 이상 환자에서의 11개 항우울제에 관한 총 295건의 단기간(중앙값 : 2개월의 지속 기간) 임상시험을 포함하였다. 약물간에 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었으나, 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 성인에서의 자살성향 증가 경향이 있었다. 다른 적응증들간에 자살성향의 절대적 위험도에 있어서 차이가 있었으며, 주요우울증에서 가장 발생수가 높았다. 그러나, 위험도의 차이(항우울제 vs 위약)는 연령층 내에서, 그리고 적응증 간에 상대적으로 안정하였다. 이러한 위험도의 차이(치료받은 환자 1,000명 당 자살 성향 발생수)에 있어서 항우울제-위약간의 차이를 아래 표 1.에 나타내었다.

표 1.

연령대	치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이
	항우울제 관련 증가
<18	14예 많음
18-24	5예 많음
	항우울제 관련 감소
25-64	1예 적음
≥65	6예 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 장기간(즉, 여러달 이상) 사용에까지 확장될 수 있는 지에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나, 우울증을 가진 성인을 대상으로 한 위약대조의 지속적인 임상시험으로부터 항우울제의 사용이 우울증의 재발을 지연시킬 수 있다는 충분한 근거가 있다.

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

⑦ 항우울제 사용 환자에서 불안, 초조, 공황장애, 불면, 흥분, 적대감, 공격성, 충동성, 정좌불능, 경조증, 조증이 나타날 수 있는데, 이러한 증상과 연관성은 확실하지 않으나 자살 성향 발현의 전구증상일 수 있으므로 주의한다. 그리고 가족 및 보호자에게 이러한 증상이나 자살성향에 대해 매일 모니터링하여 증상 발현 시 즉시 의사에게 알리도록 교육한다.

⑧ 우울증상의 계속적인 악화, 자살성향의 발현 또는 자살성향의 전구증상일 가능성이 있는 증상(흥분이나 갑작스러운 증상, 원래의 환자에게 나타난 것이 아닌 증상)이 나타나면 이 약의 투여중단을 고려해야 한다.

⑨ 양극성 장애에 대한 환자선별 : 주요 우울증 삽화기간은 양극성 장애의 초기 발현증상일 수 있다. 대조 임상시험에서 증명되지 않았으나 양극성 장애를 가진 환자에서 우울증 삽화기간에 항우울제를 사용 시 조증 또는 조울증 삽화를 촉진할 가능성이 있다. 이런 변화를 나타내는 어떠한 증상들도 알려져 있지 않으나, 항우울제 투여 전 자살, 양극성 장애 또는 우울증의 가족력을 포함한 자세한 정신과적 병력에 대해 확인하여 양극성 장애의 가능성이 있는지 선별하여야 한다. 이 약은 성인의 양극성 장애와 관련된 우울증 치료 사용에 승인되어 있다.

9) 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 평가되거나 사용되지 않았다. 이런 진단을 받은 환자는 판매 전 임상 시험에서 제외되었다. 이 약으로 인한 기립성 저혈압의 위험 때문에 심장질환 환자에서는 주의하여야 한다.

10) 급성 금단현상 : 항정신병약을 갑자기 중단한 후에 구역, 구토, 불면을 포함하는 급성 금단현상이 매우 드물게 나타났다. 또한 정신병 증상의 재발이 나타날 수 있으며 응급의 비자발적 운동 질환(정좌불능, 이소증, 운동이상증)이 보고되었다. 따라서 이 약의 투여를 중단하는 경우 점진적으로 용량을 감량하여야 한다.

11) 백혈구감소증, 호중구감소증 및 무과립구증 : 임상시험 및/또는 시판 후 경험에 의하면 항정신병약물과 관련하여 일시적으로 백혈구감소증/호중구감소증 및 무과립구증의 사례가 보고된 바 있다. 백혈구감소증/호중구감소증의 위험인자로 임상적으로 유의한 기존의 백혈구수 감소 및 약물에 의한 백혈구감소증/호중구감소증 병력이 포함된다. 임상적으로 유의한 백혈구수 감소 또는 약물에 의한 백혈구감소증/호중구감소증 병력이 있는 환자의 경우 치료 초기 몇 달간 총혈구수를 모니터링하고 다른 의심되는 요인 없이 백혈구수가 임상적으로 유의하게 감소되는 징후가 처음 관찰되면 이 약의 투여 중지를 고려해야 한다. 임상적으로 유의한 호중구감소증 환자의 경우 열이나 감염 증상 또는 징후가 나타나는 지를 주의 깊게 모니터링 하고 해당 증상 또는 징후가 나타나면 즉시 치료한다. 중증의 호중구감소증 환자(절대호중구수 <1000/㎣)의 경우 이 약을 중지해야 하고 회복될 때까지 백혈구수를 모니터링한다.

6. 상호작용

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

2) 리튬의 약물동태는 쿠에티아핀과 병용투여시 변하지 않았다.

3) 쿠에티아핀은 안티피린 대사에 관련된 간효소체계를 유도하지 않았다. 그러나 카바마제핀(알려진 간효소 유도제)의 투여 전과 투여 동안의 쿠에티아핀의 약동학을 평가하기 위한 시험에서 카바마제핀과의 병용투여는 쿠에티아핀의 소실률을 유의성있게 증가시켰다. 이러한 소실률의 증가로 인해 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. 최대 일일 용량은 정신분열증의 치료에 대해서는 750mg이며 양극성 장애와 관련된 조증의 치료에 대해서는 800mg이다. 고용량으로의 치료는 환자 개개인에 대한 이익-위험 평가를 조심스럽게 고려하여 이루어져야 한다.

4) 이 약과 페니토인(마이크로솜 효소유도제)의 병용이 쿠에티아핀의 클리어런스를 증가시켰다. 이 약과 페니토인 혹은 기타 간효소유도제(바비트레이트, 리팜피신 등)를 병용하는 환자에서 정신병적 증상을 조절하기 위해 이 약 용량을 증가시킬 수 있다. 만약 페니토인이나 카바마제핀 혹은 기타 간효소유도제가 중지되고 유도작용이 없는 제제(예 : 발프로산나트륨)으로 대체한 경우에는 이 약의 용량을 감소할 수 있다.

5) 쿠에티아핀의 약물동태는 항정신병약제인 리스페리돈 혹은 할로페리돌의 병용투여에 크게 영향을 받지 않았다. 그러나 쿠에티아핀과 치오리다진의 병용투여는 쿠에티아핀의 클리어런스를 증가시켰다.

6) 쿠에티아핀의 약물동태는 항우울제인 이미프라민(CYP2D6 억제제로 알려져 있음) 혹은 플루오세틴(CYP3A4 및 CYP2D6억제제로 알려져 있음)의 병용투여에 크게 영향을 받지 않았다.

7) CYP3A4는 쿠에티아핀의 대사매개체인 Cytochrome P450의 주요효소이다. 쿠에티아핀의 약물동태는 P450효소억제제로 알려져 있는 시메티딘 혹은 플루오세틴(CYP3A4 및 CYP2D6의 억제제) 혹은 항우울제인 이미프라민(CYP2D6의 억제제)의 병용투여에 크게 영향을 받지 않았다. 그러나 강력한 CYP3A4억제제(예 : azole계 항진균제 혹은 마크로라이드계 항생제)와 병용투여시 주의를 요한다.

8) 로라제팜(2mg 단회투여)을 쿠에티아핀(250mg 1일 3회 투여)과 병용투여시 로라제팜의 평균 소실률이 20% 감소하였다.

9) 발프로산 세미나트륨(divalproex sodium으로도 알려져 있음)의 형태로 발프로산과 이 약을 병용 투여하였을 때, 두 약물의 약동학은 임상적으로 유의하게 변화되지 않았다. 발프로산 세미나트륨은 발프로산나트륨과 발프로산 1 : 1의 몰 관계로 구성된 안정한 배위 화합물이다.

7. 임신부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신 중 인간에게 있어서 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 그러므로 이 약은 임신중에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여해야 한다.

2) 쿠에티아핀이 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 않았으므로 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직하다(경고항 참조).

9. 고령자에 대한 투여

1) 고령 환자의 쿠에티아핀의 경구 소실율은 비 고령자보다 30~50% 더 낮았으며 AUC가 1.5배 더 높았고 상대적으로 높은 혈장 농도를 유지하였다. 외국 임상 시험에 의하면, 비 고령자에 비해 기립성 저혈압이 증가하는 경향을 보였다.

2) 이 약을 고령 환자에게 투여시 저용량으로 시작하여야 하며, 환자의 상태를 주의깊게 모니터링하면서 점진적으로 증량하여야 한다.

10. 과량투여

1) 임상시험에서 이 약을 과량투여한 경험은 제한된다. 20g까지로 추정되는 용량을 투여했을 때 치명적이지 않았으며 환자는 후유증 없이 회복되었다. 시판 후 조사에서 쿠에티아핀 단독의 과량투여로 사망이나 혼수가 매우 드물게 나타났다. 일반적으로 보고된 증상 및 징후는 약물의 알려진 약리효과의 과장으로부터의 결과, 즉 졸음, 진정, 빈맥 및 저혈압이다.

2) 쿠에티아핀의 특별한 해독제는 없다. 심각한 중독의 경우 다수의 약물이 포함되었을 경우를 고려해야 하며 환자의 기도를 유지하고 적절한 산소공급 및 호흡유지, 심혈관계 관찰을 포함한 집중적인 관리가 권장된다. 환자가 회복될 때까지 면밀한 의학적 관찰 및 간호감독을 계속해야 한다.

11. 운전 및 기계작동에 미치는 영향

이 약은 주로 중추신경계에 작용하여 졸음, 주의력 감소, 각성, 반사운동 등을 유발할 수 있으므로 환자는 오토바이를 포함하여 운전이나 위험한 기계작동에 관해 주의를 하여야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

【저장방법】 기밀용기, 30℃이하 보관

【사용기한】 제조일로부터 36개월

【포장단위】 쿠에티아핀정25mg : 30, 100정
쿠에티아핀정100mg : 30, 100정
쿠에티아핀정200mg : 30, 100정
쿠에티아핀정300mg : 30, 100정

※사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입하셨을 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 명문제약 홈페이지나 소비자 상담전화로 확인하실 수 있습니다.

☎ 소비자 상담전화 : 080-022-5805 (무료전화서비스)

〈설명서작성년월 : 10. 10〉
〈설명서개정년월 : 10. 10〉
(M01)

제조의뢰 · 판매자
명문제약주식회사
경기도 화성시 향남읍 상신리 901-1
www.mmpharm.co.kr

제조자
한림제약주식회사
공장 : 경기도 용인시 처인구 유방동 1007
http://www.hanlim.com