

CN62-761B-0309

세로켈정 25밀리그램, 100밀리그램, 200밀리그램, 300밀리그램

전문 의약품

(쿠에티아핀푸마르산염)

【성분·함량】

세로켈정 25mg 1정(102.50mg) 중
 유효성분: 쿠에티아핀푸마르산염(염기)(쿠에티아핀으로서 25mg) - 28.78mg
 첨가제: 유당수화물(동물유래성분, 기원동물: 소, 사슴부위·우유), 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 인산수소칼슘수화물, 적색산화철, 전분글리콜산나트륨, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜400, 황색산화철, 히프록셀로스

세로켈정 100mg 1정(256.25mg) 중
 유효성분: 쿠에티아핀푸마르산염(염기)(쿠에티아핀으로서 100mg) - 115.13mg
 첨가제: 유당수화물(동물유래성분, 기원동물: 소, 사슴부위·우유), 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 인산수소칼슘수화물, 적색산화철, 전분글리콜산나트륨, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜400, 황색산화철, 히프록셀로스

세로켈정 200mg 1정(512.50mg) 중
 유효성분: 쿠에티아핀푸마르산염(염기)(쿠에티아핀으로서 200mg) - 230.26mg
 첨가제: 유당수화물(동물유래성분, 기원동물: 소, 사슴부위·우유), 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 인산수소칼슘수화물, 적색산화철, 전분글리콜산나트륨, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜400, 히프록셀로스

세로켈정 300mg 1정(768.75mg) 중
 유효성분: 쿠에티아핀푸마르산염(염기)(쿠에티아핀으로서 300mg) - 345.39mg
 첨가제: 유당수화물(동물유래성분, 기원동물: 소, 사슴부위·우유), 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 인산수소칼슘수화물, 적색산화철, 전분글리콜산나트륨, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜400, 히프록셀로스

【사용법】

세로켈정 25mg: 분홍색의 원형필름코팅정
 세로켈정 100mg: 노란색의 원형필름코팅정
 세로켈정 200mg: 흰색의 원형필름코팅정
 세로켈정 300mg: 흰색의 캡셀모양의 필름코팅정

【효능·효과】

- 1. 정신분열병
- 2. 양극성장애
 - 양극성장애 1형과 관련된 조증상화의 급성 치료
 - 양극성장애의 우울상화의 급성 치료
 - 쿠에티아핀 투여로 조증, 혼재 또는 우울상화에 반응을 보인 환자들에 있어서, 양극성장애의 재발방지

【용법·용량】

1. 정신분열병

- 성인: 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 개인의 임상결과 및 약물 내약성에 따라 용량이 150-750mg/일 내에서 조절될 수 있다.
 - 성인 정신분열병 환자에서 유지요법은 평가되지 않았다. 유지요법의 필요성을 결정하기 위해 환자는 정기적으로 재평가 받아야 한다.

2. 양극성장애

(1) 양극성장애 1형과 관련된 조증상화의 급성 치료:
 - 성인: 이 약은 식사와 관계없이 1일 2회 복용한다. 단독요법으로서 또는 기분안정제(리튬이나 발프로산)와 보조요법으로서 처음 4일간의 1일 총 용량은 1일째 100mg, 2일째 200mg, 3일째 300mg, 4일째 400mg이다. 6일째까지 1일 총 용량 800mg까지 증가 가능하며 1일 200mg 이하로 증가되어야 한다. 환한 개인의 임상결과 및 약물 내약성에 따라 용량이 200-800mg/일 내에서 조절될 수 있으며 1일 상용유효용량은 400-800mg이다.

(2) 양극성장애와 관련된 우울증의 치료:
 - 성인: 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 취침 전 복용한다. 처음 4일간의 1일 총 용량은 1일째 50mg, 2일째 100mg, 3일째 200mg, 4일째에 300mg에 도달하도록 한다. 이 약의 치료적 확증 임상시험에서는 1일째 50mg, 2일째 100mg, 3일째 200mg, 4일째 300mg, 5일째 400mg, 8일째 600mg까지 투여하였다. 1일 권장용량은 300mg 이다. 항우울 효과를 300mg 과 600mg 모두에서 나타났으나, 600mg에서 추가적인 증가는 없었다. 300mg 이상의 증가는 양극성 장애 치료 경험이 있는 의사로부터 시작되어야 한다. 약에 대한 내약성이 있는 환자에게는 임상시험으로부터 최소 200mg까지 감량 가능으로 알려졌다.

(3) 양극성장애의 재발방지

- 성인: 양극성장애와 관련된 조증, 혼재상화, 우울상화 재발방지를 위하여, 양극성장애의 급성 치료에 쿠에티아핀에 반응하였던 환자들은 동일용량으로 유지되어야 한다. 임상 반응 및 각 환자의 내약성에 따라 1일 2회 투여 용량으로서 300 - 800mg/일의 범위로 조절 가능하다. 유지요법으로서 최소한의 유효 용량이 사용되는 것이 중요하다.

3. 고령자

- 다른 항정신병약과 같이 이 약은 고령자에게 특히 초기 투여 시에 주의해서 투여해야 한다. 고령 환자는 이 약 25mg/일로 투여를 시작하여 1일 25-50mg 씩 점차적으로 증량하며 고령자에서의 유효용량은 젊은 환자보다는 저용량일 수 있다.

4. 소아 및 청소년

- 이 약의 안전성 및 유효성은 소아 및 청소년에서 확립되어 있지 않다.

5. 신장애 및 간장애 환자

- 쿠에티아핀의 경우 투여 후 클리어런스는 신장애 및 간장애 환자에서 약 25% 감소된다. 쿠에티아핀은 간에서 주로 대사되므로 간기능 장애가 알려진 환자에서는 주의 투여해야 한다. 신장애 및 간장애 환자는 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 항우울제 투여에 비해 자살 충동과 행동(자살 성향)의 위험을 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 자해성, 공격성, 분노 등 다른 비정상적인 행동의 징후가 있는지 주의 깊게 관찰되어야 한다. 환자의 가족이나 보호자 또한 환자를 주의 깊게 관찰하고 필요한 경우 의사와 연락할 수 있도록 한다. 이 약은 소아 및 청소년에서의 사용은 승인되지 않았다. 또한 치료받고 있던 질환의 자체적 위험 요인일 때, 또는 쿠에티아핀 치료를 갑작스럽게 중단할 경우 자살 관련 사건들에 대한 잠재적 위험성을 고려해야 한다.

2) 고혈당 및 당뇨병

이 약을 포함하는 비정형 항정신병 약제를 투여 받는 일부 환자에서 사망과 관련된 케톤산증이나 고삼투성 혼수 또는 사망과 관련된 고혈당이 보고되었다. 정신분열병 환자에서 당뇨병 위험 증가의 가능성이 있고 일반 인구 군에서 당뇨병 증가하고 있다고 비정형 항정신병 약제와 비정상적인 혈당과의 관계를 평가하는 연구가 부족하다. 아직까지 이 약이 고혈당 또는 당뇨병을 일으키는 직접적인 연관관계가 분명하게 입증된 것은 아니지만, 외국에서의 여러 연구결과를 보면 초사 결과 이 약 투여 후에 혈당이 상승하여 당뇨병 케톤산증이나 당뇨병 혼수 등을 포함한 고혈당 관련 이상반응의 위험성이 증가될 수 있음이 확인되었다. 비정형 항정신병 약제 투여 환자에서 고혈당 관련 이상반응의 위험을 정확하게 추정할 수 있는 것은 없다. 특히 고혈당이나 비만 등의 당뇨병 위험 요인이 있는 환자에서는 혈당이 증가하여 대사 장애가 급속히 악화될 수 있다. 따라서 최소한 당뇨병 진단 환자나 당뇨병력이 있는 환자는 이 약 투여 시작 시 혈당 조절 약제에 대하여 주기적으로 모니터링 하여야 하며, 당뇨병 가족력 또는 고혈당, 비만 등 당뇨병에 대한 위험인자가 있는 환자는 이 약 투여 시작 전과 투여 중 주기적으로 혈당을 측정하도록 한다.

또한 당뇨병 환자나 당뇨병의 위험인자가 없는 환자라도 이 약을 투여하는 동안 모든 환자에서 갑증, 과도한 땀, 심취, 다뇨, 빈뇨, 다식, 허약 등을 포함한 고혈당 증상을 주의 깊게 모니터링 하는 등 혈당 수준을 관찰한다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 이러한 고혈당 증상을 환자와 그 가족에게 충분히 설명하여야 한다. 환자와 그 가족은 갑증, 과도한 땀, 심취, 다뇨, 빈뇨와 같은 비정상적 상태에 대해 주시하고 이러한 증상이 나타나면 의사와 상담하도록 지시받아야 한다. 비정형 항정신병 약제로 치료하는 동안 고혈당이 발생하는 환자나 혈당 시 혈당 검사를 하도록 한다. 일부 경우에는, 비정형 항정신병 약제 투여 시 고혈당이 발생할 수 있다. 그러나, 일부 투여자들은 임상되는 약물의 투여 중단에도 불구하고 당뇨병 치료를 지속해야 했다.

3) 신경이원적악성증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome):

신경이원적악성증후군(NMS)이 이 약을 포함한 항정신병약 투여와 연관이 있었다. 드물게 신경이원적 악성증후군(NMS)이 이 약에서 보고되었다. 임상증상으로는 이상 고열, 정신상태 변화, 근육경직, 자율신경불안정(불규칙적인 맥박/혈압, 빈맥, 발한, 심장 부정맥)이 있으며 부가적으로 크레아티닌포스포키나제 증가, 미오글로빈뇨증(혈중농도해), 급성신부전도 나타날 수 있다. 그러한 경우 이 약 투여를 중지하고 적절한 임상처리를 해야 한다. 환자가 신경이원적악성증후군에서 회복되면, 비정형 항정신병 약물의 치료(필요하면 약물 치료의 재도입을)는 환자의 주의 깊게 고려하여야 한다. 신경이원적악성증후군의 재발이 보고되었으므로 환자는 주의하여 모니터링 하여야 한다.

4) 추체외로증상 및 지연성동이상증(Tardive Dyskinesia):

다른 항정신병약과 같이 이 약을 장기간 투여한 후 지연성동이상증 발병 위험이 있다. 만약 지연성동이상증의 징후 및 증상이 나타나면 이 약 용량을 줄이거나 투여를 중지하는 것이 고려되어야 한다. 지연성동이상증은 약물 중단 후에 악화되거나 발생될 수도 있다. 지연성동이상증의 발생률은 고령자, 특히 여성 고령자에서 높으며, 항정신병 약제 사용 기간이 길수록, 치료 시작 시에 어느 한약을 투여했는지, 항정신병 약이 나타남 시 예측할 수 있는 발생률에 의존하는 것은 불확실하다. 지연성동이상증이 나타날 위험과 비가역적으로 될 가능성은 치료기간이 길어질수록 투여한 총추적량이 늘어남에 따라 증가하는 것으로 추측된다. 그러나, 흔하지는 않지만 저용량에서 상대적으로 짧게 치료받더라도 이러한 이상반응이 나타날 수 있다. 단기간의 위약 대조군 양극성 우울증 임상에서 추체외로 증상의 발생 빈도는 위약군보다 이 약 투여군에서 더 높았다.

5) 치매 노인 환자:

이 약은 치매 관련 정신병 환자의 치료에 사용하도록 허가되지 않았다. 비정형 항정신병 약제를 치매 환자에게 투여할 경우, 치매 위험이 증가할 수 있다. 치매 환자에게서 위약보다 사망 발생률이 증가하였다. 이 약을 가지고 한 2개의 10주 위약 대조 연구에 의하면, 동일 환자군(710명, 평균 연령 83세, 평균 범위 56-99세)에서 본제 투여 환자의 사망률은 5.5%였고 위약군의 사망률은 3.2%였다. 이러한 임상시험들의 환자들은 해당 연구군에서 예상되는 것과 동일한 다양한 원인으로 사망하였다. 이러한 사망률에서는, 치매 노인 환자에 대해 이 약의 치료와 사망률의 인과 관계가 확립되지 않았다. 외국에서의 관찰조사에서 정형 항정신병약도 비정형 항정신병약과 마찬가지로 사망률 상승에 기여한다는 보고가 있다.

6) 중증 호흡곤란증 및 무리프구증: 이 약 투여 임상시험에서 위약 대조군 무리프구증 임상시험에서 중증 호흡곤란($<0.5 \times 10^9/L$)이 관찰되지 않고 보고되었다. 사망률 경험에서 비명적인 무리프구증 사례(사망률 포함)가 일부 보고되었다. 중증 호흡곤란증의 대부분은 투여 시작 2개월 안에 발생하였다. 용량 관계는 명백하지 않았다. 중증 호흡곤란증에 대한 가능한 위험 인자로는 낮은 백혈구 수치와 기온저하와 약물 유도성의 호흡곤란 증 증 병력을 들 수 있다. 그러나 위험 인자가 없던 일부 환자에서도 발생하였다. 호흡곤란 수가 $1.0 \times 10^9/L$ 미만인 환자에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이러한 환자들은 감염 증상 및 징후를 관찰하고 호흡곤란 수가 $1.5 \times 10^9/L$ 를 초과할 때까지 호흡곤란 수를 추적한다.

감염이나 발열을 보이는 환자는 특히 명백한 선형 감염이 없는 상태에서 감염 증상을 고려하여야 하고 임상적으로 적절하게 관리하여야 한다. 7) 비혈관 질환 이상반응 위험 증가: 치매 비정형 항정신병 약물을 복용하고 있는 치매환자에 대한 부작용, 위약대조 임상 시험 결과와 비혈관 질환 발생 위험이 세 배 가량 증가하는 것으로 나타났다. 위험률이 높아지는 이유는 알려지지 않았다. 다른 항정신병 약물을 사용하거나 다른 환자군에 사용될 경우에도 이런 현상이 나타날 가능성에 배제할 수 없다. 따라서 이 약을 뇌졸중 위험요소를 가진 환자에게 사용할 때 각별한 주의를 기울여야 한다.

8) 성역할전환 위험: 항정신병 약물 사용 시 이상반응으로 전맥혈전증이 보고된 바와 같이, 성역할전환을 투여 받은 환자들에서 전맥혈전증에 대한 추가적인 위험요소가 자주 나타남에 따라 이 약을 사용하기 전과 사용하는 중에 전맥혈전증을 유발할 수 있어 모든 위험요소를 확인해야 하며 예방 조치를 취해야 한다. 9) 동반 질환: 이 약은 심혈관계 질환, 뇌혈관 질환, 다른 저혈압 요인이 있는 환자에서 주의하여 사용되어야 한다. 쿠에티아핀은 특히 초기 증량 기간 동안 신경성 저혈압을 야기할 수 있다.

10) 중증피부무해반응(Severe Cutaneous Adverse reaction, SCAR): 쿠에티아핀의 피부 경형성 반응(TEN), 스티븐스 증후군(SJS), 독성표피괴사증(TESS), 호신수 증 및 전신성홍반 증후군(SJS/TSS)을 포함한 중증의 SCAR 증후군에 대한 위험이 있다. 중증피부무해반응은 일반적으로 다음 증상의 조합으로 나타남: 광범위한 피부 발진 또는 발진성 피부부 발열, 림프관염, 피부 부수기 증, 중증 피부부수기 발하는 경우 이 약의 복용을 중단하는 것이 권장된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 혼수상태의 환자(이 약이 혼수를 악화시킬 수 있다.)
- 3) 바르비투산염 등의 중추신경억제제의 강한 영향 아래 있는 환자(중추신경억제작용이 증강될 수 있다.)
- 4) 에피네프린을 투여 중인 환자
- 5) 당뇨병 환자 또는 당뇨병 병력이 있는 환자
- 6) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency), 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간장애 환자(이 약은 간에서 주로 대사되므로 소실률 감소에 따라 혈중 농도가 증가할 수 있다). 저용량으로 시작하여야 하며, 환자의 상태를 모니터링하면서 점차적으로 증량한다.)
- 2) 심혈관계 질환, 뇌혈관계 질환 혹은 저혈압이거나 저혈압의 위험이 있다고 알려진 환자(최초 투여동안 일교상 저혈압이 나타날 수 있다.)
- 3) 간질이나 유사 간질 병력을 포함하는 경련성 질환 환자
- 4) 고령자
- 5) 자살 시도 또는 자살 관념화 환자
- 6) 당뇨병 가족력, 고혈당 혹은 비만 등의 당뇨병의 위험인자가 있는 환자
- 7) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

4. 이상반응

1) 가장 흔하게 보고된 이상반응은 졸림, 어지러움, 구강건조, 급단증상, 중성지방의 수치 증가, 총 콜레스테롤의 증가(LDL 콜레스테롤의 유세한 증가), HDL 콜레스테롤의 감소, 체중증가, 헤모글로빈의 감소, 추체외로 증상이다.

2) 다른 항정신병약과 마찬가지로 체중증가, 심신, 신경이원적악성증후군, 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. 이상반응 발생빈도는 매우 자주(10%≥), 자주(≥1%~<10%), 때때로(≥0.1%~<1%), 드물게(≥0.01%~<0.1%), 매우 드물게(<0.01%), 빈도불명으로 구분하였다.

기관계	빈도	이상반응
신경계	매우 자주	어지러움 ^{a, q} , 졸림 ^{b, q} , 두통, 추체외로증상 ^{a, p}
	자주	구강건조
	때때로	발작 ^a , 하지불안증후군(RLS), 지연성동이상증 ^a , 실신 ^{a, q}
정신계	자주	안면
	드물게	몽유병과 관련된 증상
소화기계	매우 자주	구강건조
	자주	변비 ^a , 소화불량, 구토 ^v
	때때로	심장근장 ^a
호흡기계	드물게	장폐쇄/장폐색(intestinal obstruction/ileus) ^a
	자주	호흡곤란 ^a
심혈관계	때때로	비명
	자주	빈맥 ^a , 심계항진 ^a
혈관계	때때로	사맥 ^a
	자주	기립성저혈압 ^{a, q} , 고혈압
혈액 및 림프계	자주	백혈구감소증 ^a
	때때로	과민반응
면역계	매우 자주	아나필락시스 반응 ^v
	드물게	자주
눈	자주	시야 흐림
	자주	등의 통증, 근육통
근골격 및 결합조직계	드물게	지속발기증(염증강직증), 유두근비증
생식기계	드물게	자주
대사 및 영양	자주	식욕 증진
전신 및 투여부위	매우 자주	급단증상 ^a
	자주	경미한 무력증, 말초부종, 홍통, 과민성, 발열 ^a
	드물게	신경이원적악성증후군 ^a , 체온증가 ^a
빈도 불명	신상아 급단증상 ^a	
	혈청 트리글리세리드 증가 ^a , 총콜레스테롤 증가 ^a (주로 LDL 콜레스테롤), HDL 콜레스테롤 감소 ^a , 체중 증가 ^a , 헤모글로빈 감소 ^a	
	혈청 간효소(ALT) 증가 ^a , γ-GT 증가 ^a , 호중구수 감소 ^a , 호산구수 증가 ^a , 고혈당 수준으로의 혈당 증가 ^a , 혈청 프로틴 증가 ^a , 총 T4 감소 ^a , 비결합형 T4 감소 ^a , 총 T3 감소 ^a , TSH 증가 ^a	
임상 수치	자주	AST 증가 ^a , 혈소판 감소 ^a , 비결합형 T3 감소 ^a
	때때로	혈중 크레아틴 인산 효소 증가 ^a , 무리프구증 ^a
	드물게	간염(혈당과 함께 혹은 동반 없이)
간 담도 장애	매우 드물게	간부전
	때때로	요저류
피부/피하조직 장애	빈도 불명	호산구증 및 전신성홍반을 동반한 약물반응(DRESS)

1. '경고' 및/또는 '5. 일반적 주의'의 함칭
- 초기 투여 2 주간 졸림 증상이 있을 수 있으나 투약을 지속함에 따라 완화된다.
- 기저치로부터 7% 이상의 체중증가 자료에 근거함. 성인 투여 시 초기에 주로 증가된다.
- 무중증의 혈청 트라스아미나제(AST, ALT) 혹은 γ-GT의 상승(≥ 정상 수치의3 배 ULN)이 이 약 투여 몇몇 환자에서 관찰되었으며 이러한 상승은 이 약을 계속 투여할 경우 일반적으로 가역적이다.
- α, 아드레날린 차단작용이 있는 다른 항정신병약과 같이 이 약은 기립 저혈압(어지러움과 현훈), 빈맥 그리고 몇몇 환자에서는 심신을 유발할 수 있다. 이들은 특히 초기 용량 증량 시에 발생한다.
- 아나필락시스 반응은 시간 후 보고에 근거함.
- 호중구 기저값이 $1.5 \times 10^9/L$ 이상인 환자 증상의 단기 위약 대조 단독요법 임상시험에서, 적어도 한 번 $1.5 \times 10^9/L$ 미만으로 감소한 경우는 이 약 투여 환자에서 1.9%, 위약 투여 환자에서 1.5%였다. 호중구 수가 $0.5 \times 10^9/L$ 이상이면서 $1.0 \times 10^9/L$ 미만인 환자는 이 약 투여군에서 0.2%, 위약군에서 0.2%였다. 치료 불응성으로 호중구가 $1.0 \times 10^9/L$ 미만으로 된 환자에게 투여를 중단하도록 하는 프로토콜 개정 이전에 수행된 임상시험에서, 호중구 수가 적어도 한 번 $0.5 \times 10^9/L$ 미만으로 감소된 환자는 이 약 투여군에서 0.21%, 위약군에서 0%였다.
- 적어도 한번 공복 시 혈당이 126mg/dL 이상이거나 비공복 시 혈당이 200mg/dL 이상인 경우
 - 양극성 우울증의 임상시험에서 위약 대비 쿠에티아핀에서 연관관과의 증가는 위약 조절 단독요법 임상시험에서 투약을 갑자기 중단 시 투여 중지 후의 증상의 발병률은 쿠에티아핀에서 12.1%, 위약에서 6.7%였다. 개인의 이상반응 증상(발열, 오심, 두통, 설사, 구토, 어지러움, 과민성)은 각 투여군에서 5.3%를 초과하지 않았고 투여 중단 1주 후에 완전히 해결되었다.
 - 적어도 한번 트리글리세리드 200mg/dL(18세 이상의 환자) 이상 혹은 트리글리세리드 150mg/dL(18세 미만의 환자)인 경우
 - 적어도 한번 콜레스테롤 240mg/dL(18세 이상의 환자) 이상 혹은 콜레스테롤 200mg/dL(18세 미만의 환자)인 경우
 - 임상시험의 혈중 크레아틴 인산효소에 대한 이상반응에 근거하였을 때 혈중 크레아틴 인산효소 증가는 항정신병약 임상시험군과 비교하여 5.3%였다.
 - 적어도 한번 혈소판 $<100 \times 10^9/L$ 인 경우
 - 18세 이상의 환자에서 프로틴 수치 감소(남성에게서 $20 \mu g/L$ 초하, 여성에게서 $30 \mu g/L$ 초과)인 경우
 - 경고사항의 추체외로증상 참고
 - 납어점을 유발할 수 있음.
 - HDL 수치가 남성에게서 40 mg/dL 미만, 여성에게서 40 mg/dL 미만인 경우
 - 공격력/비행장기 등을 포함한 모든 임상시험에서 헤모글로빈 수치 적어도 한번 감소는 13 g/dL 이하, 여성은 12 g/dL 이하로 감소한 경우는 쿠에티아핀 투여도 한번 헤모글로빈 수치가 남성 13 g/dL 이하, 여성 12 g/dL 이하로 감소한 경우는 위약 투여군 환자의 6.2% 및 쿠에티아핀 투여군 환자의 8.3%이었음
 - 이러한 보고는 종종 빈맥, 헝기증, 기립성 저혈압 및/또는 기저 심장/호흡기 질환의 상황에서 이루어졌다.
 - 베이스라린 이후 어느 시점인 정상 베이스라린에서 잠재적으로 임상적으로 중요한 수치로의 변화에 근거, T4, T3, 전체 T3, 전체 T3 변화는 $<0.8 \text{ LLN}(pmol/L)$ 으로 규정되고 TSH변화는 $>5mIU/L$ 로 규정된다.
 - 전체 성인에서 발생한 구토 비율은 3.78%이며, 고령환자에서의 구토 비율은 6.4%이다. 고령환자(연령 ≥ 65 세)에서 구토 비율이 증가하였다.
 - 베이스라린 이후 어느 시점인 정상 베이스라린에서 잠재적으로 임상적으로 중요한 수치로의 변화에 근거, 호산구 변화는 어느 시점인 $>1 \times 10^9/cells/L$ 로 규정된다.
 - 베이스라린 이후 어느 시점인 정상 베이스라린에서 잠재적으로 임상적으로 중요한 수치로의 변화에 근거, 백혈구의 변화는 어느 시점인 $<3 \times 10^9/cells/L$ 로 규정된다.
 - 치료를 시작한 시점 또는 가까운 시점에 발생한 것으로 저혈압 및/또는 실신과 관련이 있을 수 있다. 사맥 및 관련 사건의 이상반응 보고되어 근거한 빈도.
 - 감염을 동반한 중증 호중구 감소증($<0.5 \times 10^9/L$)을 보인 환자의 빈도에 근거함.
 - 임부 및 수유부에 대한 투여 함 참조.

3) 이 약 투여가 감작성 호르몬 또는 특히 총 T4 농도 및 비결합형 T4 농도를 용량 의존적으로 경미하게 감소시키는 것과 연관이 있었다. 단기 위약-대조 임상시험에서, 감작성 호르몬 수준의 잠재적으로 임상적으로 유의할 만한 변화는 다음과 같았다: 총 T4: 쿠에티아핀의 경우 3.4% 대 위약의 경우 0.6%; 비결합형 T4: 쿠에티아핀의 경우 0.7% 대 위약의 경우 0.1%; 총 T3: 쿠에티아핀의 경우 0.54% 대 위약의 경우 0.0% 그리고 비결합형 T3: 쿠에티아핀의 경우 0.2% 대 위약의 경우 0.0%. TSH의 변화는 쿠에티아핀의 경우 3.2% 대 위약의 경우 2.7%였다. 단기 위약-대조 단일요법 시험에서, T3 및 TSH의 잠재적으로 임상적으로 유의할 만한 변화는 쿠에티아핀과 위약 양자에 대해 0.0%였고, T4 및 TSH 변화는 쿠에티아핀의 경우 0.1% 대 위약의 경우 0.0%였다. 감작성 호르몬수준의 이러한 변화는 대체로 임상적으로 증상을 보이는 감작성 저하증과 관련이 없다. 총 및 비결합형 T4 감소는 쿠에티아핀 치료의 첫 6주 이내에 최대였고, 장기 치료 기간 동안 더 이상의 감소를 보이지 않았다.

4) 이 약의 투여기간동안 고혈당 및 기저 당뇨병의 악화가 보고되었다.

5) 위약대조 2상 및 3상 임상시험에서 위약과 같거나 낮은 비율로 발생한 이상반응은 다음과 같다: 통증, 감염, 적대감, 유발적 손상, 저혈압, 구토, 구역, 불면증, 신경통, 장시간의 정좌불능, 고인성, 진전, 우울, 척감각증, 신우염, 막사.

6) 경련이 나타날 수 있다. 이러한 증상이 나타나면 경우 적절한 치료를 행해야 한다. 밀오시 이 약의 투여중단을 고려하여야 한다.

7) 추체외로증상: 정신분열병과 양극성 조증에 대한 단기간의 위약대조 임상시험에서 추체외로증상의 총 발생률은 위약과 유사하였다(정신분열병에 대한 임상시험: 쿠에티아핀에서 7.8%, 위약에서 8.0%; 양극성 조증에 대한 임상시험: 쿠에티아핀에서 11.2%, 위약에서 11.4%). 추체외로증상에 대한 단기간의 위약대조 임상시험에서 위약에서 9.8%였으며, 개개 이상반응(예: 경좌불능, 추체외로질환, 전신 운동이상증, 근육경직, 불면증, 구공 경직, 정신운동과다활동, 불규칙한 근수축)의 발생률은 일반적으로 낮았으며 모든 치료군에서 4%를 초과하지 않았다.

8) 소아 청소년 및 젊은 성인(18-24세)에서의 자살 성향의 증가

9) 마비성 장폐색: 장관마비(식욕부진, 구역, 구역, 통증)를 초래하며 마비성 장폐색으로 이어지는 경우가 있으므로 장관 마비가 나타날 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

AstraZeneca

Schawh Job No.: 104493170/402086653 0120

Date: 23-10-2020

Ops Component Code: CN62-761B

Drawing Ref: ISOP-P-75002A

Packing Code 1: 0309

Packing Code 2: N/A

Description: Serquel Leaflet combined KR

Printable Colours:

Black

Non-Print:

Technical Info

Profile

TEXT AREA

Bar prints 100mm @ 100%

Dimensions 170.0 x 800.0 mm

Body text size 8.0 pt

Small text size 6.0 pt

SGK is a Matthews International Corporation

10) 혈관근육해중: 혈관근육해중이 나타나는 경우가 있으므로 근육통, 탈력감, CK(CPK) 상승, 혈중 염분 및 노중 미오글로빈 상승 등이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 할 것. 또한 혈관근육해중에 의한 급성 신부전 발증을 주의한다.

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

	≥5%	≥0.1%, <5%	비도불면
정신신경계	불면, 불안, 신경과민, 졸림, 두통, 어지러움	경각, 건망, 공격적 행동, 혼미, 식욕부진, 불안정, 성욕상실, 심신차단, 약	정신분열상, 정신운동성, 실신, 심신차단, 약
추체외로계	정좌불능, 전진, 구름 장애	근육 강직, 타액 분비, 운동완서, 걸음걸이 이상, 운동 이상, 삼킴근관, 근긴장 이상, 안구운동 이상	느린 움직임
혈액계		과립구감소	홍사구증, 가중, 빈혈, 혈관 판막 소음
심혈관계		기립저혈압, 신계 항진, 저혈압, 고혈압, 서맥, 부정맥, 실신, ECG 이상	혈관 확장, 심정맥(폐색전증)과 심부정맥(정맥혈전증 포함)
간	AST 상승, ALT 상승, LDH 증가	ALP 상승, γ-GTP 상승, 빌리루빈 혈중	홍사구증, 가중, 빈혈, 혈관 판막 소음
호흡기계		가래 배출 어려움, 비염	기침 증가
소화기계	변비, 식욕 부진	식욕 증가, 구역, 구토, 복부통증, 장 폐색, 설사, 소화 불량	복부팽만감, 위염, 위장관 질환, 토혈, 직장 질환
안과		동공 반사 손상	약시, 결막염
내분비계	과프로락틴혈증, T4 감소	월경 이상, 갑상선 질환, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증	T3 감소
과민반응		발진	가려움
비뇨기계		배뇨장애, 요실금, 요지루, BUN 증가	사정 이상, 발기부전
기타	관태감, CK 증가	발한 증가, 체중 감소, 고칼륨혈증, 허파마비, 지각감퇴, 비만, 부종, 안면 홍조, 치통	안면 부종, 비, 경직, 피부결절, 피부염, 발진, 발진, 치아 질환, 통풍, 관절통, 관액염, 근육통, 연축, 약화반응, 유발적 손상, 귀 질환, 미각 이상, 여드름

12) 혈전색전증: 항정신병약에서 패혈전증, 전맥혈전증 등의 혈전색전증이 보고되었으므로 관찰을 충분히 하고 증상, 가슴통증, 사지의 통증, 부종 등이 인정되는 경우 투약을 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

13) 국내 시판 후 추가결과: 국내에서 재시약을 위하여 6년 동안 3,504명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 이상반응의 발현종류율은 인과관계와 상관없이 6.28%(203/3,230명)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 5.79%(187/3,230명)이다. 총합이 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), 기침 0.22%(7/3,230명)의 순으로 나타났다. 이 중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 피로, 시각이상(각 1례씩)이 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 1) 심혈관계 질환: 이 약은 심혈관 질환, 뇌혈관 질환 혹은 저혈압을 유발하는 질환을 가진 환자에게 신중히 투여하여야 한다. 이 약은 특히 초기 용량 조절 시에 기립저혈압을 일으킬 수 있다. 이것은 젊은 환자보다 고령자에서 더욱 흔하다. 어지러움이나 기립성 어지러움과 같은 저혈압 증상이 나타나는 경우 용량 감량과 같은 적절한 조치를 취한다.
- 2) QT 연장: 임상시험에서 쿠에티아핀은 QT 간격의 지속적인 증가와 관련이 없었다. 그러나 과량 투여 시 QT연장이 관찰되었다. 다른 항정신병제와 같이 심혈관 질환 혹은 QT 연장의 가족력을 가진 환자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 또한 QT 간격을 연장시킨다고 알려진 약제 혹은 신경이완제의 병용 투여, 고령환자, 선천적QT 연장 증후군 환자, 울혈성 심부전, 심장비대, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증 등을 가진 환자에게 투여 시 주의하여야 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 병력이 있거나 알츠하이머형 치매와 같이 잠재적으로 발작 역치가 낮은 환자를 치료 시에는 주의하여야 한다. 발작 역치를 낮출 수 있는 조건은 65세 이상에서 더 흔할 수 있다.
- 5) 과프로락틴혈증: 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 의존적이며, 프로락틴은 이전에 유방암이 발견된 환자에서 이러한 약물의 처방 고려 시 중요한 요소이다. 비록 유증분비과다, 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 병용 발생 관계는 나타나지 않았다. 현재로서는 결론을 내기에 증거가 부족하다.
- 6) 체온 조절: 이 약에서 보고 되지는 않았으나 중요 체온을 감소시킬 수 있는 신체 능력의 파괴가 항정신병 약물에 기인하여 있다. 중요 체온 상승, 예를 들면, 심한 운동, 극도의 열에 대한 노출, 항콜린성 활성 약물의 병용 투여, 탈수에 빠지기 쉬운 상태 등을 경험할 환자들에 이 약을 투여할 때 적절한 주의가 요구된다.
- 7) 체장염: 임상시험 및 시판 후 경험에서 체장염이 보고되었다. 시판 후 보고 중 모든 체장염 사례가 위험인자를 가진 것은 아니었으나, 다수의 환자는 증가된 증상지반(5. 일반적주의 13) 지질 함 참조), 담석 및 음주와 같이 체장염과 관련된 것으로 알려진 위험인자들을 가지고 있었다.
- 8) 삼킴 관련: 식도 운동 장애 및 흡인성 항정신병 약물 사용과 관련이 있다. 흡인성 폐렴은 노인, 특히 진행성 알츠하이머 치매 환자와 이혼물과 사망률의 흔한 원인이다. 흡인성 폐렴 위험이 있는 환자에서는 이 약과 다른 항정신병 약물을 신중히 사용해야 한다.
- 9) 변비 및 장 폐색: 변비는 장 폐색의 위험 인자에 해당한다. 쿠에티아핀(변비)과 장 폐색/장폐색(Intestinal obstruction/ileus)가 보고되었다(4. 이상반응 참조). 장 운동성을 감소시키는 다양한 병용 약물을 투여받고 있는 환자(변비 증상을 보고하지 않을 수 있음) 등 장폐색에 대한 고위험군 환자에서 치명적인 사례(사망에 포함)가 보고되었다. 장폐색/장폐색이 있는 환자는 면밀한 모니터링과 응급간호로 관리하여야 한다.

10) 자살

- 1) 자살 시도의 가능성은 양극성 장애와 정신분열병에서 고유하므로 치료 시 고위험 환자의 면밀한 관찰이 수반되어야 한다. 과용량의 위험을 줄이기 위해서 환자 관리와 연관 있는 최소의 양을 처방하여야 한다.
- 2) 주요 우울증을 가진 환자(성인, 소아)는 항우울제를 복용중이라도, 질환의 뚜렷한 초점이 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, 항우울제 치료 초기 단계 동안 어떠한 환자들에 있어서도 우울증상의 악화 및 자살성향의 발현을 유도할 수 있다는 우려가 장기간 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 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다.
- 4) 주요 우울증, 양극성 장애 또는 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 청소년은 대상으로 한 위약 대조 임상시험의 통합 분석은 4,400명 임상 환자에서의 9 개 항우울제에 관한 총 24건의 단기간 임상시험을 포함하였다. 주요 우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조 임상시험 통합분석은 77,000명 이상 환자에서의 11개 항우울제에 관한 총 295건의 단기간(총임상: 2개월의 지속 기간) 임상시험을 포함하였다. 약물 간에 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었으나, 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 성인에서의 자살성향도가 경향이 있었다. 다른 적응증 간에 자살성향의 절대 위험도에 있어서는 차이가 있었으며, 주요 우울증에서 가장 발생수가 높았다. 그러나, 위험도의 차이(항우울제 vs 위약)는 연령층 내에서, 그리고 적응증 간에 상대적으로 안정하였다. 이러한 위험도의 차이(치료별)는 현재 1,000명 당 자살성향 발생 수에 있어서 항우울제-위약간의 차이)를 아래 표 1에 나타내었다.

연령대	치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생수	위약 받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생수
<18	14에 맞음	14에 맞음
18-24	5에 맞음	5에 맞음
25-64	1에 적음	1에 적음
≥65	6에 적음	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 장기(즉, 여러 달 이상) 사용에까지 확장될 수 있는 지에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나, 우울증을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조의 지속적인 임상시험으로부터 항우울제의 사용이 우울증의 재발을 지연시킬 수 있다는 충분한 근거가 있다.
- 6) 성인이나 수개월 이상의 장기 투여 환자에서도 자살성향의 증가가 있는 지는 알 수 없으나, 항우울제를 사용 중인 환자는 투여 초기 수개월동안 또는 오피뮴 병변(증상 혹은 감항)을 할 때 자살 성향, 자해, 적개심 등의 발현을 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.
- 7) 항우울제 사용 환자에서 불안, 초조, 공황장애, 불면, 흥분, 적대감, 공격성, 충동성, 정좌불능증, 경증증, 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 모니터링 하여 증상 발현 시 즉시 의사에게 알려도록 교육한다.
- 8) 우울증상의 계속적인 악화, 자살성향의 발현 또는 자살성향의 전구증상일 가능성이 있는 증상(충동이나 갑작스러운 증상, 원래의 환자에서 나타난 것이 아닌 증상)이 나타났던 이 약의 투여중단을 고려해야 한다.
- 9) 양극성 장애에 대한 환자선별: 주요 우울증 상화기간은 양극성 장애의 초기 발현을 유발할 수 있다. 대조 임상시험에서 증명되지 않았으나 양극성 장애를 가진 환자에서 우울증 상화기간에 항우울제를 사용 시 조증 또는 조울증 증상을 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 신중히 평가하여야 한다. 이 약은 성인의 양극성 장애와 관련된 우울증 치료 사용에 승인되어 있다.
- 11) 동반 질환이 있는 환자에서의 사용: 특정 동반 전신 질환이 있는 환자에서 이 약의 임상 시험 결과는 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.
- 12) 수면 무호흡 증후군: 이 약을 투여중인 환자에서 보고되었으나, 쿠에티아핀에 대한 인과관계는 확립되지 않았다. 수면 무호흡 병력이 있거나 위험인자를 가지고 있는 환자(예, 과체중/비만 또는 남성), 그리고 중추 신경계(CNS) 억제제를 병용 투여 받는 환자에서, 이 약은 주의 하여야 한다.

- 13) 급성 급단현상: 항정신병약을 갑자기 중단한 후에 구역, 구토, 불면 등을 포함하는 급성 급단현상이 나타날 수 있다. 또한 정신병 증상의 재발이 나타날 수 있으며 응급의 비자발적 운동 질환(정좌불능, 이소움, 운동성)이 보고되었다. 따라서 이 약의 투여를 중단하는 경우 최소한 1-2주에 걸쳐 점진적으로 용량을 감량하여야 한다.
- 14) 지질: 쿠에티아핀의 임상시험에서 트리글리세라이드 및 콜레스테롤의 증가가 관찰되었다. 지질 수치 증가는 임상적으로 적절한 관리되어야 한다.
- 15) 기립성저혈압: 쿠에티아핀은 알파 아드레날린리차단제로서의 특징으로 인하여 어지러움, 빈맥 등을 동반한 기립성저혈압을 유발할 수 있으며 몇몇의 환자에서 초기 용량 적응기간 중 실신을 유발할 수 있다. 실신은 때때로 보고된다(4. 이상반응 참조). 기립저혈압, 어지러움, 실신으로 인하여 갑자기 쓰러지게 될 수 있다. 목표용량으로 조절 중 저혈압이 발생될 경우 이전의 용량조절 스케줄에서 사용하였던 용량으로 투여하는 것이 바람직하다.
- 16) 대사성 위험: 임상시험에서 관찰된 체중, 혈당, 지질수치의 변화로 보았을 때 대사성 위험의 악화가능성이 있으므로 임상적으로 적절히 관리해야 한다.
- 17) 심근병증 및 심근염: 임상시험 및 시판 후 경험에서 심근병증 및 심근염이 보고되었으나, 쿠에티아핀에 대한 인과관계는 확립되지 않았다. 심근병증이나 심근염이 의심되는 환자의 경우 쿠에티아핀 치료 여부는 재평가되어야 한다.
- 18) 백혈구감소증, 호중구감소증 및 무과립구증: 임상시험 및/또는 시판 후 경험에 의하면 항정신병약과 관련하여 일시적으로 백혈구감소증/호중구감소증 및 무과립구증의 사례가 보고된 바 있다. 백혈구감소증/호중구감소증의 위험인자로 임상적으로 유의한 백혈구감소증/호중구감소증 병력이 포함된다. 임상적으로 유의한 백혈구감소증 또는 악용에 의한 백혈구감소증/호중구감소증 병력이 있는 환자의 경우 치료 초기 몇 달 간 중 혈구수를 모니터링하고 다른 의심되는 요인이 백혈구수가 임상적으로 유효하게 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(절대백혈구수 <1000/mm³)의 경우 이 약을 중지해야 하고 회복될 때까지 백혈구수를 모니터링 한다.
- 19) 항콜린성(무스카린성) 효과: 쿠에티아핀의 활성 대사체인 노르쿠에티아핀은 일부 무스카린성 수용체 아형에 대해 중등도 내지 강력한 친화성을 보인다. 이는 쿠에티아핀이 권장 용량으로 투여될 때, 항콜린성 효과를 보이는 다른 약물이 병용되어 되었을 때 그리고 쿠에티아핀 과량투여 상황에서의 항콜린성 효과에 기인한 악용이상반응에 기여한다. 쿠에티아핀은 항콜린성 효과를 보이는 약물을 투여 받는 환자에서 주의하여 사용한다. 쿠에티아핀은 현재 보조 진단을 받았거나 병력이 있는 환자, 임상적으로 유효한 진단을 전립선 비대, 장 폐색 또는 관련 상태를 보이는 환자, 안압이 증가되었거나 혈류가 녹내장이 있는 환자에서 주의하여 사용되어야 한다.
- 20) 오용 및 남용: 오용 및 남용 사례는 보고되었다. 이 약 처방 시 알코올 또는 약물남용 병력에 대하여 주의 깊게 평가하여야 하고, 오용 또는 남용의 징후(예, 내성발현, 용량증가, 약물주사행동)에 대하여 면밀히 관찰하여야 한다.
- 21) 이 약은 주로 중추신경계에 작용하여 졸음, 주의력 감소, 각성, 반사운동 등을 유발할 수 있으므로 환자는 오토바이를 포함하여 운전이나 위험한 기계작동에 관해 주의를 하여야 한다.

6. 상호작용

- 1) 에피네프린의 작용을 역전시켜 중증 혈압강하를 일으키므로 병용하지 않는다.
- 2) 쿠에티아핀의 중추신경계작용을 강화할 때 이 약은 다른 중추신경계작용약물이나 알코올과 병용 시 주의하여야 한다.
- 3) 쿠에티아핀의 활성 대사체인 노르쿠에티아핀은 일부 무스카린성 수용체 아형에 대해 중등도 내지 강력한 친화성을 보인다. 항콜린성(무스카린성) 효과를 보이는 다른 약물을 투여 중인 환자 치료 시 주의해야 한다(5. 일반적 주의항 참조).
- 4) 리튬의 약물동태는 쿠에티아핀과 병용되어 시 변화하지 않았다.
- 5) 쿠에티아핀은 아미피린 대사에 관련된 간효소 체계를 유도하지 않는다. 그러나 카르바마제핀(알려진 간효소 유도제)의 투여 전과 투여 동안의 쿠에티아핀의 약동학을 평가하기 위한 시험에서 카르바마제핀과의 병용투여는 쿠에티아핀의 소실률을 유의성 있게 증가시켰다. 이러한 소실률의 증가로 인해 쿠에티아핀 단독 투여와 비교 시 평균 13%의 감소(AUC에 의한 측정)의 감소가 나타났고 병용 환자에서는 더 큰 효과가 나타났다. 이러한 상호작용의 결과는 임상적으로 따라 고용량을 투여할 것을 고려하여야 한다. 최대 일 용량은 정신분열병 치료에 대해서는 750mg이며 양극성 장애와 관련된 조증의 치료에 대해서는 800mg이다. 고용량으로의 치료는 환자 개개인에 대한 임상-위험 평가를 조심스럽게 고려하여 이루어져야 한다.
- 6) 이 약과 페니토인(마이크로소 효소유도체)의 병용이 쿠에티아핀의 클리어런스를 증가시켰다. 이 약과 페니토인 혹은 기타 간효소 유도제(바르비투르산염, 리튬시 등)를 병용하는 환자에서 정신병적 증상을 조절하기 위해 이 약 용량을 증가시킬 수 있다. 만약 페니토인이나 카르바마제핀 혹은 기타 간효소 유도제가 중지되고 유도작용이 없는 제제(예: 발프로산트름)으로 대체한 경우에는 이 약의 용량을 감소할 수 있다.
- 7) 쿠에티아핀의 약물동태는 항정신병제인 리스페리돈 혹은 할로페리돌의 병용투여로 크게 영향을 받지 않았다. 그러나 쿠에티아핀과 티오리다진(250mg 병용투여는 쿠에티아핀의 청소율을 증가시켰으므로, 병용 시 주의한다. 티오리다진을 중지하는 경우 이 약의 강량이 필요할 수 있다).
- 8) CYP3A4는 쿠에티아핀의 대사매개체인 CYP-450의 주요효소이다. 쿠에티아핀의 약물동태는 항우울제인 이미프라민(CYP2D6의 억제제)과 함께 투여될 때, 혹은 시메티딘 혹은 플루옥세틴(CYP3A4 및 CYP2D6 억제제)로 알려져 있음)의 병용투여로 크게 영향을 받지 않았다.
- 9) 쿠에티아핀(복용량 25mg)의 약물동태를 평가하기 위해 건강한 지원자를 대상으로 한 시험에서, 케토코나졸과의 병용투여 시 쿠에티아핀의 84%의 경우 소실률 감소, 평균 C_{max}와 AUC가 각각, 235%, 522% 증가를 야기하였다. 쿠에티아핀의 반감기는 2.6시간에서 6.8시간으로 증가하였다. 임상적용 시 유사한 정도의 상호작용 가능성을 고려하였을 때, 쿠에티아핀과 아졸계 항진균제, 마크로라이드 항생제(예: 에리스로마이신, 클라리트로마이신), 단백분해효소 억제제(예: HIV-프로테아제 억제제), 네카르본과 같은 강력한 CYP3A4 억제제와 병용하지 않는다. 또한 쿠에티아핀 250mg 시 자루주사 섭취는 권고되지 않는다.
- 10) 로라제팜(2mg 단회투여)을 쿠에티아핀(2.0mg 3회 투여)과 병용투여 시 로라제팜의 평균 소실률이 20% 감소하였다.
- 11) 발프로산트름(divalproex sodium)으로도 알려져 있음)의 형태로 발프로산트롬 이 약을 병용투여 하였을 때, 두 약물의 약동학은 임상적으로 유의하게 변화되지 않았다. 발프로산트름과 발프로산트름과 발프로산트름과 발프로산트 1:1의 몰 관계로 구성된 안정한 배위 화합물이다.
- 12) 실험실적으로 도파민 길항효과에 대한 길항작용을 보일 수 있다.
- 13) 전해질 불균형 및 QT간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물과 병용투여 시 주의해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부를 대상으로 한 적절한 시험자료는 없다. 이 약이 임부에 투여 시 태아에게 해로운 결과를 미친다 또는 생식능력에 영향을 미치지 대해 알려진 바 없다. 쿠에티아핀을 투여 받은 일부 임부에서 이후, 신생아의 근단 증상이 보고되었다.
- 2) 임신 3기에 항정신병약을 복용한 임부로부터 출생한 신생아는 추체외로장애 및 모든 급단 증상이 나타나 위험성이 있다. 이러한 신생아에게 조증, 근육긴장항진, 근육긴장저하, 진전, 졸음, 호흡곤란, 선식장애가 보고되었으며, 이러한 증상은 스스로 조절되었으나 다른 경우의 신생아들은 장기입원 및 중환자실에서의 치료를 요하였다. 그러므로 임부에 이 약의 사용은 태아에게 잠재적 유익성이 위험성을 상회하는 경우에 한해서 투여한다.
- 3) 쿠에티아핀이 인간의 모유로 이행되는 정도는 알려져 있지 않다. 따라서 수유중인 여성은 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 피하도록 권고되어야 한다(동물시험(랫드)에서 이 약이 유즙으로 이행된다고 보고되었다).

8. 소아에 대한 투여

- 1) 고령자에 대한 투여: 고령자의 쿠에티아핀의 경우 소실률은 비교령자보다 30~50% 더 낮았으며 AUC가 1.5배 더 높았으나 상대적으로 높은 혈장 농도를 유지하였다. 외국 임상 시험에 의하면, 비고령자에 비해 기립저혈압의 발현빈도가 증가하는 경향이 인정되었다.
- 2) 이 약을 고령자에게 투여 시 저혈압이 시작하여야 하며, 환자의 상태를 주의 깊게 모니터링하면서 점진적으로 증량하여야 한다.

10. 과량 투여시의 처치

- 1) 증상: 임상시험에서 쿠에티아핀을 30g까지 급성 과량 복용하였을 때 생존한 건이 보고되었다. 과량 복용한 대부분의 환자는 이상반응을 보고하지 않거나 보고한 이상반응으로부터 완전히 회복되었다. 쿠에티아핀 단독 13.6g을 과량 복용한 경우 사망이 보고되었다. 시판 후 조사에서 쿠에티아핀 단독의 과량복용으로 총 54 사망을 야기하였다. 매우 드물게 보고되었으나 중증의 심혈관 질환 기왕력이 있는 환자는 과량 투여 후과외 심혈관 질환을 증가시킬 수 있다. 일반적으로 보고된 증상 및 징후는 약물의 알려진 약력 및 치료법 그리고 항콜린성 효과이다.
- 2) 처치: 쿠에티아핀의 특별한 해독제는 없다. 심각한 중증의 경우 다수의 약물이 포함되었을 경우를 고려해야 하며 환자의 기도를 유지하고 적절한 산소공급 및 호흡유지, 심혈관계 관찰을 포함한 집중적인 관리가 권장된다. 문헌보고에 의하면 심당도 조조 및 명백한 항콜린성증후군이 관찰된 환자는 지속적 ECG 모니터링 하에 적명 내 피소스티딘(1-2mg)을 투여할 수 있으나, 피소스티딘이 심장전도에 대한 부정적인 효과의 잠재성을 가지고 있기 때문에 표준치료법으로는 권장되지 않는다.
- 3) 쿠에티아핀 과량투여 사례에서, 볼용성 저혈압은 정맥수액(intravenous fluids) 및/또는 항콜린성작용제와 같은 적절한 조치로 처리되어야 한다(쿠에티아핀-유도 알칼리 수용체 차단 상태에서 배타 수용체가 자극되면 저혈압을 악화시킬 수 있기 때문에, 에네프라프 및 도파민은 피해야 한다). 환자가 회복될 때까지 면밀한 의학적 관찰 및 간호관리를 계속하여야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 기타

- 1) 수태성의 영향:
 - 1) 랫드에서 프로락틴 수치 및 상승(수컷의 수태를 및 가지임성의 감소, 발정기의 연장, 성교전 기간의 증가, 임신율 감소)과 관련된 효과들이 관찰되었으나 심장과 관련된 호르몬 조제는 호르몬 다르기 때문에 사람과는 직접적으로 관련되지 않는다.
 - 2) 쿠에티아핀을 랫드에서 200mg/kg(AUC에 대한 최대 권장 용량에 대한 노출 이하, 토끼에서 100mg/kg (체표면적에 대한 최대 임상용량의 2배) 투여 후 기형 발생 영향을 관찰되지 않았다.
 - 3) 쿠에티아핀을 복용하는 환자에서 메타돈 및 심하게 항우울제(TCA)에 대한 면역효소분석에서 위양성 결과가 보고되었으므로 적절한 크로마토그래피 기술상 결과와 비교를 확인하는 것이 권장된다.
- 【저장방법 및 사용기간】
 - 1) 기밀봉기, 30°C이하 보관
 - 2) 포장일로부터 36개월
- 【제조단위】 25mg, 100mg, 300mg: 30정(10정/PTP X 3), 200mg: 60정(10정/PTP X 6)
 - 1) 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 판매 또는 오손된 제품인 경우에도 구입처를 통하여 교환하여 드리고, 공정거래위원회 고시 "소비자보호법"에 준하여 고시 소비자의 정당한 피해가 드러면다. 의약품 부적용 발생 시 한국약품안전관리위원회에 피해구제를 신청하실 수 있습니다.

문헌개정연월일: 2020년 12월 10일

이첨부문서의 개정연월일 2020년 12월 10일
이첨부문서 내용은 연월일 홈페이지
(http://www.alvogenkorea.com)를 방문하시거나
전화번호 02-2047-7700으로 문의하시어 확인하실 수
있습니다. 의약품 유통업체 및 기타 자재의 의약품정보는
식품의약품안전처 의약품통합정보센터(https://nkdpm.mfds.go.kr)
의약품 정보를 참조하시기 바랍니다.
제조회자: AstraZeneca UK Ltd., 600 Capribug
Green, Luton, LU1 3PL, UK
제조자: AstraZeneca Pharmaceutical Co. Ltd.,
No. 2 Huangshan Road, Wuxi, Jiangsu, China
수입처 및 판매처: 알브젠코리아주식회사
충청남도 공주시 정안면 정안로2길 55-8
* 소비자상담: 02-2047-7700
* 부작용 피해구제 신청: 한국약품안전관리원(1644-6223)

SER2020.93799

AstraZeneca

Schawck Job No.: 104493170/402086653 0120

Date: 23-10-2020

Ops Component Code: CN62-761B

Drawing Ref: ISOP-P-75002A

Packing Code 1: 0309

Packing Code 2: N/A

Description: Serquoel Leaflet combined KR

Printable Colours:

Black

Non Print:

Technical Info

Profile

Body text size: 8.0 pt

Small text size: 6.0 pt

Bar prints 100mm @ 100%

SGK is a Mathews International Corporation