

허가사항 변경대비표

구분	기 허가사항	변경사항
효능 효과	<p>종합적 치료 프로그램의 일부로서, 6세 이상의 소아, 청소년 및 성인의 주의력 결핍/과잉행동 장애(ADHD)의 치료제.</p> <p>진단은 DSM-IV 기준 또는 ICD-10의 가이드라인에 따라 실시해야 한다.</p>	<p>종합적 치료 프로그램의 일부로서, 6세 이상의 <u>소아</u> 및 성인의 주의력 결핍/과잉행동 장애(ADHD)의 치료제.</p> <p>진단은 DSM-IV 기준 또는 ICD-10의 가이드라인에 따라 실시해야 한다.</p>
용법 용량	<p><중략></p> <p>- 70 kg 체중까지의 소아/청소년에 대한 용량 이 약은 1일 총 약 0.5 mg/kg의 용량으로 시작해야 한다. 최초 용량은 임상적 반응 및 내약성에 따라 용량을 단계적으로 상승시키기 전 최소한 7일 동안 유지해야 한다. 권장 유지 용량은 약 1.2mg/kg/day이다. (환자의 체중 및 사용되는 이 약 함량에 따라 다름) 1.2 mg/kg/day보다 높은 용량에서 추가적인 이득은 입증되지 않았다. 소아 및 청소년에서 1일 총 용량으로 1.4mg/kg 또는 100mg을 초과해서는 안된다.</p> <p>- 성인 및 70 kg 체중을 초과하는 소아/청소년에 대한 용량</p> <p><중략></p> <p>-CYP2D6 강력 저해제와의 병용에 대한 용량 조절 CYP2D6 강력 저해제(예; paroxetine, fluoxetine 및 quinidine)를 투여 받은 70kg 체중까지의 소아 와 청소년에게, 이 약은 0.5mg/kg/day로 시작해야 하고, 4주 후에도 증상이 개선되지 않고, 초기 용량의 내약성이</p>	<p><좌동></p> <p>- 70 kg 체중까지의 <u>소아</u>에 대한 용량 이 약은 1일 총 약 0.5 mg/kg의 용량으로 시작해야 한다. 최초 용량은 임상적 반응 및 내약성에 따라 용량을 단계적으로 상승시키기 전 최소한 7일 동안 유지해야 한다. 권장 유지 용량은 약 1.2mg/kg/day이다. (환자의 체중 및 사용되는 이 약 함량에 따라 다름) 1.2 mg/kg/day보다 높은 용량에서 추가적인 이득은 입증되지 않았다. <u>소아</u>에서 1일 총 용량으로 1.4mg/kg 또는 100mg을 초과해서는 안된다.</p> <p>- 성인 및 70 kg 체중을 초과하는 <u>소아</u>에 대한 용량</p> <p><좌동></p> <p>-CYP2D6 강력 저해제와의 병용에 대한 용량 조절 CYP2D6 강력 저해제(예; paroxetine, fluoxetine 및 quinidine)를 투여 받은 70kg 체중까지의 <u>소아</u>에게, 이 약은 0.5mg/kg/day로 시작해야 하고, 4주 후에도 증상이 개선되지 않고, 초기 용량의 내약성이 좋을 경우</p>

	<p>좋을 경우에, 목표 용량인 1.2mg/kg/day까지 증량되어야 한다.</p> <p>CYP2D6 강력 저해제(예; paroxetine, fluoxetine 및 quinidine)를 투여 받은 성인 및 70kg 체중 이상에서의 소아, 청소년에게, 이 약은 40mg/day로 시작 해야 하고, 4주 후에도 증상이 개선되지 않고, 초기 용량의 내약성이 좋을 경우에, 목표 용량인 80mg/day까지 증량되어야 한다.</p> <p>이 약은 용량 감량 없이 중단 할 수 있다.</p>	<p>에, 목표 용량인 1.2mg/kg/day까지 증량되어야 한다.</p> <p>CYP2D6 강력 저해제(예; paroxetine, fluoxetine 및 quinidine)를 투여 받은 성인 및 70kg 체중 이상에서의 <u>소아</u>에게, 이 약은 40mg/day로 시작 해야 하고, 4주 후에도 증상이 개선되지 않고, 초기 용량의 내약성이 좋을 경우에, 목표 용량인 80mg/day까지 증량되어야 한다.</p> <p>이 약은 용량 감량 없이 중단 할 수 있다.</p>
<p>사용 상의 주의 사항</p>	<p>1. 경고</p> <p>1) 자살과 관련된 행동</p> <p>아토목세틴을 투여한 환자들에서 자살과 관련된 행동이(자살 시도 및 자살 관념) 보고되었다. 이중맹검으로 수행된 임상시험에서, 위약군에서는 이러한 이상이 없었으나, 아토목세틴을 투여한 소아 및 청소년에서는 자살과 관련된 행동이 흔하지 않지만 더 높은 빈도로 관찰되었다.</p> <p><중략></p> <p>2) 공격적인 행동, 적개심 또는 감정적 불안정성</p> <p>임상시험에서 아토목세틴을 투여한 소아 및 청소년에서 위약을 투여한 피험자에 비해 적개심(주로, 공격성, 반항 행동 및 분노) 및 감정적 불안정성이 더 높은 빈도로 관찰되었다. 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)로 인해 치료를 받고 있는 환자들은 공격적인 행동, 적개심 또는 감정적 불안정성의 발현 또는 악화를 신중하게 모니터링 하여야 한다.</p> <p>3) <생략></p>	<p>1. 경고</p> <p>1) 자살과 관련된 행동</p> <p>아토목세틴을 투여한 환자들에서 자살과 관련된 행동이(자살 시도 및 자살 관념) 보고되었다. 이중맹검으로 수행된 임상시험에서, 위약군에서는 이러한 이상이 없었으나, 아토목세틴을 투여한 <u>소아</u>에서는 자살과 관련된 행동이 흔하지 않지만 더 높은 빈도로 관찰되었다.</p> <p><좌동></p> <p>2) 공격적인 행동, 적개심 또는 감정적 불안정성</p> <p>임상시험에서 아토목세틴을 투여한 <u>소아</u>에서 위약을 투여한 피험자에 비해 적개심(주로, 공격성, 반항 행동 및 분노) 및 감정적 불안정성이 더 높은 빈도로 관찰되었다. 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)로 인해 치료를 받고 있는 환자들은 공격적인 행동, 적개심 또는 감정적 불안정성의 발현 또는 악화를 신중하게 모니터링 하여야 한다.</p> <p>3) <좌동></p>

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) ~ 4) <생략>

5) 중증 심혈관 질환 환자: 이 약은 임상적으로 중요한 혈압 또는 심박수의 증가를 경험하는 경우(예, 혈압 $\geq 15 \sim 20$ mmHg, 심박수 ≥ 20 bpm) 상태가 악화될 것이라고 예상되는 중증 **심혈관** 질환을 가진 환자에게 사용해서는 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) <생략>

2) 갑작스런 사망과 이전의 구조적인 심장 이상 또는 다른 심각한 심장 문제: 이 약의 상용량을 복용한 구조적인 심장 이상이 있는 **소아와 청소년**에서 갑작스런 사망이 보고되었다. 비록 심각한 구조적인 심장 이상만으로 갑작스런 사망에 대한 위험이 증가할 수도 있지만, 이 약은 심각한 구조적인 심장 이상을 가진 **어린아와 청소년**에게는 주의를 가지고 사용해야 하고 심장 전문의와 상의를 해야 한다.

3) 심혈관계에 미치는 영향: 이 약을 투여하는 대부분의 환자들은 약간의 심박수 증가(평균 < 10 bpm) 및/또는 혈압 증가(평균 < 5 mmHg)를 경험했다. 대부분의 환자들에서 이러한 변화는 임상적으로 중요하지 않다. 이 약은 고혈압, 빈맥, 심혈관질환 또는 뇌혈관질환의 환자와 같이 혈압 또는 심박수의 상승에 의해 기존의 질병이 악화될 수 있는 환자에게 주의하여 사용해야 한다. 그러나 일부 환자(**소아, 청소년** 및 성인의 약 5-10%)에서 임상적으로 중요한 심박수(≥ 20 bpm) 또는 혈압($\geq 15 \sim 20$ mmHg)의 증가를 경험하였다 (Table 1. 및 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조). 임상적으로 중요한 상승 가능성을 확인하기 위해, 이 약 투여 전, 용량 변경 시 그리고 투여하는 동안 심박수와 혈압을 정기적

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) ~ 4) <좌동>

5) 중증 심혈관 질환 환자: 이 약은 임상적으로 중요한 혈압 또는 심박수의 증가를 경험하는 경우(예, 혈압 $\geq 15 \sim 20$ mmHg, 심박수 ≥ 20 bpm) 상태가 악화될 것이라고 예상되는 중증 **심장 또는 혈관** 질환을 가진 환자에게 사용해서는 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) <좌동>

2) 갑작스런 사망과 이전의 구조적인 심장 이상 또는 다른 심각한 심장 문제: 이 약의 상용량을 복용한 구조적인 심장 이상이 있는 **소아**에서 갑작스런 사망이 보고되었다.

비록 심각한 구조적인 심장 이상만으로 갑작스런 사망에 대한 위험이 증가할 수도 있지만, 이 약은 심각한 구조적인 심장 이상을 가진 **소아**에게는 주의를 가지고 사용해야 하고 심장 전문의와 상의를 해야 한다.

3) 심혈관계에 미치는 영향: 이 약을 투여하는 대부분의 환자들은 약간의 심박수 증가(평균 < 10 bpm) 및/또는 혈압 증가(평균 < 5 mmHg)를 경험했다. 대부분의 환자들에서 이러한 변화는 임상적으로 중요하지 않다. 이 약은 고혈압, 빈맥, 심혈관질환 또는 뇌혈관질환의 환자와 같이 혈압 또는 심박수의 상승에 의해 기존의 질병이 악화될 수 있는 환자에게 주의하여 사용해야 한다. 그러나 일부 환자(**소아** 및 성인의 약 5-10%)에서 임상적으로 중요한 심박수(≥ 20 bpm) 또는 혈압($\geq 15 \sim 20$ mmHg)의 증가를 경험하였다 (Table 1. 및 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조). 임상적으로 중요한 상승 가능성을 확인하기 위해, 이 약 투여 전, 용량 변경 시 그리고 투여하는 동안 심박수와 혈압을 정기적

으로 측정해야 한다.

Table 1: 소아, ~~청소년~~ 및 성인의 급성 위약대조 임상시험에서 관찰된 임상적으로 중요한 혈압 및 심박수의 변화

	소아 및 청소년 급성 위약 대조				성인 급성 위약 대조			
	최대 ^a		종료점		최대 ^a		종료점	
	아토목세틴	위약	아토목세틴	위약	아토목세틴	위약	아토목세틴	위약
	%	%	%	%	%	%	%	%
이완기혈압 (≥ 15mmHg)	21.5	14.1	9.3	4.8	12.6	8.7	4.8	3.5
수축기혈압 (≥ 20mmHg)	12.5	8.7	4.9	3.3	12.4	7.8	4.2	3.2
심박수 (≥20bpm)	23.4	11.5	12.2	3.8	22.4	8.3	10.2	2.0

a. 전체 임상시험기간 중 분석기준을 만족하는 환자수가 최대인 시점

이 약을 투여하는 동안 기립성저혈압이 보고되었다. 이 약은 저혈압의 소인이 될 수 있는 질병 또는 갑작스러운 심박수 또는 혈압변화와 관련된 상태에 있는 환자에게 주의하여 사용해야 한다.

4) ~ 6) <생략>

로 측정해야 한다.

Table 1: 소아 및 성인의 급성 위약대조 임상시험에서 관찰된 임상적으로 중요한 혈압 및 심박수의 변화

	<u>소아</u> 급성 위약 대조				성인 급성 위약 대조			
	최대 ^a		종료점		최대 ^a		종료점	
	아토목세틴	위약	아토목세틴	위약	아토목세틴	위약	아토목세틴	위약
	%	%	%	%	%	%	%	%
이완기혈압 (≥ 15mmHg)	21.5	14.1	9.3	4.8	12.6	8.7	4.8	3.5
수축기혈압 (≥ 20mmHg)	12.5	8.7	4.9	3.3	12.4	7.8	4.2	3.2
심박수 (≥20bpm)	23.4	11.5	12.2	3.8	22.4	8.3	10.2	2.0

a. 전체 임상시험기간 중 분석기준을 만족하는 환자수가 최대인 시점

이 약을 투여하는 동안 기립성저혈압이 보고되었다. 이 약은 저혈압의 소인이 될 수 있는 질병 또는 갑작스러운 심박수 또는 혈압변화와 관련된 상태에 있는 환자에게 주의하여 사용해야 한다.

7) 정신병적 또는 조증의 증상: 이 약의 상용량에 의해 이전의 정신질환 또는 조증 이력이 없는 소아 및 청소년에서 투여 후 정신병적 또는 조증의 증상(환각, 망상, 조증 또는 초조)이 일어날 수 있다. 이 경우, 약에 의한 효과 및 치료 중단을 고려해야 한다. 아울러 기존의 정신병적 또는 조증 악화를 일으킬 수 있는 가능성도 배제할 수 없다.

8) ~ 10) <생략>

4. 이상반응

1) 임상시험 경험 : 이 약은 임상 연구에서 주의력결핍과잉행동장애 (ADHD)를 가진 5382명의 소아와 청소년 및 1007명의 성인에게 투여 되었다. ADHD의 임상 시험 기간 동안, 1625명의 환자가 1년 이상 그리고 2529명의 환자가 6개월 이상 이 약을 투여 받았다. 임상 시험은 광범위하게 변화하는 조건하에서 실행되었기 때문에 이 약의 임상시험에서 발견된 이상 반응율은 다른 약의 임상시험에서의 것과 직접 비교할 수 없고 이것은 실제에서 관찰되는 발생율을 반영하지 않는다.

2) 소아 및 청소년 :

<추가>

○ 소아와 청소년의 임상 시험에서 이상 반응으로 인한 치료 중단의 원인

소아와 청소년의 위약 대조 급성 시험에서, 이 약 투여군의 3.0%(48/1613) 및 위약 투여군의 1.4% (13/945)가 이상반응으로 인해 치료를 중단하였다. 모든 연구에서 (open-label 연구와 장기간 연구 포

4) ~ 6) <좌동>

7) 정신병적 또는 조증의 증상: 이 약의 상용량에 의해 이전의 정신질환 또는 조증 이력이 없는 소아에서 투여 후 정신병적 또는 조증의 증상(환각, 망상, 조증 또는 초조)이 일어날 수 있다. 이 경우, 약에 의한 효과 및 치료 중단을 고려해야 한다. 아울러 기존의 정신병적 또는 조증 악화를 일으킬 수 있는 가능성도 배제할 수 없다.

8) ~ 10) <좌동>

4. 이상반응

1) 임상시험 경험 : 이 약은 임상 연구에서 주의력결핍과잉행동장애 (ADHD)를 가진 5382명의 소아 및 1007명의 성인에게 투여 되었다. ADHD의 임상 시험 기간 동안, 1625명의 환자가 1년 이상 그리고 2529명의 환자가 6개월 이상 이 약을 투여 받았다. 임상 시험은 광범위하게 변화하는 조건하에서 실행되었기 때문에 이 약의 임상시험에서 발견된 이상 반응율은 다른 약의 임상시험에서의 것과 직접 비교할 수 없고 이것은 실제에서 관찰되는 발생율을 반영하지 않는다.

2) 소아 :

○ 식욕 저하와 관련하여, 이 약을 투여 받은 일부 환자들은 치료 초기에 체중과 신장 모두에서 성장지연을 나타내었다. 대체로 이 약으로 치료를 받은 환자들은, 장기간 치료 시 체중과 신장증가의 초기저하 이후, 정상적 발달 그룹에서 예측되는 평균체중과 신장으로 회복하였다.

○ 소아의 임상 시험에서 이상 반응으로 인한 치료 중단의 원인

소아의 위약 대조 급성 시험에서, 이 약 투여군의 3.0%(48/1613) 및 위약 투여군의 1.4% (13/945)가 이상반응으로 인해 치료를 중단하였다.

함), extensive metabolizer (EM)환자의 6.3%와 poor metabolizer (PM)환자의 11.2%가 이상 반응으로 인해 치료를 중단하였다. 이 약을 투여한 환자 중, 1명 이상이 과민성(0.3%, N=5), 졸림(0.3%, N=5), 공격성(0.2%, N=4), 구역(0.2%, N=4), 구토(0.2%, N=4), 복통(0.2%, N=4), 변비(0.1%, N=2), 피로(0.1%, N=2), 비정상 느낌(0.1%, N=2) 그리고 두통(0.1%, N=2)으로 치료를 중단하였다.

○ 발작
<생략>

○ 소아와 ~~청소년~~의 급성 위약 대조 시험에서, 일반적으로 관찰되는 이상 반응

위약군에서는 관찰되지 않고, 이 약 복용시 일반적으로 관찰되는 이상 반응(2% 또는 그 이상의 발생률)을 Table 2에 나타냈다. 1일 2회 용법(BID)과 1일 1회 용법(QD)에 대한 결과는 Table 3의 내용을 제외하고 서로 비슷했다. 이 약 투여 환자에서 가장 일반적으로 관찰되는 이상 반응(BID 또는 QD 용법에서, 5% 또는 그 이상의 발생률과 적어도 위약군의 2배의 발생률)은 소화불량, 구역, 구토, 피로, 식욕저하, 복통, 졸림 등이다.(Table 2 및 3 참고).

임상시험(대조 및 비대조 임상시험)을 추가적으로 분석한 결과 소아 및 ~~청소년~~ 환자의 약 5-10%가 임상적으로 중요한 심박수(≥ 20 bpm) 또는 혈압($\geq 15 \sim 20$ mmHg)의 증가를 경험하였다.

Table 2: 소아 및 ~~청소년~~의 급성시험(18주까지)에서 이 약 투여에 관련되어 일반적으로 나타나는 치료-급성 이상 반응

이상 반응 ^a	보고된 이상 반응의 환자 비율(%)
--------------------	---------------------

모든 연구에서 (open-label 연구와 장기간 연구 포함), extensive metabolizer (EM)환자의 6.3%와 poor metabolizer (PM)환자의 11.2%가 이상 반응으로 인해 치료를 중단하였다. 이 약을 투여한 환자 중, 1명 이상이 과민성(0.3%, N=5), 졸림(0.3%, N=5), 공격성(0.2%, N=4), 구역(0.2%, N=4), 구토(0.2%, N=4), 복통(0.2%, N=4), 변비(0.1%, N=2), 피로(0.1%, N=2), 비정상 느낌(0.1%, N=2) 그리고 두통(0.1%, N=2)으로 치료를 중단하였다.

○ 발작
<좌동>

○ 소아의 급성 위약 대조 시험에서, 일반적으로 관찰되는 이상 반응

위약군에서는 관찰되지 않고, 이 약 복용시 일반적으로 관찰되는 이상 반응(2% 또는 그 이상의 발생률)을 Table 2에 나타냈다. 1일 2회 용법(BID)과 1일 1회 용법(QD)에 대한 결과는 Table 3의 내용을 제외하고 서로 비슷했다. 이 약 투여 환자에서 가장 일반적으로 관찰되는 이상 반응(BID 또는 QD 용법에서, 5% 또는 그 이상의 발생률과 적어도 위약군의 2배의 발생률)은 소화불량, 구역, 구토, 피로, 식욕저하, 복통, 졸림 등이다.(Table 2 및 3 참고).

임상시험(대조 및 비대조 임상시험)을 추가적으로 분석한 결과 소아 환자의 약 5-10%가 임상적으로 중요한 심박수(≥ 20 bpm) 또는 혈압($\geq 15 \sim 20$ mmHg)의 증가를 경험하였다.

Table 2: 소아의 급성시험(18주까지)에서 이 약 투여에 관련되

	아토목세틴 (N=1597)	위약 (N=934)
위장관 이상		
복통 ^b	18	10
구토	11	6
구역	10	5
전신 이상		
피로	8	3
과민성	6	3
기대하지 않은 치료반응	2	1
검사(Investigations)		
체중 감소	3	0
대사 및 영양 이상		
식욕 감소	16	4
식욕 부진	3	1
신경계 이상		
두통	19	15
졸림 ^c	11	4
어지러움	5	2
피부 및 피하 조직 이상		
발진	2	1

a이 약을 투여 한 환자 중 최소 2% 이상에서 이상 반응이 보고되었으며, 이는 위약군보다 큰 수치이다.

기준에는 부합되지 않았으나, 위약군보다 아토목세틴 투여군에서 더

어 일반적으로 나타나는 치료-급성 이상 반응		
이상 반응 ^a	보고된 이상 반응의 환자 비율(%)	
	아토목세틴 (N=1597)	위약 (N=934)
위장관 이상		
복통 ^b	18	10
구토	11	6
구역	10	5
전신 이상		
피로	8	3
과민성	6	3
기대하지 않은 치료반응	2	1
검사(Investigations)		
체중 감소	3	0
대사 및 영양 이상		
식욕 감소	16	4
식욕 부진	3	1
신경계 이상		
두통	19	15
졸림 ^c	11	4
어지러움	5	2
피부 및 피하 조직 이상		
발진	2	1

a이 약을 투여 한 환자 중 최소 2% 이상에서 이상 반응이 보고되었으

많이 보고되었으며, 아토목세틴과 관련 가능성이 있는 이상반응들은 혈압 상승, 이른 아침에 잠에서 깬 , 홍조, 동공 산대, 동결절 빈맥, 무기력, 두근거림, 기분동요, 변비이다. 이 약을 투여한 환자의 최소 2% 이상에서 보고되었으며, 위약군보다 적거나 같은 빈도로 보고된 이상반응은 인후통, 불면증(초기 불면증, 중기불면증 포함)이다. 이러한 기준에는 맞지 않지만 통계적으로 유의한 용량반응관계를 보인 이상반응은 가려움증이다.

b 복통은 상부 복통, 복통, 위의 불편감, 복부 불편감, 상복부 불편감을 포함한다:

c 졸림은 진정, 졸림을 포함한다.

Table 3: 소아 및 청소년의 급성시험(18주까지)에서 이 약 투여에 관련되어 일반적으로 나타나는 치료-급성 이상 반응

이상 반응	BID 투여에서 보고된 이상 반응의 환자 비율(%)		QD 투여에서 보고된 이상 반응의 환자 비율(%)	
	아토목세틴 (N=715)	위약 (N=434)	아토목세틴 (N=882)	위약 (N=500)
위장관 이상				
복통 ^a	17	13	18	7
구토	11	8	11	4
구역	7	6	13	4
변비 ^b	2	1	1	0
전신이상				
피로	6	4	9	2
정신계 이상				
기분동요 (mood)	2	0	1	1

며, 이는 위약군보다 큰 수치이다.

기준에는 부합되지 않았으나, 위약군보다 아토목세틴 투여군에서 더 많이 보고되었으며, 아토목세틴과 관련 가능성이 있는 이상반응들은 혈압 상승, 이른 아침에 잠에서 깬(말기불면증), 홍조, 동공 산대, 동결절 빈맥, 무기력, 두근거림, 기분동요, 변비이다. 이 약을 투여한 환자의 최소 2% 이상에서 보고되었으며, 위약군보다 적거나 같은 빈도로 보고된 이상반응은 인후통, 불면증(초기 불면증, 중기불면증 포함)이다. 이러한 기준에는 맞지 않지만 통계적으로 유의한 용량반응관계를 보인 이상반응은 가려움증이다.

b 복통은 상부 복통, 복통, 위의 불편감, 복부 불편감, 상복부 불편감을 포함한다:

c 졸림은 진정, 졸림을 포함한다.

Table 3: 소아의 급성시험(18주까지)에서 이 약 투여에 관련되어 일반적으로 나타나는 치료-급성 이상 반응

이상 반응	BID 투여에서 보고된 이상 반응의 환자 비율(%)		QD 투여에서 보고된 이상 반응의 환자 비율(%)	
	아토목세틴 (N=715)	위약 (N=434)	아토목세틴 (N=882)	위약 (N=500)
위장관 이상				
복통 ^a	17	13	18	7
구토	11	8	11	4
구역	7	6	13	4
변비 ^b	2	1	1	0
전신이상				
피로	6	4	9	2
정신계 이상				

swings)^c

- a 복통은 상부 복통, 복통, 위의 불쾌감, 복부 불쾌감, 상복부 불쾌감을 포함한다.
- b 변비는 Breslow-Day test의 통계적 유의성에 충족되지는 않았지만 약리학적 가능성이 있으므로 테이블안에 포함되었다.
- c 기분 동요는 0.05수준에서 Breslow-Day test의 통계적 유의성에 충족되지는 않았지만 p값은 0.1이하였다(경향).

Poor metabolizer(PM) 환자의 최소 2% 이상에서 발생되었고,

extensive metabolizer(EM) 환자~~의 2배 또는~~ 통계학적으로 유의하게 ~~더 많은 수에서 발생한~~ 이상반응은 다음과 같다.

불면증(PMs의 15%, EMs의 10%); 체중 감소(PMs의 7%, EMs의 4%); 변비(PMs의 7%, EMs의 4%); 우울¹(PMs의 7% EMs의 4%), 떨림(PMs의 5%, EMs의 1%); 찰과상(PMs의 4%, EMs의 2%);

결막염(PMs의 3%, EMs의 1%); 실신(PMs의 3%, EMs의 1%); 이른 아침에 잠에서 깬(PMs의 2%, EMs의 1%); 동공 산대(PMs의 2%, EMs의

¹우울은 다음 용어를 포함한다: 우울, 주요우울, 우울증상, 우울한 기분, 불쾌감W

3) 성인의 임상 시험 :

<중략>

○ 성인의 위약 대조 급성 시험에서 일반적으로 관찰 되는 이상 반응이 약의 사용과 관련하여 일반적으로 관찰되는 이상 반응(2% 혹은 그

기분 동요 (mood swings) ^c	2	0	1	1
-------------------------------------	---	---	---	---

a 복통은 상부 복통, 복통, 위의 불쾌감, 복부 불쾌감, 상복부 불쾌감을 포함한다.

b 변비는 Breslow-Day test의 통계적 유의성에 충족되지는 않았지만 약리학적 가능성이 있으므로 테이블안에 포함되었다.

c 기분 동요는 0.05수준에서 Breslow-Day test의 통계적 유의성에 충족되지는 않았지만 p값은 0.1이하였다(경향).

소아 CYP2D6 Poor metabolizer(PM) 환자의 최소 2% 에서 발생되었고, CYP2D6 extensive metabolizer(EM) 환자~~에 비하여 PM 환자에게~~ 통계학적으로 유의하게 더 빈번한 이상반응은 다음과 같다.

불면증(PMs의 11%, EMs의 6%); 체중 감소(PMs의 7%, EMs의 4%); 변비(PMs의 7%, EMs의 4%); 우울¹(PMs의 7% EMs의 4%), 떨림(PMs의 5%, EMs의 1%); 찰과상(PMs의 4%, EMs의 2%); 중기 불면증(PMs의 3%, EMs의 1%); 결막염(PMs의 3%, EMs의 1%); 실신(PMs의 3%, EMs의 1%);

이른 아침에 잠에서 깬(PMs의 2%, EMs의 1%); 동공 산대(PMs의 2%, EMs의 1%); 진정(PMs의 4%, EMs의 2%) ¹우울은 다음 용어를 포함한다: 우울, 주요우울, 우울증상, 우울한 기분, 불쾌감

3) 성인의 임상 시험 :

<좌동>

○ 성인의 위약 대조 급성 시험에서 일반적으로 관찰 되는 이상 반응이 약의 사용과 관련하여 일반적으로 관찰되는 이상 반응(2% 혹은 그

이상의 발생률)과 위약 투여 환자에서 같은 빈도로 발생하지 않는 이상 반응(위약군보다 이 약 투여군에서 더 많이 발생)을 Table 4에 나타냈다. 이 약을 투여한 환자에게서 일반적으로 가장 많이 관찰되는 이상 반응은(5% 혹은 그 이상의 발생률 및 위약군 발생률의 최소 2배) 변비, 구갈, 구역, 파로, 식욕저하, 불면증, 발기 불능, 배뇨 지연 및/혹은 뇨 저류 및/혹은 배뇨 곤란, 월경통 및 안면홍조이다(Table 4 참조).

임상시험(대조 및 비대조 임상시험)을 추가적으로 분석한 결과 성인환자의 약 5-10%가 임상적으로 중요한 심박수(≥ 20 bpm) 또는 혈압($\geq 15\sim 20$ mmHg)의 증가를 경험하였다.

Table4: 성인의 급성시험(25주까지)에서 이 약 투여에 관련되어 일반적으로 나타나는 치료-급성 이상 반응

이상 반응a	보고된 이상 반응의 환자 비율(%)	
장기 분류/ 이상 반응	아토목세틴 (N=540)	위약(N=402)
심장 이상		
두근거림	3	1
위장관 이상		
구갈	21	7
구역	21	5
변비	9	3
복통 ^b	7	5
소화 불량	4	2
구토	3	2

이상의 발생률)과 위약 투여 환자에서 같은 빈도로 발생하지 않는 이상 반응(위약군보다 이 약 투여군에서 더 많이 발생)을 Table 4에 나타냈다. 이 약을 투여한 환자에게서 일반적으로 가장 많이 관찰되는 이상 반응은(5% 혹은 그 이상의 발생률 및 위약군 발생률의 최소 2배) 변비, 구강건조, 구역, 식욕저하, 어지러움, 발기 불능, 배뇨 지연 및/혹은 뇨 저류이다(Table 4 참조).

임상시험(대조 및 비대조 임상시험)을 추가적으로 분석한 결과 성인환자의 약 5-10%가 임상적으로 중요한 심박수(≥ 20 bpm) 또는 혈압($\geq 15\sim 20$ mmHg)의 증가를 경험하였다.

Table4: 성인의 급성시험(25주까지)에서 이 약 투여에 관련되어 일반적으로 나타나는 치료-급성 이상 반응

이상 반응a	보고된 이상 반응의 환자 비율(%)	
장기 분류/ 이상 반응	아토목세틴 (N=1697)	위약(N=1560)
심장 이상		
두근거림	3	1
위장관 이상		
구강건조	20	5
구역	26	6
변비	8	3
복통 ^b	7	4
소화 불량	4	2
구토	4	2

전신 이상		
피로	9	4
오한	3	±
기대하지 않은 치료반응	3	±
신경과민	2	0
검사(Investigations)		
체중 감소	2	1
대사 및 영양 이상		
식욕 감소	±±	2
신경계 이상		
어지러움	6	4
졸림 ^c	4	3
감각이상	3	±
동 두통(sinus headache)	3	±
떨림	2	0
정신계 이상		
불면증 ^d	15	7
성욕 저하	4	2
수면 이상	3	1
신장 및 비뇨기 이상		
배뇨 지연 및/혹은 뇨 저류	7	1
배뇨곤란	3	0
생식계 및 유방 이상		
발기 장애 ^e	9	1

전신 이상		
피로	10	6
오한	3	0
신경과민	2	1
<u>과민성</u>	5	3
<u>구갈</u>	2	1
검사(Investigations)		
체중 감소	2	1
대사 및 영양 이상		
식욕 감소	16	3
신경계 이상		
어지러움	8	3
졸림 ^c	8	5
감각이상	3	0
정신계 이상		
<u>비정상적인 꿈</u>	4	3
불면증 ^d	15	8
성욕 저하	3	1
수면 이상	3	1
신장 및 비뇨기 이상		
배뇨 지연 ^e	6	1
배뇨곤란	2	0
생식계 및 유방 이상		
발기 장애 ^f	8	1

월경통	6	2
사정지연 및/또는 사정장애	3	1
생리 불규칙^f	2	0
피부 및 피하 조직 이상		
다한증	4	1
발진	2	±
혈관 이상		
안면 홍조	8	±

a아토목세틴 투여 환자에서 위약군 보다 최소 2% 이상 더 많이 보고된 반응.

기준에는 적합하지 않았지만, 위약군보다 아토목세틴 투여군에서 더 많이 보고된 반응으로 아토목세틴 치료와의 관련 가능성이 있는 이상반응은 ~~아른-아침에-잠에서-깨~~, 말초 ~~냉증~~, 빈맥, 전립선염, 고환통증, ~~크라운~~-비정상 오르가즘

이다. 아토목세틴 투여 환자에서 위약군보다 최소 2% 적거나 같다고 보고된 반응은 ~~두통, 안후통, 과민성~~이다.

b복통은 상부 복통, 복통, 위의 불쾌감, 복부 불쾌감, 상복부 불쾌감을 포함한다:

c졸림은 진정, 졸림을 포함한다:

d불면은 불면증, 초기 불면증, 중기불면증을 포함한다:

월경통 ^g	3	2
사정지연 ^f 및/또는 사정장애 ^f	4	1
피부 및 피하 조직 이상		
다한증	4	1
혈관 이상		
안면 홍조	3	0

a아토목세틴 투여 환자에서 위약군 보다 최소 2% 이상 더 많이 보고된 반응.

기준에는 적합하지 않았지만, 위약군보다 아토목세틴 투여군에서 더 많이 보고된 반응으로 아토목세틴 치료와의 관련 가능성이 있는 이상반응은 말초~~한랭~~, 빈맥, 전립선염, 고환통증, 비정상 오르가즘, 고창, 무기력, 냉감, 근경련, 미각이상, 초조, 안절부절증, 뇨절박, 빈뇨, 가려움증, 두드러기, 홍조, 진전, 불규칙한 월경, 발진, 그리고 뇨저류이다. 아토목세틴 투여 환자에서 위약군보다 최소 2% 적거나 같다고 보고된 반응은 불안, 설사, 등의 통증, 두통, 그리고 구인두통이다.

b복통은 상부 복통, 복통, 위의 불쾌감, 복부 불쾌감, 상복부 불쾌감을 포함한다:

c졸림은 진정, 졸림을 포함한다:

e 총 남성 환자 수를 근거로 함(이 약, N=326; 위약, N=260)

f 총 여성 환자 수를 근거로 함(이 약, N=214; 위약, N=142)

<추가>

○ 남성 및 여성의 성기능 장애

<생략>

4) 한국 소아 ~~및 청소년~~을 대상으로 임상시험을 실시한 결과 아토목세틴 복용환자에서 일반적으로 나타나는 이상반응은 다음과 같다.

<표 생략>

^d불면은 불면증, 초기 불면증, 중기불면증 그리고 말기불면증을 포함한다:

^e 뇨 저류는 배뇨 지연, 뇨 흐름감소를 포함한다:

^f 총 남성 환자 수를 근거로 함(이 약, N=943; 위약, N=869)

^g 총 여성 환자 수를 근거로 함(이 약, N=754; 위약, N=691)

CYP2D6 Poor metabolizer(PM) 환자의 최소 2% 에서 발생되었고, CYP2D6 extensive metabolizer(EM) 환자에 비하여 PM환자에게 통계학적으로 유의하게 더 빈번한 이상반응은 다음과 같다.

시아흐림(PMs의 4%, EMs의 1%); 구강건조(PMs의 35%, EMs의 17%); 변비(PMs의 11%, EMs의 7%); 신경과민(PMs의 5% EMs의 2%); 식욕감소(PMs의 23%, EMs의 15%); 진전(PMs의 5%, EMs의 1%); 불면증(PMs의 19%, EMs의 11%); 수면 이상(PMs의 7%, EMs의 3%); 중기 불면증(PMs의 5%, EMs의 3%); 말기 불면증(PMs의 3%, EMs의 1%); 뇨저류(PMs의 6%, EMs의 1%); 발기 장애(PMs의 21%, EMs의 9%); 사정장애(PMs의 6%, EMs의 2%); 다한증(PMs의 15%, EMs의 7%); 말초한랭(PMs의 3%, EMs의 1%)

○ 남성 및 여성의 성기능 장애

<좌동>

4) 한국 소아을 대상으로 임상시험을 실시한 결과 아토목세틴 복용환자에서 일반적으로 나타나는 이상반응은 다음과 같다.

<표 생략>

5) 외국에서의 시판 후 사용 경험

다음의 시판 후 이상반응은 이 약의 치료와 일시적인 연관이 있는 것으로 보고되었고 이것은 이 약의 시판 전 임상과는 연관이 없었다. 자발적 보고라는 한계를 고려한다면 이 이상반응들의 발생률이나 원인을 정확하게 측정하기는 어렵다.

- 심혈관계: QT 지연, 실신, 레이노 현상
- 전신이상: 기면
- 신경계 이상: 지각감퇴, 소아와 청소년에서의 감각이상; 이상감각, 틱
- 정신 이상: 우울증과 우울한 기분, 불안, 정신병(환각 포함), 초조, 자살관련 사건, 공격, 적개심, 감정적 불안정
- 발작: 발작은 시판 후 기간 동안 보고되었다. 시판 후 발작 사례는 전에 존재했던 발작장애와 밝혀진 위험인자를 가진 환자, 그리고 과거력이나 밝혀지지 않은 위험인자에 대한 환자 또한 포함한다. 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)환자의 발작의 배경이 불확실함으로 이 약과 발작 사이의 정확한 관계를 평가하기는 힘들다.
- 피부, 피하조직 이상: 다한증
- 비뇨생식기계: 남성 골반 통증; 소아와 청소년에서의 뇨지체; 소아와 청소년에서의 뇨저류, 지속발기증, 남성생식기 통증
- 간-담도 이상: 간기능 검사 이상, 황달, 간염

6) <생략>

5. 일반적인 주의

1) ~ 2) <생략>

3) 심화 치료 프로그램의 필요성 : 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 전체 치료 프로그램에서는 이 약이 필수적인 부분을 차지 하고 있으며, 이 증

5) 외국에서의 시판 후 사용 경험

다음의 시판 후 이상반응은 이 약의 치료와 일시적인 연관이 있는 것으로 보고되었고 이것은 이 약의 시판 전 임상과는 연관이 없었다. 자발적 보고라는 한계를 고려한다면 이 이상반응들의 발생률이나 원인을 정확하게 측정하기는 어렵다.

- 심혈관계: QT 지연, 실신, 레이노 현상
- 전신이상: 기면
- 신경계 이상: 지각감퇴, 소아에서의 감각이상; 이상감각, 틱
- 정신 이상: 우울증과 우울한 기분, 불안, 정신병(환각 포함), 초조, 자살관련 사건, 공격, 적개심, 감정적 불안정
- 발작: 발작은 시판 후 기간 동안 보고되었다. 시판 후 발작 사례는 전에 존재했던 발작장애와 밝혀진 위험인자를 가진 환자, 그리고 과거력이나 밝혀지지 않은 위험인자에 대한 환자 또한 포함한다. 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)환자의 발작의 배경이 불확실함으로 이 약과 발작 사이의 정확한 관계를 평가하기는 힘들다.
- 피부, 피하조직 이상: 다한증
- 비뇨생식기계: 남성 골반 통증; 소아에서의 뇨지체; 소아에서의 뇨저류, 지속발기증, 남성생식기 통증
- 간-담도 이상: 간기능 검사 이상, 황달, 간염

6) <생략>

5. 일반적인 주의

1) ~ 2) <좌동>

3) 심화 치료 프로그램의 필요성 : 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 전체

후군 환자를 위한 다른 방법들(정신학적, 교육적, 사회적)도 포함될 수 있다. 약물치료가 이 증후군을 가진 모든 환자들에게 적절한 것은 아니다. 약물 치료는, 환경적 요인에 의해 부차적으로 증상을 경험하거나, 정신병을 포함하는 다른 일차적 정신질환을 경험한 환자들에게는 권장되지 않는다. 진단을 받은 **소아와 청소년**에게는 적절한 교육이 필수적이며, 정신 사회적인 중재가 종종 도움이 된다. 교정적 방법만으로 불충분 할 때, 의사가 환자의 증상이 만성적인지 여부 및 중증도를 평가하여 약물 치료의 처방을 결정한다.

4) <생략>

5) 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 치료에 대한 적절한 지식과 경험이 있는 의사에 의해 또는 의사의 감독 하에서 치료를 시작해야 한다. 연구 프로그램에서, 뚜렷한 금단 증상은 나타나지 않았다. 유의한 이상 반응이 나타나는 경우, 이 약을 갑자기 중단하거나 적절한 기간동안 서서히 감량할 수도 있다.

증상이 성인기까지 지속되고 치료로부터 명백한 도움을 보인 **청소년**에 대해서는, 성인기에도 치료를 계속하는 것이 적합할 수 있다. 하지만, 성인기에 이 약 투여를 시작하는 것은 적절하지 않다.

6) 장기사용 : 이 약의 장기 사용에 대한 효과는(예 **소아와 청소년**에게 9주 이상 및 성인에게 10주 이상) 아직까지 대조 시험에서 체계적으로 평가되지 못했다. 따라서, 이 약을 연장하여 사용하기로 결정한 의사는, 각 환자에 대해 약물의 장기 사용의 효용성을 기간별로 재평가해야 한다.

6. 상호작용 ~ 11. 실험실적 검사

<생략>

치료 프로그램에서는 이 약이 필수적인 부분을 차지 하고 있으며, 이 증후군 환자를 위한 다른 방법들(정신학적, 교육적, 사회적)도 포함될 수 있다. 약물치료가 이 증후군을 가진 모든 환자들에게 적절한 것은 아니다. 약물 치료는, 환경적 요인에 의해 부차적으로 증상을 경험하거나, 정신병을 포함하는 다른 일차적 정신질환을 경험한 환자들에게는 권장되지 않는다. 진단을 받은 **소아**에게는 적절한 교육이 필수적이며, 정신 사회적인 중재가 종종 도움이 된다. 교정적 방법만으로 불충분 할 때, 의사가 환자의 증상이 만성적인지 여부 및 중증도를 평가하여 약물 치료의 처방을 결정한다.

4) <좌동>

5) 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 치료에 대한 적절한 지식과 경험이 있는 의사에 의해 또는 의사의 감독 하에서 치료를 시작해야 한다. 연구 프로그램에서, 뚜렷한 금단 증상은 나타나지 않았다. 유의한 이상 반응이 나타나는 경우, 이 약을 갑자기 중단하거나 적절한 기간동안 서서히 감량할 수도 있다.

증상이 성인기까지 지속되고 치료로부터 명백한 도움을 보인 **12세 이상의 소아**에 대해서는, 성인기에도 치료를 계속하는 것이 적합할 수 있다. 하지만, 성인기에 이 약 투여를 시작하는 것은 적절하지 않다.

6) 장기사용 : 이 약의 장기 사용에 대한 효과는(예 **소아**에게 9주 이상 및 성인에게 10주 이상) 아직까지 대조 시험에서 체계적으로 평가되지 못했다. 따라서, 이 약을 연장하여 사용하기로 결정한 의사는, 각 환자에 대해 약물의 장기 사용의 효용성을 기간별로 재평가해야 한다.

6. 상호작용 ~ 11. 실험실적 검사

<좌동>

12. 과량 투여시의 처치

1) 이 약 과량 투여에 대한 임상 경험은 제한적이며, 사망은 관찰되지 않았다. 시판 후 조사에서 이 약과 최소 하나의 다른 약을 함께 과량복용한 사망사건이 보고되었다. 1400mg을 넘는 고의적 과량투여를 포함하여 이 약을 단독투여시의 과량투여와 관련된 사망보고는 없었다.

이 약을 포함한 과량투여 사례에서 발작이 보고된 바 있다. 이 약의 급성 및 만성적인 과량 투여 시 가장 흔하게 보고된 증상은 위장관 증상, 졸림, 어지러움, 떨림, 비정상적 행동이었다. 과잉행동과 초조도 보고되었다. 경도에서 중등도의 교감신경계 활성화에 상응하는 증상과 징후(빈맥, 혈압상승, 동공산대, **구갈**)도 보고되었다. 대부분의 반응은 경도 내지 중등도였으며 일반적이지 않지만 QT연장 및 방향감각 상실과 환각과 같은 정신기능 변화도 보고되었다.

2) <생략>

13. 발암원, 변이원성, 수태능력 손상

1) 발암원 : 이 약은 2년 동안 랫트와 마우스의 시간-체중당 평균 47 및 체중당 평균 458mg/kg/day 까지 각각 투여 했을 때, 발암성을 보이지 않았다. 랫트에서 최대 용량은 mg/m² 기준으로, 소아 및 성인 용량의 각각 약 8 및 5배였다. 같은 용량에서 랫트의 혈장 중 이 약의 AUC는 인체에 대한 최대 용량을 투여한 환자의 각각 약 1.8배(extensive metabolizer) 및 0.2배(poor metabolizer)였다. 마우스에 투여된 최고 용량은 mg/m²을 기준으로, 소아와 성인의 인체에 대한 최대 용량의 각각 약 39배 및 26배였다.

2) 변이원성 : <생략>

12. 과량 투여시의 처치

1) 이 약 과량 투여에 대한 임상 경험은 제한적이며, 사망은 관찰되지 않았다. 시판 후 조사에서 이 약과 최소 하나의 다른 약을 함께 과량복용한 사망사건이 보고되었다. 1400mg을 넘는 고의적 과량투여를 포함하여 이 약을 단독투여시의 과량투여와 관련된 사망보고는 없었다.

이 약을 포함한 과량투여 사례에서 발작이 보고된 바 있다. 이 약의 급성 및 만성적인 과량 투여 시 가장 흔하게 보고된 증상은 위장관 증상, 졸림, 어지러움, 떨림, 비정상적 행동이었다. 과잉행동과 초조도 보고되었다. 경도에서 중등도의 교감신경계 활성화에 상응하는 증상과 징후(빈맥, 혈압상승, 동공산대, **구강건조**)도 보고되었다. 대부분의 반응은 경도 내지 중등도였으며 일반적이지 않지만 QT연장 및 방향감각 상실과 환각과 같은 정신기능 변화도 보고되었다.

2) <좌동>

13. 발암원, 변이원성, 수태능력 손상

1) 발암원 : 이 약은 2년 동안 랫트와 마우스의 시간-체중당 평균 47 및 체중당 평균 458mg/kg/day 까지 각각 투여 했을 때, 발암성을 보이지 않았다. 랫트에서 최대 용량은 mg/m² 기준으로, 소아 및 성인 용량의 각각 약 8 및 5배였다. 같은 용량에서 랫트의 혈장 중 이 약의 AUC는 인체에 대한 최대 용량을 투여한 환자의 각각 약 1.8배(extensive metabolizer) 및 0.2배(poor metabolizer)였다. 마우스에 투여된 최고 용량은 mg/m²를 기준으로, 소아와 성인의 인체에 대한 최대 용량의 각각 약 39배 및 26배였다.

2) 변이원성 : <좌동>

3) 수태능력의 손상 : 이 약은, 랫트에게 mg/m² 를 기준으로, 인체에 대한 최대용량의 약 6배인 57mg/kg/day 까지 투여했을 때, 생식력에 손상을 주지 않았다.

14. 신체적 및 정신적 의존

1) <생략>

2) 2000명 이상의 소아, ~~청소년~~ 및 성인 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)환자와 1200명 이상의 우울증이 있는 성인을 대상으로 실시한 임상 연구에서 이 약과 연관된 약물 전환 또는 부적절한 자가투여가 나타났다. 약물 중단 혹은 금단 증상을 초래하는 이상 반응이나 증상 반향에 대한 증거는 없었다.

3) <생략>

15. 기타

(1) 약력학적 특성

<중략>

아토목세틴은 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)가 있는 5000명 이상의 소아와 청소년을 대상으로 한 시험에서 연구되었다. ADHD의 치료에 있어서 아토목세틴의 급성기 유효성은 6 ~ 9주간 실시된 6개의 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험을 통해 확립되었다. ADHD의 징후 및 증상은 아토목세틴 투여 환자와 위약 투여 환자에 대하여 시험 전에 비해 시험 종료시 평균 변화를 비교하여 평가되었다. 6개의 시험 각각에서, 아토목세틴은 ADHD의 징후 및 증상을 감소시키는데 있어서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 우수하였다. 또한, 주로 유럽에서 진행된 400명의

3) 수태능력의 손상 : 이 약은, 랫트에게 mg/m² 를 기준으로, 인체에 대한 최대용량의 약 6배인 57mg/kg/day 까지 투여했을 때, 생식력에 손상을 주지 않았다.

14. 신체적 및 정신적 의존

1) <좌동>

2) 2000명 이상의 소아 및 성인 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)환자와 1200명 이상의 우울증이 있는 성인을 대상으로 실시한 임상 연구에서 이 약과 연관된 약물 전환 또는 부적절한 자가투여가 나타났다. 약물 중단 혹은 금단 증상을 초래하는 이상 반응이나 증상 반향에 대한 증거는 없었다.

3) <좌동>

15. 기타

1) 약력학적 특성

<좌동>

아토목세틴은 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)가 있는 5000명 이상의 소아를 대상으로 한 시험에서 연구되었다. ADHD의 치료에 있어서 아토목세틴의 급성기 유효성은 6 ~ 9주간 실시된 6개의 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험을 통해 확립되었다. ADHD의 징후 및 증상은 아토목세틴 투여 환자와 위약 투여 환자에 대하여 시험 전에 비해 시험 종료시 평균 변화를 비교하여 평가되었다. 6개의 시험 각각에서, 아토목세틴은 ADHD의 징후 및 증상을 감소시키는데 있어서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 우수하였다. 또한, 주로 유럽에서 진행된 400명의 환자에 대한

환자에 대한 1년간의 위약 대조 시험에서(약 3개월간의 개방 급성 투여 기간 후 9개월간의 이중 맹검 위약 대조 유지 기간) 증상 반응을 유지하는데 있어서 아토목세틴의 유효성이 입증되었다. 1년 후 재발한 환자의 비율은 아토목세틴과 위약군 각각 18.7%와 31.4%였다. 1년간의 아토목세틴 투여 후, 6개월 더 아토목세틴을 계속 투여한 환자들은 활성 약물의 투여를 중단하고 위약으로 전환한 환자들에 비해 재발 또는 부분적 증상 재발이 각각 2%와 12%로 더 적게 나타났다. 소아와 청소년에 대하여, 장기간 치료에서 지속치료가 갖는 가치에 대한 주기적인 평가가 수행되어야 한다.

<중략>

(2) 약동학적 특성

소아와 청소년에 대한 아토목세틴의 약동학은 성인에서와 유사하다. 아토목세틴의 약동학은 6세 미만의 소아에 대해서는 평가되지 않았다.

흡수: 아토목세틴은 경구 투여 후 신속하고 거의 완전하게 흡수되며, 평균 최대 혈장 농도는(Cmax) 투여 후 약 1 ~ 2시간에 관찰된다. 경구 투여 후 아토목세틴의 절대 생체 이용율은 초회 대사에 있어서 나타나는 개인간 약간의 차이에 따라 63% ~ 94%이다. 아토목세틴은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

분포: 아토목세틴은 광범위하게 분포하며, 혈장 단백질, 주로 알부민에 상당한(98%) 결합을 나타낸다.

생체 변환: 아토목세틴은 주로 Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) 효소 경로를 통해 생체 변환을 한다. 주요한 산화 대사체는 4-히드록시아토목세틴이며, 이는 신속하게 글루쿠론산으로 포함된다. 4-히드록시아토목세틴은 아토목세틴과 동등한 효력을 나타내지만, 혈장에서 매우 낮은 농도

1년간의 위약 대조 시험에서(약 3개월간의 개방 급성 투여 기간 후 9개월간의 이중 맹검 위약 대조 유지 기간) 증상 반응을 유지하는데 있어서 아토목세틴의 유효성이 입증되었다. 1년 후 재발한 환자의 비율은 아토목세틴과 위약군 각각 18.7%와 31.4%였다. 1년간의 아토목세틴 투여 후, 6개월 더 아토목세틴을 계속 투여한 환자들은 활성 약물의 투여를 중단하고 위약으로 전환한 환자들에 비해 재발 또는 부분적 증상 재발이 각각 2%와 12%로 더 적게 나타났다. 소아에 대하여, 장기간 치료에서 지속치료가 갖는 가치에 대한 주기적인 평가가 수행되어야 한다.

<좌동>

2) 약동학적 특성

소아에 대한 아토목세틴의 약동학은 성인에서와 유사하다. 아토목세틴의 약동학은 6세 미만의 소아에 대해서는 평가되지 않았다.

○ 흡수: 아토목세틴은 경구 투여 후 신속하고 거의 완전하게 흡수되며, 평균 최대 혈장 농도는(Cmax) 투여 후 약 1 ~ 2시간에 관찰된다. 경구 투여 후 아토목세틴의 절대 생체 이용율은 초회 대사에 있어서 나타나는 개인간 약간의 차이에 따라 63% ~ 94%이다. 아토목세틴은 식사와 관계없이 투여할 수 있다

○ 분포: 아토목세틴은 광범위하게 분포하며, 혈장 단백질, 주로 알부민에 상당한(98%) 결합을 나타낸다.

○ 생체 변환: 아토목세틴은 주로 Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) 효소 경로를 통해 생체 변환을 한다. 주요한 산화 대사체는 4-히드록시아토목세틴이며, 이는 신속하게 글루쿠론산으로 포함된다. 4-히드록시아토목세틴은 아토목세틴과 동등한 효력을 나타내지만, 혈장에서 매우

로 순환한다. CYP2D6에 의해 주로 형성되며, CYP2D6 활성이 부족한 사람에서는, 여러 다른 Cytochrome P450 효소에 의해 4-히드록시아토목세틴이 형성될 수 있지만, 그 속도는 느리다. 아토목세틴은 치료적 용량에서 CYP2D6를 저해하거나 유도하지 않는다.

배설: 경구 투여 후 아토목세틴의 평균 소실 반감기는 extensive metabolizer에서 3.6시간이며, poor metaboliser에서 21시간이다. 아토목세틴은 주로 뇨에서 주로 4-hydroxyatomoxetine-O-glucuronide의 형태로 배설된다.

선형성/비-선형성: 아토목세틴의 약동학은 extensive 및 poor metabolizers에 대하여 시험한 용량 범위에서 선형성을 나타낸다.

(3) 전임상시험

† 임신한 토끼에게 기관 형성기에 위관 영양법을 통해 이 약을 100mg/kg/day까지 투여했다. 이 용량에서, 3개 중 1개의 연구에서 태아 생존률의 감소와 조산의 증가가 관찰되었다. 경동맥의 부정형적 기원과 쇄골하 동맥의 부재도 약간 증가했다. 미약한 모계 독성을 유발하는 용량에서 이런 현상이 관찰되었다. 이런 영향을 주지 않는 용량은 30mg/kg/day였다. 100mg/kg 용량은 mg/m²를 기준으로, 인체에 대한 최대 용량의 약 23배다.; 100mg/kg/day를 투여한 토끼에서 비결합 아토목세틴에 대한 노출(AUC)은 인체에 대한 1일 최대 용량을 투여한 사람에서의 결과의 약 3.3배 (extensive metabolizer) 및 0.4배(poor metabolizer)로 측정되었다. 랫트는 교미 10주 전(수컷) 또는 2주 전(암컷)부터 기관 형성기와 수유기동안 이 약을 50mg/kg/day까지(mg/m² 기준으로 최고인체용량 약 6배) 투여받았다. 2개 중 1개의 연구에서, 새끼의 체중과 생존률이 감소되었다. 새끼의 생존률 감소는 25mg/kg(13mg/kg은 아님)에서도 관찰되었다. 교미 10주 전(수컷) 또는

낮은 농도로 순환한다. CYP2D6에 의해 주로 형성되며, CYP2D6 활성이 부족한 사람에서는, 여러 다른 Cytochrome P450 효소에 의해 4-히드록시아토목세틴이 형성될 수 있지만, 그 속도는 느리다. 아토목세틴은 치료적 용량에서 CYP2D6를 저해하거나 유도하지 않는다.

○ 배설: 경구 투여 후 아토목세틴의 평균 소실 반감기는 extensive metabolizer에서 3.6시간이며, poor metaboliser에서 21시간이다. 아토목세틴은 주로 뇨에서 주로 4-hydroxyatomoxetine-O-glucuronide의 형태로 배설된다.

○ 선형성/비-선형성: 아토목세틴의 약동학은 extensive 및 poor metabolizers에 대하여 시험한 용량 범위에서 선형성을 나타낸다.

3) 비임상시험

○ 임신한 토끼에게 기관 형성기에 위관 영양법을 통해 이 약을 100mg/kg/day까지 투여했다. 이 용량에서, 3개 중 1개의 연구에서 태아 생존률의 감소와 조산의 증가가 관찰되었다. 경동맥의 부정형적 기원과 쇄골하 동맥의 부재도 약간 증가했다. 미약한 모계 독성을 유발하는 용량에서 이런 현상이 관찰되었다. 이런 영향을 주지 않는 용량은 30mg/kg/day였다. 100mg/kg 용량은 mg/m²를 기준으로, 인체에 대한 최대 용량의 약 23배다.; 100mg/kg/day를 투여한 토끼에서 비결합 아토목세틴에 대한 노출(AUC)은 인체에 대한 1일 최대 용량을 투여한 사람에서의 결과의 약 3.3배 (extensive metabolizer) 및 0.4배 (poor metabolizer)로 측정되었다. 랫트는 교미 10주 전(수컷) 또는 2주 전(암컷)부터 기관 형성기와 수유기동안 이 약을 50mg/kg/day까지 (mg/m² 기준으로 최고인체용량 약 6배) 투여받았다. 2개 중 1개의 연구에서, 새끼의 체중과 생존률이 감소되었다. 새끼의 생존률 감소는 25mg/kg(13mg/kg은 아님)에서도 관찰되었다. 교미 10주 전(수컷) 또

2주 전(암컷)부터 기관형성기 동안 이 약을 투여 받은 랫트 연구에서, 태아체중(암컷만)의 감소와 태아 추골공의 불완전한 골형성 발생이 40mg/kg/day에서 (mg/m²기준으로 최고인체용량 약 5배) 관찰되었으나, 20mg/kg/day에서는 관찰되지 않았다. 기관형성기 동안 이 약을 위관 영양법을 통해 150mg/kg/day (mg/m²기준으로 인체에 대한 최대 용량의 약 17배)까지 투여 했을 때, 치명적인 이상반응은 없었다.

2) 성장과 신경행동학적 및 성적 발달에 대한 이 약의 효과를 평가하기 위해 어린 랫트에서 연구가 실시되었다. 랫트는 출생 초기부터(생후 10일) 성인기 내내, 이 약 1, 10, 50mg/kg/day(mg/m²기준으로 인체에 대한 최대 용량의 각각, 약 0.2, 2, 8배)용량을 투여 받았다. 질 열림(모든 용량) 귀두표피 분리 시기가(10, 50mg/kg) 다소 지연되었고, 부고환 중량과 정자 수(10, 50mg/kg)가 조금 감소하고, 황체(50mg/kg)가 약간 감소하였으나, 수태능력이나 생식능력에 대한 영향은 없었다. 50mg/kg에서 앞니 발생 시기가 다소 느려졌다. 생후 15일째와 (수컷은 10, 50mg/kg, 암컷은50mg/kg) 30일째에 (암컷 50mg/kg) 운동성이 약간 증가 하였으나, 60일째에는 증가하지 않았다. 학습과 기억력 시험에서 이 약이 미치는 영향은 없었다. 이런 결과의 사람에게 대한 유의성은 알려지지 않았다.

는 2주 전(암컷)부터 기관형성기 동안 이 약을 투여 받은 랫트 연구에서, 태자체중(암컷만)의 감소와 태자 추골공의 불완전한 골형성 발생이 40mg/kg/day에서 (mg/m²기준으로 최고인체용량 약 5배) 관찰되었으나, 20mg/kg/day에서는 관찰되지 않았다. 기관형성기 동안 이 약을 위관 영양법을 통해 150mg/kg/day (mg/m²기준으로 인체에 대한 최대 용량의 약 17배)까지 투여 했을 때, 치명적인 이상반응은 없었다.

○ 성장과 신경행동학적 및 성적 발달에 대한 이 약의 효과를 평가하기 위해 어린 랫트에서 연구가 실시되었다. 랫트는 출생 초기부터(생후 10일) 성인기 내내, 이 약 1, 10, 50mg/kg/day(mg/m²기준으로 인체에 대한 최대 용량의 각각, 약 0.2, 2, 8배)용량을 투여 받았다. 질 열림(모든 용량) 귀두표피 분리 시기가(10, 50mg/kg) 다소 지연되었고, 부고환 중량과 정자 수(10, 50mg/kg)가 조금 감소하고, 황체(50mg/kg)가 약간 감소하였으나, 수태능력이나 생식능력에 대한 영향은 없었다. 50mg/kg에서 앞니 발생 시기가 다소 느려졌다. 생후 15일째와 (수컷은 10, 50mg/kg, 암컷은50mg/kg) 30일째에 (암컷 50mg/kg) 운동성이 약간 증가 하였으나, 60일째에는 증가하지 않았다. 학습과 기억력 시험에서 이 약이 미치는 영향은 없었다. 이런 결과의 사람에게 대한 유의성은 알려지지 않았다.