

사용상의주의사항

1. 경고

1) 중대한 심혈관 사례

① 갑작스런 사망과 기존의 구조적 심장 이상 또는 기타 중대한 심장 문제

소아와 청소년

구조적인 심장 이상 또는 기타 중대한 심장 문제가 있는 소아와 청소년에서 상용량의 중추신경계 흥분제 투여와 관련하여 돌연사가 보고된 바 있다. 몇몇 중대한 심장문제만이 갑작스런 사망의 위험을 증가시키지만, 흥분제는 일반적으로 중대한 구조적 심장 이상, 심근증, 중대한 심장 박동 이상 또는 흥분제의 교감신경 흥분 영향을 받기 쉬운 기타 중대한 심장문제가 있는 것으로 알려진 소아나 청소년에게 사용되어서는 안된다.

성인

ADHD에 대해 상용량의 흥분제를 투여중인 성인에서 돌연사, 뇌졸중, 심근 경색이 보고된 바 있다. 이러한 성인 사례에서 흥분제의 역할은 알려지지 않았지만, 성인은 소아보다 중대한 구조적 심장이상, 심근증, 중대한 심장 박동 이상, 관상동맥 질환 또는 기타 중대한 심장 문제를 가질 가능성이 더 크다. 이러한 이상을 가진 성인에게 일반적으로 흥분제를 투여해서는 안된다.

② 고혈압과 기타 심혈관 상태

고혈압 환자에게는 신중히 투여한다. 이 약을 투여 받고 있는 환자, 특히 고혈압 환자에 대해서는 적당한 간격으로 혈압 모니터링을 해야한다. 메틸페니데이트에 대한 연구에서 안정시 맥박 및 수축기와 확장기 혈압의 완만한 증가가 나타났다. 따라서 혈압이나 심박수의 증가로 원래 의학적 상태가 위태롭게 될 수 있는 환자(예를 들면 선재성 고혈압, 심부전, 최근에 심근경색이나 갑상선기능 항진증인 환자)의 경우 치료 시 주의해야 한다.

③ 흥분 약물을 투여중인 환자에서 심혈관 상태 판정

흥분제 투여를 고려중인 소아, 청소년 또는 성인은 심장질환이 있는지를 판정하기 위하여 주의깊게 병력(돌연사나 심실성 부정맥의 가족력에 대한 판정 포함)과 신체 검사를 해야 하며, 검사 결과가 이러한 질환을 암시한다면(심전도 또는 초음파 심전도 등) 추가적인 심장 평가를 받아야 한다. 흥분제 투여 중 격렬한 흉통, 설명되지 않는 실신 또는 심장질환을 암시하는 기타 증후가 발현되는 환자는 즉각적인 심장 평가를 받아야 한다.

2) 정신과적 유해사례

① 기존의 정신병

임상경험상 정신병 환자에게 메틸페니데이트 투여시 행동장애 및 사고장애 증상이 악화될 수 있다.

② 양극성 질환

복합/조증 삽화의 유발 가능성에 대한 우려 때문에, 양극성 장애도 있는 ADHD 환자 치료를 위하여 흥분제를 사용시 특별한 주의를 기울여야 한다. 흥분제 투여를 시작하기 전에, 우울성 증후도 있는 환자는 양극성 장애에 대한 위험이 있는지 결정하기 위하여 적절하게 스크린 해야 한다. ; 이러한 스크리닝에는 자살, 양극성 장애와 우울의 가족력을 포함하여 상세한 정신과적 병력을 포함한다.

③ 새로운 정신병 또는 조증 증후의 발생

정신병 질환 또는 조증의 이전 병력이 없는 소아와 청소년에서 상용량의 흥분제에 의해 약물 투여중 환각, 망상성 사고 또는 조증과 같은 정신병 또는 조증 증후가 유발될 수 있다. 이러한 증후가 나타나면, 흥분제의 인과 가능성을 고려하여, 약물 투여 중단이 적절할 수 있다. 반복, 단기간, 위약 대조 시험의 통합 분석에서, 이러한 증후는 위약투여 환자에서 0%인 것에 비해 흥분제 투여 환자에서 약 0.1%에서 나타났다(메틸페니데이트 또는 암페티민에 상용량으로 여러주 동안 노출된 3,482명 중 4명)

④ 공격

공격성 행동 또는 적대감이 ADHD 소아와 청소년에서 종종 관찰되었고, ADHD 치료에 사용되는 일부 약물의 임상시험과 시판후 경험에서 보고되고 있다. 흥분제가 공격적 행동 또는 적대감을 일으킨다는 체계적인 증거는 없지만, ADHD 치료를 시작하는 환자는 공격적 행동 또는 적대감의 발현 또는 악화에 대해 모니터하여야 한다.

3) 인과관계가 확립되지는 않았으나, 소아에게 흥분제를 장기간 투여시 성장 억제가 보고된 바 있다. 따라서, 장기간 치료가 필요한 환자는 주의깊게 관찰하도록 한다. 신장 또는 체중에서 정상적인 성장이 이루어지지 않을 경우, 이 약 투여를 일시적으로 중단한다.

4) 발작의 병력이 있는 환자, 발작 없이 뇌파 이상이 있었던 환자 및 매우 드물지만 뇌파 이상이나 발작 병력이 없었던 환자에서도, 메틸페니데이트가 경련 역치를 낮출 수 있다는 몇몇 임상적 보고가 있었다. 발작이 있을 경우 이 약 투여를 중단하도록 한다.

5) 드물게 시력장애 증상이 나타나기도 한다. 눈 조절장애 및 시야 혼탁이 보고된 바 있다.

6) 이 약은 비변형성이고, 소화기관 내에서 그 모양이 거의 변하지 않기 때문에 일반적으로 중증의 소화기관 협착 환자들(병리학적 또는 의인성) 또는 연하곤란 또는 명백히 정제를 삼키기 어려운 환자들에게는 투여할 수 없다. 다른 비변형 방출 조절 약물을 협착 환자들에게 투여시 폐쇄성 증상이 드물게 보고된 바 있다. 이 약은 조절 방출 약물이므로 정제 전체를 삼킬 수 있는 환자에게만 투여하도록 한다.

7) 5세 이하의 소아에 대한 이 약의 유효성과 안전성은 확립되지 않았으므로 사용되지 않아야 한다.

8) 약물 의존 또는 알코올 중독의 병력을 가진 환자들과 같이 가정적으로 불안한 환자들은 스스로 약물의 용량을 증가시킬 수 있으므로 이 약 투여시 주의해야 한다.

만성적인 남용은 다양한 정도의 비정상적인 행동을 나타내는 현저한 내성 및 정신적 의존성을 유발할 수 있다. 특히 비경구적인 남용의 경우 명백한 정신과적 에피소드가 일어날 수 있다. 은폐된 장기간 과활성의 효과 및 중증의 우울증이 나타날 수도 있으므로 약물 투여중지 동안 주의깊은 관찰이 요구된다.

9) 소아 및 성인 환자에서 이 약을 포함한 메틸페니데이트 제제 투여로 인해 즉각적인 의료 행위(때때로 외과 수술을 포함)를 필요로 하는 지속적인 통증발기가 보고되었다(4. 이상반응 항 참조). 지속발기증은 투여 개시 직후에는 나타나지 않았지만 약물을 일정기간 투여한 후에 발현되었고 용량을 증가한 후에 빈번하게 발생하였다. 지속발기증은 메틸페니데이트 사용 시 때때로 발생할 수 있고, 용량 증가 후 빈번하게 발생할 수 있다. 또한 지속발기증은 휴약기 또는 약물 중단 등의 메틸페니데이트 투여중지 기간 동안에도 나타났다. 금단 기간 동안 나타났다. 비정상적으로 지속적인 발기 또는 빈번한 통증발기가 발생한 환자는 즉각적으로 의학적 처치를 받아야 한다.

10) 이 약을 포함한 ADHD치료에 사용되는 흥분제들은 레이노 현상을 포함하는 말초혈관병증과 관련이 있다. 증상과 증후는 통상 간헐적이고 경증으로 나타나지만, 매우 드물게 원위부궤양 및/또는 연조직손상과 같은 결과를 초래하기도 한다. 시판후 경험에서 레이노 현상과 같은 말초혈관병증은 치교과정을 통해 모든 연령대에서 관찰되었으며, 치료용량범위에서 치료기간에 상관없이 관찰되었다. 일반적으로 용량을 줄이거나 투여중지 후에 증상 및 징후가 개선되었다. ADHD치료에 흥분제를 사용하는 동안에는 원위부 변화를 주의깊게 관찰할 필요가 있다. 추가임상평가(예, 류마티스과 의뢰)가 필요한 환자가 있을 수도 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 중증의 불안, 긴장, 흥분 환자(증상을 악화시킬 우려가 있다.)

2) 이 약 및 이 약의 다른 성분에 과민증이 있는 환자

3) 녹내장 환자

4) 뚜렷 증후군으로 진단받았거나 가족력이 있는 환자 및 운동성 틱장애 환자

5) MAO 저해제 투여 중이거나, MAO 저해제 투여 중단 후 최소 14일 이내의 환자(고혈압성 위기가 있을 수 있다.)

6) 이 약은 유당을 함유하고 있으며 유당 불내성, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당/갈락토오스 흡수장애(gluco-galactose malabsorption) 등의 유전적 문제가 있는 환자

7) 뇌혈관장애환자(뇌동맥류, 뇌혈관염, 뇌졸중 등 혈관이상 포함)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 정신질환 환자 : 메틸페니데이트 투여로 행동장애 및 사고장애 증상이 악화될 수 있다.

2) 고혈압 환자 및 심박수나 혈압이 상승될 수 있는 의학적 상태의 환자

3) 약물의존성 또는 알코올중독의 병력이 있는 환자

4) 발작 병력이 있는 환자(경련 역치가 저하될 수 있다)

4. 이상반응

이 항목에서는 이상약물반응을 기술하였다. 이상약물반응이란 활용 가능한 이상반응 정보의 포괄적인 분석에 근거하여 메틸페니데이트 사용과 합당하게 관련이 있다고 간주되는 이상반응을 의미한다. 메틸페니데이트와의 인과관계는 개별 사례에서 확실하게 규명될 수 없다. 또한, 임상시험은 상당히 다양한 조건에서 시행이 되기 때문에 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상약물반응의 발현율은 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 이상약물반응의 발현율과 직접적으로 비교될 수 없으며 치료 관행에서 관찰되는 발현율을 반영하지 않을 수 있다.

1) 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상약물반응

① 투여 중단과 관련된 이상약물반응

소아와 청소년을 대상으로 한 4건의 위약대조 시험에서 이 약을 투여한 2명의 환자(0.6%)는 우울감(1명, 0.3%)과 두통 및 불면증(1명, 0.3%)으로, 위약 투여한 6명(1.9%)은 두통 및 불면증(1명, 0.3%), 과민성(2명, 0.6%), 두통(1명, 0.3%), 정신운동 과다활동(1명, 0.3%), 틱(1명, 0.3%)의 이상약물반응으로 투여를 중단하였다.

성인을 대상으로 한 2건의 위약대조 시험에서 이 약을 투여한 25명의 환자(6.0%)와 위약을 투여한 6명의 환자(2.8%)가 이상약물반응으로 투여를 중단하였다. 0.5%를 초과하는 이상약물반응으로는 이 약을 투여한 환자 중 불안(1.7%), 과민성(1.4%), 혈압상승(1.0%), 신경과민(0.7%)이 포함되었고, 위약을 투여한 환자 중에는 혈압상승과 우울감이 0.9%였다.

소아와 청소년 및 성인을 대상으로 한 11건의 공개임상시험에서 이 약을 투여한 266명의 환자(7.0%)가 이상약물반응으로 투여를 중단하였다. 0.5%를 초과하는 이상약물반응에는 불면증(1.2%), 과민성(0.8%), 불안(0.7%), 식욕감소(0.7%), 틱(0.6%) 등이 포함되었다.

② 틱

장기간 비대조 시험(소아 432명)에서, 이 약 투여 27개월 후 새로운 틱 발생의 누적 발현율은 9% 이었다.

두 번째 비대조 시험(소아 682명)에서, 새로운 틱 발생의 누적 발현율은 1% 이었다(9/682명의 소아). 투여기간은 9개월까지이었으며 평균 투여기간은 7.2개월 이었다.

③ 고혈압

소아를 대상으로 2건의 laboratory classroom 임상시험에서, 이 약 1일 1회와 메틸페니데이트 1일 3회 모두 위약에 비해 휴지기 맥박을 평균 2-6bpm 상승시켰고, 수축기 및 확장기 혈압을 대략 1-4mmHg 상승시켰다.

청소년을 대상으로 한 위약 대조시험에서, 초기로부터 이중맹검기 종료시까지 휴지기 맥박의 평균 상승이 이 약과 위약에서 관찰되었다(각각 5, 3회/분). 이 약과 위약투여 환자에서 이중맹검기 종료시 혈압의 초기로부터의 평균 상승은 각각 0.7과 0.7mmHg(수축기), 2.6과 1.4mmHg(확장기) 이었다.

성인을 대상으로 한 위약대조 시험에서, 초기로부터 이중맹검 종료시까지 이 약 투여군에서 기립시 맥박이 3.9~9.8 bpm 증가하였고, 위약군에서는 2.7회/분 증가하였다. 초기로부터 이중맹검 종료시까지 기립시 혈압 변화는 이 약 투여군에서는 0.1~2.2mmHg(수축기), -0.7~2.2mmHg(확장기)로 변화하였고, 위약군에서는 1.1mmHg(수축기) 및 -1.8mmHg(확장기) 이었다. 또 다른 성인을 대상으로 한 위약대조 시험에서, 초기로부터 이중맹검 종료시까지 휴지기 맥박의 평균 변화가 이 약과 위약 투여군에서 관찰되었다(각각 3.6, -1.6회/분). 이 약과 위약 투여 환자에서 이중맹검 종료시까지 혈압의 변화는 각각 -1.2와 -0.5mmHg(수축기)와 1.1과 0.4mmHg(확장기) 이었다.

④ 이중맹검 데이터- 1% 이상의 빈도로 보고된 이상약물반응

소아 또는 성인 환자의 이중맹검 이상약물반응 표에 나타난 이상약물반응은 양쪽 환자군 모두와 관련될 수 있다.

〈소아 환자〉

이 약의 안전성을 4건의 위약대조, 이중맹검 임상시험에 참여한 639명의 ADHD 소아환자(어린이 및 청소년)에서 평가하였다. 본 항에서 나타낸 정보는 통합 데이터로부터 도출되었다.

이 약을 투여받은 어린이 및 청소년 환자의 1% 이상에서 보고된 이상약물반응을 아래 표1에 나타내었다.

표 1. 4건의 위약대조, 이중맹검 임상시험에서 이 약을 투여받은 어린이 및 청소년 환자의 1% 이상에서 보고된 이상약물반응

전신/조직계 이상약물반응	이 약 (n=321) %	위약 (n=318) %
감염 및 기생충 침입		
코인두염	2.8	2.2
정신장애		
불면*	2.8	0.3
신경계 장애		
어지러움	1.9	0
호흡기, 흉부 및 종격 장애		
기침	1.9	0.9
입인두통증	1.2	0.9
위장관 장애		
상복부 통증	6.2	3.8
구토	2.8	1.6
일반적 장애 및 투여부위상태		
발열	2.2	0.9

* 초기불면 (이약에서 0.6%)과 불면(이약에서 2.2%)은 불면으로 합하였다.

이상약물반응의 대부분은 경증 내지 중등도였다.

〈성인 환자〉

이 약의 안전성을 3건의 위약대조, 이중맹검 임상시험에 참여한 905명의 ADHD 성인환자에서 평가하였다. 본 항에서 나타낸 정보는 통합 데이터로부터 도출되었다.

이 약을 투여받은 성인 환자의 1% 이상에서 보고된 이상약물반응을 아래 표 4에 나타내었다.

표 2. 3건의 위약대조, 이중맹검 임상시험에서 이 약을 투여받은 성인환자의 1% 이상에서 보고된 이상약물반응

전신/조직계 이상약물반응	이 약 (n=596) %	위약 (n=309) %
감염 및 기생충 침입		
상부호흡기 감염	1.7	1.0
부비동염	1.3	1.0
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	24.8	6.1
식욕 부진	4.2	1.3
정신 장애		
불면	13.3	7.8
불안	8.4	2.9
초기불면	5.7	2.6
우울감	4.4	2.6
안절부절	4.0	0
초조	3.2	0.6
신경과민	2.3	0.6
이갈이	1.5	0.6
우울증	1.5	0.6
정동 불안정	1.3	0.6
성욕 감소	1.5	0.6
공황 발작	1.3	0.3
긴장	1.3	0.3
공격성	1.2	0.6
착란상태	1.0	0.3
신경계 장애		
두통	24.2	18.8
어지러움	7.4	5.5
떨림	3.4	0.6
감각이상	1.2	0
긴장두통	1.0	0.3
눈 장애		
조절 장애	1.3	0
흐린 시야	1.3	1.0
귀 및 미로 장애		
현기증	2.0	0.3
심 장애		
빈맥	6.0	0
두근거림	4.5	0.6

혈관 장애		
고혈압	2.2	1.6
얼굴 홍조	1.3	0.6
호흡기, 흉부 및 종격 장애		
입인두통증	1.5	1.3
기침	1.2	1.0
호흡곤란	1.2	0.6
위장관 장애		
입안 건조	15.1	3.6
구역	14.3	4.9
소화불량	2.0	1.9
구토	1.8	0.6
변비	1.5	0.6
피부 및 피하 조직 장애		
땀과다증	5.7	1.3
근골격 및 결합 조직 장애		
근긴장	1.3	0
근연축	1.0	0.3
생식기계 및 유방 장애		
발기부전	1.0	0.3
일반적 장애 및 투여부위상태		
과민성	5.2	2.9
피로	4.7	4.2
갈증	1.8	0.6
무력증	1.2	0
조사		
체중감소	8.7	3.6
심박수 증가	3.0	1.9
혈압 상승	2.5	1.9
알라닌아미노전이효소 증가	1.0	0

이상약물반응의 대부분은 경증 내지 중등도였다.

⑤ 공개시험(open-label) 데이터-1% 이상의 빈도로 보고된 이상약물반응

이 약의 안전성을 12 건의 공개시험에 참여한 소아 및 성인 ADHD 환자 3,782 명에서 평가하였다. 본 항에서 나타낸 정보는 통합 데이터로부터 도출되었다.

이 약을 투여받은 환자의 1% 이상에서 보고된 이상약물반응과 표 1, 2에 나타나지 않은 이상약물반응을 아래 표 3에 나타내었다.

표 3. 12 건의 공개시험에서 이 약을 투여받은 환자의 1% 이상에서 보고된 이상약물반응

전신/조직계 이상약물반응	이 약 (n=3,782) %
정신 장애	
틱	2.0
기분동요	1.1
신경계 장애	

졸림	1.0
위장관 장애	
설사	2.4
복부 불쾌감	1.3
복통	1.2
피부 및 피하 조직 장애	
발진	1.3
일반적 장애 및 투여부위상태	
신경질	1.4

이상약물반응의 대부분은 경증 내지 중등도였다.

⑥ 이중맹검 및 공개시험 데이터- 1% 미만에서 보고된 이상약물반응

이중맹검 및 공개시험 데이터에서 이 약을 투여 받은 소아 및 성인 환자의 1% 미만에서 나타난 이상약물반응을 표 4에 나타내었다.

표 4. 이중맹검 및 공개시험 데이터에서 이 약을 투여 받은 소아 및 성인 환자의 1% 미만에서 나타난 이상약물반응

전신/조직계 이상약물반응
혈액 및 림프계 장애
백혈구 감소
정신 장애
분노, 수면장애, 과다경계, 눈물이 많아짐, 기분 변화
신경계 장애
정신운동과다, 진정, 기면
눈 장애
눈 건조
피부 및 피하 조직 장애
반상발진
조사
심장잡음

이상약물반응의 대부분은 경증 내지 중등도였다.

⑦ 시판후 데이터

시판후 경험에서 얻어진 이 약의 이상약물반응을 표 5에 나타내었다. 표에서 빈도는 다음에 따라 나타내었다.

매우 흔하게: ($\geq 10\%$) $\geq 1/10$

흔하게: ($\geq 1\%$ 이고 $< 10\%$) $\geq 1/100$ 및 $< 1/10$

흔하지 않게: ($\geq 0.1\%$ 및 $< 1\%$) $\geq 1/1,000$ 및 $< 1/100$

드물게: ($\geq 0.01\%$ 및 $< 0.1\%$) $\geq 1/10,000$ 및 $< 1/1,000$

매우 드물게: ($< 0.01\%$) $< 1/10,000$, 분리된 보고 포함

알 수 없음: 현재 데이터로 추정될 수 없음

표 5. 자발적 보고율로부터 추정한 빈도에 따른 이 약의 시판 후 경험에서 밝혀진 이상약물반응

혈액 및 림프 계 장애 매우 드물게	범혈구감소증, 혈소판감소증, 혈소판감소성자반증
면역계 장애 매우 드물게	다음과 같은 과민반응: 혈관부종, 아나필락시스반응, 귀바퀴 부기, 물집, 박탈성상태, 두드러기, 달리 분류되지 않은 가려움증, 발진, 달리 분류되지 않은 발진과 피진(Eruptions and Exanthemas)
정신 장애 매우 드물게	방향감각장애, 환각, 환청, 환시, 조증, 다변증, 성욕장애(성욕감소 관련 제외)
신경계 장애 매우 드물게	경련, 대발작 경련(Grand mal convulsions), 뇌혈관 장애(뇌혈관염, 뇌출혈, 뇌동맥염, 뇌혈관폐색), 운동이상증
눈 장애 매우 드물게	복시, 동공확대, 시력장애
심장 장애 매우 드물게	협심증, 서맥, 주기외수축, 상심실성 빈맥, 심실주기외수축
혈관 장애 매우 드물게	레이노 현상(Raynaud's phenomenon)
호흡기, 흉 곽 및 종 격 장애 매우 드물게	비출혈
피부 및 피 하 조직 장애 매우 드물게	탈모, 홍반
근골격 및 결 합조직 장애 매우 드물게	관절통, 근육통, 근육단일수축
생식계 및 유 방 장애 매우 드물게	지속발기증, 남성의 여성형 유방
일반적장애 및 투여부위 상태 드물게 매우 드물게	치료반응 감소 가슴통증, 흉부 불편감, 약효 감소, 고열증
조사 매우 드물게	혈소판수 감소, 백혈구수 이상
간담도장애 매우 드물게	혈중 알카라인 포스파타아제 증가, 혈중 빌리루빈 증가, 간 효소 증가, 간세포성 손상, 급성 간부전

2) 다른 메틸페니데이트염산염 제제의 이상 반응

다른 메틸페니데이트염산염 제제에서 보고된 가장 일반적인 이상반응은 신경과민증과 불면증이었다. 다른 이상반응으로는 과민증(피부발진, 두드러기, 발열, 관절통, 박탈성 피부염, 괴사성 혈관염의 조직병리학적 소견을 가진 다형성 홍반, 혈소판 감소성 자반증 포함); 식욕부진; 구역; 어지러움; 두통; 이상운동증; 출음; 혈압 및 맥박 변화-상승 및 감소; 빈맥; 협심증; 복통; 장기간 투여 중 체중 감소 등이 있었다. 뚜렷 증후군이 드물게 보고되었다. 중독성 정신병이 보고되었다. 정확한 인과관계는 확립되지 않았지만, 이 약 복용 환자에게서 다음의 이상반응이 보고된 바 있다. : 간성 혈수 : 뇌혈관 동맥염 및/또는 폐색 빙혈 ; 일시적인 우울감 드문 모발 감소. 악성신경이완증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome : NMS)이 매우 드물게 보고된 바 있으며, 이러한 환자들의 대부분은 NMS와 관련된 치료를 받고 있었다. 한 보고에서, 약 18개월 동안 메틸페니데이트를 복용한 10세의 소녀의 경우에는 벤라팍신을 처음 복용한 후 45분 내에 NMS 유사 증상(event)을 일으켰다. 이것이 약물-약물 상호작용을 나타내는 것인지, 어느 한 약물에 대한 반응인지, 어떤 다른 원인이 있는지는 불확실하다.

소아에서, 식욕 감퇴, 복통, 장기간 투여시 체중감소, 불면증, 빈맥이 더 자주 발생할 수 있으며, 위에 언급된 다른 이상반응들도 발생할 수 있다.

3) 국내 시판 후 수집된 중대한 이상사례 분석·평가 결과 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당 성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 신경계 : 세로토닌계 약물과 병용투여 시 세로토닌증후군

5. 일반적주의

- 1) 장기간 투여시 정기적으로 전혈구수, 세포분획, 혈소판 수와 같은 혈액 검사를 실시하도록 한다.
- 2) 이 약을 포함한 CNS 흥분제는 운동 틱 및 음성 틱의 발현 또는 악화와 관련이 있다. 따라서 사용 전 틱에 대한 임상적 평가가 먼저 선행되어야 하며 가족력도 평가되어야 한다.
- 3) 이 약은 중증의 우울증 치료 또는 보통의 피로 상태에 대한 예방 또는 치료에 사용되어서는 안된다.
- 4) 뇌혈관 장애

이 약의 사용 시 뇌혈관 장애(뇌혈관염과 뇌출혈을 포함)가 보고된 바 있다. 이 약으로 치료하는 동안 뇌하혈에 부합하는 새로운 신경계 증상이 발생한 환자는 뇌혈관 장애를 고려해야 한다. 이러한 증상은 심한 두통, 편측 쇠약이나 마비, 신체 조정력, 시력, 말하기, 언어 또는 기억의 장애를 포함할 수 있다. 치료 동안 뇌혈관 장애가 의심된다면, 이 약의 사용을 즉시 중단해야 한다. 조기 진단을 통해 후속 치료를 받을 수 있다.

6. 상호작용

- 1) 이 약은 MAO 저해제 투여 중이거나, MAO 저해제 투여 중단 후 최소 14일 이내의 환자에는 투여하지 않아야 한다.
- 2) 혈압을 상승시킬 수 있으므로 승압약물과 병용시에는 주의하여야 한다.
- 3) 이 약은 고혈압 치료에 사용되는 약물의 효과를 감소시킬 수 있다. 혈압 모니터링과 필요에 따라 고혈압 치료제의 용량을 조절하는 것이 권장된다.
- 4) 할로겐화 마취제와 이 약의 병용은 수술 중 혈압과 심박수가 갑자기 상승할 위험을 증가시킨다. 수술 당일에는 메틸페니데이트의 치료를 중단해야 한다.
- 5) 임상약리시험에서 쿠마린 항응고제, 항경련제(페노바르미탈, 페니토인, 프리미돈 등) 및 일부 항우울제(삼환계 및 SSRI 약물)의 대사를 저해할 수 있는 것으로 나타났다. 메틸페니데이트와 병용시 이들 약물의 감량이 필요할 수 있다. 메틸페니데이트와 병용을 시작하거나 중단할 경우 약용량 조절 및 혈중 농도(또는 쿠마린인 경우 응고 시간) 관찰이 필요할 수 있다.
- 6) 메틸페니데이트와 세로토닌계 약물(예, 선택적세로토닌재흡수억제제 중 설트랄린)의 병용투여 시 세로토닌 증후군이 보고된 바 있다. 이 약과 세로토닌계 약물의 병용투여가 요구될 경우 세로토닌 증후군 징후 및 증상의 즉각적인 인식이 중요하며, 세로토닌 증후군 증상은 정신상태변화(예, 초조, 환각, 섬망, 혼수), 자율신경 불안증(예, 빈맥, 불안정한 혈압, 어지럼, 발한, 홍조, 고열), 신경근증상(예, 떨림, 경축, 간대성 근경련, 반사향진, 조화운동불능), 발작 및/또는 위장관계 증상(예, 구역, 구토, 설사)를 포함할 수 있다. 만약 세로토닌 증후군이 의심된다면 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다.
- 7) 메틸페니데이트의 주된 작용은 세포 외 도파민 수치를 증가시키는 것이기 때문에 일부 항정신병 약물과 병용 투여시 약력학적 상호작용과 연관될 수 있다. 이 약과 항정신병 약물을 동시에 투여하거나, 약물의 둘 중 하나 또는 모두의 용량을 조절할 때 추체외로 증상이 나타날 수 있으므로 메틸페니데이트와 항정신병제를 함께 투여 받고 있는 환자는 주의해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임신 중 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으며, 임부를 대상으로 한 임상시험도 실시된 바 없다. 치료 상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 임부에게 이 약을 투여하도록 한다.
- 2) 메틸페니데이트가 모유로 이행된다는 보고가 있으므로 이 약을 수유부에게 투여시 주의하도록 한다

8. 소아에 대한 투여

5세 이하의 유아에 대한 사용 및 장기간 사용에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

66세 이상의 고령자에 대한 이 약의 사용은 대조임상시험에서 연구되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

1) 증상 및 징후

이 약의 급성 과량복용시 증상 및 증후들은 주로 중추신경계의 과다흥분 및 과도한 교감신경계의 흥분에 의한 것으로 다음과 같다 : 구토, 촉조, 근육 연축, 경련, 대발작 경련(grand mal convulsion), 착란상태, 환각(환청 또는 환시), 땀과다증, 두통, 발열, 빈맥, 두근거림, 심박수 증가, 동부정맥, 고혈압, 동공산대, 입안 건조

2) 권장 처치법

증상에 따른 지지요법을 실시하며 자해 및 기존의 과흥분 상태를 상승시킬 외부자극을 피하도록 해야 한다.

약용탄, 하제 및 위세척의 효능은 확립되지 않았다.

적절한 순환 및 호흡교환이 유지되도록 집중치료를 실시하도록 하며, 이상 고열환자의 경우에는 물리적 해열처치(external cooling procedure)를 실시할 수 있다.

이 약의 과량투여시 복막투석 또는 혈액투석의 유효성은 입증되지 않았다.

처치시 이 약은 장시간 메틸페니데이트가 방출된다는 것을 고려하도록 한다.

3) 모든 과량복용에 대한 처치로서 다수의 약물 복용 가능성을 고려해야 한다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약은 음료와 함께 정제 전체를 복용해야 한다. 정제를 씹거나, 자르거나 분쇄해서는 안된다. 약물이 지속적으로 방출될 수 있도록 고안된 흡수되지 않는 막을 갖고 있으며, 불용성인 성분과 함께 정제 막은 몸에서 배설된다. ; 대변에서 정제 모양의 배설물을 발견하여도 염려할 필요없다.

2) 이 약은 음식과 함께 복용하여도 무방하다.

12. 운전, 기계조작에 미치는 영향

운전, 기계조작에 대한 이 약의 영향은 연구된 바 없으나, 이 약은 현기증을 유발 할 수 있으므로 운전시나, 기계 조작시 또는 다른 위험 가능성 있는 활동시 주의하도록 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

14. 기타

1) 최기형성 : 토끼에 메틸페니데이트염산염 200mg/kg/일(임상 최대 권장용량과 mg/kg으로 비교시 100배, mg/m²으로 비교시 40배의 용량)을 투여시 최기형성이 나타났다.

랜드에 메틸페니데이트염산염을 최대 30mg/kg/일까지 투여시 최기형성이 나타나지 않았는데, 이는 임상시험에서 자원자 및 환자에게 이 약 최대 권장용량을 투여하였을 때 관찰된 것보다 약 7배 높은 전신노출에 해당한다.

2) 발암성 : B6C3F1 마우스를 이용한 일생동안의 발암성 시험에서, 메틸페니데이트를 약 60mg/kg/일 투여한 결과, 간세포선종과 간아세포종(수컷에서만)의 발생률이 증가했다. 이 용량은 mg/kg, mg/m² 기준, 이 약의 인체 최고 추천용량의 약 30배와 4배의 용량이다. 총 암성 간종양 발생률은 증가되지 않았다. 시험에 사용된 마우스 종은 간종양 발달에 민감한 종이며, 이 결과의 인체에 대한 유의성은 확실치 않다.

F344 랭트를 이용한 메틸페니데이트의 일생동안의 발암성 시험에서 종양의 증가가 나타나지 않았다. 시험에서 최고 용량은 약 45mg/kg/일 이었으며, 이 용량은 mg/kg, mg/m² 기준, 이 약의 인체 최고 추천용량의 각각 22배, 5배의 용량이다.

유전독성 발암물질에 민감한 유전자전이 마우스 종 p53+/-에 대한 24주간 발암성 시험에서, 발암성 증거는 없었다. 수컷, 암컷 마우스에게 일생동안의 발암성 시험에서와 동일한 농도의 메틸페니데이트를 함유한 먹이를 주었다; 고용량을 투여받은 군은 하루에 60-74mg/kg/일의 메틸페니데이트에 노출되었다.

3) 변이원성 : 메틸페니데이트는 생체 외 Ames 복귀돌연변이 시험 또는 생체 외 마우스 림프종 세포의 돌연변이성 시험에서 변이원성을 나타내지 않았다. 중국 햄스터의 난소세포를 이용한 생체 외 시험에서 약한 염색체파괴반응(clastogenic response)으로 볼 수 있는 자매 염색분체 교환과 염색체이상이 증가되었다. 메틸페니데이트는 생체 내, 마우스 수컷, 암컷의 골수 미소핵측정에서 음성을 나타냈다.

4) 수태능 손상 : 18주 연속번식시험에서 메틸페니데이트는 약물 함유 먹이를 준 수컷 또는 암컷 마우스의 생식력에 손상을 주지 않았다. 시험은 최고 160mg/kg/일 용량까지 증량 실시되었으며, 이 용량은 mg/kg, mg/m² 기준, 이 약의 인체 최고 추천용량의 각각 80배, 8배의 용량이다.