

로세틴 캡슐

(플루옥세틴염산염)

분류번호 : 117

【원료약품 및 그 분량】 1캡슐(279.4mg) 중
플루옥세틴염산염(USP) 22.4mg
(플루옥세틴염기로서 20.0mg)
첨가제(타르색소) : 청색 1호
첨가제(동물유래) : 유당수화물(건강한 젖소, 우유)

【성 상】 백색 또는 회백색의 분말을 충전한 상부 녹색, 하부 미황색의 경질캡슐

【효능·효과】

- 우울증
1) 이 약의 효과는 DSM-III 범주의 우울증과 매우 유사한 것으로 진단받은 우울증 외래환자의 치료시 5-6주 이내에 나타났다. 우울증은 보통 일상기능을 방해하는 정도로 현저한 지속적인 우울상태 또는 불쾌감(최소하 2주간 거의 매일)을 말하며 최소한 다음 8가지 증상 중 4가지 이상을 포함해야 한다: 식욕의 변화, 수면의 변화, 정신 운동의 격정 또는 지둔, 일상생활에 흥미의 결여 또는 성격적구의 감소, 피로감의 증가, 죄의식 또는 쓸모 없다는 느낌, 사고의 둔화 또는 집중력의 저하, 자살사도 또는 자살에 대한 생각
2) 입원한 우울증 환자에 대한 이 약의 항우울 작용은 지금까지 적절히 연구되지 않았으며 5-6주 이상 장기 투여에 대한 유효성은 대조시험을 통해 체계적으로 평가되지 않았으므로 장기 투여할 경우에는 개개 환자에 대한 유효성을 정기적으로 재평가한다.
- 신경성 식욕과환전증
이 약은 위약 투여군과 비교했을 때 음식과 사해행동에서 유의성 있는 감소를 나타냈다. 이 약의 16주 이상 장기 투여에 대한 유효성은 대조시험을 통해 체계적으로 평가되지 않았으므로 장기투여할 경우에는 개개 환자에 대한 유효성을 정기적으로 재평가한다.
- 강박반응성 질환
이 약은 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 강박반응성 질환의 증상을 유의성 있게 감소시켰다. 강박관념 또는 강박행위를 갑자기 경험하게 되고, 개인의 사회생활 또는 직장 생활이 상당히 고통스럽게 되며 시간을 소비하게 되거나 심하게 방해받게 된다. 이 약의 13주 이상 장기 투여에 대한 유효성은 대조시험을 통해 체계적으로 평가되지 않았으므로 장기 투여할 경우에는 개개 환자에 대한 유효성을 정기적으로 재평가한다.
- 월경 전 불쾌감
월경 전 불쾌감 증상은 우울, 불안, 정서적 불안정과 같은 증상이 뚜렷하고, 증상들이 주기적(월경주기에서 황체기의 마지막)으로 나타나고 월경이 시작되던 며칠이내에 없어진다. 이러한 증상들은 사회적 역할 및 직업수행 능력에 지장을 주어 육체적 증상인 유방통증, 두통, 관절통 또는 근육통, 복부팽만감, 체중증가 등을 수반한다. 일반적 월경 전 긴장 및 항우울제 치료로 인하여 주기적인 정신적 장애는 월경 전 불쾌감 증상에서 제외된다. 이 약을 6개월이상 장기간 사용하였을 때의 유효성에 대해서는 아직 체계적으로 평가되지 않았다. 따라서 이 약을 장기간 사용하고자 하는 의사는 각각의 환자에 대하여 장기간 사용시의 유효성에 대하여 정기적으로 재평가하여야 한다.

【용법·용량】

- 성인
- 우울증
1) 초기치료 : 초회량으로 플루옥세틴염산염으로서 1일 1회 20mg을 오전에 경구투여한다.
대조임상시험에서 1일 20-80mg의 용량이 투여되었다. 만일 개선이 관찰되지 않을 경우에는 주수일 후에 용량의 증가를 고려할 수 있다. 1일 20mg을 초과하는 용량은 1일 2회(아침, 정오) 투여해야 하며 1일 80mg의 최대용량을 초과해서는 안된다. 충분한 항우울 효과를 발현은 치료 4주 후 또는 그 이상까지 지연될 수 있다.
2) 유지/지속/연장치료 : 환자가 이 약에 얼마의 기간동안 치료를 받아야 하는지에 대한 확실한 자료는 없지만 정신 약물학자들 사이에서는 우울증의 급성 징후들은 수개월 또는 그 이상의 약물치료를 필요로 한다는 것이 인정된다. 증상의 경감에 필요한 항우울학의 양이 인정을 유지 또는 지속하는데 필요한 양과 동일한지는 알려지지 않았다.
 - 신경성 식욕과환전증
이 약으로서 1일 60mg을 투여한다. 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는다.
치료시작 전에 전해질 농도를 측정한다.
 - 강박반응성 질환
이 약으로서 1일 20-60mg을 투여한다. 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는다.
 - 월경 전 불쾌감
이 약으로서 1일 20mg을 투여한다.
6개월간 치료한 후 지속적인 치료가 필요한지 재평가한다.
- 신장 및/또는 간손상 환자, 여러 약물을 투여받고 있는 환자, 고령자 및 병발 질환이 있는 환자 : 저용량을 투여하거나 투여횟수를 줄인다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

【사용상의 주의사항】

- 경고
- 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 성향의 위험도를 증가시킨다는 보고가 있다. 소아, 청소년 또는 젊은 성인에게 이 약이나 다른 항우울제 투여를 고려중인 의사는 임상적인 필요성이 위험성보다 높는지 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 적대성, 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.

- 다음 환자에게는 투여하지 말 것
1) 이 약에 또는 이 약의 첨가물에 대한 과민증의 병력이 있는 환자
2) 중증의 신장에 환자사구체 여과율 (10 mL/분)
3) MAO 저해제를 투여 중인 환자(비가역적인 MAO 저해제의 투여 중지 2주 후부터 또는 가역적인 MAO-A 저해제의 투여 중지 48시간 후부터 이 약의 치료가 시작되어야 한다.)
4) 이 약은 유당수화물을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.
- 다음 환자에게는 신중히 투여할 것
1) 발작 : 항우울제는 발작의 잠재적 위험을 가지고 있다. 그러므로 다른 항우울제와 마찬가지로 이 약은 발작의 병력을 가진 환자들에게 주의하여 사용되어야 하고 발작이 나타나거나 발작의 횟수가 증가할 경우에는 치료를 중단해야 한다. 이 약은 불안정한 발작이(간질환자에게는 사용을 피해야 하며 조절된 간질환자에 대해서는 신중하게 모니터링 해야 한다.
2) 자살의 소인이 있는 환자: 우울증은 자살충동, 자해 및 자살(자살과 연관된 사례)의 위험성 증가와 관련이 있다. 이러한 위험성은 우울증이 현저하게 감소될 때까지 나타난다. 치료 초기 몇 주 혹은 그 이상 기간 동안 증상 개선이 없을 수 있으므로, 환자들은 개선이 나타날 때까지 세심하게 관찰되어야 한다. 일반적인 임상 경험으로 자살 위험성은 회복 초기(단기)에 증가할 수 있다. 이 약이 처방된 다른 정신과적 병태들도 자살과 연관된 사례의 위험도 증가와 관련 있을 수 있다. 이러한 병태들은 주요 우울증 장애에 동반될 수 있다. 주요 우울증 장애 환자들은 치료할 때 같은 주의사항이 다른 정신 질환 환자들을 치료할 때 관찰되어야 한다. 치료 시작 전에 자살에 대한 생각을 상담 수준 정도 있고 자살과 관련된 사례가 있었던 환자는 자살 충동 혹은 자살 사도의 위험이 더 큰 것으로 알려져 있고 이러한 환자들은 치료기간 동안 주의 깊게 관찰되어야 한다. 정신 질환이 있는 성인 환자를 대상으로 한 항우울제의 위약 대조 임상 시험의 메타 분석 결과, 25세 미만의 환자에서 위약에 비해 항우울제 사용으로 자살 행동의 위험이 증가한 것으로 나타났다. 특히 초기 치료시점 및 용량 변경 후에, 약물 오용을 실시하면서 환자 및 특히 그 위험의 환자들에 대한 면밀한 감독이 수행되어야 한다. 환자(그리고 보호자에게) 임상적 악화, 자살 행동 또는 충동 및 행동의 비정상적 변화에 대한 관찰의 필요성을 알리고, 이러한 증상이 나타난 경우 즉시 의사의 진료를 받도록 해야 한다.
- 조증 : 항우울제는 조증 또는 경조증의 이력이 있는 환자들에게 주의해서 사용되어야 한다. 다른 항우울제와 마찬가지로 조증 기간에 환자들에게는 이 약의 투여를 중단해야 한다.
- 심장질환이 있는 환자 : 이중맹검시험에서 이 약을 투여 받은 312명 환자의 심전도에서 심장발생빈리를 이기하는 전도 이상은 관찰되지 않았으나 급성심장질환에 대한 임상경험이 제한적이므로 주의가 권고된다.
- 간장애/신장애 환자 : 이 약은 간에서 광범위하게 대사되고 신장으로 배설된다. 유효한 2가지 장애 환자들에게는 저용량에 : 각일 복용이 권장된다. 투석을 요하는 중증 신장애 환자(GFR (10mL/min)에게 두 달간 이 약을 20mg/day로 복용할 때 심장 기능을 가진 대조군에 비해 플루옥세틴 또는 노르플루옥세틴의 혈장 수준에 차이가 없었다.
- 당뇨병이 있는 환자 : 당뇨병자에서 SSRI의 투여로 혈당조절이 변할 수있다. 이 약 투여 중 저혈당증이 나타났으며 중단 후에는 고혈당이 나타났다. 혈당조절을 위해 인슐린 그리고/또는 경구혈당강화제의 용량조절이 필요할 수

- 있다.
7) 동공확대 : 이 약과 연관된 동공확대가 보고된 바 있다. 따라서 안압이 증가하거나 급성 협우각녹내장 위험이 있는 환자에게는 주의하여 사용해야 한다.

4. 이상반응

- 이 약 투여 시 가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통, 구역, 불면증, 피로 및 설사이다. 다음 표는 임상시험(9297명)과 자발보고에서 관찰된 이상반응을 나타낸다.

빈도평가: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, >1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도 불명

매우흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게	빈도 불명
면역계 이상					
			아나필락시스 반응, 혈청병		
내분비계 이상					
					항 이노호르몬 분비 이상
대사 및 영양 이상					
	식욕감소 ¹⁾		지나트륨혈증		
정신 이상					
불면증 ²⁾	불안, 신경과민, 안절부절증, 긴장, 성욕감소 ³⁾ , 수면 장애, 비정상적인 꿈 ⁴⁾	이인증, 고양된 기분, 항복한 기분, 사고 이상, 성욕 이상, 이갈이	경조증, 조증, 환각, 초조, 공황발작		자살 충동 및 행동 ⁵⁾ , 혼동
신경계 이상					
두통	주의력 장애, 어지러움, 미각 이상, 기면, 졸림 ⁶⁾ , 말림	정신운동성 과민반응, 운동이상, 운동실조, 균형장애, 근대성근경련	경련, 정적불능, Buccoglossal 증후군		세로토닌 증후군
눈의 이상					
	흐린 시력	동공확대			
심장 이상					
	두근거림				
혈관계 이상					
	홍조 ⁷⁾	저혈압	혈관염, 혈관확장		
호흡기, 흉부, 종격 이상					
	하품	호흡곤란	인두염		폐와 관련된 사건(변화하는 조직병리에서 염증전행/또는 섬유화), 코피
위장관 이상					
설사, 구역	구토, 소화불량, 입안건조	연하곤란	식도 동종		위장권 출혈
간염/담도계 이상					
					매우 드물게 특이적 기증
피부 및 피부 조직 이상					
	발진 ⁸⁾ , 두드러기, 가려움증, 다한증	탈모, 타박상 증가, 경한, 식은땀	혈관성 반상출혈, 광과민반응, 자반		다형홍반 ¹⁰⁾
근골격계, 결합조직 및 뼈 이상					
	관절통	근연축			근육통
신장 및 비뇨기계 이상					
	빈뇨 ¹¹⁾	배뇨통	뇨저류		배뇨장애
생식기계 및 유방 이상					
	부인과적 출혈 ¹²⁾ , 발기부전, 사정장애	성기능 장애	젖 흐름증		지속발기증
전신 이상 및 투여부위 증상					
	피로 ¹³⁾	초조한 기분, 오한	관태감, 비정상적 기분, 추운 느낌, 더운 느낌		점막 출혈
검사					
	체중감소				비정상적인 간기능 수치

- 1 식욕부진 포함
- 2 이면 아침에 깨거나 초기 및 중도 불면증 포함
- 3 약동 포함
- 4 성욕 상실 포함
- 5 성 불감증 포함
- 6 과다수면, 진정 포함
- 7 일과성 열감 포함
- 8 출한, 발작성 발진, 피부, 발진, 흉부 발진, 모낭성 발진, 전신 발진, 반점 발진, 반점-구진성 발진, 홍역모양 발진, 구진 발진, 가려움 발진, 수포성 발진, 배꼽 흉반 발진 포함
- 9 빈뇨 포함
- 10 사정 실패, 사정 장애, 조루증, 사정 지연, 역행성 사정 포함
- 11 혈 정결부 출혈, 자궁 기능 장애, 자궁 출혈, 생식기 출혈, 기능성 자궁 출혈, 월경 과다, 잦은 월경, 폐경 후 출혈, 질 출혈 포함
- 12 무력증 포함
- 13 스티븐스-존슨증후군(SSJS) 또는 독성 표피 괴사(Tyell 증후군)로 진행될 수 있음
- 14 이 증상은 가지질환이 원인일 수 있음
- 2) 자살성향: 소아, 청소년 및 젊은 성인(18-24세)에서의 자살 성향의 증가 : 자살관념 및 자살 행동의 증가는 플루옥세틴 투여군 또는 후에 중단 초기에 보고되었다.(1. 경도 향 참조)
- 3) 골절 : 주로 50세 이상 환자를 대상으로 수행한 역학 조사에서 SSRI와 TCAs를 복용한 환자들에서 골절 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 이러한 위험 기전은 밝혀지지 않았다.
- 4) 플루옥세틴 투여 중단 시 나타난 금단증상 : 플루옥세틴 투여 중단 시 흔하게 금단 증상이 나타났다. 어지러움, 감각장애(이상감각 포함), 수면 장애(불면증 및 격렬한 꿈 포함), 무력증, 초조 또는 불안, 구역 및/또는 구토, 떨림, 두통이 가장 흔하게 보고된 반응이다. 일반적으로 이러한 사건은 경도에서 중등도였고, 자기 회복(Soft-limiting)되나 일부 환자에서는 중증 및/또는 지속적으로 나타났다. 그러므로 이 약 투여가 더 이상 필요하지 않을 경우 용량 감량을 통해 점진적인 투여 중단을 해야 한다.
- 5) 발진 및 알레르기 반응 : 발진, 아나필락시스와 반응 및 점진적인 전신반응, 때때로 충동의피부, 신장, 긴 또는 폐와 관련된) 반응이 보고되었다. 다른 병인이 확인되지 않는 발진 또는 기타 알레르기 증상이 나타나면 이 약의 투여는 중단되어야 한다.
- 6) 체중 감소 : 이 약을 복용한 환자에서 체중이 감소할 수 있으나 일반적으로 베이스라인 체중에 비례한다.
- 7) 소아 및 청소년 : 소아과 임상시험에서 위약군에 비하여 항우울제를 투여한 소아 및 청소년에서 자살과 관련된 행동(자살사도 및 자살충동)과 적대감이 더 흔하게 관찰되었다. 19주 이상의 만성투여에 대한 플루옥세틴의 안전성은 체계적으로 평가되지 않았다. 소아과 임상시험에서 조증 및 경조증을 포함한 조증반응이 보고되어(플루옥세틴 투여군 : 2.6%, 위약군 : 0%) 증례의 대부분이 중단되었다. 이 환자들은 과거 경조증 및 조증의 에피소드가 없었다. 19주 치료 후, 임상시험에서 플루옥세틴을 투여한 소아환자들이 위약군에 비해 신장은 1.1 cm(1.0cm vs 2.1cm, p=0.004), 체중은 1.1 kg(1.2kg vs 2.3kg, p=0.008) 더 낮은 수치를 나타냈다. 임상적 사용에서 성장지연을 나타내는 증례들도 보고되었다. 소아에 대한 임상적 사용으로부터 잠재적인 성적 성숙 지연 또는 성기능 장애를 나타내는 이상반응들이 보고되었다. 소아과 임상시험에서 플루옥세틴의 투여는 알칼리인산분해효소 수치와 감소와 관련이 있었다. 19주 임상시험에서 관찰된 신장과 체중의 감소가 정상적인 성인 신장에 도달하는데 영향을 미치는지 여부는 확립되지 않았다. 그러나 사춘기 지연의 가능성을 배제할 수 없으므로 이 약을 투여하는 동안 및 투여한 후 성장 및 사춘기발달(신장, 체중, Tanner 단계를) 관찰해야 한다. 어떠한 발달 지연이라도 관찰되면 소아과 전문의 진료를 고려해야 한다.

8) 저나트륨혈증: 저나트륨혈증(일부는 혈청 나트륨 농도가 110mmol/L 이하) 이 보고되었다. 이 약 투여를 중지하면 저나트륨혈증은 회복되는 것으로 나타났다. 이러한 경우들은 변화되는 가능한 병인들과 관련하여 복잡하지만 일부는 항이노호르몬분비인자 증후군(SIADH)에 기인하는 것으로 생각할 수 있다. 이러한 경우의 대부분은 고령자 및 이뇨제 투여 환자 또는 체액결핍 환자에서 나타났다.

9) 혈소판 기능: 이 약을 투여 받은 환자에서 검사실 검사를 통해 변화된 혈소판 기능 및(또는) 비정상적인 결과가 드물게 보고되었다. 이 약을 투여 받은 수 명의 환자에서 비정상적인 출혈에 대한 보고가 있지만 이 약에 의한 영향인지는 확실하지 않다.

10) 피부 후 조사:

이 약의 승인 이후 다음 이상반응들이 확인되었다. 이러한 반응들은 불특정된 크기의 환자군에서 자발적으로 보고되었으며 빈도 반응은 신뢰할 만하지만가 약물 노출과의 인과관계를 판단하기에는 어려움이 있다. 피부 후 투여된 이 약과 시간적으로 관련된 이상반응으로 약물과 인과적 관련성이 없을 수 있는 자발적으로 보고된 이상반응은 다음과 같다:

재생불강성 빈혈, 심방세동, 백내장, 뇌혈관사고, 담낭정체성 황달, 운동이상증(여로서 이 약을 5주간 투여받은 77세의 여성환자에서 부수성의 허의 돌출로 인한 불과 허의 자작성 증후군으로 이 약의 투여를 중단한 후 몇 달 이내에 완전히 소실되었음), 호산구성립핵, 상피괴사, 다형홍반, 갈색진 피부염, 악성형 유방, 심정지, 간부전/괴사, 고콜로렌혈증, 저혈당증, 면역관련 용혈성 질환, 심부전, 이러한 반응과 관련된 약물을 포함하여 위험 인자가 있는 환자에서 발현되는 운동장애 및 기존의 운동장애의 악화, 시신경염, 체장염, 범혈구감소증, 폐색전증, 폐괴혈양, QT연장, 스티븐스 존슨 증후군, 혈소판감소증, 혈소판감소성 자반, 심심빈맥(torsades de pointes형 부정맥 포함), 질 출혈, 공격성행동.

이 용어들은 때때로 이상반응을 나타내지만 유해 이상반응으로서의 정의를 충족하지 않았다. 이러한 반응들은 반응의 심각성 때문에 여기에 포함되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약 및 대사물의 긴 반감기: 이 약(2-3일) 및 주 대사물(7-9일)의 긴 반감기 때문에 용량 변화 시에도 주 주일간 은 충분히 빈약되지 않는다. 이는 최종용량의 결정 및 치료 종료에도 영향을 미친다. (용법, 용량 항 참조)

2) 인식 및 대응능력의 방해: 다른 정신신경계 약물과 마찬가지로 이 약은 판단, 사고 또는 운동기능에 손상을 줄 수 있기 때문에 환자가 수면에 영향을 받지 않는다는 함의적인 환산이 들 때까지 자동자운전 등 위험한 기계 조작 시 주의해야 한다.

3) 병용약물 또는 알코올의 복용: 환자들은 알코올 또는 생약을 포함한 일반약이나 전염약을 복용하고 있거나 간 기능장애가 있다면 담당의사의 조언을 구해야 한다. 또한 우두작을 복용하는 중에 어떠한 약을이라도 중단할 계획이 있을 경우에도 의사의 조언을 받아야 한다.

4) 신체적 및 정신적 의존성: 동물 및 사람에 대해 남용 가능성, 내성, 신체적 의존성 등이 체계적으로 연구되지 않았다. 임상시험에서 금단증후군 또는 약물중구행동이 드러나지 않았지만 이러한 관찰이 체계적인 것이 아니고 또한 이러한 제한된 경험에 근거하여 중추신경계작용 활성약물이 일단 사용되었다는 때 옴용, 유용 또는 남용이 어느 정도가 될지 예측하는 것은 불가능하다. 따라서 환자가 과거에 약물남용의 경험이 있는지를 확인하여 하고 약물의 남용 및 오용하는 징후(내성발현, 용량증가, 약물중구행동)가 있는지를 세심하게 관찰 추적한다.

5) 월경 전 불쾌증에 대한 치료효과: 우울증의 치료와의 달리 매우 신속하게 나타나서 치료 첫 주기에 일반적으 로 증상이 개선된다. 임상시험결과, 치료를 중단한 후 보통 1-2주기 내에 신속하게 증상이 다시 나타나는 경향이 있는 것으로 알려졌다. 월경 전 불쾌증에 대한 치료를 시작하기 전에, 이 약의 복용에 대한 유익성과 위험성을 환자에게 충분히 알려주어야 한다.

6) 주요 우울증을 가진 환자(성인, 소아): 항우울제를 복용 중이더라도, 질현의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 우울증 상의 악화, 자살 충동과 행동(자살 성향), 비정상적인 행동 변화의 발현을 경계할 수 있다.

7) 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 정기간 지속되어 왔다. 항우울제(SSRI 및 기타)의 위약 대조, 단기 간 임상시험의 통합 분석은 이러한 약효들이 주요 우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18-24세의 자살 충동 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.

8) 주요 우울증, 갑상선 또는 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 청소년을 대상으로 한 위약 대조 임상시험의 통합 분석은 4,400명 이상 환자에서의 9개 항우울제에 관한 총 24건의 위약간 임상시험을 포함하였다. 주요우울 증 및 다른 정신과적 질환을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조 임상시험 통합분석은 77,000명 이상 환자에서 의 11개 항우울제에 관한 총 295건의 단기간중요양: 2개월의 지속 기간) 임상시험을 포함하였다. 약물 간에 자살성향의 위험도가 있어서는 상당한 차이가 있었으나, 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 성인에서의 자살성 향 증가 경향이 있었다. 다른 적응증 간에 자살성향의 절대적 위험도에 있어서 차이가 없었으며, 주요우울증 에서 가장 발생수가 높았다. 그러나 위험도의 차이(항우울제 vs 위약)는 연령층 내에서, 그리고 적응증 간에 상대 적으로 안정하였다. 이러한 위험도의 차이(치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생 수에 있어서 항우울제-위약 간의 차이를 아래 표 1에 나타내었다.

※ 표 1

연령대	치료받은 환자 1000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이
	항우울제 관련 증가
<18	14에 많음
18-24	5에 많음
	항우울제 관련 감소
25-64	1에 적음
≥65	6에 적음

9) 어떠한 소아 임상시험에서도 자살은 발생하지 않았다. 성인에서의 임상시험에서는 자살이 발생하였으나, 그 수 는 자살에 대한 약물의 영향에 대해 어떤 결론을 내릴 만큼 충분하지 않았다. 자살성향의 위험이 약물의 정기간 (즉, 여러 달 이상) 사용에까지 확대될 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.

10) 성인이나 수개월 이상의 장기 투여 환자에서도 자살 성향의 증가가 있는지 알 수 없으나, 항우울제를 사용 중인 환자는 투여 초기 수개월 동안 또는 용량 변경(증량 혹은 감량)을 할 때 자살 성향, 자해, 적개심 및 모든 비정상 적인 행동의 변화를 들을 수 있게 모니터링 해야 한다.

11) 항우울제를 사용하는 모든 연령대의 환자에서 불안, 초조, 공황장애, 불안, 흥분, 적대감, 공격성, 충동성, 정적 불능증, 경조증, 조증이 나타날 수 있으며, 이러한 증상과 연관성은 확실하지 않으나 자살 성향 발현의 전구 증 상일 수 있으므로 주의한다. 그리고 가족 및 보호자에게 이러한 증상이자 자살 성향에 대해 매일 모니터링 하여 증상 발현 시 즉시 의사에게 알리도록 지도한다.

12) 우울증상의 계속적인 악화, 자살 성향의 발현 또는 자살성향의 전구 증상일 가능성이 있는 증상(중증이나 갑작 스러운 증상, 원래의 환자에게 나타나지 않았던 이상 반응)이 나타나면 이 약의 투여 중단을 고려하여야 한다.

13) 다른 임상시험에서는 않았으나 양극성 장애를 가진 환자에서 우울증 삽화기간에 항우울제를 사용 시 조증 또는 조울증 삽화를 촉진할 가능성이 있다. 따라서 항우울제 투여 전 자살, 양극성 장애 또는 우울증의 가 족력을 포함한 자세한 정신과적 병력에 대해 확인하여 양극성 장애의 가능성이 없었지 선별하여야 한다.

14) SSRI 치료 중단에서 관찰된 금단 증상: 치료가 중단되었을 때 금단 증상은 갑작스럽게 중단된 경우 특히 흔하 다. 임상시험에서 치료 중단에서 관찰된 금단 증상은 이 약과 위약군 모두 환자의 대략 80%에서 발생했다. 이러 한 이상반응 중 이 약 그룹에서 17%, 위약군에서 12%는 사실상 중증이었다. 금단 증상의 위험도는 치료 기간 과 용량, 용량 감소율을 포함하여 여러 요인에 의해 달라질 수 있다. 환기증, 갑각장제(각각성 호르몬), 수면장애 (불면증과 관련된 꿈을 포함), 무력, 초조 혹은 불안, 구역 및/혹은 구토, 진전과 두통이 가장 흔하게 보고되는 반 응이다. 일반적으로 이러한 증상은 중증도 면에서 경도 내지 중등도이나 일부 환자에게서 중증 일 수 있다. 이러 한 증상은 일반적으로 치료 중단 후 처음 며칠 안으로 나타난다. 일부 환자에서 이러한 증상이 지속될 수 있지 만2-3일 이상, 일반적으로 증상은 자연히 치유되며 대개 2주 안에 사라진다. 그러므로 환자의 필요에 따라 치 료 중단 시 최소 1-2주의 기간에 걸쳐 이 약을 점차적으로 줄이는 것이 권고된다. 이 약의 투여를 중단할 때에는 환자에게 이러한 증상들이 나타나지 모니터링 해야 하며 처방의사와 상담 없이 환자나 보호자가 일방적으 로 이 약의 투여를 중단해서는 안 된다. 감량이나 치료중단으로 인하여 갑자기 힘든 증상들이 나타날 경우에는 그 전에 처방되었던 용량을 다시 투여하는 것이 고려될 수 있다. 그 후에는 더욱 더 점진적으로 감량을 계속할 수 있다. 혈장 플루옥세틴과 노르플루옥세틴 농도를 치료 중절 시까지 서서히 감소시킴으로 이 약의 중단에 따 른 증상의 위험을 최소화할 수 있다.

15) 출혈: SSRI제제에서 반상출혈과 지반과 같은 피부의 비정상출혈이 보고된 바 있다. 반상출혈은 이 약을 치료하 는 동안 흔하지 않게 보고되었다. 다른 출혈사건(질 출혈, 위장관 출혈과 기타 피부 또는 점막 출혈)은 드물게 보 고되었다. 출혈장애의 병력이 있는 환자 뿐 아니라 SSRI제제와 항응고제, 혈소판기능제에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물(클로피자민과 같은 비정형 항정신병약, 폐노타이진, 대부분의 삼합계 항우울제(TCAs), 아스피린, NSAIDs) 또는 출혈의 위험을 증가시킬 수 있는 다른약물을 함께 복용하는 환자들은 주의가 요구된다.

16) 정적불능:정신운동성 약절부절증: 플루옥세틴 사용은 주관적으로 불쾌하거나 고통스러운 안절부절증으로 특 징되는 정적불능의 발현과 관련되어 있으며, 중증 않았이거나 서있을 때 불안정함이 동반되어 움직일 필요가 있다. 이 증상은 주로 투여 후 몇 주 이내에 발생하기 쉽다. 이러한 증상이 나타나면 환자에서 이 약의 용량을 증 가시키는 것은 유해하다.

6. 상호작용

상호작용 연구는 오직 성인을 대상으로 실시되었다.

다른 약물과 마찬가지로 여러가지 기전(약물동력학적 및 약물역학적인 억제와 증강)에 의해 상호작용의 가능성이 있다.

1) MAO저해제: 이 약과 MAO저해제를 병용 투여한 경우 및 이 약의 투여를 중지하고 MAO저해제를 투여한 경우 에 임상 및 후속상태로 진행되는 별도의 격양상태를 포함한 정신상태의 변화와 활력증상의 급속한 변화로 인한 내인성 반응들이 보고된 바 있다. 몇몇의 사례에서 세로토닌 증후군이나 유사한 바 있으므로 이 두 종류의 약물은 병용투여하지 않는다. MAO저해제의 투여중지 후이후에 이 약에 의한 활성대사물의 긴 반감기 때문에 이 약 투 여중지 후오래도 MAO저해제에 의한 치료개시 후이후에는 최소한 5주간 경과되어야 한다.

2) 세로토닌 제제: 이 약을 포함한 SSRI와 SSRI 제제의 작용기간과 세로토닌 증후군의 가능성을 고려할 때 이 약 과 트립탄과 리니졸리딘(가역적, 비선택적 MAOI인 항생제), 리튬, 테르미달 또는 St. John's Wort 와 같은 세로 토닌성 신경전달물질 체계에 영향을 미치는 약물과 같이 복용할 때 주의가 요구된다. 이 약과 SSRIs, SSRIs 또 는 트립탄과판과의 병용투여는 권고되지 않는다. 플루옥세틴의 치료와 관련하여 특히 다른 세로토닌제제(특히 L- 트립탄판) 및/또는 신경인완제와 병용 투여했을 때 세로토닌 증후군 또는 신경인완제 약성증후군 유사증상이 드 물게 보고되었다. 이러한 증후군은 잠재적으로 생명을 위협하는 상태를 초래할 수 있으므로 이러한 사례(고열, 근육경직, 근대성근경련, 활력전후의 빠른 변동음 수반하는 자율신경계 불안정, 혼동, 과민성, 극심한 초조로 침 망 및 혼수로 진행되는 정신상태의 변화와 같은 증상이 함께 발생하는 특징)가 발생하는 경우 이 약의 투여는 중단 되어야 하고 대응 지지요법이 시작되어야 한다. 사용상의 주의를 요하는 병용투여: MAO-B저해제(셀라길린)-세 로토닌 증후군의 위험이 있으므로 임상적 모니터링이 요망된다.

3) 기타 항우울약: 다른 항우울약과 병용 투여했을 때 다른 항우울약의 안정된 혈장농도의 두 배 이상의 증가가 나 타났다.

4) 디아제팜소실율: 일부 환자에서 병용 투여한 디아제팜의 반감기가 연장될 수 있다.

5) 혈장단백결합률이 높은 약물과 병용투여시의 잠재적 효과: 이 약은 혈장단백에 강하게 결합하기 때문에 단백질 함률이 높은 다른 약물(쿠마딘, 디기톡신 등)을 투여 받고 있는 환자에서 다른 투여는 혈장농도의 변화를 가져와 이 상반응을 나타낼 수 있으며 역으로 이 약이 강하게 결합하는 다른 약물로 대체되었을 경우에도 마찬가지이다.

6) 중추신경작용약물: 이 약과 다른 중추신경작용약물의 복합 사용시 위험성은 체계적으로 평가되지 않았으므로 이러한 약물과 병용투여 시에는 주의가 요망된다.

7) 전기경련요법(ECT): 전기경련요법(ECT)과 이 약 병용의 유익성에 대한 임상연구는 없으며, 이 약을 투여 받으면 서 전기경련요법을 받은 환자에서 자국적인 발작이 드물게 보고되었으므로 주의가 요망된다.

8) 시트르를 P450 2D6 동종효소에 의하여 대사하는 약물: 이 약은 시트르를 P450 2D6 동종효소를 저해할 가능 성이 있으므로, 시트르를 P450 2D6 계에 의하여 현저하게 대사하는 약물 및 상대적으로 좁은 치료 역을 가진 약물과 병용 치료하는 경우와, 만일 환자가 이 약물 병용 투여하거나 5주 전부터 투여를 시작하였다면, 치료용량 의 저용량부터 치료를 시작하여야 한다. 만일, 그러한 약물을 투여하고 있는 환자에게 이 약이 추가로 투여된다 면, 원래 처방하고 있던 약물의 용량을 감소하는 부분에 대해 고려할 필요가 있다.

9) 지혈 제: 약물에 NSAIDs, 아스피린, 와파린: 혈소판에서의 세로토닌 배출은 지혈작용에 중요한 역할을 한다. 세로토닌 재흡수를 저해하는 정신작용약물의 사용과 상부 위장관 출혈의 발현 간 상관성을 입증한 증례 대조 및 코호트 디자인의 역학 연구 결과 NSAID와 아스피린의 병용투여 시 출혈위험의 가능성이 나타났다. SSRI 나 SSRI가 와파린과 병용투여 되었을 때 출혈의 증가를 포함한 병행된 항 응고효과가 보고되었다. 와파린을 투여 받고 있는 환자는 이 약의 투여를 시작하거나 중단할 때 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

10) 알코올: 청정시험에서 이 약은 혈청 알코올 농도를 증가시키거나 알코올 작용을 증강시키지 않았다. 그러나 이 약 투여 시 알코올의 섭취는 권고되지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신 중에는 이 약의 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 사용되어야 한다. 모든 임신은 약물노출에 관계없이 태아결함, 유산 또는 기타 유해한 결과의 배경위험이 있다. 임신한 여성에 대한 지 령하게 조절된 임상시험은 없었다. 임신 초기 3개월에 이 약의 노출 위험을 평가한 많은 역학적 연구결과는 일 관되지 않았고 선전적 기형유발 증가에 대한 결정적 증거를 제공하지 않았다. 그러나 한 메타 분석 결과 임신 초 기 3 개월에 이 약에 노출된 여성의 아기에게서 노출되지 않은 여성의 아기에 비해 실험관계 결손의 잠재적 위 험이 있음이 시사되었다. 역학조사에서 임신 중 특히 임신후기에 SSRI의 투여는 신생아 폐쇄막괴혈압존속증 (PPH-N)의 위험을 증가시킬수 있음을 보여주었다. 관찰된 위험은 일부 1,000명 당 약 52건이었다. 일반적으로 PPH-N은 일부 1,000명 당 1-2건의 비율로 발생한다. 특히 임신 후기 혹은 진통 시작 바로 전에 이 약의 사용은 임신아에게 불리한 결과를 보고되고 있으므로 주의를 기울여야 한다. 과민성, 떨림, 근육긴장저하, 지속적인 울 음, 젖을 빨거나 잠을 자는데 어려움, 이러한 증상은 세로토닌 작용이거나 금단 증상을 나타내는 것일 수 있다. 발산 시간과 증상 지속 기간은 플루옥세틴(4-6일)과 이것의 활성성분인 노르플루옥세틴(4-16일)의 긴 반감기와 관련 있을 수 있다.

2) 수유: 플루옥세틴과 이것의 활성성분인 노르플루옥세틴은 사람의 모유로 분비되는 것으로 알려져 있다. 유해사 해 및 청소년에 대한 안전성 및 효용성이 확립되지 않았으므로 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직하다.(강고항 참조)

3) 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 효용성이 확립되지 않았으므로 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직하다.(강고항 참조)

8. 고령자에 대한 투여

고령자의 사용에 대해서는 충분히 평가되지 않았지만 연령과 관련된 이상반응은 발견되지 않았다. 그러나 병발질 환이 있거나 다른 약물을 병용 투여하는 고령자에서 연령과 관련된 이상반응은 배제할 수 없다.

10. 과량투여시의 처치

1) 이 약을 단독으로 과량 투여한 경우는 일반적으로 경미한 과정을 나타냈다. 과량투여의 증상은 구역, 구토, 발작, 무증상 부정맥에서부터 심정지까지의 실험결과로, 폐 기능장애, 혼분에서부터 혼수에 이르기까지 CNS 상태 변 화의 증가가 포함되었다. 이 약 단독의 과량투여로 인한 사망은 매우 드물었다. 통상적인 대증요법 및 보조요법 과 함께 심장과 활력징후의 모니터링이 권장된다. 특이적 해독제는 알려져 있지 않다. 강제 이뇨, 신장투석, 혈 액관류와 교환수혈은 유익하지 않을 수 있다. 소르비톨과 함께 사용될 수 있는 활성탄이 구토나 위세척과 동등 한하다. 구토교작일 수 있다. 과량투여를 관리하는데 있어서 다른 약물의 복용관련성을 고려해야 한다. 환자가 이 약을 복용하는 중이거나 혹은 최근에 복용을 했는데 삼합계 항우울제를 과량 복용한 경우 긴밀한 의학적 관 찰시간의 연장이 필요할 수 있다.

11. 기타

1) 갑상선 검사: 특별히 권장되는 검사사항은 없다.

2) 발암성, 변이성, 수태능 손상: 권장되는 인체 최대용량(80mg)의 1.2와 0.7배에 해당(mg/m²)하는 10mg/kg/day, 12mg/kg/day까지 2년간 랫드와 마우스에게 투여했을 때 발암성이 나타나지 않았다. 플루옥세틴 및 노르플루옥세틴은 발암시험이 실패, 배양된 랫드의 간세포에서의 DNA속삭시험, 마우스의 림프마 세포 및 치아니스 헬스에서의 골수세포를 이용한 자대염색체 교란시험에서 유전 독성을 나타내지 않았다. 성숙한 랫드 에 7.5mg/kg/day, 12.5mg/kg/day(mg/m²당 권장 인체 최대 용량의 약 0.9, 1.5 배) 씩 투여한 두 연구에서 플루 옥세틴은 수태능에 영향을 미치지 않았다. 그러나 발육기(juvenile) 랫드에게 투여 시 수태능에 있어서 이상반응 을 나타냈다.

3) 동물실험에서의 특성: 이 약을 장기적으로 투여 받은 마우스, 랫드 및 개의 일부조직에서 인지질이 증가되었는 데 치료중지 후 4주 이내에 나타났다. 동물에서 인지질의 축적은 신피넬루리딘, 이피프린 및 라니티딘을 포함하는 많은 양이온성 양성 약물 사용 시 관찰되었는데 인체에서의 이러한 효과의 의미는 알려지지 않았다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【사용기간】 제조일로부터 36개월

【포장형태】 자사포장단위

※ 사용기한이 경과되었거나 변질, 변태 또는 오손된 제품을 구입하였을 경우에는 구입처를 통하여 교환하셔 드립니다.

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

☎ 소비자 상담전화: 080-022-5805 (무료전화서비스)

제조의처: 판매처	《설명서작성년월: 13, 02》
 명문제약주식회사 경기도 화성시 향남읍 제약공단 2길 26 www.mmp pharm.co.kr	《M01》

제조자:  미슐까지 건강하게 —————
(주) 서울제약
경기도 시흥시 경매로 59