

5. 시판 후 보고

- 국외 시판 후 경험
 - 제약적으로 보고된 이상 반응은 다음과 같습니다. 악물과의 인과 관계는 입증되지 않았습니다.) 이마발진, 두드러기, 공격적 행동(특히 치료의 초기나 치료종단 후), 혈관신장성 부종, 다형홍반, 주체외로장애, 유두종, 녹내장, 부인적출, 환각, 고열성증, 고프롤라틴혈증, 과민반응, 고혈압성 발출, 근육경련, 발진, 하지불안증후군, 치료종단시 발작, 상상실성 부정맥, 이명(외전성), 노인성 치수, 개구성증, 두드러기
 - 국내 시판 후 조사결과
 - 국내에서 4년 동안 당뇨병성 말초 신경병증성 통증과 섬유근육통 환자 740명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 12.97%(96명/740 명, 121건)로 보고되었습니다.
 - 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 11.22%(83명/740명, 103 건)이었습니다. 보고된 약물유해반응으로는 어지러움이 2.97%(22명/740명, 22건)로 가장 많았고, 구토 2.30%(17명/740명, 17건), 불면증 1.22%(9명/740명, 9건), 무력증 1.08%(8명/740명, 9건), 식욕감소 0.54%(4명/740명, 5건), 구강건조, 구토, 복통, 두통, 졸림, 비정상적 노경이 각각 0.41%(3명/740명, 3건), 복부불편감, 변비, 소화불량, 발열, 불안, 현기증이 각각 0.27%(2명/740명, 2건), 언어곤란, 위염, 동통성통, 가슴불편함, 다한증, 피부자진, 혈압감소, 사지통증, 손발톱진균증, 시력저하, 하품은 각각 0.14%(1명/740명, 1건) 순으로 나타났습니다.
 - 이 중 예상하지 못한 약물유해반응은 별명 0.27%(2명/740명, 2건), 언어곤란, 피부자진, 혈압감소, 손발톱진균증이 각각 0.14%(1명/740명, 1건)로 보고되었습니다.
 - 중대한 유해사례가 인과관계와 상관없이 2명에서 3건(무력증, 식욕감소, 저혈당증)로 보고되었으며, 이 중 저혈당증은 약물과 인과관계가 없었습니다.
 - 국내에서 6년 동안 주요우울장애와 기분장애에 환자 3,199명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례발현율은 12.07%(386명/3,199명, 484건)로 보고되었습니다.
 - 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 10.41%(333명/3,199명, 404건)이었습니다. 보고된 약물유해반응으로는 구역 2.91%(93명, 93건), 구강건조 1.13%(36명, 36건), 빈맥, 어지러움이 각각 0.78%(25명, 25건), 두통 0.69%(22명, 22 건), 불면증, 진정성 각각 0.59%(19명, 19건), 졸림 0.50%(16명, 16건), 식욕감소 0.41%(13명, 13건), 소화불량, 위장장애가 각각 0.31%(10명, 10건), 불안 0.28%(9 명, 9건), 딸림 0.19%(6명, 6건), 구토, 조증, 자살, 무력증, 두근거림, 수면장애가 각각 0.16%(5명, 5건), 복통, 강장증동, 우울증약화가 각각 0.13%(4명, 4건), 설사, 비정상적 꿈, 체중증가, ALT증가가 각각 0.09%(3명, 3건), 갈기아식, 피로, 부종, 식욕부, 다한증, 발진, AST증가가 각각0.06%(2명, 2건), 구취, 위궤양, 위염, 위장통증, 과다수면, 알콜불편, 미각이상, 작열감, 지진발작, 뇌졸중이상, 성만, 신경과민, 안절부절증, 무감동, 분노, 악몽, 자살시도, 우울증, 조증, 과민성, 열간, 가려움증, 두드러기, 체중감소, 혈중빌리루빈증가, 약제취한성충, 과다복용, 말초감, 호흡곤란, 발기부전, 사지저진, 성기능장애, 흉조가 각각 0.03%(1명, 1건)순으로 나타났습니다. 이 중 예상하지 못한 약물유해반응은 우울증약화 0.13%(4명, 4건), 부종 0.08%(2명, 2건), 위궤양, 머리불편, 작열감, 정신장애, 우울증, 혈중빌리루빈증가, 약제취한성충, 딸꾹질, 호흡곤란이 각각 0.03%(1명, 1건)로 보고되었습니다.
 - 중대한 약물유해반응은 저혈반상증, 비정상적언동, 우울증약화, 강장증동, 자살시도, 과다복용이 각각 1명에서 1건 보고되었고, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해 반응은 우울증약화 1건이었습니다.
 - 이 약에 대한 국내 재조사 유해사례 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 약약품종 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재조사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 약약품종에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것은 다음과 같습니다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.
 - 정신질환 : 식욕증가

5. 일반적 주의

- 자살
 - 주요우울상징의 발발안전증
 - 우울증은 자살 사고, 자해, 자살의 위험이 높아지는 것과 관련되어 있습니다. 이러한 위험은 우울증이 완화될 때까지 지속됩니다. 치료시작 후 처음 몇 주간 혹은 그 이상의 기간 동안에는 증상이 개선되지 않을 수 있으므로, 환자의 상태가 호전될 때까지는 반드시 면밀하게 관찰해야 합니다. 일반적임 임상 경험에 의하면 자살의 위험은 우울증치료제 치료시 회복 초기 단계에서 증가하는 것으로 보입니다.
 - 이 약이 처방되는 기타 정신 질환은 자살과 관련된 자살의 위험 증가와 관련이 있을 수 있습니다. 또한, 이러한 질환들은 주요 우울 장애와 동반될 수 있습니다. 따라서, 다른 정신 질환을 가진 환자를 치료할 때, 주요 우울 장애에 환자를 치료할 때 관찰되는 동일한 주의가 고려되어야 합니다. 자살 관련 자살의 병력이 있는 환자, 투약을 시작하기 전 유혈의 수준의 자살 관련을 나타내는 자살 관련의 사건, 긴박 또는 자살 행동의 위험이 더 높은 것으로 알려져 있으며, 투여 기간동안 신중한 모니터링을 받아야 합니다. 정신질환에 대한 항우울제의 위약 대조 임상 시험의 메타 분석 결과, 25세 미만의 환자에서 항우울제 사용으로 위약에 비해 자살 행동의 위험이 증가하였음을 보여줍니다.
 - 이 약 복용 기간 동안 혹은 치료 종료 직후에 자살 사고와 자살 행동이 나타나는 경우가 보고되었습니다. 약물치료 기간 동안 고위험군 환자들에 대한 철저한 감시도 요구됩니다. 환자들과 보호자들은 자살 사고/행동 또는 자해에 대한 생각의 응급상황에 대해 잘 관찰해야 하며, 이러한 징후가 나타난다면 즉시 의학적인 조언을 구해야 합니다.
 - 당뇨병성 말초 신경병증성 통증
 - 유사한 악리 작용을 가진 다른 약약품종(항우울제)과 마찬가지로, 돌록세틴 요법을 실시하는 동안 또는 치료 중단 후 초기에 자살 관련 및 자살 행동의 단발적 사례들이 보고되었습니다. 우울증에 있어서 자살에 대한 위험 인식은 위를 참고하십시오. 의사들은 환자들에게 고인 또는 각성이 되는 느낌이 있는 경우 언제라도 보고하도록 권고해야 합니다.
- 혈압 및 심박수
 - 이 약의 노아도레날린 효과로 인하여 혈압 상승 및 일부 환자에서 나타나는 임상적으로 유의한 고혈압과 관련이 있습니다. 고혈압 발작의 사례가 특히, 기저질환으로 고혈압이 있는 환자에게 보고되었습니다. 따라서 고혈압 그리고/또는 다른 심상질환을 가진 환자들은 적절한 혈압 관찰이 권장됩니다. 이 약은 신생태계에 심박수 증가 또는 혈압 증가를 유발할 수 있는 환자에서 주의하여 사용되어야 합니다. 이 약을 복용하는 동안 지속적으로 혈압이 증가하는 시점의 경우 용량을 감소하거나 점진적으로 투여를 중단할 것이 고려되어야 합니다. 이 약은 조절되지 않는 고혈압 환자에게 투여하지 않습니다.
- 기립성저혈압 및 실신
 - 이 약의 치료용량에서 기립성 저혈압과 실신이 보고되었습니다. 이러한 증상은 투여 첫 주에 나타나는 경향이 있으나, 투여시기와 관계없이 특히 운동량증가 이후에도 나타날 수 있습니다. 기립성 저혈압을 유발하는 약물에, 항고혈압제나 강력한 CYP1A2 억제제를 복용하는 환자, 이 약 권장용량(60 mg)보다도 초과복용하는 환자에서 혈압감소의 위험이 더 증가할 수 있습니다. 이 약 투여시 중후성 기립성저혈압 및/또는 실신이 나타난 환자는 투여 중단을 고려해야 합니다.
- 졸혈
 - 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 및 세로토닌/노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI) 투여시 반상출혈(ecchymoses)과 자반(purpura), 위장관 출혈, 혈종(hematomas), 비출혈(petechiae), 점상출혈(petechiae)과 같은 출혈 장애가 보고되었습니다. 항응고제와/또는 혈소판 기능에 영향을 주는 것으로 알려진 약물을 투여 받고 있는 환자, 출혈 경향이 있는 환자에게도 주의가 요구됩니다. 이 약과 외과 및 기타 항응고제, 비스테로이드성 항염증약 (nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID), 아스피린 또는 혈소판 기능이나 혈액응고에 영향을 주는 다른 약물을 병용하는 환자, 출혈 경향이 있는 환자들은 이 약 복용과 관련하여 출혈 위험을 주의해야 합니다.
- 중독 피부반응
 - 이 약 투여시 다형성홍반, 스티븐스존슨 증후군 등의 중증 피부반응이 나타날 수 있으므로 주의해야 합니다. 물진, 비리성 발진, 점막의 침투를, 기타 다른 과민반응의 징후가 나타나면 즉시 이 약의 투여를 중단해야 합니다.
- 자녀투용량
 - 이 약을 포함한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 및 세로토닌/노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 투여시 자녀투용량형이 발생할 수 있습니다. 자녀투용량형은 항노호르몬복합제(SAHD)의 증상 때때로 나타났고 보입니다. 나트륨의 혈청농도는 110mmol/L 이하로 떨어진 사례들이 보고되었고, 이 약의 투여를 중단하면 회복 가능해진 것으로 나타났습니다. 노인환자에서서 SSRIs와 SNRIs로 인해 자녀투용량의 유발 위험성이 더 높아질 수 있습니다. 자녀투용량형의 위험이 증가되어있는 다음의 환자들에 주의가 요구됩니다: 노인, 간질환, 탈수 환자 또는 노년층 투여 중인 환자. 자녀투용량형 증상은 환자에게는 이 약 투여 중지를 고려해야 하고 두통, 집중곤란, 기억력 감퇴, 노인, 낙상감, 기립성 장애를 야기할 수 있는 불안정성으로 특징되는 징후 및 증상에 적절한 의료적 치료를 시도해야 합니다. 보다 심각하거나 급성인 경우에서 환자, 실신, 발작, 혼수, 호흡정지 및 사망이 관련 있습니다.
- 노자류 및 노예
 - 이 약물은 노예 처형에 영향을 미친다. 이 약 치료 도중에 노자류 증상이 나타나는 경우에는 약물과의 관련 가능성을 고려해야 합니다. 시판 후 경험에서 노예 사례들이 관찰되었습니다. 이 약 사용과 관련된 노예 사례의 일부 경우에는 입원 및/또는 카테터 삽입과 같은 처치가 필요했습니다.
- 좌불안증(akathisia)/정신운동성 안절부절증(psychomotor restlessness)
 - 이 약의 사용은 주관적으로 불쾌하거나 고통스러운 안절부절증으로 특징되는 좌불안증의 발발과 관련되어있으며 종종 일어났거나 사물을 더 불안정함이 동반되어 움직일 필요가 있습니다. 이 증상은 주로 투여 시작 후 두 시간에 발발하기 쉽습니다. 이러한 증상이 나타나는 환자에서 이 약의 용량을 증가시키는 것은 유해합니다.
- 간염 및 간손상 증가
 - 이 약을 투여받은 환자에서 때때로 치명적인 간부전이 보고되었습니다. 간 손소의 심각한 상승(정상 상한치의)10배), 간염, 황달을 포함한 간 손상의 증거가 돌록세틴을 투여한 환자들에게서 보고되었습니다. 이들 대부분은 투여 첫번째 달에 나타났습니다. 간 손상의 양상은 주로 간세포성이었습니다. 이 약은 간 손상과 관련된 다른 약제를 투여하는 환자에는 주의해서 사용해야 합니다.
- 치료의 중단
 - 치료를 중단했을 때 특히 치료를 갑작스럽게 중단했을 때 급단증상이 흔하게 나타납니다. 임상시험에서 이 약의 갑작스런 투여 중지시 이상반응은 위약투여군에서 23%였으나 이 약 투여군에서는 약 45%로 나타났습니다. SSRIs 및 SNRI 투여시 나타나는 급단증상의 위험은 치료 기간과 용량, 간량 속도를 포함하여 몇가지 요인에 좌우되는 것으로 보입니다. 가장 흔하게 보고되는 증상은 '이성만증'형에 나타되어있으며 이 증상의 경도는 일반적임 증상에 중증이나 일부 환자에서는 중증일 수 있습니다. 이 증상은 주로 투여 중지 후 처음 몇일 이내에 나타나지만 우연히 투여가 되는 환자에서는 매우 드물게 나타납니다. 일반적으로 이러한 증상은 환자-저항적이며 투여 중단후에는 2~3개월 이상 연장될 수 있지만 2주 이내에 회복됩니다. 따라서 이 약의 투여를 중단할 경우 환자의 임상적 필요에 따라 2주 이상의 기간에 걸쳐서 점진적으로 감당되어야 합니다.
- 온전 및 기가제
 - 임상시험에서 이 약이 정신운동성 수행과 인지능 또는 기억력에 손상을 주는 것으로 나타되진 않았지만, 진정 및 어지러움과 연관된 증상은 있는 것으로 보입니다. 환자들은 차를 몰거나 위험한 기계를 조작할 때 주의가 필요합니다.

6. 상호작용

- 중추신경계 작용 약물
 - 중추신경계 활성약물과 함께 이 약을 사용했을 때의 위험성에 대해서는 여)에 기술된 경우를 제외하고는 체계적으로 평가된 적이 없었습니다. 결론적으로, 이 약이 알콜올이나 수면제 (벤조다이아제핀류, 졸렘류, 항진정성약물, 바르비탈류, 진정작용이 있는 항히스타민제) 같은 약물과 병용 투여될 때 주의가 요구됩니다.
- MAO억제제(MAOBs)
 - 용법 · 용량 항, 사용상의 주의사항 중 1, 경고 및 2, 다음 환자에는 이 약을 투여하지 말 것 항을 참조합니다.
- 세로토닌성 약물
 - 용법 · 용량 항, 사용상의주의사항 중 1, 경고 및 2, 다음 환자에는 이 약을 투여하지 말 것 항을 참조합니다.
- CYP1A2에 의해 대사되는 약물
 - 임상시험에서 이 약(60mg 1일 2회)과 CYP1A2의 기질인 테오필린을 병용투여시 테오필린의 약동학에 유의한 영향은 없었습니다. 이 연구는 남성들을 대상으로 시행되었는데, 낮은 CYP1A2 활성도와 높은 이 약의 혈장농도를 가진 여성들의 경우 CYP1A2 유도체와의 상호작용을 경험할 수 있다는 점이 간과되어서는 안됩니다.
- CYP2D6에 의해 대사되는 약물
 - 돌록세틴은 CYP2D6에 대한 중등도의 억제제입니다. 이 약(60mg, 1일 2회)을 CYP2D6의 기질인 데시프라민 단회 투여와 병용투여시, 데시프라민의 AUC는 3배 상승하였습니다. 돌록세틴(40mg, 1일 2회)을 병용투여시 툴레로민 (2mg 1일 2회)의 항정상태에서의 AUC를 71% 증가시켰다. 그러나 이 약의 복용량은 툴레로민의 5-hydroxy metabolite의 약동학에 영향을 주지는 않으며, 용량 조정이 필요하지 않습니다. CYP2D6에 의해 주로 대사되면서에: 리스페리딘과 노르트리프틸린, 이미트립틸린, 이미프라민과 같은 삼환계항우울제(TCAs) 치료제(therapeutic index)가 좁은 약물(예: 플레카지니드, 프로파페논, 메토프롤롤과 병용투여할 경우, 주의가 요구됩니다).

- 경구용 피판와 다른 스테로이드 제제
 - in vitro에서 시험 결과 돌록세틴이 CYP3A의 촉매적 활성을 유도하지 않았습니다. 특정한 in vivo 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았습니다.
- 응고제 및 항혈소판제제
 - 돌록세틴을와피린 같은 경구용 항응고제 또는 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 아스피린 같은 항혈소판제제와 병용투여할 경우 출혈의 잠재적 위험이 증가하므로 주의가 요구됩니다. 또한 돌록세틴을와피린과 병용투여시 INR값이 증가되는 것으로 보고되었으며, 와파린을 복용 중인 환자에게 이 약 투여를 시작하거나 중단할 때에는 주의가 필요합니다.
- 다른 약물에 미치는 돌록세틴의 영향
 - ① CYP1A2에 의해 대사되는 약물 : 임상시험에서 이 약(60mg 1일 2회)과 CYP1A2의 기질인 테오필린을 병용투여시 테오필린의 약동학에 유의한 영향은 없었습니다. 이 연구는 남성들을 대상으로 시행되었는데, 낮은 CYP1A2 활성도와 높은 이 약의 혈장농도를 가진 여성들의 경우 CYP1A2 유도체와의 상호작용을 경험할 수 있다는 점이 간과되어서는 안됩니다.
 - ② CYP2D6에 의해 대사되는 약물 : 돌록세틴은 CYP2D6에 대한 중등도의 억제제 입니다. 이 약(60mg, 1일 2회)을 CYP2D6의 기질인 데시프라민 단회 투여와 병용 투여시, 데시프라민의 AUC는 3배 상승하였습니다. 돌록세틴(40mg, 1일 2회)을 병용투여시 툴레로민 (2mg 1일 2회)의 항정상태에서의 AUC를 71% 증가시켰다. 그러나 이 약의 복용량은 툴레로민의 5-hydroxy metabolite의 약동학에 영향을 주지는 않으며, 용량 조정이 필요하지 않습니다. CYP2D6에 의해 주로 대사되면서(예: 리스페리딘과 노르트리프틸린, 이미프라민과 같은 삼환계항우울제 [TCAs] 치료제(therapeutic index)가 좁은 약물(예: 플레카지니드, 프로파페논, 메토프롤롤과 병용투여할 경우, 주의가 요구됩니다).
- 경구용 피판와 다른 스테로이드 제제 : in vitro에서 시험 결과 돌록세틴이 CYP3A의 촉매적 활성을 유도하지 않았습니다. 특정한 in vivo 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았습니다.

5. 돌록세틴에 미치는 다른 약물영의 영향

- 제산제와 H2 길항제
 - 알루미늄과 마그네슘을 포함한 제산제와 돌록세틴을 병용투여하거나, 파모티딘과 돌록세틴을 병용투여할 때, 돌록세틴 40mg 경구 복용 뒤 돌록세틴의 흡수율이나 흡수 정도에 큰 영향을 주지 않았습니다.
- CYP1A2의 저해제
 - CYP1A2가 돌록세틴 대사에 관여하므로, 강력한 CYP1A2 저해제와 돌록세틴을 병용투여하면 돌록세틴의 혈중농도가 더욱 높아집니다. 강력한 CYP1A2 저해제인 클루복사민(1일 1회 100mg)은 명백하게 이 약의 혈장 청소율을 77% 정도 감소시키며, AUC_{0-∞}는 6배 증가시켰다. 그러므로 클루복사민과 같은 강력한 CYP1A2 저해제와 함께 이 약을 투여해서는 안됩니다.
- CYP1A2의 유도제
 - 흡연자들이 비흡연자들에 비해 이 약의 혈중농도가 50% 정도 낮다는 것이 인구 모집단을 대상으로 한 집단약물동력학 연구에서 나타났습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 임부 : 임신 여성에게 이 약을 투여한 자료는 없습니다. 동물실험에서는 이 약이 최대 임상 노출보다는 낮은 정도의 전신노출수준(AUC)에서 생식 독성을 나타냈습니다. 또한, 랫드를 이용한 수태능시험에서 수컷에는 영향을 나타내지 않았고, 암컷에서는 45mg/kg/day 용량에서 모체독성을 나타내며 수태능에 영향을 미쳤습니다. 인체에서 나타날 수 있는 잠재적인 위험은 아직 알려져 있지 않습니다. 역학적인 데이터에 따르면 임신 기간 특히 임신 말기의 SSRI 의 사용은 신생아에게 지속적인 폐고혈압(PPHN)의 위험을 증가시킬 수 있습니다. 비록 SNRI 치료와 PPHN의 관계에 대한 연구는 없지만 돌록세틴의 작용기전을 고려할 때 이러한 잠재적 위험성을 배제할 수 없는 것입니다(세로토닌 재흡수 저해, 다른 세로토닌성 약물과 마찬가지로 산모가 임신 말기에 이 약을 복용했을 때, 신생아에게서 중산 증후군이 나타날 수 있습니다. 중산증후군으로는 긴장저하, 딸림, 조증, 수유장애, 호흡곤란, 발작이 있을 수 있습니다. 대부분의 경우 출산 시 또는 출산 후 수일 이내 발생했습니다. 이 약은 단지 약물 사용으로 인한 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위험을 정당화할 수 있는 경우에만 임신 중에 사용되어야 합니다. 여성 환자의 경우 이 약 치료 기간 동안 임신 여부 및 임신 계획에 대해 의사에게 알피도록 하여야 합니다.
- 수유 : 모유 수유를 하지 않은 6명의 수유 환자의 연구에 의하면, 이 약은 매우 약하게 모유에 분비가 됩니다. mg/kg 단위로 추정되는 매일의 양은 약 0.14%의 모체 용량입니다. 유아에서의 이 약의 안전성은 알려져 있지 않으므로, 이 약 복용 중의 모유 수유는 권장되지 않습니다.

- 소아에 대한 투여 : 이 약은 18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 투여해서는 안됩니다. 우울증치료제로 투여한 소아 및 청소년을 대상으로 한 임상시험에서 위약을 투여한 군에 비해 우울증치료제 투여군에서 자살과 관련된 행동(자살 시도 및 자살 관련) 및 자개심조증 공격성, 자해적 행동, 분노에 더 흔하게 관찰되었습니다. 그럼에도 불구하고, 임상적 요구에 근거하여 치료 결정을 내린 경우, 자살 증상의 발현에 대하여 환자를 신중하게 모니터링해야 합니다. 또한, 성장, 성숙, 신장 및 행동 발달과 관련하여 소아 및 청소년에 대한 장기간의 안전성 자료가 부족합니다.

- 고령자에 대한 투여 : 연령에 따른 용량조정이 권장되지 않습니다. 그러나 다른 약물과 마찬가지로 치료시 주의가 필요하여 특히 이 약 1일 120mg 용량 사용에 대한 임상자료는 제한적입니다.

10. 과량 투여시의 처치

사람에게 이 약을 과량으로 투여한 임상 경험은 제한되어 있습니다. 돌록세틴을 약 5400mg까지 급성으로 단독 혹은 다른 약과 함께 과량 복용한 사례가 보고되었습니다. 임상적으로 흔함된 과량 투여로 일부 사람에게 발생하였으나 돌록세틴 단독투여로 약 1000mg의 용량에서도 발생하였습니다. 이 약의 과량투여대부분 흔한 약물 투여에서의 증상 및 징후와는 혼수상태, 빈맥, 세로토닌 증후군, 졸림, 구토 및 발작이 있습니다. 이 약에 대한 해독제는 알려져 있지 않으나 세로토닌 증후군이 나타날 경우에는 특별한 처치법에 의해 톨미도라펜타민 및/또는 체온 조절을 고려할 수 있습니다. 이 약을 과량 투여했을 경우에는 호흡을 위해 기도 확보되어야 합니다. 심장과 혈액 측정에 대한 모니터링이 권장되며 이와 함께 적절한 대응요법이 및 보조요법을 실시하여야 합니다. 과량 복용 후 2주 또는 중증을 나타내는 환자에서 즉시 실험할 수 있다면 위 세척이 지시될 수 있습니다. 활성단은 약물 흡수를 제한하는데 유용할 수 있습니다. 이 약은 분포 용적이 크기 때문에 이뇨제, 투석, 체외관류는 별다른 효과가 없을 것으로 보입니다.

11. 보관 및 취급상의 주의

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
- 약품을 원래 용기에 깨어 다른 용기에 보관하는 것은 약약품 용도에 의한 사고 발생이나 약약품 품질 저하인습 또는 빛으로 인한 변색의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관합니다.

12. 기타

1) 약역학적 특성

이 약은 세로토닌(5-HT), 노르에피네프린(NA)의 재흡수 억제제입니다. 이 약은 히스타민 수용체, 도파민 수용체, 글루타수용체, 아드레날린 수용체에 약한 친화도를 가지며 도파민 재흡수를 약하게 차단합니다. 이 약은 복용량과 무관하게 동물의 다양한 뇌 영역에서 세로토닌과 노아도레날린의 세도 및 농도를 높입니다. 이 약은 몇 가지 전임상 모델에서 신경성 통증과 염증성 통증의 통증 역치를 정상화시켰고, 지속적인 통증 모델에서는 통증 행동을 약화시켰습니다. 이 약은 중추신경계 항행성 통증 억제 경로를 강화함으로써 통증 저해 작용이 나타나는 것으로 보입니다.

- 주요 우울 심화 : 주요우울장애에 대한 정신장애진단 통계편람 제4판(DSM-IV) 기준에 부합하는 3,158명 환자를 대상으로 임상연구(1,285명 환자는 수년 동안 약에 노출)가 시행되었습니다. 주요우울장애에 가진 성인 외과환자를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 고정용량의 급성 투여시험을 실시한 결과 이 약의 권장량인 1일 1회 60mg의 효능은 세 번의 시험 결과 모두에서 입증됐습니다. 종합적으로, 주요우울장애를 가진 성인 외과 환자를 대상으로 7개의 무작위 배정, 위약대조, 이중맹검, 고정 용량 투여 시험을 실시한 결과, 5개의 시험에서 이 약 1일 60mg~120mg의 용량범위에서 유효성이 입증되었으나 이 약의 유효성에 대한 용량-반응관계는 명확하게 확립되지 않았으며 1일 60mg을 초하하는 용량에서 추가적인 유익성에 대한 근거는 충분하지 않습니다. 이 약은 해대민 우울증 지수(HAM-D)의 17-항목의 총점(우울증의 강정적, 신체적 증상 모두를 포함한 변화 정도에)에 있어 위약에 비해 돌록세틴으로 유의하게 개선된 것으로 나타났습니다. 이 약 치료에서나 병용량과 완화율도 위약에 비해 통계적으로 유의하게 높았습니다. 주요 임상시험에 참가한 피험자 중 일부에서만 중증 우울증을 보였으나(약물투여 전 HAM-D25), 재발 방위후 위험 면에서 이 약을 1일 1회 공개시험(1일 60mg을 12주 동안 임상적 투여를 병용한 모든 환자들을 대상으로 다시 무작위요 1일 1회 60mg 돌록세틴 투여군과 위약군으로 나누어 6개월간 추가 투여 및 관찰하였습니다. 재발까지의 시간을 측정하여 일차 결과 비수인 우울증의 재발 예방을 비롯해 본 결과 돌록세틴 투여군은 위약군에 비하여 통계적으로 유의하게 높았던 것으로 나타났습니다. 6개월 간의 이중맹검 추적조사 기간 동안 재발률은 돌록세틴과 위약에서 각각 17.1%와 29%였습니다. 65m이 임상적 인 우울증 환자를 대상으로 이 약 1일 1회 60mg을 투여시 유효성은 특수하게 임상시험에서 평가되었습니다. 연구 결과, 돌록세틴 투여에서나 위약에서나 위약에 비해 HAM-D17 점수의 감소가 두드러졌으며 통계적으로 유의한 차이를 보였습니다. 이 약 1일 1회 60mg에 대한 내약성은 노인환자에서 좋은 성상에서 대응하게 나타났습니다. 그러나 최대량(1일 120mg) 사용에 대한 노인 환자군에 대한 자료는 제한적입니다. 노인 환자에게 고용량을 투여할 경우에는 주의가 요구됩니다. 만 7세 미만 환자를 대상으로 이 약을 투여한 임상시험은 없습니다. 주요우울장애를 가진 만 7세에서 17세 소아환자 800명을 대상으로 무작위배정, 이중노인제, 맹검 디자인인 2개의 임상시험이 수행되었습니다. 27지 임상시험은 10주간의 위약대조 및 활성단(돌록세틴) 투여기간 및 6 개월간의 활성단대조약물투여 기간 동안 환자를 포함하였습니다. 돌록세틴(30~120mg) 투여군과 placebo대조약물투여 20~40mg)투여군에서, 기저치와 소아우울증평가 척도개입점만 나오는 종말점(end-point)에 이르는 위약대조군에 비해 통계적 유효성을 나타내지 않았습니다. 이 상반율으로 인한 증단은 플루록세틴 투여군 보다 돌록세틴 투여군에서 더 높았는데, 대부분의 원인은 오심이었습니다. 10주간의 치료기간 동안 자살행동은 돌록세틴군에 0/33(0%), 플루록세틴군에 2/22(9.3%), 위약투여군에 1/22(0.5%)로 나타났습니다. 총 36주 기간 동안 처음에 돌록세틴을 투여 받은 환자 333명 중 69명; 처음에 플루록세틴을 투여 받은 환자 225명 중 3명이 자살행동을 경험하였으나(치환자 한명 5년 1년 동안 자살행동) 노출되는 비율은 돌록세틴군에 0.03%, 위약군에 0.26%입니다. 또한, 위약투여 후 돌록세틴 투여로 변경한 환자 중 현명은 돌록세틴을 투여 받은 기간 중에 자살행동을 경험하였습니다.

- 범 불안 장애 : 이 약은 42건의 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조 급성 시험 및 1건의 범 불안 장애 성인 환자에게 대한 재발 예방 시험을 포함한 5개 시험중 5개에서 위약에 비해 통계적으로 유의한 위위를 나타내었습니다. 이 약은 Hamilton Anxiety Scale(HAM-A) 총점의 개선 및 Sheehan Disability Scale(SDS) global functional impairment 점수에 의해 평가된 발과 같이 위약에 비해 통계적으로 유의한 위위를 나타내었습니다. 반응율 및 관례율도 돌록세틴 투여군에서 위약군에 비해 더 높았습니다. 이 약은 HAM-A 총점의 개선과 관련하여 벤라팍신에 비해 동등한 유효성 결과를 나타내었습니다. 재발 예방 시험에서, 6개월간 공개 돌록세틴 급성 투여에 반응한 환자를 추가로 6개월간 돌록세틴 또는 위약군으로 무작위 배정하였습니다. 돌록세틴 1일 1회 60mg 1일 120mg을 투여한 결과 재발에 이르는 시간에 의해 평가하였을 때, 재발의 예방에 대하여 위약에 비해 통계적으로 유의한 위위를 나타내었습니다(p<0.001). 6개월의 이중맹검 추적관찰 기간 동안 재발률은 돌록세틴군에서 14%, 위약군에서 42%였습니다. 65세 이상의 노인 범불안장애 환자를 대상으로 이 약 1일 30~120mg 투여 시 효능을 임상시험을 통해 평가하였습니다. 연구 결과, 돌록세틴 투여군에서는 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 HAM-A 총점이 개선되었습니다. 본 범불안장애 환자를 대상으로 이 약 30~120mg 투여 시 유효성 및 안전성은 젊은 성인을 대상으로 한 연구 결과와 유사하였습니다. 그러나, 최대용량(1일 120mg) 사용에 대한 노인 환자군에 대한 자료는 제한적입니다. 노인 환자에게 최대용량을 투여할 경우에는 주의가 요구됩니다.

- 당뇨병성 말초 신경병증 : 적어도 6개월간 당뇨병성 신경병증 통증을 나타낸 성인들을 대상으로(22 나이 88세) 실시한 27건의 무작위 배정, 12주, 이중맹검, 위약 대조, 고정 용량 시험에서 당뇨병성 신경병증 통증에 대한 치료제로서 이 약의 유효성이 입증되었습니다. 주요 우울 장애에 대한 진단 기준을 만족하는 환자들은 이 시험들에서 제외되었습니다. 1차 평가 기준은 24시간 평균 통증의 매주 평균이었으며, 이는 환자가 작성하는 일지의 11-point Likert scale에서 수집하였습니다. 두 시험 모두, 돌록세틴 60mg 1일 1회 투여와 60mg 1일 2회 투여는 위약에 비해 통증을 유의하게 감소시켰습니다. 일부 환자에서의 영향은 플루록세틴에 명백하였습니다. 두 활성 투여군간 평균 개선의 차이는 유의하지 않았습니다. 돌록세틴 투여군에서는 환자의 약 65%에서 30% 이상의 통증 감소를 보인한 반면, 위약군에서는 40%가 이를 보고하였습니다.

적어도 50% 이상 통증 감소를 나타낸 비율은 각각 50%와 26%였습니다. 임상 반응율(통증의 50% 이상 감소는 환자가 투여 기간 동안 기원을 나타내지 여부에 따라 분석되었습니다. 기원을 나타내지 않은 환자에서, 임상 반응은 돌록세틴 투여 환자의 47% 위약 투여 환자의 27%에서 관찰되었습니다. 기원을 나타낸 환자에서의 임상 반응율은 돌록세틴 군에서 60%, 위약군에서 30%였습니다. 투여 60일 이내에 30%의 통증 감소를 나타내지 못한 환자들은 추가 투여 기간동안 이러한 수준에 도달할 가능성이 희박하였습니다. 장기간의 치료에 비해 소아 시험에서, 8주간 돌록세틴 60mg 1일 1회 급성 투여에 반응한 환자에서의 통증 감소는 Brief Pain Inventory(BPI) 24시간 평균 통증 항목의 변화에 의해 평가하였을 때, 6개월간 계속해서 유지되는 것으로 확인되었습니다.

- 섬유근육통 : 섬유근육통에 대한 the American College of Rheumatology 기준 3 개월 동안 지속된 광범위한 통증의 병력이 있고, 특정 안통증 부위 18군대 중 11군대 이상에서 통증이 관찰됨을 만족하는 성인 환자를 대상으로 한 두 건의 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조, 용량 고정 시험에서 섬유근육통 치료에 대한 돌록세틴의 유효성이 확립되었습니다. 시험 1의 시험 기간은 3개월이었으며, 여성 환자만을 등록시켰습니다. 시험 2의 시험 기간은 6개월이었으며, 남성 및 여성 환자를 등록시켰습니다. 참가자의 약 25%에서 주요 우울 장애(major depressive disorder, MDD)의 동반 이환이 관찰되었습니다. 시험 1과 시험 2에 환자 총 874명을 등록하였으며, 이들 중 541명(1)이 시험을 완료하였다. 기저 상태 시의 환자의 통증 지수는 0점 (통증이 없음) -10점 (최고의 통증) 범위의 11점 척도에서 6.5점이었습니다. 이들 두 가지 시험에서 돌록세틴 60 mg 1일 1회 또는 120 mg/day 투여 (시험 1에서는 분할하여 투여했으며, 시험 2에서는 1회 1회 용량으로 투여함)를 위약과 비교했습니다. 시험 2 에서 6개월 시험 기간 중 초기 3개월 동안에는 돌록세틴 20 mg을 위약과 추가적으로 비교했습니다. 시험 1에서 환자 총 354명 (돌록세틴 투여군 234명, 위약 투여군 120 명) 을 등록했으며, 시험 2에서 환자 총 520명 (돌록세틴 투여군 376명, 위약 투여군 144명)을 등록하였습니다(남성 5%, 여성 95%). 돌록세틴 60 mg 또는 120 mg을 일일 용량으로 투여 시 평가 변수인 평균 통증 지수가 기저 상태보다 유의하게 개선되었고, 통증 지수가 기저 상태에 비해 최소 50% 감소한 환자의 비율이 증가하였습니다. 통증 감소는 주요 우울 장애의 동반 여부와 관계없이 모든 환자에서 관찰되었습니다. 그러나 통증 감소의 정도는 주요 우울 장애의 동반 이환이 관찰되는 환자에서 더 컸습니다. 그리고 3과 3과 4도 개선을 나타내는 통증 감소 정도에 도달한 환자의 비율을 제시했습니다. 이들 그림에 누적 비율을 제시했지만, 예를 들어 기저 상태로부터의 변화가 50%인 환자는 50% 이하의 개선 수준에도 포함되어 있습니다. 시험을 완료하지 않은 환자는 0% 개선으로 표시했습니다. 일부 환자는 시험 초기 1 주에서 통증 감소를 경험했으며, 시험 기간 동안 지속되었습니다(예, PGI) 에서도 개선이 관찰되었습니다. 120mg 투여 시 60mg 투여 시에 비해 위약성이 관찰된 시험은 없었으며, 더 높은 용량을 투여하는 것은 임상 반응의 발생률이 더 높은 것 및 투여의 초기 중단과 연관되었습니다.

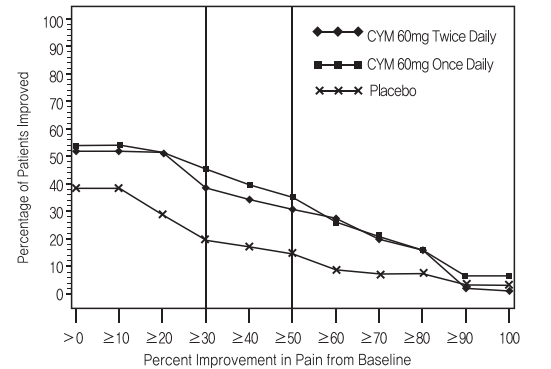


그림 1. 24시간 평균 통증 중증도로 평가시 다양한 수준의 통증 완화에 도달한 환자의 비율 – 시험 1

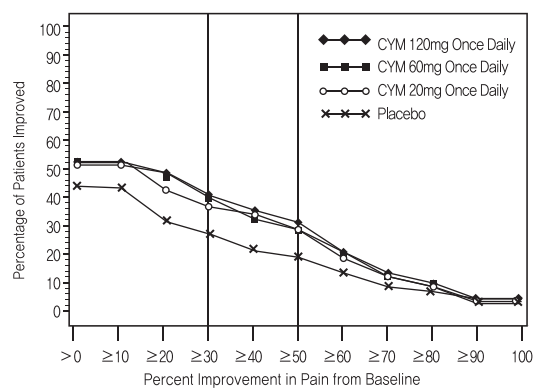


그림 2. 24시간 평균 통증 중증도로 평가 시 다양한 수준의 통증 완화에 도달한 환자의 비율 – 시험 2

별도의 시험에서 돌록세틴 60mg/day 투여 시 반응을 나타내지 않았던 환자를 대상으로 용량 증량의 유효성을 추가적으로 평가했습니다. 환자를 대상으로 8주 동안 환자를 돌록세틴 60mg 1일 1회로 용량 투여를 시작했습니다. 이후 이 투여기를 완료한 환자를 무작위배정하여 돌록세틴 60mg 1일 1회 또는 120mg 1일 1회 투여로 이중 맹검 투여했습니다. 8주 투여 기간 종료 후 통증 지수가 기저 상태에 비해 최소 30% 감소한 것을 반응이 나타난 것으로 정의할 때 반응을 나타내지 않은 것으로 판단된 환자를 대상으로, 돌록세틴 120mg 으로 중증화하여 맹검 투여한 경우 돌록세틴 60mg 으로 지속하여 맹검 투여한 경우에 비해 60주 투여 종료 시 반응 기준을 만족할 가능성이 더 컸습니다.

2) 약동학적 특성

돌록세틴은 단일 이성질체로서 흡수됩니다. 이 약은 대부분 산화효소(CYP1A