

시플세틴 캡슐 10밀리그램 20밀리그램 (플루옥세틴염산염)

【원료약품 및 그 분량】1캡슐 중
■시플세틴캡슐10밀리그램 (플루옥세틴염산염)
■시플세틴캡슐20밀리그램 (플루옥세틴염산염)
-유효성분-
플루옥세틴염산염(USP) …11.2mg (플루옥세틴염기(으로서 10mg))
플루옥세틴염기(으로서 20mg)
-기타첨가제-
D-만니톨, 스테아르산마그네슘, 시트르산수화물, 옥수수전분, 전분블리콜산나트륨, 캡슐
【성질】
시플세틴캡슐10밀리그램(플루옥세틴염산염) : 흰색 내지 회백색의 분말을 충전한 상, 하부 녹색의 경질캡슐제
시플세틴캡슐20밀리그램(플루옥세틴염산염) : 흰색 내지 회백색의 분말이 충전된 상부 녹색, 하부 미황색 경질캡슐제
【용도·효과】
1. 우울증
이 약의 효과는 DSM-III-병 조항의 우울증과 매우 유사한 것으로 진단 받은 우울증 외래환자의 치료시 5-6주 이내에 나타났다. 우울증은 보통 일상 기능을 방해하는 정도로 현저한 지속적인 우울상태 또는 불쾌감(최소한 2주간 거의 매일)을 말하며 최소한 8가지 증상 중 4가지 이상을 포함해야 한다 : 식욕의 변화, 수면의 변화, 정신운동의 경직 또는 지둔, 일상생활에 흥미의 결여 또는 성적 욕구의 감소, 피로감의 증가, 죄의식 또는 쓸모 없다는 느낌, 사고의 둔화 또는 집중력의 저하, 자살시도 또는 자살에 대한 생각, 일정한 우울증 환자에 대한 이 약의 항우울 작용은 지금까지 적절히 연구되지 않았으며 5~6주 이상 장기 투여에 대한 유효성상 대조 시험을 통해 체계적으로 평가되지 않았으므로 장기 투여할 경우에는 개개 환자에 대한 유효성을 정기적으로 재평가한다.

2. 신경성 식욕항진증
이 약은 위장 투과군과 비교할때 때 탐식과 사해행동에서 유의성 있는 감소를 나타냈다. 이 약의 16주 이상 장기투여에 대한 우울증은 대조시험을 통해 체계적으로 평가되지 않았으므로 장기투여할 경우에는 개개 환자에 대한 유효성을 정기적으로 재평가한다.
3. 강박병양성 질환
이 약은 이종병적 위약대조 임상시험에서 강박병양성 질환의 증상을 유의성 있게 감소시켰다. 강박관념 또는 강박행위를 감지하지 경험하게 되고, 개인의 사회생활 또는 직장 생활이 상당히 고충스럽게 되어 시간을 소비하게 되거나 상당히 방해받게 된다. 이 약의 13주 이상 장기투여에 대한 유효성상 대조 시험을 통해 체계적으로 평가되지 않았으므로 장기투여할 경우에는 개개 환자에 대한 유효성을 정기적으로 재평가한다.

4. 월경전 불쾌장애
월경 전 불쾌장애 증상은 우울, 불안, 정서적 불안정과 같은 증상이 뚜렷하고, 증상들이 주기적(월경주기에서 황체기의 마지막3주)으로 나타나고 월경이 시작되면 며칠이내에 없어진다. 이러한 증상들은 사회적 역할 및 직업수행 능력에 지장을 주며 유체적 증상인 유방통증, 두통, 관절통 또는 근육통, 복부팽만감, 체중증가등을 수반한다. 일반적인 월경 전 긴장 및 항우울제 치료로 인한 주기적인 정신적 장애는 월경전 불쾌감 증상에서 제외된다. 이 약은 6개월이상 정기간 사용하였을 때의 유효성상에 대해서는 아직 체계적으로 평가되지 않았다. 따라서 이 약을 정기간 사용하고자 하는 의사는 각약의 효력에 대하여 정기간 사용시의 유효성상에 대하여 정기적으로 재평가하여야 한다.

【용법·용량】
-성인-
1. 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)분할하여 하며 1일 80mg의 최대 용량을 초과해서는 안 된다. 충분한 항우울 효과를 발현은 치료 4주 후 또는 그 이상까지 지연될 수 있다.
2) 유지치료/연장치료 : 환자가 이 약에 얼마의 기간동안 치료를 받아야 하는지에 대한 확실한 자료는 없지만 정신약물학자들 사이에서는 우울증의 급성 징후들은 수개월 또는 그 이상의 약물치료를 필요로 하는 것이 인정된다. 증상의 경감에 필요한 항우울약의 양이 안정을 유지 또는 지속하는데 필요한 양과 동일하다는 알려지지 않았다.
2. 신경성 식욕항진증- 이 약으로서 1일 60mg을 투여한다. 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는다. 치료시작 전에 전해질 농도를 측정한다.
3. 강박병양성 질환- 이 약으로서 1일 20~60mg을 투여한다. 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는다.
4. 월경전 불쾌장애- 이 약으로서 1일 20mg을 투여한다.
6개월간 치료한 후 지속적인 치료가 필요한지 재평가한다.
-신장 및/또는 간손상 환자, 여러 약물을 투여받고 있는 환자, 고령자 및 병발질환이 있는 환자 : 저용량을 투여하거나 투여횟수를 줄인다. 연령, 증상에 따라 적절히 조정한다.
-장신질환 치료를 하기 위한 MAO저해제
전환 관련 : 정신질환 치료를 위한 MAO저해제 투약을 중단하고 동 제제 치료를 시작할 경우 적어도 14일 이상 5주간을 두어야 한다. 반대로, 정신질환 치료를 위해 MAO저해제 투약을 시작하 러면 동 제제 투약 중단 후 적어도 5주간을 기다려야 한다.
-리니졸리드 또는 메틸렌블루와 같은 다른 MAO저해제 : 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제를 투여하는 환자는 세로토닌 증후군 위험성 증가 때문에 동 제제 투여를 시작해서는 안된다. 입원용 포함한다. 다른 대장직사상들, 더 급한한 정신질환적 상태 치료를 필요로 하는 환자의 경우는 투여를 고려하여야 한다. 이미 동 제제를 투여하는 환자 에게 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제를 긴급히 투여할 필요가 있을 수 있으며, 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루 제제에 대한 대제약물이 없고 특정정제인 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제 치료의 유익성이 세로토닌 증후군 위험성상승이라고 판단되는 경우 동 제제를 즉시 중단하고 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제를 투여할 수 있다. 환자는 리네졸리드 또는 동 제제 투사용 메틸렌블루 제제를 투여한 지 5주 또는 미지 약 투여 후 24시간 중 먼저 오는 시점에서 세로토닌 증후군 증상을 보고해야 한다. 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제 미지약 투여로부터 24시간 후 동 제제 투약을 다시 시작할 수 있다. 비정맥용(경구정제 또는 국소 주사)로 메틸렌블루 제제 투여 또는 동 제제를 1mg/kg 이하 정맥주사한 경우에 대한 위험성은 명확하지 않다. 그럼에도 불구하고 임상상의 이러한 사용에 대한 세로토닌 증후군의 응급증상 가능성을 인지해야 한다.

【사용상의주의사항】
1. 경고
-자살성향 및 항우울제
주요 우울증이나 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에 대한 단기간의 연구에서 항우울제가 위약에 비해 자살 충동과 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 보고가 있다. 소아, 청소년 또는 젊은 성인에 게 이 약이나 다른 항우울제 투약을 고려중인 의사는 임상적 필요성이 위험성보다 높은지 임상 신중하게 고려하여야 한다. 단기간의 연구에서 25세 이상의 성인에게는 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. 항우울제 투약을 시작할 모든 연령의 환자는 적절히 모니터링해야 하며 절한 의약, 자살성향 또는 자해성, 공격성, 분노 등 다른 비정상적 행동의 변화가 있는지 주의 깊게 관찰하여야 한다. 환자의 약종이나 보호자 또한 환자를 주의 깊게 관찰하고 필요한 경우 의사와 연락하도록 지도한다. 이 약은 소아 및 청소년에서의 사용은 신중하게 평가되지 않았다.
2. 다른 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약의 정가물에 대한 과민증의 병력이 있는 환자
2) 중증의 신장에 환자(사구체 여과율 <10 mL/min)
3) MAO 저해제를 투여 중인 환자 : 정신질환 치료를 위해 이 약과 MAO 저해제를 병용투여하거나 이 약 투여 중단 후 5주 이내에 MAO저해제를 투여하는 것은 세로토닌 증후군 위험성을 증가시키기 때문에 금지이다. 정신질환 치료를 위해 MAO저해제 투여 중단 후 14일 이내에 이 약을 투여하는 것은 또한 금지이다. (용법, 용량 항 및 5. 일반적주의의 항 참조)
리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제와 같은 MAO저해제를 투여하는 동안 이 약 투여를 시작하는 지 또한 세로토닌 증후군 위험성 증가 때문에 금지이다. (용법, 용량 항 및 5. 일반적주의의 항 참조)

3. 다른 환자에는 신중히 투여할 것
1) 발작: 항우울제는 발작의 잠재적 위험을 가지고 있다. 그러므로 다른 항우울제와 마찬가지로 이 약을 발작의 병력을 가진 환자들에게 투여하여 사용되기에 합당하지 않거나 발작이 자주 발생하는 경우에는 투여를 중단하여야 한다. 이 약은 불안정한 발작이2/3질환자에게는 사용을 피해야하며 조절된 간질환자에게는 신중하게 모니터링 해야한다.
2) 자살의 소인이 있는 환자: 우울증은 자살충동, 자해 및 자살(자살과 연관된 사례)의 위험성 증가와 관련이 있다. 이러한 위험성은 우울증이 치료될 때까지 나타난다. 치료 초기 몇 주 혹은 그 이상 기간 동안 증상 개이가 없을 수 있으므로, 환자들은 개선이 나타나 때까지 세심하게 관찰되어야 한다. 일반적인 임상 경험으로 자살 위험성은 회복 초기 단계에 증가할 수 있다. 이 약이 처방된 다른 정신과적 병태에도 자살과 연관된 사례의 위험도 증가와 관련이 있을 수 있다. 이러한 병태들은 주요 우울증 장애에 동반될 수 있다. 주요 우울증 장애에 환자들을 치료할 때에는 주의의 사용이 다른 정신 질환 환자들을 치료할 때 관찰되어야 한다. 치료 시작 전에 자살에 대한 평가를 상당 수준 줄이고 있고 자살과 연관된 사례가 있었던 환자는 자살 충동증은 자살 시도의 위험이 더 큰 것으로 알려져 있고 이러한 환자들은 단기간 동안 주의 깊게 관찰되어야 한다. 정신 질환이 있는 성인 환자를 대상으로 한 항우울제의 위약 대조 임상 시험의 때때 본적 결과, 25세 미만의 환자에서 위약에 비해 항우울제 사용으로 자살 행동의 위험이 증가한 것으로 나타났다. 특히 초기 4주 시점까지 유효한 경과 후, 약을 요양을 시(하아서 환자 및 특히 고 위험의 환자들에게 대한 밀접한 감시)해야한다 한다. 환자(그리고 보호자)에게 임상적 징후, 자살 행동 또는 충동 및 행동의 비정상적 변화에 대한 관찰의 필요성을 알리고, 이러한 증상이 나타난 경우 즉시 의사의 진료를 받도록해야 한다.
3) 조증: 항우울제는 조증 또는 경조증의 이력이 있는 환자들에게 주어져서 사용되어야 한다. 다른 항우울제와 마찬가지로 조증 초기에 들어간 환자들에게는 이 약의 투여를 중단해야 한다.
4) 심혈관계에 대한 영향: 시판 후 조사 결과 QT 간격 연장과 torsade de pointes을 포함하는 심실부정맥이 보고되었다 (이상반응, 상호작용, 과량투여 시의 치치 할 참조). 플루옥세틴은 신전성 QT 연장 증후군, QT 간격 연장의 가족력 또는 부정맥을 유발할 가능성에 있다: 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 사맥 및 급성 신성 경색 또는 비대성심근부전(uncompensated heart failure))이 있는 환자, 이 약의 노출이 증가하는 환자(예: 간장애 환자)에게 투여하여 사용해야 한다. 안정형 심질환이 있는 환자는 이 약의 투여 시작 전심전도 검사가 고려되어야 한다. 이 약의 투여중 심부정맥의 징후가 보이면 투여를 중단하고 심전도를 측정해야 한다.

5) 간장애/신장애 환자: 이 약은 간에서 광범위하게 대사되고 간 장애나 신장애로 배출된다. 유의한 간기능 장애 환자들에게는 저

용량(예: 격일 복용)이 권장된다. 투석을 요하는 중증 신장애 환자(GFR<10mL/min)에게 두 달간 이 약을 20mg/day로 복용할 때 정상 신기능을 가진 대조군에 비해 플루옥세틴 또는 노르플루옥세틴의 혈장 수준에 차이가 없었다.
6) 단뇨가 있는 환자: 단뇨환자에서 SSRI의 투여로 혈당조절이 변할 수 있다. 이 약 투여 중 저혈당증이 나타났으며 중단 후에는 그혈당이 나타났다. 혈당조절을 위해 인슐린 그리고/또는 경구혈당강화제의 용량조절이 필요할 수 있다.
7) 동종혈당: 이 약과 연관된 동종혈당이 보고된 바 있다. 따라서 안압이 증가하거나 급성 협우각녹내장 위험이 있는 환자에게는 주의하여 사용해야 한다.

4. 이상반응

플루옥세틴 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

매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게	빈도 불명
면역계 이상					
		아나필락시스 반응, 혈청병			
내분비계 이상					
					항이노르도르분비 이상
대사 및 영양 이상					
진단 이상	식욕감소 ¹		지나트륨혈증		
중독 이상	불안,신경민,안면부진,이민증, 고양된 기분,불안,성욕 감소, ³ 수형한 기분,사고 이상,면경제 비정상적인 꿈 ³ 식욕이상,이열이		경조증, 조증, 환각,초조, 공황발작		자살 충동 및 행동, ² 혼동
신경계 이상					
두통	두통,자력 장애, 어지러움,미각 이상, 기진, 졸음,멀림	정신운동성 과민증,운동이상,운동장애,균형장애, 근대성근경련	경련, 정적불능, Buccglosal 증후군		세로토닌 증후군 기각양태
눈의 이상					
심장 이상		호린 사력	동공확대		
심장 이상					
	두근거림			Torsade de pointes를 포함하는 심실부정맥 QT연장	
혈관이상					
	홍조 ³	저혈압	혈관염, 혈관확장		
호흡기, 흉부, 종격 이상					
	하품	호흡곤란	인두염		폐와 관련된 사건(변화하는 조직병(에서 명중 진행) 또는 섬유화)
위장관 이상					
설사, 구역, 간대증 이상	구토,소화불량,입안건조	연하곤란	식도통증		위장관 출혈 ¹⁵
피부 및 피하 조직 이상					매우 드물게 특이적역전
	발진 ³ , 두드러기, 가려움증, 다한증	탈모, 타박상, 증가 경향, 사인병	혈관부종, 반상출혈, 광과민반응, 자반		다형홍반 ¹
근골격계, 결합조직 및 뼈 이상		관절통	근연축		근육통
신장 및 비노기계 이상		빈뇨 ³	배뇨통	노저류	배뇨장애
생식기 및 위양양 이상		부인과적 출혈 ¹⁷ , 발기 부전, 사정장애 ¹⁰	성기능 장애 ¹⁶	정조증상, 고프르락혈증	자살발기증
전신 이상 및 투여부위 증상					
피로 ²		초조한 기분, 오한	권태감, 비정상적인, 주운 노름, 다른 노름		정맥 출혈
검사					
	체중감소				비정상적인 간기능 수치

1 식욕부진 포함
2 이혼 아침에 깨거나 초기 및 중도 불면증 포함
3 약용 포함
4 성욕 상실 포함
5 성감 감퇴 포함
6 과다수면, 진정 포함
7 일과성 열감 포함
8 혼란, 가려움 발진, 딸미, 발진, 혼란 발진, 모방성 발진, 전신 발진, 반점 발진, 반점-구진성 발진, 홍역모양 발진, 구진성 발진, 피부염 발진, 수포성 발진, 발진-홍반 발진 포함
9 빈뇨 포함
10 기능 상실, 배뇨 장애, 조루증, 기능성 신, 역행성 사정 포함
11 자궁경부 출혈, 자궁 기능 장애, 자궁 출혈, 생식기 출혈, 자궁 내막 출혈, 월경 장애, 잦은 월경, 폐경 후 출혈, 질 출혈 포함
12 우맥증 포함
13 스티븐스-존슨증후군(SJS) 또는 독성 표피 괴사(Sevel 증후군)로 진행될 수 있음
14 이 증상은 기저질환이 원인일 수 있음
15 자살 충동에 발생하는 이물질출혈, 탈모, 혈변, 직장출혈, 출혈성 설사, 흑색변 및 위궤양성 출혈 포함
16 사정장애 경험에서 이 약 또는 중단 시 생기는 장애 증상이 지속된 레가 매우 드물게 보고됨
17 자발적: 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에서의 자살 성향의 증가; 자살관념 및 자살 행동의 증가는 플루옥세틴 투여 중 또는 투여 중단 초기에 보고되었다. (1. 경고 항 참조)
18 정직불능/정신운동성 비정상적 행동: 플루옥세틴 사용은 주관적으로 불쾌하거나 고스트러운 안면부정증으로 특징되는 정직불능의 발현과 관련되어 있으며, 충동 있었기거나 서있을 때 불안정함이 동반되어 움직일 필요가 있다. 이 증상은 주로 투여 후 몇 주 이내에 발생하지만, 다른 이러한 증상이 나타나는 환자에서 이 약의 용량을 증가시키는 것은 유해하다.
19 세로토닌 증후군: 동 제제를 포함한 세로토닌-노르에피네프린재흡수억제제(SNRIs) 및 세로토닌선택적재흡수억제제(SSRIs)를 단독으로 투여했을 뿐만 아니라, 특히 다른 세로토닌 작용성 약물들(트립탄계약물, 삼환계 항우울제, 페넨, 리튬, 트라마돌, 트립티판, 부스피론, 선택적 5-HT 수용체 억제제 St. John's wort)을 합용 투여할 때 세로토닌 증후군에 노출될 수 있다. 세로토닌 증후군을 유발하는 약물들(특히 들 다른 정신질환 치료를 위한 MAO저해제 및 리네졸리드 및 정맥주사용 메틸렌블루 제제)과 같은 다른 제제를 병용 투여할 때 잠재적으로 위험을 위협하는 세로토닌증후군 발생이 보고되었다. 세로토닌 증후군 증상은 정신신경장애(예, 초조, 환각, 혼수), 자살성징불안증(예, 빈맥, 불안정한 혈압, 어지럼, 발한, 홍조, 구토, 설사)을 포함할 수 있다. 환자들은 세로토닌증후군의 응급상화에 대하여 모니터링해야 한다. 정신질환 치료를 위해 동 제제와 MAO저해제를 병용하여하는 것은 금지이다. 또한 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제와 같은 MAO저해제를 투여하는 환자들에게 동 제제 투여를 시작해서는 안된다. 투여정제사용을 재검토 메틸렌블루 제제의 모든 시도를 보고는 환자에게서 1mg/kg~8mg/kg의 정맥투여를 포함한다. 보호자 또는 메틸렌블루 제제를 다른 투여정제(정제 또는 국소 주사)와 같은 대용량으로 투여하는 것을 포함하고 있지 않다. 동 제제를 투여하는 환자가 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제와 같은 MAO저해제 시작 시점이 필요한 상황일 수 있다. 동 제제는 MAO저해제 투여 시작 전에 중단해야 한다. (용법, 용량 항 및 2. 다른 환자에는 투여하지 말 것 항 참조)
20 열을 들어 트립탄 계열 약물들, 삼환계 항우울제, 페넨, 리튬, 트라마돌, 부스피론, 트립티판 및 선택적5-HT 수용체 억제제(St. John's wort)와 같은 다른 세로토닌 작용성 약물들과 동 제제를 병용투여할 때는 특히 임상적으로 유익성이 인정된 환자들은, 특히 치료개시 후 두 용량을 줄이고, 잠재적으로 증가된 세로토닌 증후군 위험성에 대하여 인식해야 한다. 동 제제 및 세로토닌작용성약물을 병용투여했을 때 위에서 언급한 이상반응이 발생한다면 즉시 투여를 중단하고 보호자 및 대용요법을 시작해야 한다.

상호작용
상호작용 연구는 오직 성인만을 대상으로 실시되었다. 다른 약물과 마찬가지로 여러 가지 기전(약물동력학적 및 약물역학적인 역효과 증강)에 의해 상호작용의 가능성이 있다.
1) MAO저해제: 용법, 용량 항, 사용상의주의사항 참조
2. 다른 환자에는 투여하지 말 것 항 및 5. 일반적주의의 항을 참조한다.
2 세로토닌 제제: 용법, 용량 항, 사용상의주의사항 참조
3. 다른 환자에는 투여하지 말 것 항 및 5. 일반적주의의 항을 참조한다.
3 기타 항우울제: 다른 항우울제와 병용 투여했을 때 다른 항우울제의 만성적 혈장농도를 증가시키는 증가는 보고되었다.
4 디아제팜-심혈: 일부 환자에서 병용 투여한 디아제팜의 반감기가 연장될 수 있다.
5 혈당전해질불균형: 높은 약물과 병용투여 시의 잠재적 위험: 이 약은 혈당단백에 강하게 결합하기 때문에 전해질 불균이 높은 다른 약물(예: 나트륨, 칼슘, 마그네슘)을 투여 받고 있는 환자에서 다른 투여는 혈장농도 변동을 가져와 이상반응을 나타낼 수 있으며 이로 인하여 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 받으면서 전기경련요법을 받은 환자에서 지속적인 발작이 드물게 보고되었으므로 주의가 요망된다.
8 시트르산 P450 2D6 동종효소에 의하여 대사는 약물 : 이 약은 시트르산 P450 2D6 동종효소를 저해할 가능성이 있으므로, 시트르산 P450 2D6 계에 의하여 처리하게 대사는 약물 및 상대적으로 좁은 치료 역량을 가진 약물과 병용 치료하는 경우에, 다른 환자가 이 약을 병용 투여하거나 5주 전부터 투여를 시작하였을 때, 동종효자의 저용량으로

색전증, 폐고혈압, QT연장, 스티븐스-존슨 증후군, 혈소판감소증*, 혈소판감소성 지반, 심실빈맥(torsades de pointes 형 부정맥), 질 출혈, 공격성행동.
* 이 용어들은 중대한 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 수 주일간은 충분이 반영되지 않는다. 이는 최종용량의 결정 및 치료 종료에도 영향을 미친다. (용법, 용량 항 참조)
2) 인식 및 운동수행의 방해: 다른 정신신경적 약물과 마찬가지로 이 약은 판단, 사고 또는 운동기능에 손상을 줄 수 있기 때문에 환자가 수행에 영향을 받지 않는다는 환리적인 확신이 될 때까지 자다가온전 등 위험한 기계 조작 시 주의해야 한다.
3) 병용약물 또는 알코올의 병용: 알코올은 알코올 또는 생약을 포함한 일반약이나 전염약을 복용하고 있거나 또는 병용 계획이 있거나 단당의사의 조언을 구해야 한다. 또한 무작위를 복용하는 중에 어떠한 약물이라도 중단할 계획이 있을 경우에 의사의 조언을 구해야 한다.
4) 신체적 및 정신적 의존성: 동물 및 인체에 대해 병용 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 시판되었을 때 오용, 유용 또는 남용이 어느 정도가 될 지를 예측하는 것은 불가능하다. 따라서 환자가 과거에 약물남용의 경험이 있는지를 확인해야 하고 약물의 남용 및 오용하는 징후(내성발현, 용량증가, 약물중구행동)가 있는지를 세심하게 관찰, 추적한다.
5) 월경 전 불쾌장애에 대한 치료요법은 우울증의 치료와는 달리 매우 신중하게 나타나서 치료 첫 주기에 일반적으로 증상이 개선된다. 임상시험결과, 치료를 중단한 후 보통 1~2주기 내에 신중하게 증상이 다시 나타나는 경향이 있는 것으로 알려졌다. 월경 전 불쾌장애에 대한 치료를 시작하기 전에, 이 약의 복용에 대한 유익성과 위험성을 환자에게 충분히 알려주어야 한다.
6) 주요 우울증을 가진 환자(성인, 소아)는 항우울제를 복용 중이더라도, 질환의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 우울증상의 악화, 자살 충동과 행동(자살 성향), 비정상적인 행동 변화의 발현을 경합할 수 있다.
7) 자살은 우울증 및 어떤 다른 정신과적 질환의 알려진 위험요소이다. 이러한 질환들은 그 자체가 자살의 가장 강력한 예측자이다. 그러나 항우울제가 치료 초기 단계 동안 어떠한 환자들에게 있어서는 우울증상의 악화 및 자살성향의 발현을 유도할 수도 있다는 우려가 장기간 지속되어 왔다. 항우울제(SSRI 및 기타)의 위약 대조, 단기간 임상시험의 제한된 분석은 이러한 약물들이 주요 우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18-24세)에서 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, 강박장애 또는 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 청소년에 대상으로 한 위약 대조 임상시험의 통합 분석은 4,400명 이상 환자에서의 9개 항우울제에 관한 총 242건의 단기간 임상시험을 포함하였다. 주요우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조 임상시험 통합분석은 77,000명 이상 환자에서의 11개 항우울제를 제외한 총 295건의 단기간(증상일: 2개월의 지속 기간) 임상시험을 포함하였다. 약물 간에 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었으나, 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 성인에서의 자살성향의 증가 경향이 없었다. 다른 적절증에 간에 자살성향의 절대적 위험도에 있어서 차이가 있었으며, 주요우울증에서 가장 발생률이 높았다. 그러나 위험도 차이(항우울제 vs 위약)는 연령층 내에서, 그리고 적용증 간에 상대적이며 상대적으로 낮은 위험도에 있어 자살(치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생 수에 있어서 항우울제-위약간의 차이)를 아래 표 1에 나타내었다.

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

9) 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 장기간(즉, 여러 달 이상) 사용에까지 확장될 수 있는 지에 대해서는 알려지지 있지 않다. 그러나, 우울증을 가진 환자를 대상으로 한 위약 대조의 지속적인 임상시험으로부터 항우울제 사용이 우울증의 재발을 지연시킬 수 있다는 충분한 근거가 있다.

10) 성인이나 수개월 이상의 장기 투여 환자에서 자살 성향의 증가가 있는 지 알 수 없으나, 항우울제를 복용 중인 환자는 투여 초기 수개월 동안 모든 용량 변경(증량증 감감)을 할 때 자살 성향, 자해, 적대심 및 모든 비정상적인 행위의 변화들 등을 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.

11) 항우울제를 사용하는 모든 연령대의 환자에서 불안, 조증, 공황장애, 불면, 혼돈, 적대감, 공격성, 충동성, 정직불능증, 경조증, 조증이 나타날 수 있는데, 이러한 증상과 연관성을 확실하지 않으나 자살 성향 발현의 전구 증상일 수 있으므로 주의한다. 그리고 가혹 및 보호자에게 이러한 증상이나 자살 성향에 대해 매일 모니터링 하여 증상 발현 시 즉시 의사에게 알리도록 지도한다.

12) 항우울증의 계속적인 악화, 자살 성향의 악화성향의 전구 증상일 가능성이 있는 증상(증상이나 갑작스러운 증상, 사례)의 환자에게 나타난 적이 아닌 증상이 나타나면 이 약의 투여 중단을 고려하여야 한다.

13) 대조 임상시험에서 증명되었는 않았으나 양극성 장애에서 우울증 삽입기기에 항우울제를 사용 시 조증 또는 조울증 삽입을 촉진할 가능성이 있다. 따라서 항우울제 투여 전 자살, 양극성 장애 또는 우울증의 가족력을 포함한 자세한 정신과적 병력에 대해 확인하여 양극성 장애의 가능성이 있는지 신중히여야 한다.

14) SSRI 투여 중단에서 관찰된 금단 증상: 치료기간 연장되었을 때 금단 증상은 갑작스런 투여 중단 후 특이 흔하다. 임상시험에서 치료 중단에서 관찰된 이상반응은 이 약과 위약군 모두 환자의 대략 60%에서 발생했다. 이러한 이상반응 중 이 약 그룹에서 17%, 위약군에서 12%는 사실상 중증이었다. 금단 증상의 위험도는 치료 기간과 용량, 용량 감소를 포함하여 여러 요인에 의해 달라질 수 있다. 어지러움, 감각장애(이상감각 포함), 수면장애(불면증과 강박한 꿈을 포함), 두력, 초조, 식욕 불균, 구토 및/혹은 구토, 떨림과 두통이 가장 흔하게 보고된 증상이다. 일반적으로 이러한 증상은 중증도 면에서 경도 내지 중증도이나 일부 환자에서서 중증 일 수 있다. 이러한 증상은 일반적으로 치료 중단 후 처음 며칠 동안으로 나타난다. 일부 환자에서서 이러한 증상이 지속될 수 있지만(2-3주일 이상), 일반적으로 증상은 자연이 치유되고 대개 2주안에 사라진다. 그러므로 환자의 필요에 따라 치료제인 최소 1-2주의 기간에 걸쳐 이 약을 점차적으로 줄이는 것이 권고된다. 이 약의 투여를 중단할 때에는 환자들에게 이러한 증상이 나타나지는 지 모니터링 해야 하며 약성의 사와 상담 중인 환자나 보호자가 일반적으로 이 약의 투여를 중단해서는 안 된다. 강감이나 치료중단 시까지 서서히 중단되는 것으로 이 약의 중단에 따른 증상의 위험을 최소화할 수 있다.
15) SSRI제제에 있어서 반상출혈과 자살과 같은 피부의 비정상출혈이 보고된 바 있다. 반상출혈은 이 약을 치료하는 동안 출혈 지에 보고되었다. 다른 출혈성 질환(질 출혈, 위장관 출혈과 기타 피부 또는 점막 출혈)은 드물게 보고되었다. 출혈장애의 병력이 있는 환자 뿐 아니라 SSRI제제와 항응고제, 혈소판기능에 영향을 미치는 약물과 알코올 (콜라자발과 같은 비정형 항응고제, 페노티아진, 대부분의 항응고제 항응울제(TCAs), 아스피린, NSAIDs) 또는 출혈의 위험을 증가시킬 수 있는 다른약물들을 함께 복용하는 환자들은 주의가 요구된다.

16) 정직불능/정신운동성 비정상적 행동: 플루옥세틴 사용은 주관적으로 불쾌하거나 고스트러운 안면부정증으로 특징되는 정직불능의 발현과 관련되어 있으며, 충동 있었기거나 서있을 때 불안정함이 동반되어 움직일 필요가 있다. 이 증상은 주로 투여 후 몇 주 이내에 발생하지만, 다른 이러한 증상이 나타나는 환자에서 이 약의 용량을 증가시키는 것은 유해하다.
17) 세로토닌 증후군: 동 제제를 포함한 세로토닌-노르에피네프린재흡수억제제(SNRIs) 및 세로토닌선택적재흡수억제제(SSRIs)를 단독으로 투여했을 뿐만 아니라, 특히 다른 세로토닌 작용성 약물들(트립탄계약물, 삼환계 항우울제, 페넨, 리튬, 트라마돌, 트립티판, 부스피론, 선택적 5-HT 수용체 억제제 St. John's wort)을 합용 투여할 때 세로토닌 증후군에 노출될 수 있다. 세로토닌 증후군을 유발하는 약물들(특히 들 다른 정신질환 치료를 위한 MAO저해제 및 리네졸리드 및 정맥주사용 메틸렌블루 제제)과 같은 다른 제제를 병용 투여할 때 잠재적으로 위험을 위협하는 세로토닌증후군 발생이 보고되었다. 세로토닌 증후군 증상은 정신신경장애(예, 초조, 환각, 혼수), 자살성징불안증(예, 빈맥, 불안정한 혈압, 어지럼, 발한, 홍조, 구토, 설사)을 포함할 수 있다. 환자들은 세로토닌증후군의 응급상화에 대하여 모니터링해야 한다. 정신질환 치료를 위해 동 제제와 MAO저해제를 병용하여하는 것은 금지이다. 또한 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제와 같은 MAO저해제를 투여하는 환자들에게 동 제제 투여를 시작해서는 안된다. 투여정제사용을 재검토 메틸렌블루 제제의 모든 시도를 보고는 환자에게서 1mg/kg~8mg/kg의 정맥투여를 포함한다. 보호자 또는 메틸렌블루 제제를 다른 투여정제(정제 또는 국소 주사)와 같은 대용량으로 투여하는 것을 포함하고 있지 않다. 동 제제를 투여하는 환자가 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제와 같은 MAO저해제 시작 시점이 필요한 상황일 수 있다. 동 제제는 MAO저해제 투여 시작 전에 중단해야 한다. (용법, 용량 항 및 2. 다른 환자에는 투여하지 말 것 항 참조)

열을 들어 트립탄 계열 약물들, 삼환계 항우울제, 페넨, 리튬, 트라마돌, 부스피론, 트립티판 및 선택적5-HT 수용체 억제제(St. John's wort)와 같은 다른 세로토닌 작용성 약물들과 동 제제를 병용투여할 때는 특히 임상적으로 유익성이 인정된 환자들은, 특히 치료개시 후 두 용량을 줄이고, 잠재적으로 증가된 세로토닌 증후군 위험성에 대하여 인식해야 한다. 동 제제 및 세로토닌작용성약물을 병용투여했을 때 위에서 언급한 이상반응이 발생한다면 즉시 투여를 중단하고 보호자 및 대용요법을 시작해야 한다.

상호작용
상호작용 연구는 오직 성인만을 대상으로 실시되었다. 다른 약물과 마찬가지로 여러 가지 기전(약물동력학적 및 약물역학적인 역효과 증강)에 의해 상호작용의 가능성이 있다.
1) MAO저해제: 용법, 용량 항, 사용상의주의사항 참조
2. 다른 환자에는 투여하지 말 것 항 및 5. 일반적주의의 항을 참조한다.
2 세로토닌 제제: 용법, 용량 항, 사용상의주의사항 참조
3. 다른 환자에는 투여하지 말 것 항 및 5. 일반적주의의 항을 참조한다.
3 기타 항우울제: 다른 항우울제와 병용 투여했을 때 다른 항우울제의 만성적 혈장농도를 증가시키는 증가는 보고되었다.
4 디아제팜-심혈: 일부 환자에서 병용 투여한 디아제팜의 반감기가 연장될 수 있다.
5 혈당전해질불균형: 높은 약물과 병용투여 시의 잠재적 위험: 이 약은 혈당단백에 강하게 결합하기 때문에 전해질 불균이 높은 다른 약물(예: 나트륨, 칼슘, 마그네슘)을 투여 받고 있는 환자에서 다른 투여는 혈장농도 변동을 가져와 이상반응을 나타낼 수 있으며 이로 인하여 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 받으면서 전기경련요법을 받은 환자에서 지속적인 발작이 드물게 보고되었으므로 주의가 요망된다.
8 시트르산 P450 2D6 동종효소에 의하여 대사는 약물 : 이 약은 시트르산 P450 2D6 동종효소를 저해할 가능성이 있으므로, 시트르산 P450 2D6 계에 의하여 처리하게 대사는 약물 및 상대적으로 좁은 치료 역량을 가진 약물과 병용 치료하는 경우에, 다른 환자가 이 약을 병용 투여하거나 5주 전부터 투여를 시작하였을 때, 동종효자의 저용량으로

터 치료를 시작하여야 한다. 만일, 그러한 약물을 투여하고 있는 환자에게 이 약이 추가로 투여된다면, 원래 투여하고 있던 약물의 용량을 감소하는 부분에 대해 고려할 필요가 있다.
9) 지질지 해 약물(예 NSAIDs, 아스피린, 와파린): 혈소판에서의 세로토닌 배출은 지혈작용에 중요한 역할을 한다. 세로토닌 재흡수를 저해하는 정신작용약물의 사용과 상부 위장관 출혈의 발현과 상관계수를 입증한 중대 대조 및 코호트 대 디자인의 역학 연구 결과 NSAID나 아스피린의 병용투여 시 출혈발현의 가능성이 나타났다. SNRI 나 SSRI가 와 파린과 병용투여 되었을 때 출혈의 증가를 포함한 변형된 항 응고효과가 보고되었다. 와파린을 투여 받고 있는 환자는 이 약의 투여를 시작하거나 중단할 때 주의 깊게 모니터링 해야한다.
10) 알코올: 정형의학에서 이 약은 혈중 알코올 농도를 증가시키거나 알코올 작용을 증강시키지 않았다. 그러나 이 약 투여 시 알코올의 섭취는 권고되지 않는다.
11) QT 간격 연장: 플루옥세틴과 QT 간격을 연장시킬 수 있는 약물간 약력학, 약동학적 연구는 수행되지 않았다. 플루 옥세틴과 이러한 약물간의 부가적 영향은 배제될 수 없으므로, QT 간격을 연장시킬 수 있는 Class IA 및 III 항부정맥제, 항정신약(페노티아진 유도제, 피피조, 할로페리돌), 삼환계 항우울제, 항근경 약물, 항근경 약물, 항근경 약물인 소아, 에리트로마이신 IV, 펜타닐), 할로판트린과 같은 항말라리아제, 항호스타민제(아스테미졸, 미졸라стин)와 이 약을 병용투여 시 주의하여 사용해야 한다.

7. 임상 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 적절하게 조절된 임상시험은 없었다. 임신 초기 3개월에 이 약의 노출을 평가한 많은 역학적 연구결과와 일관되지 않았고 선전적 기형유형 증가에 대한 결정적 증거를 제공하지 않았다. 그러나 한 메타 분석 결과 임신 초기 3개월에 이 약에 노출된 여성의 영아에게서 노출되지 않은 여성의 영아에 비해 선혈관계 결손의 잠재적 위험이 있음이 시사되었. 작용 기전은 알려지지 않았다. 역학 연구 데이터로부터 영아 선혈관계 결손 위험은 충 인구 중에서 임신 1002명당 1건 인데 비해 플루옥세틴 치료하에서는 임신 1002명당 2건의 비율로 발생하였다. 역학조치에서 임신 중독이 임신초기에 SSRI의 투여에 신생아 폐동맥고혈압증후군(PPHN)의 위험을 증가시킨