전문의약품

듀록틴캡슐 30mg/60mg

둘록세틴염산염

Duroctine Cap.

원료약품 및 그 분량 1캡슐 중

– 30mg
- 유효성분 : 둘록세틴염산염장용과립(별규) ……………… 176.47mg (둘록세틴염산염으로서 33.7mg(둘록세틴으로서 30mg))
- 첨가제(타르색소): 적색40호, 청색1호
- 첨가제(동물유래): 젤라틴
- 기타 첨가제: 상부 청색, 하부 흰색의 경질캡슐제, 탤크

– 60mg
- 유효성분 : 둘록세틴염산염장용과립(별규) ……………… 352.94mg (둘록세틴염산염으로서 67.3mg(둘록세틴으로서 60mg))
- 첨가제(타르색소): 적색40호, 청색1호, 황색203호
- 첨가제(동물유래): 젤라틴
- 기타 첨가제: 상부 청색, 하부 노란연두색의 경질캡슐제, 탤크

성상

– 30mg : 흰색 내지 연한 갈색의 장용성 구형과립이 든 상부 청색, 하부 흰색의 경질캡슐제

– 60mg : 흰색 내지 연한 갈색의 장용성 구형과립이 든 상부 청색, 하부 노란연두색의 경질캡슐제

효능 · 효과

– 주요 우울장애의 치료 – 범불안장애의 치료 – 당뇨병성 말초 신경병증성 통증의 치료 – 섬유근육통의 치료

– 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)에 반응이 적절하지 않은 골관절염 통증의 치료

용법 · 용량

1. 성 인

1) 주요 우울장애의 치료

초기투여

이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 60mg의 용량으로 투여한다. 일부 환자에서는 약물에 적응할 수 있도록 1주일 간 1일 1회 30mg으로 투여를 시작하여 1일 1회 60mg으로 증량할 수도 있다.

이 약 1일 60mg을 초과하는 용량에서 추가적인 유익성에 대한 근거는 충분하지 않으며 이 약의 유효성에 대한 용량–반응관계는 명확하게 확립되지 않았다.

유지투여

일반적으로 우울증치료제의 치료 반응은 2~4주 후부터 나타난다. 우울 증상이 경감된 이후에도 재발방지를 위해 수개월 동안 약물복용을 지속하는 것이 권장된다. 의사는 환자를 주기적으로 재평가하여 투여 지속의 필요성을 결정해야 한다.

2) 범불안장애의 치료

초기투여

이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 60mg의 용량으로 투여한다. 일부 환자에서는 약물에 적응할 수 있도록 1주일 간 1일 1회 30mg으로 투여를 시작하여 1일 1회 60mg으로 증량할 수도 있다. 1일 1회 120mg에서 유효성은 보였지만 60mg 초과하는 용량에서 추가적인 유익성에 대한 근거는 없다. 그럼에도 불구하고 1일 1회 60mg 이상의 투여가 결정되었다면 1일 1회 30mg씩 증량되어야 한다. 1일 1회 120mg을 초과하는 용량에 대한 안전성은 충분히 평가되지 않았다.

유지투여

범불안장애는 일반적으로 만성질환으로 알려져 있다. 범불안장애에 대한 이 약의 장기간 사용에 대한 유효성 즉 10주 이상에 대해서는 통제된 임상시험에서는 체계적으로 평가되지 않았다. 이 약을 연장하여 사용하기로 선택한 의사는 주기적으로 재평가하여 투여지속의 필요성을 결정해야 한다.

3) 당뇨병성 말초신경통증의 치료

초기투여

이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 60mg이다. 1일 1회 120mg에서 안전하고 유효하지만 60mg초과하는 용량에서 추가적인 유익성에 대한 근거는 없다. 고용량에서 내약성이 감소하였다. 내약성이 우려되는 환자는 저용량으로 시작하는 것을 고려할 수 있다. 당뇨병의 합병증으로 종종 신장애 환자의 경우에는 저용량으로 시작하여 점자적으로 증량할 것을 고려한다.

유지투여

당뇨병성 말초 신경병증성 통증은 진행이 다양하고 통증조절이 경험적이므로 이 약의 효과는 개별적으로 평가되어야 한다.

이 약을 12주 초과하여 투여시 유효성 위약대조시험을 통해서 체계적으로 연구되지 않았으나, 1년간 공개 안전성 시험이 수행되었다.

4) 섬유근육통의 치료

초기투여

이 약의 권장 용량은 1일 1회 60mg 투여이다. 환자가 약물에 적응할 수 있도록 1주일 동안 1일 1회 30mg으로 투여를 시작하여 1일 1회 60mg으로 증량해야 한다. 일부 환자는 시작 용량에 반응을 보일 수 있다. 60mg에 반응을 보이지 않는 환자에서 조차 이 약 60mg/일을 초과하는 용량에서 추가적인 유익성에 대한 근거는 관찰되지 않았으며, 더 높은 용량을 투여하는 것은 이상 반응의 발생율이 더 높은 것과 연관된다.

유지투여

섬유근육통은 만성 질환으로 알려져 있다. 섬유근육통 치료 위약 대조 시험에서 이 약의 유효성은 3개월까지 관찰되었다. 3개월을 초과하는 장기 시험에서는 심발타의 유효성이 관찰되지 않았다; 그러나 각각의 환자의 반응에 근거하여 투여 지속의 필요성을 결정해야 한다.

5) 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)에 반응이 적절하지 않은 골관절염 통증의 치료

초기투여

이 약의 권장용량은 1일 1회 60mg 투여이다. 환자가 약물에 적응할 수 있도록 1일 1회 30mg을 1주일 간 투여한 후 1일 1회 60mg으로 증량한다. 권장용량(60mg/일)에서 반응을 보이지 않는 환자에게 1일 60mg 초과용량을 투여하는 것은 추가적인 유익성이 없으며, 더 높은 이상반응 발현율과 연관된다.

유지투여

골관절염 통증 치료에서 이 약의 13주 초과 투여에 대한 안전성과 유효성은 연구되지 않았다.

2. 노인

연령에 따른 용량조절이 권장되지 않는다. 그러나 다른 약물과 마찬가지로 치료시 주의가 필요하며 특히 1일 120mg 용량 사용에 대한 임상자료는 제한적이다.

3. 소아 및 18세 미만의 청소년

안전성과 유효성에 대해 우려가 있기 때문에 소아 및 18세 미만의 청소년의 주요우울장애의 치료에는 사용해서는 안 된다. 주요우울장애 외의 치료에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 연구되지 않았다.

4. 간기능 장애환자

간장애가 나타날 수 있으므로, 간질환 환자에게 사용되어서는 안된다.

5. 신기능 장애환자

경증 혹은 중등증의 신기능 장애 환자에게는 용량의 조정은 필요지 않다(크레아티닌 청소율 30~ 80mL/분). 말기 신질환 환자(투석이 필요한 환자) 또는 중증 신장애(크레아티닌 청소율 30mL/분 미만) 환자에게는 이 약을 투여하지 않아야 한다.

6. 치료의 중단

이 약의 투여를 중단할 경우 가능한 한 갑작스런 투여중지 보다는 최소 1~2주에 걸쳐 점진적으로 감량하는 것이 권장된다. 1주일 이상 약물 치료 후 투여를 중단할 경우, 금단 증상의 위험성을 감소시키기 위해 2주 전부터 복용량을 점차 줄이도록 권장한다. 이 기간 동안 복용량을 절반으로 줄이거나 하루 걸러 복용하도록 한다. 그러나 정확한 방법은 치료 기간이나 중단 시점의 복용량 등 환자 개인의 상황을 고려해 결정해야 한다.

7. 정신질환 치료를 하기 위한 MAO저해제 전환 관련

정신질환 치료를 위한 MAO저해제 투약을 중단하고 동 제제 치료를 시작할 경우 적어도 14일 이상 간격을 두어야 한다. 반대로, 정신질환 치료를 위해 MAO저해제 투여를 시작하려면 동 제제 투약 중단 후 적어도 5일이 경과해야 한다.

8. 리네졸리드 또는 메틸렌블루와 같은 다른 MAO저해제

리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제를 투여받는 환자는 세로토닌 증후군 위험성 증가 때문에 동 제제 투여를 시작해서는 안된다. 입원을 포함한, 다른 중재적시술들, 더 긴급한 정신질환적 상태 치료를 필요로 하는 환자의 경우는 투여를 고려해야 한다.

이미 동 제제를 투여받는 환자에게 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제를 긴급히 투여할 필요가 있을 수 있으며, 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루 제제에 대한 대체약물이 없고 특정환자에서 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제 치료의 유익성이 세로토닌 증후군 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 동 제제를 즉시 중단하고 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제를 투여할 수 있다. 환자는 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제를 투여한 지 5일 또는 마지막 투여 후 24시간 중 먼저 오는 시점에서 세로토닌 증후군 증상을 모니터링해야 한다. 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제 마지막 투여로부터 24시간 후 동 제제 치료를 다시 시작할 수 있다.

비정맥투여(경구정제 또는 국소주사)로 메틸렌블루 제제 투여 또는 동 제제를 1mg/kg 이하 정맥주사한 경우에 대한 위험성은 명확하지 않다. 그럼에도 불구하고 임상의는 이러한 사용에 대한 세로토닌 증후군의 응급증상 가능성을 인지해야 한다.

사용상의주의사항

1. 경고

1) 자살성향 및 우울증치료제

주요우울장애나 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에 대한 단기간의 연구에서 우울증치료제가 위약에 비해 자살 충동과 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 보고가 있다. 소아, 청소년 또는 젊은 성인에게 이 약이나 다른 우울증치료제 투여를 고려중인 의사는 임상적인 필요성이 위험성보다 높은지 항상 신중하게 고려해야만 한다. 단기간의 연구에서 25세 이상의 성인에서는 위약과 비교하였을 때 우울증치료제가 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았고, 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 우울증치료제에서 이러한 위험이 감소하였다. 우울증 및 다른 정신과적 질환 자체가 자살 위험 증가와 관련이 있다. 우울증치료제로 치료를 시작한 모든 연령의 환자는 적절히 모니터링 되어야 하며 질환의 악화, 자살 성향 또는 적개심, 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. 주요 우울장애, 강박 장애 또는 기타 정신과 질환이 있는 소아 및 청소년을 대상으로 한 9개의 항우울제(SSRIs 및 기타약제)에 대한 단기간의 위약 대조 시험들을 수집하여 분석한 결과(4,400 명의 환자가 참가한 총 24개 시험), 우울증치료제를 투여한 피험자들에게서 투여 초기 수개월 동안 자살 행동 또는 자살 관념(자살 성향)을 나타내는 이상반응의 위험성이 더 높은 것으로 나타났다. 우울증치료제를 투여한 환자에서 이러한 이상반응의 평균 위험율은 4%였으며, 이는 위약에서의 위험율인 2%의 2배였다.

2) 세로토닌 증후군 : 동 제제를 포함한 세로토닌–노르에피네프린재흡수억제제(SNRIs) 및 세로토닌선택적재흡수억제제(SSRIs)를 단독으로 투여했을 뿐만 아니라 특히 다른 세로토닌 작동성 약물들(트립탄계열약물, 삼환계 항우울제, 펜타닐, 리튬, 트라마돌, 트립토판, 부스피론, 암페타민류, 세인트존스워트(St. John's Wort) 포함) 및 세로토닌대사를 저해하는 약물들(특히 둘 다 정신질환 치료를 위한 MAO저해제 및 리네졸리드 및 정맥주사용 메틸렌블루 제제와 같은 다른 제제)을 병용투여했을 때 잠재적으로 생명을 위협하는 세로토닌증후군 발전이 보고되었다.

세로토닌 증후군 증상은 정신상태변화(예, 초조, 환각, 섬망, 혼수), 자율신경불안증(예, 빈맥, 불안정한 혈압, 어지럼, 발한, 홍조, 고열), 신경근증상(예, 떨림, 경축, 간대성 근경련, 반사항진, 조화운동장애), 발작 및/또는 위장관계 증상(예, 구역, 구토, 설사)을 포함할 수 있다. 환자들은 세로토닌증후군의 응급상황에 대하여 모니터링 받아야 한다.

정신질환 치료를 위해 동 제제와 MAO저해제를 병용투여하는 것은 금기이다. 또한 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제와 같은 MAO저해제를 투여받는 환자들에게 동 제제 투여를 시작해서는 안된다. 투여경로 정보가 제공된 메틸렌블루 제제의 모든 시판 후 보고는 용량범위가 1mg/kg~8mg/kg인 정맥투여를 포함한다. 보고 중에 메틸렌블루 제제를 다른 투여경로(정제 또는 국소 주사와 같은) 또는 저용량으로 투여된 경우는 포함하고 있지 않다. 동 제제를 투여받는 환자가 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제와 같은 MAO저해제 치료 시작이 필요한 상황일 수 있다. 동 제제는 MAO저해제 투여 시작 전에 중단해야 한다. (용법 · 용량 항 및 2.다음 환자에는 이 약을 투여하지 말 것 항 참조)

예를 들어 트립탄 계열 약물들, 삼환계 항우울제, 펜타닐, 리튬, 트라마돌, 부스피론, 트립토판, 암페타민류 및 세인트존스워트(St. John's Wort)와 같은 다른 세로토닌 작동성 약물들과 동 제제를 병용투여하는 것이 임상적으로 유익성이 있다면 환자들은, 특히 치료개시 중 및 용량을 증가할 때, 잠재적으로 증가된 세로토닌 증후군 위험성에 대하여 인식해야 한다.

동 제제 및 세로토닌작동성약물들을 병용투여했을 때 위에서 언급한 이상반응이 발생한다면 즉시 투여를 중단하고 보조적인 대증요법을 시작해야 한다.

2. 다음 환자에는 이 약을 투여하지 말 것.

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 과민증을 나타낼 경우.

2) MAO 저해제 : 정신질환 치료를 위해 이 약과 MAO 저해제를 병용투여하거나 이 약 투여 중단 후 5일 이내에 MAO저해제를 투여하는 것은 세로토닌 증후군 위험성을 증가시키기 때문에 금기이다. 정신질환 치료를 위해 MAO 저해제 투여 중단 후 14일 이내에 이 약을 투여하는 것 또한 금기이다. (용법 · 용량 항 및 1.경고 참조)

리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제와 같은 MAO저해제를 투여받는 환자에게 이 약 투여를 시작하는 것 또한 세로토닌 증후군 위험성 증가 때문에 금기이다.(용법 · 용량 항 및 1. 경고 항 참조)

3) 간질환 환자(간기능 장애가 유발될 수 있다.)

4) 투석이 필요한 말기 신질환 환자 또는 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 < 30 mL/분) (이 약의 혈장농도가 증가한다.)

5) 조절되지 않는 협우각 녹내장환자(임상시험에서 이 약은 동공산대의 위험 증가와 관련이 있다.)

6) 조절되지 않는 고혈압 환자(고혈압 발작의 잠재적 위험이 있다.)

7) 이 약은 수크로스(자당)를 포함하고 있으므로 과당 불내성(fructose intolerance), 포도당–갈락토스(glucose–galactose) 흡수장애, 또는 수크로스 이소말타아제 결핍증 등의 유전적인 질환을 가진 환자는 이 약을 복용해서는 안 된다. (유당 함유 제제 한함)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 조증 또는 양극성 장애 환자, 간질 병력이 있는 환자

2) 안압이 증가되었거나 급성 협우각 녹내장 위험이 있는 환자

3) 경증 또는 중등증 신장애 환자

4) 고혈압 환자, 심장질환 환자

5) 출혈 경향이 있는 환자, 항응고제 또는 혈소판 기능에 영향을 주는 약물을 투여하는 환자

6) 항우울제 복용환자

7) 고령자, 탈수 환자 또는 이뇨제를 투여 중인 환자 (저나트륨혈증의 위험이 있다.)

4. 이상반응

1) 주요 우울장애, 범불안장애, 당뇨병성 말초신경병증성 통증

① 이 약을 투여한 환자에게서 가장 흔하게 보고된 이상 반응은 구역, 두통, 입마름, 졸림, 어지러움이었다. 흔한 이상반응의 대부분은 경증에서 중등증으로, 주로 치료 초기에 시작되며, 치료를 지속하면서 대부분 완화되는 경향을 나타냈다. 우울증, 범불안장애 및 당뇨병성 신경병증성 통증에 대한 자발적 보고 및 위약 대조 임상 시험(총 9454명으로, 이 약 투여군 5703명, 위약군 3751명으로 구성됨)에서 관찰된 이상반응은 표1 과 같다.

표1. 이상반응

빈도 평가 : 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).

매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게
감염				
	후두염			
면역계 이상				
			아나필락시스 반응, 과민장애	
내분비 장애				
			갑상선저하증	
대사 및 영양이상				
	식욕 감소	고혈당(특히 당뇨환자에게 보고됨)	탈수, 저나트륨혈증 항이뇨호르몬분비이상증후군(SIADH)	
정신 이상				
	불면증, 불안, 성욕감소 무오르가즘증, 초조 비정상적 꿈	자살 관념[5,7], 이갈기 지남력 장애, 수면장애 무감동	자살 행동[5,7], 조증 환각, 공격성과 분노[4]	
신경계 이상				
두통, 졸림	어지러움, 기면, 진전, 감각이상	간대성근경련증, 좌불안석증[7] 신경과민, 주의력 장애, 미각이상, 운동장애, 하지불안증후군, 낮은 수면의 질	세로토닌 증후군[6], 경련[1] 정신운동성 안절부절증[6] 추체외로계 증상[6]	
눈의 이상				
	흐린 시력	동공 산대, 시각 장애	녹내장	
귀 및 미로 이상				
	이명[1]	현기증, 귀통증		
심장 이상				
	심계항진	빈맥, 심상실성 부정맥, 주로 심방세동		
혈관 이상				
	혈압상승[3], 홍조	고혈압[3,7], 말초 한기, 기립성 저혈압[2], 실신[2]	고혈압성 발증[3,6]	
호흡기, 흉부, 종격이상				
	하품	인후 뻣뻣함, 비출혈		
위장관 이상				
구역, 입안건조	변비, 설사, 복통, 구토 소화불량, 고창(flatulence)	위장관 출혈[7], 위장염, 트림 위염, 연하곤란	구취, 구내염, 혈변	
간담도계이상				
		간 효소치 상승(ALT, AST, alkaline phosphatase) 간염[3], 급성 간손상	간부전[6], 황달[6]	
피부 및 피하 조직 이상				
	발한 증가, 발진	야간 발한, 두드러기, 접촉성피부염, 광과민반응, 식은땀, 멍이 잘드는 경향	스티븐–존슨 증후군(SJS)[6] 혈관신경성부종[6]	
근골격계 및 결합조직 이상				
	근골격계통증, 근육 경련	근육 긴장, 근연축	입벌림장애	
신장 및 비뇨계 이상				
	배뇨통, 빈뇨	야간뇨, 뇨 주저, 뇨 저류, 다뇨증, 요속감소	요취 이상	
생식계				
	발기부전, 사정 장애, 사정 지연	부인과적 출혈, 월경장애, 성기능 장애, 고환 통증	폐경증상, 젖흐름증, 고프로락틴증, 산후출혈[6]	
전신 이상 및 투여 부위 증상				
	피로, 낙상[8]	흉통[7], 뜨거운/차가운 느낌, 권태, 갈증, 비정상적 느낌, 오한, 보행장애		
검사 이상				
	체중 감소	체중 증가, 혈중 크레아티닌포스포키나제 증가, 혈중칼륨증가	혈중콜레스테롤 증가	

[1] 경련 및 이명의 사례는 치료 중단 후에 또한 보고되었다. [2] 기립성 저혈압과 실신은 특히 치료 초기에 보고되었다.

[3] (3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.)항을 참조할 것 [4] 공격성과 분노는 특히 치료 초기 또는 치료 중단 후에 보고되었다.

[5] 자살 관념과 자살 행동은 이 약의 치료 또는 치료 중단 후의 초기에 보고되었다(3항 참조).

[6] 시판 후 조사에서 보고된 이상반응의 추정 빈도: 위약 대조 임상시험에서 관찰되지 않는다.

[7] 위약과 통계적으로 유의하게 다르지 않다. [8] 낙상은 노년층에서 더 빈번했다(65세이상).

② 주요 우울 장애 환자를 대상으로 한국, 중국, 대만 및 브라질에서 임상실험을 실시한 결과 둘록세틴을 복용한 환자의 이상반응은 표2 와 같다.

표2. 한국, 중국, 대만 및 브라질의 주요 우울 장애 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 둘록세틴을 복용한 환자의 이상반응

	중국, 대만, 브라질 및 한국인을 포함한 전체 피험자군 (N=237명) n (%)	한국인 (N=61명) n (%)		중국, 대만, 브라질 및 한국인을 포함한 전체 피험자군 (N=237명) n (%)	한국인 (N=61명) n (%)
구역	88 (37.1)	23 (37.7)	피로	12 (5.1)	5 (8.2)
두통	27 (11.4)	7 (11.5)	식욕 감소	18 (7.6)	6 (9.8)
변비	35 (14.8)	8 (13.1)	구토	19 (8.0)	19 (8.0)
불면증	10 (4.2)	5 (8.2)	흐린 시력	16 (6.8)	5 (8.2)
입안 건조	41 (17.3)	12 (19.7)	식욕 부진	21 (8.9)	7 (11.5)
현기증	50 (21.1)	10 (16.4)	진정	10 (4.2)	4 (6.6)
졸음	17 (11.4)	4 (6.6)	심계항진	22 (9.3)	5 (8.2)
발한 증가	12 (5.1)	7 (11.5)	무력증	13 (5.5)	4 (6.6)
설사	2 (0.8)	1 (1.6)			

③ 이 약의 투여를 특히 갑작스럽게 중단했을 때 흔하게 금단 증상이 나타난다. 가장 흔하게 보고되는 증상, 특히 갑자기 중단했을 때 나타나는 증상으로는 어지러움, 감각 장애(감각이상 또는 특히 머리쪽에 전기충격같은 감각 포함), 수면 장애(불면, 강한 꿈), 피로, 졸림, 초조 또는 불안, 구역, 구토, 진전, 두통, 근육통, 과민성, 설사, 다한증, 현기증이 있다. 일반적으로 SSRI 및 SNRI 투여시 나타나는 이상반응은 경증에서 중등증이며 환자–제한적이나 일부 환자에서는 중증일 수 있으며 연장될 수 있다. 따라서 이 약이 더 이상 필요하지 않을 때 용량 감량에 의한 점진적인 중단이 실시되어야 한다.

④ 당뇨병성 신경병증 통증이 있는 환자에 대하여 실시한 3개의 둘록세틴의 임상 시험의 12주 급성 기간에, 둘록세틴을 투여한 환자에게서 작지만 통계적으로 유의한 공복 혈당 상승이 관찰되었다. HbA1c는 둘록세틴 투여 환자와 위약 투여 환자에서 모두 안정적이었다. 52주까지 계속된 이 시험들의 연장 기간에 둘록세틴과 일반 치료군 모두 HbA1c가 상승하였으나, 평균 상승은 둘록세틴 투여군에서 0.3% 더 컸다. 또한 둘록세틴 투여 환자에서 공복 혈당 및 총 콜레스테롤이 약간 상승하였으나, 일반 치료군에서는 이러한 실험실 검사 결과가 약간 감소하였다.

⑤ 둘록세틴 투여군에서 심장박동수로 교정된 QT간격은 위약투여군의 것과 다르지 않았다. QT, PR, QRS, QTcB 측정치를 비교할 때 둘록세틴 투여군과 위약투여군 사이에서 임상적으로 유의한 차이가 발견되지 않았다.

⑥ 만 7세에서 17세까지의 주요 우울 장애 환자를 대상으로 임상시험을 실시한 결과 둘록세틴을 복용한 소아 및 청소년 환자 509명의 이상반응은 일반적으로 성인과 비슷하였다. 임상시험에 무작위로 둘록세틴을 투여 받은 332명의 환자에서 10주 시점에서 평균 0.2kg의 체중이 감소되었다. 그 뒤에 실시된 6개월의 연장시험 기간 동안 이 환자들의 대부분은 그들의 기저치 체중 백분위(연령 및 성별에 따른 또래집단 데이터에 근거함)로 회복되는 경향을 보였다.

2) 섬유근육통

섬유근육통에 대한 3 – 6개월의 위약 대조 시험에서 둘록세틴을 투여 받은 환자 중 약 19.5% (171/876) 에서, 위약을 투여 받은 환자의 11.8% (63/535) 에서 이상 반응으로 인해 투여를 중단했다. 투여 중단의 사유로 보고되었으며 약물과 관련 있는 것으로 판단된 흔한 이상 반응에는 구역 (둘록세틴 1.9%, 위약 0.7%), 졸림 (둘록세틴 1.5%, 위약 0.0%), 및 피로 (둘록세틴 1.3%, 위약 0.2%) 가 포함되었다. 섬유근육통 급성기 치료 위약 대조시험에서 2% 이상 관찰된 이상반응은 표3 과 같다.

표 3. 섬유근육통 위약 대조 시험에서 발현률이 2% 이상이었던 투여 후 이상 반응

전신기관계 / 이상 반응	둘록세틴 (N = 876)	위약 (N = 535)	전신기관계 / 이상 반응	둘록세틴 (N = 876)	위약 (N = 535)
심장 질환			신경계 장애		
심계항진	2	2	두통	20	12
안과 장애			현기증	11	7
흐린 시력	2	1	졸림[d]	11	3
위장관계 장애			떨림	4	1
구역	29	11	감각 이상	4	4
구강건조증	18	5	편두통	3	3
변비	15	4	미각 이상	3	1
설사	12	8	정신계 장애		
소화불량	5	3	불면증[e]	16	10
전신 장애 및 투여 부위 질환			초조[f]	6	2
피로[b]	15	8	수면 장애	3	2
면역계 장애			비정상적인 꿈[g]	3	1
계절성 알레르기	3	2	오르가즘 이상[h]	3	<1
감염			성욕 감소[i]	2	<1
상기도 감염	7	6	생식기계 및 유방 장애		
요로 감염	3	3	사정 장애[a,j]	4	0
인플루엔자	2	2	음경 장애[a]	2	0
위장염 바이러스	2	2	호흡기계, 흉부 및 종격 장애		
신체 검사			기침	4	3
체중 증가	2	1	인후통	3	3
대사 및 영양 장애			피부 및 피하 조직 장애		
식욕 감소[c]	11	2	다한증	7	1
근골격계 및 결합조직 장애			발진	4	2
근골격통	5	4	가려움증	3	2
근육 연축	4	3	혈관계 장애		
			안면홍조	3	2

[a] 남성 환자에서만 (둘록세틴 투여 환자 N = 46 vs. 위약 투여 환자 N = 26) [b] 무력증 포함 [c] 식욕부진 포함 [d] 수면과다 및 진정 포함 [e] 중도 불면증, 조기 기상 및 초기 불면증 포함 [f] 신경과민, 신경질, 안절부절증, 긴장 및 정신운동 초조 포함 [g] 악몽 포함 [h] 성 불감증 포함 [i] 성욕 감소 포함 [j] 사정 장애 및 사정 기능이상 포함

3) 골관절염 통증

골관절염 통증을 대상으로 한 위약 대조시험에서 이상반응으로 인한 투여중단 비율은 이 약 투여군 약 15.7% (79/503), 위약군 7.3% (37/508)였다. 약물중단의 이유가 되고 약물과의 인과관계가 있는 것으로 보고된 흔한 이상반응은 구역(이 약 2.2%, 위약 1.0%) 이었다. 이 약 투여군에서 가장 흔한 이상반응은 구역, 변비, 피로, 구강건조증, 불면증, 졸림 및 어지럼증이었다. 골관절염 위약 대조 시험에서, 발현율이 2%이상이고, 위약대비 이 약 투여군에서 발현율이 더 높은 이상반응은 표4 와 같다.

표4: 골관절염 위약 대조 시험에서 발현률이 2% 이상이었던 투여 후 이상 반응[a]

전신기관계 / 이상 반응	둘록세틴(%) (N=503)	위약(%) (N=508)	전신기관계 / 이상 반응	둘록세틴(%) (N=503)	위약(%) (N=508)
위장관계 장애			신경계 장애		
구역	12	3	두통	5	3
구강건조증	7	2	졸림[d]	5	3
변비	7	2	어지럼증	5	2
설사	6	3	정신계 장애		
복통[b]	5	1	불면증[e]	5	2
구토	2	<1	피부 및 피하 조직 장애		
고창	2	<1	다한증	4	<1
전신 장애 및 투여 부위 질환					
피로[c]	7	1			
대사 및 영양 장애					
식욕 감소	5	<1			
근골격계 및 결합조직 장애 관절통	2	2			

[a] 표에 기재되어 있는 %는 반올림된 값이다. [b] 복부불편감, 하복부통증, 상복부통증, 복부압통 및 위장관 통증 포함 [c] 무력증 포함 [d] 수면과다 및 진정 포함 [e] 초기 불면증, 중기 불면증, 말기 불면증 포함

4) 둘록세틴 임상시험에서 보고된 기타 이상반응

빈도 평가: 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000)

전신기관계 / 이상 반응	흔하게	흔하지 않게	드물게
심장 장애	심계항진	심근경색, 빈맥	
귀 및 미로기관 장애	어지러움	귀의 통증, 이명	
내분비 장애		갑상선저하증.	
시각장애	시야흐림	복시, 시력저하	
위장관 장애	고창	트림, 위염, 구취, 구내염	위궤양, 혈변, 흑변
전신 장애 및 투여부위의 상태	오한/떨림	비정상적 느낌, 열감, 냉감, 신체불쾌감, 갈증	보행장애.
감염		위장염, 후두염	
검사	체중증가	혈중콜레스테롤치 상승	
대사 및 영양장애		탈수, 고지혈증	이상지질혈증.
근골격계 및 결합조직 장애	근골격계 통증	근육경축, 근육경련	
신경계 장애	미각장애, 무력감, 감각이상/감각저하	집중력장애, 이상운동증, 간대성근경련, 수면의 질저하	구음장애
정신 장애	비정상적 꿈, 수면장애	무감동, 이갈기, 방향감각상실/혼돈 상태, 과민성, 심한 감정기복, 자살시도	자살
신장 및 비뇨기 장애		배뇨장애, 배뇨급박, 야뇨증, 다뇨증, 소변의 비정상적 악취.	
생식계와 유방장애	성불감증 비정상적성적흥분,	폐경기증후군, 성기능장애.	
호흡기, 흉부 및 종격동 장애	하품	인후 조임	
혈관 장애	안면홍조,	홍조, 기립성저혈압, 말초냉증	

5) 시판 후 보고

① 국외 시판 후 경험

자발적으로 보고된 이상 반응은 다음과 같다. 약물과의 인과 관계는 입증되지 않았다: 급성 췌장염, 아나필락시스, 공격성과 분노(특히 치료의 초기나 치료중단 후), 혈관신경성 부종, 다형홍반, 추체외로장애, 유루증, 녹내장, 피부혈관염(때때로 전신 침습과 연관된), 부인과적 출혈, 환각, 고혈당증, 고프로락틴혈증, 과민반응, 고혈압성 발증, 현미경적 대장염, 근육경련, 발진, 하지불안증후군, 치료중단시 발작, 상심실성 부정맥, 이명(치료 중단 시), 개구장애, 두드러기

② 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/740명, 121건)로 보고되었다.

– 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 11.22%(83명/740명, 103건)이었다. 보고된 약물유해반응으로는 어지러움이 2.97%(22명/740명, 22건)로 가장 많았고, 구역 2.30%(17명/740명, 17건), 불면증 1.22%(9명/740명, 9건), 무력증 1.08%(8명/740명, 9건), 식욕감소가 0.54%(4명/740명, 5건), 구강건조, 구토, 복통, 두통, 졸림, 비정상적 느낌이 각각 0.41%(3명/740명, 3건), 복부불편감, 변비, 소화불량, 발열, 불안, 현기증이 각각 0.27%(2명/740명, 2건), 연하곤란, 위염, 몽롱상태, 가슴불편함, 다한증, 피부건조, 혈압감소, 사지통증, 손발톱진균증, 시력저하, 하품은 각각 0.14%(1명/740명, 1건) 순으로 나타났다.

이 중 예상하지 못한 약물유해반응은 발열 0.27%(2명/740명, 2건), 연하곤란, 피부건조, 혈압감소, 손발톱진균증이 각각 0.14%(1명/740명, 1건)로 보고되었다.

– 중대한 유해사례가 인과관계와 상관없이 2명에서 3건(무력증, 식욕감소, 저혈당증) 보고되었으며, 이 중 저혈당증은 약물과 인과관계가 없었다.

- 국내에서 6년 동안 주요우울장애와 범불안장애 환자 3,199명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례발현율은 12.07%(386명/3,199명, 484건)로 보고되었다.

– 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 10.41%(333명/3,199명, 404건)이었다. 보고된 약물유해반응으로는 구역 2.91%(93명, 93건), 구강건조 1.13%(36명, 36건), 변비, 어지러움이 각각 0.78%(25명, 25건), 두통 0.69%(22명, 22건), 불면증, 진정이 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%(9명, 9건), 떨림 0.19%(6명, 6건), 구토, 초조, 갈증, 무력증, 두근거림, 수면장애가 각각 0.16%(5명, 5건), 복통, 감정요동, 우울증악화가 각각 0.13%(4명, 4건), 설사, 비정상적꿈, 체중증가, ALT증가가 각각 0.09%(3명, 3건), 감각이상, 피로, 부종, 식은땀, 다한증, 발진, AST증가가 각각 0.06%(2명, 2건), 구취, 위궤양, 위염, 위장통증, 과다수면, 머리불편, 미각이상, 작열감, 정신지체, 좌불안석증, 섬망, 신경과민, 안절부절증, 무감동, 분노, 악몽, 자살시도, 우울증, 조증, 과민성, 열감, 가려움증, 두드러기, 체중감소, 혈중빌리루빈증가, 약에취한상태, 과다복용, 딸꾹질, 호흡곤란, 발기부전, 사정지연, 성기능장애, 홍조가 각각 0.03%(1명, 1건)순으로 나타났다.

이 중 예상하지 못한 약물유해반응은 우울증악화 0.13%(4명, 4건), 부종 0.06%(2명, 2건), 위궤양, 머리불편, 작열감, 정신지체, 우울증, 혈중빌리루빈증가, 약에취한상태, 딸꾹질, 호흡곤란이 각각 0.03%(1명, 1건)로 보고되었다

– 중대한 약물유해반응은 좌불안석증, 비정상적인꿈, 우울증악화, 감정요동, 자살시도, 과다복용이 각각 1명에서 1건 보고되었고, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응은 우울증악화 1건이었다.

- 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

– 정신질환 : 식욕증가

5. 일반적 주의

1) 자살

① 주요우울삽화와 범불안장애

우울증은 자살 사고, 자해, 자살의 위험이 높아지는 것과 관련되어 있다. 이러한 위험은 우울증이 완화될 때까지 지속된다. 치료시작 후 처음 몇 주간 혹은 그 이상의 기간 동안에는 증상이 개선되지 않을 수 있으므로, 환자의 상태가 호전될 때까지는 반드시 면밀하게 관찰해야 한다. 일반적인 임상 경험에 의하면 자살의 위험은 우울증치료제 치료시 회복 초기 단계에서 증가하는 것으로 보인다.

이 약이 처방되는 기타 정신 질환은 자살과 관련된 사건의 위험 증가와 관련이 있을 수 있다. 또한, 이러한 질환들은 주요 우울 장애와 동반될 수 있다. 따라서, 다른 정신 질환을 가진 환자를 치료할 때, 주요 우울 장애 환자를 치료할 때 관찰되는 동일한 주의가 관찰되어야 한다. 자살 관련 사건의 병력이 있거나, 투여를 시작하기 전 유의한 수준의 자살 관념을 나타내는 환자들은 자살 관념 또는 자살 행동의 위험이 더 높은 것으로 알려져 있으며, 투여 기간동안 신중한 모니터링을 받아야 한다. 정신질환에 대한 항우울제의 위약 대조 임상 시험의 메타 분석 결과, 25세 미만의 환자에서 항우울제 사용으로 위약에 비해 자살 행동의 위험이 증가하였음을 보여주었다.

이 약 복용 기간 동안 혹은 치료 종료 직후에 자살 사고와 자살 행동이 나타나는 경우가 보고되었다. 약물치료 기간 동안 고위험군 환자들에 대한 철저한 감독이 요구된다. 환자들과 보호자들은 자살 사고/행동 또는 자해에 대한 생각의 응급상황에 대해 잘 관찰해야 하며, 이러한 징후가 나타난다면 즉시 의학적인 조언을 구해야 한다.

② 당뇨병성 말초 신경병증성 통증

유사한 약리 작용을 가진 다른 의약품(항우울제)과 마찬가지로, 둘록세틴 요법을 실시하는 동안 또는 치료 중단 후 초기에 자살 관념 및 자살 행동의 단발적 증례들이 보고되었다. 우울증에 있어서 자살에 대한 위험 인자는 위를 참고한다. 의사들은 환자들에게 고민 또는 걱정이 되는 느낌이 있는 경우 언제라도 보고하도록 권고해야 한다.

2) 혈압 및 심박수: 이 약의 노르아드레날린 효과로 인하여 혈압 상승 및 일부 환자에서 나타나는 임상적으로 유의한 고혈압과 관련이 있다. 고혈압 발작의 사례가 특히, 기저질환으로 고혈압이 있는 환자에게 보고되었다. 따라서 고혈압 그리고/또는 다른 심장질환을 가진 환자들은 적절한 혈압 관찰이 권장된다. 이 약은 신체상태가 심박수 증가 또는 혈압 증가로 악화될 수 있는 환자에서 주의하여 사용되어야 한다. 이 약을 복용하는 동안 지속적으로 혈압이 증가하는 사람의 경우 용량을 감소하거나 점진적으로 투여를 중단할 것이 고려되어야 한다. 이 약은 조절되지 않는 고혈압 환자에게 투여하지 않는다.

3) 기립성저혈압 및 실신

이 약의 치료용량에서 기립성 저혈압과 실신이 보고되었다. 이러한 증상은 투여 첫 주에 나타나는 경향이 있으나, 투여시기와 관계없이 특히 용량 증량 이후에도 나타날 수 있다. 기립성 저혈압을 유발하는 약물(예, 항고혈압약)이나 강력한CYP1A2 억제제를 복용하는 환자, 이 약 권장용량(60 mg/일)보다 초과복용하는 환자에서 혈압감소의 위험이 더 증가할 수 있다. 이 약 투여시 증후성 기립성저혈압 및/또는 실신이 나타난 환자는 투여 중단을 고려해야 한다.

4) 출혈

선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI's) 및 세로토닌/노르에피네프린 재흡수 억제제((serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI) 투여시 반상출혈(ecchymoses)과 자반(purpura), 위장관 출혈, 혈종(hematomas), 비출혈(epistaxis), 점상출혈(petechiae)과 같은 출혈 장애가 보고되었다. 항응고제와/또는 혈소판 기능에 영향을 주는 것으로 알려진 약물을 투여 받고 있는 환자, 출혈 경향이 있는 환자에서도 주의가 요구된다. 둘록세틴은 산후출혈의 위험성을 높일 수 있다('7. 임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조). 이 약과 와파린 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 한다.

5) 중증 피부반응

이 약 투여 시 다형성홍반, 스티븐스존슨 증후군 등의 중증 피부반응이 나타날 수 있으므로 주의해야 한다. 물집, 박리성 발진, 점막의 짓무름, 기타 다른 과민반응의 증후가 나타나면 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다.

6) 저나트륨혈증

이 약을 포함한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI's) 및 세로토닌/노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 투여시 저나트륨혈증이 발생할 수 있다. 저나트륨혈증은 항이뇨호르몬분비이상(SIADH)의 증상 때문인 것으로 보인다. 나트륨의 혈청농도가 110mmol/L 이하로 떨어진 증례들이 보고되었고, 이 약의 투여를 중단하면 회복 가능한 것으로 나타났다. 노인환자에게서 SSRIs와 SNRIs로 인해 저나트륨증의 유발 위험성이 더 높아질 수 있다. 저나트륨혈증의 위험이 증가되어있는 다음의 환자에게 주의가 요구된다: 노인, 간경화, 탈수 환자 또는 이뇨제를 투여 중인 환자.

저나트륨혈증 증상이 있는 환자에게는 이 약 투여 중지를 고려해야 하고 두통, 집중곤란, 기억력 감퇴, 혼돈, 나약감 및 낙상을 야기할 수 있는 불안정성과 같은 저나트륨혈증의 징후 및 증상에 적절한 의료적 치료를 시도해야 한다. 보다 심각하거나 급성인 경우로서 환각, 실신, 발작, 혼수, 호흡정지 및 사망이 관련 있다.

7) 뇨저류 및 뇨폐

이 약물은 요도 저항에 영향을 미친다. 이 약 치료 도중에 뇨저류 증상이 나타나는 경우에는 약물과의 관련 가능성을 고려해야 한다. 시판 후 경험에서 뇨폐 사례들이 관찰되었다. 이 약 사용과 관련된 뇨폐 사례의 일부 경우에는 입원 및/또는 카테터 삽입과 같은 처치가 필요했다.

8) 좌불안석증(akathisia)/정신운동성 안절부절증(psychomotor restlessness)

이 약의 사용은 주관적으로 불쾌하거나 고통스러운 안절부절증으로 특징되는 좌불안석증의 발현과 관련되어있으며 종종 앉아있거나 서있을 때 불안정함이 동반되어 움직일 필요가 있다. 이 증상은 주로 투여 시작 후 몇 주 이내에 발생하기 쉽다. 이러한 증상이 나타나는 환자에서 이 약의 용량을 증가시키는 것은 유해하다.

9) 간염 및 간효소 증가

이 약을 투여받은 환자에서 때때로 치명적인 간부전이 보고되었다. 간 효소의 심각한 상승(정상 상한치의 >10배), 간염, 황달을 포함한 간 손상의 증례가 둘록세틴을 투여한 환자들에게서 보고되었다. 이들 대부분은 투여 첫번째 달에 나타났다. 간 손상의 양상은 주로 간세포성이었다. 이 약은 간 손상과 관련된 다른 약제를 투여하는 환자에게는 주의해서 사용해야 한다.

10) 치료의 중단

치료를 중단했을 때 특히 치료를 갑작스럽게 중단했을 때 금단증상이 흔하게 나타난다. 임상시험에서 이 약의 갑작스런 투여 중지시 이상반응은 위약투여군에서 23%였으나 이 약 투여군에서는 약 45%로 나타났다.

SSRI 및 SNRI 투여시 나타나는 금단증상의 위험은 치료의 기간과 용량, 감량 속도를 포함하여 몇가지 요인에 좌우되는 것으로 보인다. 가장 흔하게 보고되는 증상은 '이상반응'항에 나열되어있으며 이 증상의 강도는 일반적으로 경증에서 중등증이나 일부 환자에서는 중증일 수 있다. 이 증상은 주로 투여중지 후 처음 며칠 이내에 나타나지만 우연히 투여를 거른 환자에서는 매우 드물게 나타난다. 일반적으로 이러한 증상은 환자–제한적이며 어떤 환자에서는 2–3개월 이상 연장될 수 있지만 2주 이내에 회복된다. 따라서 이 약의 투여를 중지할 경우 환자의 임상적 필요에 따라 2주 이상의 기간에 걸쳐서 점진적으로 감량되어야 한다.

11) 운전 및 기계 사용 :

임상시험에서 이 약이 정신운동성 수행과 인지기능 또는 기억력에 손상을 주는 것으로 나타나진 않았지만, 진정 및 어지러움과는 연관성이 있는 것으로 보인다. 환자들은 차를 몰거나 위험한 기계를 조작할 때 주의가 필요하다.

6. 상호작용

1) 중추신경계 작용 약물: 중추신경계 활성약물과 함께 이 약을 사용했을 때의 위험도에 대해서는 여기에 기술된 경우를 제외하고는 체계적으로 평가된 적이 없었다. 결론적으로, 이 약이 알코올이나 수면제 (벤조디아제핀류, 몰핀류, 항정신병약물, 페노바르비탈류, 진정작용이 있는 항히스타민제) 같은 약물과 병용 투여될 때 주의가 요구된다.

2) MAO억제제(MAOIs): 용법 · 용량 항, 사용상의 주의사항 중 1. 경고 및 2. 다음 환자에는 이 약을 투여하지 말 것 항을 참조한다.

3) 세로토닌성 약물 : 용법 · 용량 항, 사용상의주의사항 중 1. 경고 및 2. 다음 환자에는 이 약을 투여하지 말 것 항을 참조한다.

4) 다른 약물에 미치는 둘록세틴의 영향

① CYP1A2에 의해 대사되는 약물: 임상시험에서 이 약(60mg 1일 2회)과 CYP1A2의 기질인 테오필린을 병용투여시 테오필린의 약동학에 유의한 영향은 없었다. 이 연구는 남성들을 대상으로 시행되었는데, 낮은 CYP1A2 활성도와 높은 이 약의 혈장농도를 가진 여성들의 경우 CYP1A2 유도체와의 상호작용을 경험할 수도 있다는 점이 간과되어서는 안된다.

② CYP2D6에 의해 대사되는 약물: 둘록세틴은 CYP2D6에 대한 중등도의 억제제이다. 이 약(60mg, 1일 2회)을 CYP2D6의 기질인 데시프라민 단회 투여와 병용투여시, 데시프라민의 AUC는 3배 상승하였다. 둘록세틴(40mg, 1일 2회)을 병용투여시 톨테로딘 (2mg 1일 2회)의 항정상태에서의 AUC를 71% 증가시킨다. 그러나 이 약의 복용량은 톨테로딘의 5–hydroxyl 대사물의 약동학에 영향을 주지는 않으며, 용량 조정이 필요하지 않다. CYP2D6에 의해 주로 대사되면서(예: 리스페리돈과 노르트립틸린, 아미트립틸린, 이미프라민과 같은 삼환계항우울제[TCAs] 치료계수(therapeutic index)가 좁은 약물(예: 플레카이니드, 프로파페논, 메토프롤롤)과 병용투여할 경우, 주의가 요구된다.

③ 경구용 피임약과 다른 스테로이드 제제: in vitro에서 시험 결과 둘록세틴이 CYP3A의 촉매적 활성을 유도하지 않았다. 특정한 in vivo 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

④ 응고제 및 항혈소판제제: 둘록세틴을 와파린 같은 경구용 항응고제 또는 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 아스피린 같은 항혈소판제제와 병용투여할 경우 출혈의 잠재적 위험이 증가하므로 주의가 요구된다. 또한 둘록세틴을 와파린과 병용투여시 INR값이 증가되는 것으로 보고되었으므로, 와파린을 복용 중인 환자에게 이 약 투여를 시작하거나 중단할 때에는 주의가 필요하다.

5) 둘록세틴에 미치는 다른 약물의 영향

① 제산제와 H2 길항제: 알루미늄과 마그네슘을 포함한 제산제와 둘록세틴을 병용투여하거나, 파모티딘과 둘록세틴을 병용투여할 때, 둘록세틴 40mg 경구 복용 뒤 둘록세틴의 흡수율이나 흡수 정도에 큰 영향을 주지 않았다.

② CYP1A2의 저해제: CYP1A2가 둘록세틴 대사에 관여하므로, 강력한 CYP1A2 저해제와 둘록세틴을 병용투여하면 둘록세틴의 혈중농도가 더욱 높아진다. 강력한 CYP1A2 저해제인 플루복사민(1일 1회 100 mg)은 명백하게 이 약의 혈장 청소율을 77% 정도 감소시키며, AUCo–t는 6배 증가시킨다. 그러므로 플루복사민과 같은 강력한 CYP1A2 저해제와 함께 이 약을 투여해서는 안된다.

③ CYP1A2의 유도제: 흡연자들이 비흡연자들에 비해 이 약의 혈중농도가 50% 정도 낮다는 것이 인구 모집단을 대상으로 한 집단약물동력학 연구에서 나타났다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신 여성에게 이 약을 투여한 자료는 없다. 동물실험에서는 이 약이 최대 임상 노출보다는 낮은 정도의 전신노출수준(AUC)에서 생식 독성을 나타냈다. 또한, 랫드를 이용한 수태능시험에서 수컷에는 영향을 나타내지 않았고, 암컷에서는 45mg/kg/day 용량에서 모체독성을 나타내어 수태능에 영향을 미쳤다.

인체에서 나타날 수 있는 잠재적인 위험은 아직 알려져 있지 않다. 역학적인 데이터에 따르면 임신 기간 특히 임신 말기의 SSRI 의 사용은 신생아에게 지속적인 폐고혈압(PPHN)의 위험을 증가시킬 수 있다. 비록 SNRI 치료와 PPHN의 관계에 대한 연구는 없지만 둘록세틴의 작용기전을 고려할 때 이러한 잠재적 위험성을 배제할 수는 없다 (세로토닌 재흡수 저해). 다른 세로토닌성 약물과 마찬가지로 산모가 임신 말기에 이 약을 복용했을 때, 신생아에게서 중단 증후군이 나타날 수 있다. 중단증후군으로는 긴장저하, 떨림, 초조, 수유장애, 호흡곤란, 발작이 있을 수 있다. 대부분의 경우 출산 시 또는 출산 후 수일 이내 발생했다. 관찰연구 데이터는 출산 이전 달의 둘록세틴 노출에 따른 산후출혈의 위험성 증가(2배 미만)에 대한 근거를 제시하였다. 이 약은 단지 약물 사용으로 인한 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위험을 정당화할 수 있는 경우에만 임신 중에 사용되어야 한다. 여성 환자의 경우 이 약 치료 기간 동안 임신 여부 및 임신 계획에 대해 의사에게 알리도록 하여야 한다.

2) 수유

모유 수유를 하지 않은 6명의 수유 환자의 연구에 의하면, 이 약은 매우 약하게 모유에 분비가 된다. mg/kg 단위로 추정되는 매일의 유아 용량은 약 0.14%의 모체 용량이다. 유아에서의 이 약의 안전성은 알려져 있지 않으므로, 이 약 복용 중의 모유 수유는 권장되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 투여해서는 안 된다. 우울증치료제를 투여한 소아 및 청소년을 대상으로 한 임상시험에서 위약을 투여한 군에 비해 우울증치료제 투여군에서 자살과 관련된 행동(자살 시도 및 자살 관념) 및 적개심(주로 공격성, 저항적 행동, 분노)이 더 흔하게 관찰되었다. 그럼에도 불구하고, 임상적 요구에 근거하여 치료 결정을 내린 경우, 자살 증상의 발현에 대하여 환자를 신중하게 모니터링해야 한다. 또한, 성장, 성숙, 인지 및 행동 발달과 관련하여 소아 및 청소년에 대한 장기간의 안전성 자료가 부족하다.

9. 고령자에 대한 투여

연령에 따른 용량조절이 권장되지 않는다. 그러나 다른 약물과 마찬가지로 치료시 주의가 필요하며 특히 이 약 1일 120mg 용량 사용에 대한 임상자료는 제한적이다.

10. 과량 투여시의 처치

사람에게 이 약을 과량으로 투여한 임상 경험은 제한되어 있다. 둘록세틴을 약 5400mg까지 급성으로 단독 혹은 다른 약과 함께 과량 복용한 증례가 보고되었다. 일차적으로 혼합된 과량 투여로 일부 사망례가 발생하였으나 둘록세틴 단독투여로 약 1000mg의 용량에서도 발생하였다. 이 약의 과량 투여(대부분 혼합 약물 투여에서)의 증상 및 징후로는 혼수상태, 빈맥, 세로토닌 증후군, 졸림, 구토 및 발작이 있다.

이 약에 대한 해독제는 알려져 있지 않으나 세로토닌 증후군이 나타날 경우에는 특별한 처치법(예를 들면 씨프로헵타딘 및/또는 체중 조절)을 고려할 수 있다. 이 약을 과량 투여했을 경우에는 호흡을 위해 기도가 확보되어야 한다. 심장과 활력 증상에 대한 모니터링이 권장되며 이와 함께 적절한 대증요법 및 보조요법을 실시하도록 한다. 과량 복용 후 또는 증상을 나타내는 환자에게 즉시 실행될 수 있다면 위 세척이 지시될 수 있다. 약용탄은 약물 흡수를 제한하는데 유용할 수 있다. 이 약은 분포 용적이 크기 때문에 이뇨제, 투석, 체외관류는 별다른 효과가 없을 것으로 보인다.

11. 보관 및 취급상의 주의

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하(인습 또는 빛으로 인한 변색)의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 의약품동등성시험 정보[주]

가. 시험약 듀로프렉스캡슐60밀리그램(둘록세틴염산염)(고려제약(주))과 대조약 심발타캡슐60밀리그램(한국릴리(유))을 2×2 교차시험으로 각1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 48명의 혈중 둘록세틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-12hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	심발타캡슐60밀리그램(한국릴리(유))	666±344	41.3±18.3	5.00 (3.00~8.00)	10.92±1.73
시험약	듀로프렉스캡슐60밀리그램(둘록세틴염산염) (고려제약(주))	624±286	38.7±16.5	6.00 (4.00~8.00)	11.58±2.14
90% 신뢰구간*(기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9285~1.0452	log 0.9066~1.0264	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=48)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도–시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 듀로프렉스캡슐30밀리그램(둘록세틴염산염)(고려제약(주))은 대조약 듀로프렉스캡슐60밀리그램(둘록세틴염산염)(고려제약(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

[주] 이 약은 고려제약(주) 듀로프렉스캡슐60밀리그램(둘록세틴염산염) 및 30밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 고려제약(주)에 위탁 제조하였음.

13. 기타

1) 약력학적 특성

이 약은 세로토닌(5–HT), 노르아드레날린(NA)의 재흡수 억제제이다. 이 약은 히스타민 수용체, 도파민 수용체, 콜린수용체, 아드레날린 수용체에 약한 친화도를 가지며 도파민 재흡수를 약하게 차단한다. 이 약은 복용량과 무관하게 동물의 다양한 뇌 영역에서 세로토닌과 노르아드레날린의 세포 외 농도를 높인다.

이 약은 몇 가지 전임상 모델에서 신경성 통증과 염증성 통증의 통증 역치를 정상화시켰고, 지속적인 통증 모델에서는 통증 행동을 약화시켰다.

이 약은 중추신경계 하행성 통증 억제 경로를 강화함으로써 통증 저해 작용이 나타나는 것으로 보인다.

① 주요 우울 삽화

주요우울장애에 대한 정신장애진단 통계편람 제4판(DSM–IV) 기준에 부합하는 3,158명 환자를 대상으로 임상연구(1,285명 환자는 수년 동안 약에 노출)가 시행되었다. 주요우울장애를 가진 성인 외래환자를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 고정용량의 급성 투여시험을 실시한 결과 이 약의 권장량인 1일 1회 60mg의 효능은 세 번의 시험 결과 모두에서 입증됐다. 종합적으로, 주요우울장애를 가진 성인 외래 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 초과하는 용량에서 추가적인 유익성에 대한 근거는 충분하지 않다.

이 약은 해밀턴 우울증 지수(HAM–D)의 17–항목의 총점(우울증의 감정적, 신체적 증상 모두를 포함한)의 변화 정도에 있어 위약에 비해 통계적으로 유의하게 우월한 것으로 나타났다. 이 약 치료군에서 반응률과 완화율도 위약에 비해 통계적으로 유의하게 높았다. 주요 임상시험에 참가한 피험자 중 일부에서만 중증 우울증을 보였다(약물투여 전 HAM–D>25).

재발 방지를 위한 연구에서 이 약을 1일 1회 공개시험으로 1일 60 mg을 12주 동안 급성기 투여 후 반응을 보인 환자들을 대상으로 다시 무작위로 1일 1회 60mg 둘록세틴 투여군과 위약군으로 나누어 6개월간 추가 투여 및 관찰하였다. 재발까지의 시간을 측정하여 일차 결과 변수인 우울증의 재발 예방을 비교해 본 결과 둘록세틴 투여군은 위약군에 비하여 통계적으로 유의하게 우월한 것으로 나타났다. 6개월 간의 이중맹검 추적조사 기간 동안 재발률은 둘록세틴과 위약에서 각각 17%와 29%였다.

65세 이상의 노인 우울증 환자를 대상으로 이 약 1일 1회 60mg을 투여시 유효성은 특수하게 임상시험에서 평가되었다. 연구 결과, 둘록세틴 투여군에서는 위약군에 비해 HAMD17 점수의 감소가 두드러졌으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 이 약 1일 1회 60mg에 대한 내약성은 노인환자와 젊은 성인에서 대응하게 나타났다. 그러나 최대량(1일 120mg) 사용에 대한 노인 환자군에 대한 자료는 제한적이므로, 노인 환자에게 고용량을 투여할 경우에는 주의가 요구된다.

만 7세 미만 환자를 대상으로 이 약을 투여한 임상시험은 없다. 주요우울장애를 가진 만 7세에서 17세 소아환자 800명을 대상으로 무작위배정, 이중눈가림, 평행 디자인인 2개의 임상시험이 수행되었다. 2가지 임상시험은 10주간의 위약대조약 및 활성대조약(플루옥세틴) 투여기간 외 6개월간의 활성대조약투여 연장시험기간을 포함하였다. 둘록세틴(30–120mg)투여군과 활성대조약(플루옥세틴 20–40mg)투여군에서, 기저치와 소아우울증평가척도개정판에 나오는 종말점(end–point)과의 차이는 위약대조군에 비해 통계적 유의성을 나타내지 않았다. 이상반응으로 인한 중단은 플루옥세틴 투여군 보다 둘록세틴 투여군에서 더 높았는데, 대부분의 원인은 오심이였다. 10주간의 치료기간 동안 자살행동은 둘록세틴에서 0/333[0%], 플루옥세틴에서 2/225[0.9%], 위약투여군에서 1/220[0.5%]로 나타났다. 총 36주 기간 동안 처음에 둘록세틴을 투여 받은 환자 333명 중 6명이, 처음에 플루옥세틴을 투여 받은 환자 225명 중 3명이 자살행동을 경험하였다(환자 한명 당 1년 동안 자살행동에 노출되는 비율은 둘록세틴의 경우 0.039, 플루옥세틴의 경우 0.026임). 또한, 위약투여 후 둘록세틴 투여로 변경한 환자 중 한명은 둘록세틴을 투여 받은 기간 중에 자살행동을 경험하였다.

② 범 불안 장애

이 약은 4건의 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조 급성 시험 및 1건의 범 불안 장애 성인 환자에 대한 재발 예방 시험을 포함한 5개 시험중 5개에서 위약에 비해 통계적으로 유의한 우위를 나타내었다.

이 약은 Hamilton Anxiety Scale(HAM–A) 총점의 개선 및 Sheehan Disability Scale(SDS) global functional impairment 점수에 의해 평가된 바와 같이 위약에 비해 통계적으로 유의한 우위를 나타내었다. 반응율 및 관해율도 둘록세틴 투여군에서 위약군에 비해 더 높았다. 이 약은 HAM–A 총점의 개선과 관련하여 벤라팍신에 비해 동등한 유효성 결과를 나타내었다.

재발 예방 시험에서, 6개월간 공개 둘록세틴 급성 투여에 반응한 환자를 추가로 6개월간 둘록세틴 또는 위약군에 무작위 배정하였다. 둘록세틴 1일 1회 60mg 내지 120mg을 투여한 결과 재발에 이르는 시간에 의해 평가하였을 때, 재발의 예방에 대하여 위약에 비해 통계적으로 유의한 우위를 나타내었다(p<0.001). 6개월의 이중맹검 추적관찰 기간동안 재발율은 둘록세틴군에서 14%, 위약군에서 42%였다.

65세 이상의 노인 범불안장애 환자를 대상으로 이 약 1일 30~120mg 투여 시 효능을 임상시험을 통해 평가하였다. 연구 결과, 둘록세틴 투여군에서는 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 HAM–A 총점이 개선되었다. 노인 범불안장애 환자를 대상으로 이 약 30~120mg 투여 시 유효성 및 안전성은 젊은 성인을 대상으로 한 연구 결과와 유사하였다. 그러나, 최대용량(1일 120mg) 사용에 대한 노인 환자군에 대한 자료는 제한적이므로, 노인 환자에게 최대용량을 투여할 경우에는 주의가 요구된다.

③ 당뇨병성 말초 신경병증 통증:

적어도 6개월간 당뇨병성 신경병증 통증을 나타낸 성인을 대상으로(22 내지 88세) 실시한 2건의 무작위 배정, 12주, 이중맹검, 위약 대조, 고정 용량 시험에서 당뇨병성 신경병증 통증에 대한 치료제로서 이 약의 유효성이 확립되었다. 주요 우울 장애에 대한 진단 기준을 만족하는 환자들은 이 시험들에서 제외시켰다. 1차 평가 변수는 24시간 평균 통증의 매주 평균이었으며, 이는 환자가 작성하는 일지의11–point Likert scale에서 수집하였다.

두 시험 모두, 둘록세틴 60mg 1일 1회 투여와 60mg 1일 2회 투여는 위약에 비해 통증을 유의하게 감소시켰다. 일부 환자에서의 영향은 투여 첫주에 명백하였다. 두 활성 투여군간 평균 개선의 차이는 유의하지 않았다. 둘록세틴 투여군에서는 환자의 약 65%에서 30% 이상의 통증 감소를 보고한 반면, 위약군에서는 40%가 이를 보고하였다. 적어도 50% 이상 통증 감소를 나타낸 비율은 각각 50%와 26%였다. 임상 반응율(통증의 50% 이상 개선)은 환자가 투여 기간 동안 기면을 나타내는지 여부에 따라 분석되었다. 기면을 나타내지 않은 환자에서, 임상 반응은 둘록세틴 투여 환자의 47%, 위약 투여 환자의 27%에서 관찰되었다. 기면을 나타낸 환자에서의 임상 반응율은 둘록세틴 군에서 60%, 위약군에서 30%였다. 투여 60일 이내에 30%의 통증 감소를 나타내지 못한 환자들은 추가 투여 기간동안 이러한 수준에 도달할 가능성이 희박하였다.

장기간의 공개 비대조 시험에서, 8주간 둘록세틴 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 확인되었다.

④ 섬유근육통:

섬유근육통에 대한 the American College of Rheumatology 기준 (3개월 동안 지속된 광범위한 통증의 병력이 있고, 특정 압통점 부위 18군데 중 11군데 이상에서 통증이 관찰됨) 을 만족하는 성인 환자를 대상으로 한 두 건의 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조, 용량 고정 시험에서 섬유근육통 치료에 대한 둘록세틴의 유효성이 확립되었다. 시험 1의 시험 기간은 3개월이었으며, 여성 환자만을 등록시켰다. 시험 2의 시험 기간은 6개월이었으며, 남성 및 여성 환자를 등록시켰다. 참가자의 약 25%에서 주요 우울 장애 (major depressive disorder, MDD) 의 동반 이환이 관찰되었다. 시험 1과 시험 2에 환자 총 874명을 등록하였으며, 이들 중 541명 (62%) 이 시험을 완료했다. 기저 상태 시의 환자의 통증 지수는 0점(통증이 없음) – 10점 (최고의 통증) 범위의 11점 척도에서 6.5점이었다.

이들 두 가지 시험에서 둘록세틴 60 mg 1일 1회 투여 또는 120 mg/day 투여 (시험 1에서는 분할하여 투여했으며, 시험 2에서는 1일 1회 용량으로 투여함) 를 위약과 비교했다. 시험 2에서 6개월 시험 기간 중 초기 3개월 동안에는 둘록세틴 20 mg을 위약과 추가적으로 비교했다. 시험 1에서 환자 총 354명 (둘록세틴 투여군 234명, 위약 투여군 120명) 을 등록했으며, 시험 2에서 환자 총 520명 (둘록세틴 투여군 376명, 위약 투여군 144명) 을 등록했다 (남성 5%, 여성 95%). 둘록세틴 60 mg 또는 120 mg을 일일 용량으로 투여 시 평가 변수인 평균 통증 지수가 기저 상태보다 유의하게 개선되었고, 통증 지수가 기저 상태보다 최소 50% 감소한 환자의 비율이 증가했다. 통증 감소는 주요 우울 장애의 동반 여부와 관계없이 모든 환자에서 관찰되었다. 그러나 통증 감소의 정도는 주요 우울 장애의 동반 이환이 관찰되는 환자에서 더 컸다. 그림 3과 그림 4에 개선을 나타내는 통증 감소 정도에 도달한 환자의 비율을 제시했다. 이들 그림에 누적 비율을 제시했기 때문에, 예를 들어 기저 상태로부터의 변화가 50%인 환자는 50% 이하의 개선 수준에도 포함되어 있다. 시험을 완료하지 않은 환자는 0% 개선으로 표시했다. 일부 환자는 시험 초기 1주째에 통증 감소를 경험했으며, 시험 기간 동안 지속되었다. 또한 기능 평가 (섬유근육통의 영향 질문서, Fibromyalgia Impact Questionnaires) 및 전반적 환자 개선 지수 (patient global impression of change, PGI) 에서도 개선이 관찰되었다. 120 mg 투여 시 60 mg 투여 시에 비해 유익성이 관찰된 시험은 없었으며, 더 높은 용량을 투여하는 것은 이상 반응의 발생률이 더 높은 것 및 투여의 조기 중단과 연관되었다.

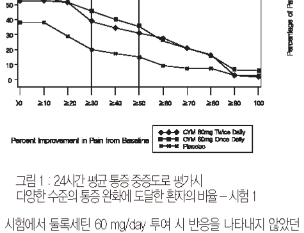

그림 1 : 24시간 평균 통증 중증도로 평가시
다양한 수준의 통증 완화에 도달한 환자의 비율 – 시험 1

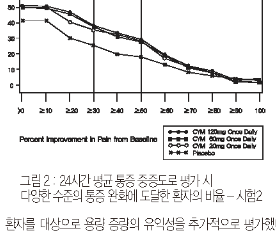

그림 2 : 24시간 평균 통증 중증도로 평가 시
다양한 수준의 통증 완화에 도달한 환자의 비율 – 시험2

별도의 시험에서 둘록세틴 60 mg/day 투여 시 반응을 나타내지 않았던 환자를 대상으로 용량 증량의 유익성을 추가적으로 평가했다. 환자를 대상으로 8주 동안 둘록세틴60 mg 1일 1회로 공개 투여를 시작했다. 이후 이 투여 기간을 완료한 환자를 무작위배정하여 둘록세틴 60 mg 1일 1회 또는 120 mg 1일 1회 투여로 이중 맹검 투여했다. 8주 투여 기간 종료 후 통증 지수가 기저 상태에 비해 최소 30% 감소한 것을 반응이 나타난 것으로 정의할 때 반응을 나타내지 않은 것으로 판단된 환자들을 대상으로, 둘록세틴 120 mg 으로 증량하여 맹검 투여한 경우 둘록세틴 60 mg 으로 지속하여 맹검 투여한 경우에 비해 60주 투여 종료 시 반응 기준을 만족할 가능성이 더 적었다.

2) 약동학적 특성

둘록세틴은 단일 이성질체로서 흡수된다. 이 약은 대부분 산화효소(CYP1A2와 다형성 CYP2D6)에 의해 광범위하게 대사된 후 포합된다.

이 약의 약동학적 특성은 피험자 사이에 큰 변동성(보통 50–60%)을 나타냈는데 이는 특히 성별, 나이, 흡연상태, CYP2D6 대사 활성 상태에 따라 영향을 받는다.

이 약은 경구투여로 잘 흡수되며 경구복용 후 6시간에 Cmax에 이르렀다. 이 약 경구 투여시 절대 생체이용률은 32%에서 80%(평균 50%)이었다. 음식 섭취 시에는 최고혈중농도(Cmax)에 도달하는 시간이 6시간에서 10시간으로 지연되며 이 약의 흡수 정도가 감소한다(대략 11%). 이러한 차이는 임상적인 의의를 가지지 않는다. 둘록세틴은 대략 96%가 사람의 혈장단백질과 결합한다. 이 약은 알부민과 알파–1–산 당단백(alpha–1 acid glycoprotein) 모두와 결합하며, 단백결합은 신장애나 간장애에 의해 영향을 받지 않는다.

이 약은 광범위하게 대사되며, 그 대사체는 일차적으로 소변으로 배출된다. Cytochrome P450–2D6과 1A2는 두 개의 주요 대사체인 glucuronide 포합체인 4–hydroxy 둘록세틴과 sulphate 포합체인 5–hydroxy, 6–methoxy 둘록세틴의 형성을 촉진시킨다. in vitro 연구에서 근거하면, 이 약의 대사산물은 약리학적으로 비활성이다. CYP2D6에 관련해서 poor metaboliser인 환자에서는 이 약의 약동학은 연구되지 않았다. 제한적인 연구결과에 따르면 이러한 환자들에서 이 약의 혈장농도는 상승하는 것으로 나타났다.

이 약의 제거 반감기는 8~17시간(평균 12시간)이다. 정맥투여 후 이 약의 혈장청소율은 22 L/hr ~ 46 L/hr(평균 36 L/hr)였다. 경구 복용 뒤 이 약의 겉보기 혈장농도율은 33 L/Hr~261 L/hr(평균 101 L/hr)인 것으로 나타났다.

① 특정 환자군:

– 성별: 남성과 여성 사이에서 약동학적 차이가 확인됐다(겉보기 혈장 청소율은 여성에서 대략 50% 낮았다). 청소율의 범위가 겹치므로 성별의 차이에 기반을 둔 약동학적인 차이에 따라 여성 환자들에게 더 적은 양을 투여하는 것이 권장될 수는 없다.

– 연령: 젊은 여성과 노인 여성(65세 이상)에게서 약동학적 차이가 확인됐다(AUC는 노인환자에게서 25% 정도 증가하며, 반감기는 25% 정도 길게 나타났다). 그러나 이러한 변화가 용량 조절이 필요하다는 것을 정당화할 만큼 충분한 것은 아니다. 일반적인 권고사항에 따라 노인환자를 치료할 때는 주의가 요구된다.

– 신기능장애: 투석을 받는 말기 신질환(end stage renal disease, ESRD) 환자에서 이 약의 Cmax와 AUC 수치는 건강한 피험자의 수치에 비해 2배 높다. 이 약에 대한 약동학적 데이터는 경증 혹은 중등증의 신장애 환자에게만 적용된다.

– 간기능장애: 중등도 간질환(Child Pugh Class B)은 건강한 피험자에 비해 둘록세틴의 약동학적 특성에 영향을 주는 것으로 나타났다. 건강한 피험자에 비해 이 약의 겉보기 혈장 청소율은 79% 낮았고, 겉보기 말단 반감기(apparent terminal half life)는 2.3배 길었다. 또한 AUC는 중등도 간질환 환자에서 3.7배 높았다. 경증 또는 중증의 간 기능 장애를 가진 환자에 대한 이 약과 그 대사체의 약동학은 연구되지 않았다.

– 수유부: 분만 후 12주 이상이 지난 6명의 수유부에 대한 둘록세틴의 분포를 연구하였다. 이 약은 유즙에서 검출되었고, 유즙에서의 정상–상태 농도는 혈장에서의 농도의 약 4분의 1이었다. 유즙 내 이 약의 양은 40mg 1일 2회 용법에서 약 7μg/day였다. 수유는 둘록세틴의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

– 소아: 주요우울장애를 가진 만 7세에서 17세 환자를 대상으로 1일 1회 20mg에서 120mg을 투여한 후 둘록세틴의 약동학적 특성을 3개의 임상시험 데이터에 근거한 집단약동학분석법을 사용하여 알아보았다. 소아환자에서의 모델예측된 둘록세틴의 항정상태 혈중 농도는 대부분 성인 환자에서 관찰된 범위 안에 포함되었다.

3) 비임상 안전성 데이터

① 발암성: 이 약은 표준 시험계에서 유전독성을 나타내지 않았고, 랫트 에서 발암성을 보이지 않았다. 랫트의 발암성 시험에서, 다른 조직병리학적 변화를 보이지 않는 간에서 다핵세포가 발견됐다. 이와 관련된 기전과 치료적 연관성은 알려져 있지 않다. 암컷 마우스에 2년 동안 이 약을 고용량(144 mg/kg/day)으로만 투여한 결과, 간세포성 샘종과 암종의 발생률이 증가되었다. 그러나 이 결과는 간의 미세소체 효소 유도효과에 따른 이차적인 것으로 보여진다. 이러한 마우스 실험 데이터와 인체와의 관련성이 알려져 있지 않다.

② 생식독성: 교미 전과 교미 기간 동안, 그리고 임신초기에 이 약을 투여 받은(45 mg/kg/day) 암컷 랫트에서 사료 소비량과 체중이 감소하였고, 최대 임상 노출(AUC) 정도로 예상되는 노출 수준에서 발정 주기가 교란되었고 생존 출생자수와 새끼의 생존율이 감소됐으며 새끼의성장지연이 나타났다.

토끼의 배태자독성시험에서는 최대 임상 노출(AUC)보다 낮은 단계의 전신적 노출시 심혈관과 골격 기형의 발현빈도가 높아졌다. 이 약의 다른 염(salt) 형태로 더 고용량으로 투여하는 다른 시험에서는 어떤 기형도 보이지 않았다. 랫트에서 출생전·후독성시험을 실시한 결과, 이 약은 최대 임상 노출(AUC) 이하에 노출됐을 때, 새끼에서 유해한 행동효과를 유발했다.

③ 발육기(juvenile) 랫드에 45mg/kg/day를 투여한 결과, 신경활동에 일시적인 영향을 끼치는 것으로 나타났다. 뿐만 아니라 체중, 사료섭취가 유의하게 감소하였으며, 간효소 유도, 간세포의 공포형성이 발생하였다. 발육기 랫드에서의 둘록세틴 일반적인 독성 프로파일은 성숙한(adult) 랫드에서와 비슷하였다. 이상반응이 나타나지 않는 용량은 20mg/kg/day로 결정되었다.

저장방법 기밀용기, 15~30℃보관

포장단위 • 30mg : 28캡슐/피티피 • 60mg : 28캡슐/피티피

제조자 고려제약㈜ 경기도 이천시 신둔면 원적로 69–10

- 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644 6223, 14 3330)
- 반드시 첨부문서를 읽은 후 사용(복용)하시고 첨부문서는 약과 함께 보관하시기 바랍니다.
- 반드시 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
- 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 반드시 의사·약사와 상담 후 사용하십시오.
- 본 제품의 품질관련 문의사항은 080 581 5800으로, 기타 제품관련 문의사항은 (02)714 0091로 연락하시기 바랍니다.

- 만약 구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자에게만 교환하여 드립니다.
- 본사는 제조물 책임법 시행에 따라 고객상담 전용창구(전화 080 719 2000)를 운영하고 있습니다.

- 최신의 정보 확인방법 : 이 첨부문서 작성년월일 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.kuhnilbiopharm .com)에서 확인할 수 있습니다.
- 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.

작성년월일 : 2022.05.02

제조의뢰자
건일바이오팜㈜
충남 천안시 서북구 직산읍 거리막길 33 제일동