| | |
|---|---|
| 규격 | 151x445 |
| 종이 | 70모조 |
| 접지 | 151x46 |
| 삼진기획 | |

전문의약품

정신신경용제

# 유로작캡슐 10mg, 20mg

(플루옥세틴염산염)

HT-211101

## Urozac Cap. 10mg, 20mg

**【원료약품 및 분량】** 1캡슐 중

10mg : 유효성분 : 플루옥세틴염산염(USP) ············ 11.2mg
(플루옥세틴 염기(으)로서 10.0mg)
첨가제(타르색소) : 청색1호
기타첨가제 : 스테아르산마그네슘, 시트르산수화물, 옥수수전분, 전분글리콜산나트륨, 캡슐, D 만니톨

20mg : 유효성분 : 플루옥세틴염산염(USP) ············ 22.4mg
(플루옥세틴 염기로서 20mg)
첨가제(타르색소) : 청색1호
기타첨가제 : 스테아르산마그네슘, 시트르산수화물, 옥수수전분, 전분글리콜산나트륨, 캡슐(기제), D 만니톨

**【성 상】** 10mg : 흰색 내지 회백색의 분말을 충전한 상, 하부 녹색의 경질캡슐제
20mg : 흰색 내지 회백색의 분말이 충진된 상부 녹색, 하부 미황색의 경질캡슐제

**【효능 · 효과】**

1. 우울증
이 약의 효과는 DSM Ⅲ 범주의 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 다음 8가지 증상 중 4가지 이상을 포함해야 한다. : 식욕의 변화, 수면의 변화, 정신운동의 격정 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
입원한 우울증 환자에 대한 이 약의 항우울 작용은 지금까지 적절히 연구되지 않았으며 5~6주 이상 장기 투여에 대한 유효성은 대조 시험을 통해 체계적으로 평가되지 않았으므로 장기 투여할 경우에는 개개 환자에 대한 유용성을 정기적으로 재평가한다.
2. 신경성 식욕과항진증
이 약은 위약 투여군과 비교했을 때 탐식과 사하행동에서 유의성 있는 감소를 나타냈다. 이 약의 16주 이상 장기투여에 대한 유효성은 대조시험을 통해 체계적으로 평가되지 않았으므로 장기 투여할 경우에는 개개 환자에 대한 유용성을 정기적으로 재평가한다.
3. 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 상당히 방해받게 되다. 이 약의 13주 이상 장기투여에 대한 유효성은 대조시험을 통해 체계적으로 평가되지 않았으므로 장기 투여할 경우에는 개개 환자에 대한 유용성을 정기적으로 재평가한다.
4. 월경 전 불쾌장애
월경 전 불쾌감 증상은 우울, 불안, 정서적 불안정과 같은 증상이 뚜렷하고, 증상들이 주기적(월경주기에서 황체기의 마지막주)으로 나타나고 월경이 시작되면 며칠이내에 없어진다. 이러한 증상들은 사회적 역할 및 직업수행 능력에 지장을 주며 육체적 증상인 유방통증, 두통, 관절통 또는 근육통, 복부팽만감, 체중증가 등을 수반한다. 일반적인 월경 전 긴장 및 항우울제 치료로 인한 주기적인 정신적 장애는 월경 전 불쾌감 증상에서 제외한다. 이 약을 6개월 이상 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

1. 우울증
   1) 초기치료 : 초회량으로 플루옥세틴염산염으로서 1일 1회 20mg을 오전에 경구투여한다. 대조임상시험에서 1일 20~80mg의 용량이 투여되었다. 만일 개선이 관찰되지 않을 경우에는 수주일 후에 용량의 증가를 고려할 수 있다. 1일 20mg을 초과하는 용량은 1일 2회(아침, 정오)투여해야 하며 1일 80mg의 최대 용량을 초과해서는 안 된다. 충분한 항우울 효과의 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 정신약물학자들 사이에서는 우울증의 급성징후들은 수개월 또는 그 이상의 약물치료를 필요로 한다는 것이 인정된다. 증상의 경감에 필요한 항우울약의 양이 안정을 유지 또는 지속하는데 필요한 양과 동일한지는 알려지지 않았다.
2. 신경성 식욕과항진증
이 약으로서 1일 60mg을 투여한다. 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는다.
치료시작 전에 전해질 농도를 측정한다.
3. 강박반응성 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 증감한다.

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 5주가 경과해야 한다.

리네졸리드 또는 메칠렌블루와 같은 다른 MAO저해제
리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 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 메칠렌블루 제제를 긴급히 투여할 필요가 있을 수 있으며, 리네졸리드나 정맥주사용 메칠렌블루 제제에 대한 대체약물이 없고 특정환자에서 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제 치료의 유익성이 세로토닌 증후군 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 동 제제를 즉시 중단하고 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 투여할 수 있다. 환자는 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 투여한 지 5주 또는 마지막 투여 후 24시간 중 먼저 오는 시점에서 세로토닌 증후군 증상을 모니터링해야 한다. 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제 마지막 투여로부터 24시간 후 동 제제 치료를 다시 시작할 수 있다.
비정맥투여(경구정제 또는 국소주사)로 메칠렌블루 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.

**【사용상의 주의사항】**

1. 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 성향)의 위험도를 증가시킨다는 보고가 있다. 소아, 청소년 또는 젊은 성인에게 이 약이나 다른 항우울제 투여를 고려중인 의사는 임상적인 필요성이 위험성보다 높은지 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 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.**

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
   1) 이 약 또는 이 약의 첨가물에 대한 과민증의 병력이 있는 환자
   2) 중증의 신장애 환자(사구체 여과율 < 10mL/분)
   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 금기이다. 정신질환 치료를 위해 MAO저해제 투여 중단 후 14일 이내에 이 약을 투여하는 것 또한 금기이다. (용법 · 용량 항 및 5. 일반적주의 항 참조) 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제와 같은 MAO저해제를 투여받는 환자에게 이 약 투여를 시작하는 것 또한 세로토닌 증후군 위험성 증가 때문에 금기이다.(용법 · 용량 항 및 5. 일반적주의 항 참조)
3. 다음 환자에는 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 발작이상/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 초기단기에 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 환자들을 치료할 때와 같은 주의사항이 다른 정신 질환 환자들을 치료할 때 관찰되어야 한다. 치료 시작 전에 자살에 대한 생각을 상당 수준 갖고 있고 자살과 연관된 사례가 있었던 환자는 자살 충동 혹은 자살 시도의 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 환자에게서 위약에 비해 항우울제 사용으로 자살 행동의 위험이 증가한 것으로 나타났다. 특히 초기 치료시점 및 용량 변경 후에, 약물 요법을 실시하면서 환자 및 특히 고 위험의 환자들에 대한 면밀한 감독이 수행되어야 한다. 환자(그리고 보호자)에게 임상적 악화, 자살 행동 또는 충동 및 행동의 비정상적 변화에 대한 관찰의 필요성을 알리고, 이러한 증상이 나타난 경우 즉시 의사의 진찰을 받도록 해야 한다.
   3) 조증 : 항우울제는 조증 또는 경조증의 이력이 있는 환자들에게 주의해서 사용되어야 한다. 다른 항우울제와 마찬가지로 조증 기간에 들어간 환자에게는 이 약의 투여를 중단해야 한다.
   4) 심혈관에 대한 영향 : 시판 후 조사 결과 QT 간격 연장과 torsade de pointes을 포함하는 심실부정맥이 보고되었다(이상반응, 상호작용, 과량투여 시의 처치 항 참조). 플루옥세틴은 선천성 QT 연장 증후군, QT 간격 연장의 가족력 또는 부정맥에 취약한 임상적 질환(예 : 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 서맥 및 급성 심근 경색 또는 비대상심부전(uncompensated heart failure))이 있는 환자, 이 약의 노출이 증가하는 환자(예 : 간장애 환자)에게 주의하여 사용해야 한다. 안정형 심질환이 있는 환자는 이 약의 투여 시작 전에 심전도 검사가 고려되어야 한다. 이 약의 투여 중 심부정맥의 징후가 보이면 투여를 중단하고 심전도를 측정해야 한다.
   5) 간장애/신장애 환자 : 이 약은 간에서 광범위하게 대사되고 신장으로 배출된다. 유의한 간기능 장애 환자들에게는 저용량(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) 당뇨가 있는 환자 : 당뇨환자에서 SSRI의 투여로 혈당조절이 변할 수 있다. 이 약 투여 중 저혈당증이 나타났으며 중단 후에는 고혈당이 나타났다. 혈당조절을 위해 인슐린 그리고/또는 경구혈당하제의 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
   1) 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** | | | | | |
| | | | | | 항 이뇨호르몬분비 이상 |
| **대사 및 영양 이상** | | | | | |
| | 식욕감소[1] | | 저나트륨혈증 | | |
| **정신이상** | | | | | |
| 불면증[2] | 불안, 신경과민, 안절부절증, 긴장, 성욕 감소[4], 수면 장애, 비정상적인 꿈[3] | 이인증, 고양된 기분, 행복한 기분, 사고 이상, 성욕 이상[5], 이갈이 | 경조증, 조증, 환각, 초조, 공황발작 | | 자살 충동 및 행동[14] 혼동 |
| **신경계 이상** | | | | | |
| 두통 | 주의력 장애, 어지러움, 미각 이상, 기면, 졸림[6], 떨림 | 정신운동성 과민반응, 운동이상, 운동실조, 균형장애, 간대성근경련 | 경련, 정좌불능, Buccoglosal 증후군 | | 세로토닌 증후군, 기억장애 |
| **눈의 이상** | | | | | |
| | 흐린 시력 | 동공확대 | | | |
| **심장이상** | | | | | |
| | 두근거림 | | Torsade de pointes를 포함하는 심실부정맥 QT연장 | | |
| **혈관계 이상** | | | | | |
| | 홍조[7] | 저혈압 | 혈관염, 혈관확장 | | |
| **호흡기, 흉부, 종격이상** | | | | | |
| | 하품 | 호흡곤란 | 인두염 | | 폐와 관련된 사건 (변화하는 조직병리에서 염증진행/또는 섬유화), 코피 |
| **위장관 이상** | | | | | |
| 설사, 구역 | 구토, 소화불량, 입안건조 | 연하곤란 | 식도 통증 | | 위장관 출혈[15] |
| **간담도계 이상** | | | | | |
| | | | | | 매우 드물게 특이적 간염 |
| **피부 및 피하 조직 이상** | | | | | |
| | 발진[8], 두드러기, 가려움증, 다한증 | 탈모, 타박상 증가 경향, 식은땀 | 혈관부종, 반상출혈, 광과민반응, 자반 | | 다형홍반[13] |
| **근골격계, 결합조직 및 뼈 이상** | | | | | |
| | 관절통 | 근연축 | | | 근육통 |
| **신장 및 비뇨기계 이상** | | | | | |
| | 빈뇨[9] | 배뇨통 | 뇨저류 | | 배뇨장애 |
| **생식기계 및 유방 이상** | | | | | |
| | 부인과적 출혈[11], 발기부전, 사정장애[10] | 성기능 장애[16] | 젖흐름증 고프로락틴혈증 | | 지속발기증 |
| **전신 이상 및 투여부위 증상** | | | | | |
| 피로[12] | 초조한 기분, 오한 | 권태감, 비정상적 기분, 추운 느낌, 더운 느낌 | | | 점막 출혈 |
| **검사** | | | | | |
| | 체중감소 | | | | 비정상적인 간기능 수치 |

1 식욕부진 포함
2 이른 아침에 깨거나 초기 및 중도 불면증 포함
3 악몽 포함
4 성욕 상실 포함
5 성 불감증 포함
6 과다수면, 진정 포함
7 일과성 열감 포함
8 홍반, 박탈성 발진, 땀띠, 발진, 홍반 발진, 모낭성 발진, 전신 발진, 반점 발진, 반점 구진성 발진, 홍역모양 발진, 구진 발진, 가려운 발진, 수포성 발진, 배꼽 홍반 발진 포함
9 빈뇨 포함
10 사정 실패, 사정 장애, 조루증, 사정 지연, 역행성 사정 포함
11 자궁경부 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(SJS) 또는 독성 표피 괴사(Lyell 증후군)로 진행될 수 있음
14 이 증상은 기저질환이 원인일 수 있음
15 가장 빈번하게 발생하는 잇몸출혈, 토혈, 혈변, 직장출혈, 출혈성 설사, 흑색변 및 위궤양성 출혈 포함
16 시판후 경험에서 이 약 투여 중단 시 성기능 장애 증상이 지속된 례가 매우 드물게 보고됨

   2) 자살성향 : 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에서의 자살 성향의 증가 : 자살관념 및 자살 행동의 증례는 플루옥세틴 투여 중 또는 투여 중단 초기에 보고되었다.(1. 경고 항 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, 자가 회복(Self 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, 아나필락시스양 반응 및 점진적인 전신반응, 때때로 중증의(피부, 신장, 간 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 환자에게서 체중이 감소할 수 있으나 일반적으로 베이스라인 체중에 비례한다.
   7) 소아 및 청소년 : 소아 임상시험에서 위약군에 비하여 항우울제를 투여한 소아 및 청소년에서 자살과 관련된 행동(자살시도 및 자살충동)과 적대감이 더 흔하게 관찰되었다. 소아 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 후에, 임상시험에서 플루옥세틴을 투여한 소아환자들이 위약군에 비해 신장은 1.1cm(1.0cm vs 2.1cm, p=0.004), 체중은 1.1kg(1.2kg vs 2.3kg, p=0.008)더 낮은 수치를 나타냈으며, 임상적 사용에서 성장지연을 나타내는 증례들도 보고되었다. 플루옥세틴의 투여는 알칼리인산분해효소 수치의 감소와 관련이 있었다.
   19주 임상시험에서 관찰된 신장과 체중의 감소가 정상적인 성인 신장에 도달하는데 영향을 미치는지 여부는 확립되지 않았다. 또한, 소아에 대한 임상적 사용으로부터 잠재적인 성적 성숙 지연 또는 성기능 장애를 나타내는 이상반응들이 보고되었고, 사춘기 지연의 가능성을 배제할 수 없으므로 이 약을 투여하는 동안 및 투여한 후 성장 및 사춘기발달(신장, 체중, TANNER 단계)을 관찰해야 한다. 어떠한 발달 지연이라도 관찰되면 소아과 전문의의 진료를 고려해야 한다. 19주 이상의 장기투여에 대한 플루옥세틴의 안전성은 체계적으로 평가되지 않았다.
   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 항이뇨호르몬분비이상 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) 시판 후 조사
   이 약의 승인 이후 다음 이상반응들이 확인되었다. 이러한 반응들은 불특정한 크기의 환자군에서 자발적으로 보고되었기에 빈도를 신뢰할 만 하다거나 약물노출과의 인과관계를 판단하기에는 어려움이 있다. 시판 후 투여된 이 약과 시간적으로 관련된 이상반응으로 약물과 인과적 관련성이 없을 수 있는 자발적으로 보고된 이상반응은 다음과 같다:
   재생불량성 빈혈, 심방세동', 백내장, 뇌혈관사고', 담즙정체성 황달, 운동이상증(예로서 이 약을 5주간 투여받은 77세의 여성환자에서 불수의성 혀의 돌출로 인한 볼과 혀의 저작성 증후군으로 이 약의 투여를 중단한 후 몇 달 이내에 완전히 소실되었음), 호산구성폐렴, 상피괴사, 다형홍반, 결절성 홍반, 박탈성 피부염, 여성형 유방, 심정지', 간부전/괴사, 고프로락틴혈증, 저혈당증, 면역관련 용혈성 빈혈, 신부전, 이러한 반응과 관련된 약물을 포함하여 위험 인자가 있는 환자에서 발현되는 운동장애 및 기존의 운동장애의 악화, 시신경염, 췌장염', 범혈구감소증, 폐색전증, 폐고혈압', QT연장, 스티븐스 존스 증후군, 혈소판감소증', 혈소판감소성 자반, 심실빈맥(torsades de pointes형 부정맥 포함), 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 충분히 반영되지 않는데, 이는 최종용량의 결정 및 치료 종료에도 영향을 미친다. (용법, 용량 항 참조)
   2) 인식 및 운동수행의 방해 : 다른 정신신경계 약물과 마찬가지로 이 약은 판단, 사고 또는 운동기능에 손상을 줄 수 있기 때문에 환자가 수행에 영향을 받지 않는다는 합리적인 확신이 들 때까지 자동차운전 등 위험한 기계 조작 시 주의해야 한다.
   3) 병용약물 또는 알코올의 복용 : 환자들은 알코올 또는 생약을 포함한 일반약이나 전문약을 복용하고 있거나 또는 복용계획이 있다면 담당의사의 조언을 구해야 한다. 또한 푸로작을 복용하는 중에 어떠한 약물이라도 중단할 계획이 있을 경우에도 의사의 조언을 구해야 한다.
   4) 신체적 및 정신적 의존성 : 동물 및 인체에 대해 남용 가능성, 내성, 신체적 의존성 등이 체계적으로 연구되지 않았다. 임상시험에서 금단증후군 또는 약물추구행동이 드러나지 않았지만 이러한 관찰이 체계적인 것이 아니고 또한 이러한 제한된 경험에 근거하여 중추신경계작용 활성약물이 일단 시판되었을 때 오용, 유용 또는 남용이 어느 정도가 될지를 예측하는 것은 불가능하다. 따라서 환자가 과거에 약물남용의 경험이 있는지를 확인해야 하고 약물의 남용 및 오용하는 징후(내성발현, 용량증가, 약물추구행동)가 있는지를 세심하게 관찰, 추적한다.
   5) 월경 전 불쾌장애에 대한 치료효과는 우울증의 치료와는 달리 매우 신속하게 나타나서 치료 첫 주기에 일반적으로 증상이 개선된다. 임상시험결과, 치료를 중단한 후 보통 1 2주기 내에 신속하게 증상이 다시 나타나는 경향이 있는 것으로 알려졌다. 월경 전 불쾌장애에 대한 치료를 시작하기 전에, 이 약의 복용에 대한 유익성과 위험성을 환자에게 충분하게 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 경험할 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 장기간 지속되어 왔다. 항우울제(SSRI 및 기타)의 위약 대조, 단기간 임상시험의 통합 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) 주요우울증, 강박장애 또는 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 청소년을 대상으로 한 위약 대조 임상시험의 통합 분석은 4,400명 이상 환자에서의 9개 항우울제에 관한 총 24건의 단기간 임상시험을 포함하였다. 주요우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조 임상시험 통합분석은 77,000명 이상 환자에서의 11개 항우울제에 관한 총 295건의 단기간(중앙값 : 2개월의 지속 기간) 임상시험을 포함하였다. 약물 간에 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었으나, 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 성인에서의 자살성향 증가 경향이 있었다. 다른 적응증들 간에 자살성향의 절대적 위험도에 있어서 차이가 있었으며, 주요우울증에서 가장 발생수가 높았다. 그러나 위험도의 차이(항우울제 vs 위약)는 연령층 내에서, 그리고 적응증 간에 상대적으로 안정하였다. 이러한 위험도의 차이(치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생 수에 있어서 항우울제 위약간의 차이)를 아래 표 1에 나타내었다.

표 1.

| 연령대 | 치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제 위약간의 차이 |
|---|---|
| | 항우울제 관련 증가 |
| <18 | 14예 많음 |
| 18 24 | 5예 많음 |
| | 항우울제 관련 감소 |
| 25 64 | 1예 적음 |
| ≥65 | 6예 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 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 비정상적인 행동의 변화들 등을 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.
   11) 항우울제를 사용하는 모든 연령대의 환자에서 불안, 초조, 공황장애, 불면, 흥분, 적대감, 공격성, 충동성, 정좌불능증, 경조증, 조증이 나타날 수 있는데, 이러한 증상과 연관성은 확실하지 않으나 자살 성향 발현의 전구 증상일 수 있으므로 주의한다. 그리고 가족 및 보호자에게 이러한 증상이나 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 갑작스러운 증상, 원래의 환자에게 나타난 것이 아닌 증상)이 나타나면 이 약의 투여 중단을 고려하여야 한다.
   13) 대조 임상시험에서 증명되지는 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 가족력을 포함한 자세한 정신과적 병력에 대해 확인하여 양극성 장애의 가능성이 있는지 선별하여야 한다.
   14) SSRI 치료 중단에서 관찰된 금단 증상 : 치료가 중단되었을 때 금단 증상은 갑작스럽게 중단된 경우 특히 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 감소율을 포함하여 여러 요인에 의해 달라질 수 있다. 어지러움, 감각장애(이상감각 포함), 수면장애(불면증과 강렬한 꿈을 포함), 무력, 초조 혹은 불안, 구역 및/혹은 구토, 떨림과 두통이 가장 흔하게 보고되는 반응이다. 일반적으로 이러한 증상은 중증도 면에서 경도 내지 중등도이나 일부 환자에게서 중증 일 수 있다. 이러한 증상은 일반적으로 치료 중단 후 처음 며칠 안으로 나타난다. 일부 환자에게서 이러한 증상이 지속될 수 있지만(2 3달 이상), 일반적으로 증상은 자연이 치유되고 대개 2주안에 사라진다. 그러므로 환자의 필요에 따라 치료 중단 시 최소 1 2주의 기간에 걸쳐 이 약을 점차적으로 줄이는 것이 권고된다. 이 약의 투여를 중단할 때에는 환자들에게 이러한 증상들이 나타나는지 모니터링 해야 하며 처방의사와 상담 없이 환자나 보호자가 일방적으로 이 약의 투여를 중단해서는 안 된다. 감량이나 치료중단으로 인하여 견디기 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 종결 시까지 서서히 감소시킴으로 이 약의 중단에 따른 증상의 위험을 최소화할 수 있다.
   15) 출혈 : SSRI제제에서 반상출혈과 자반과 같은 피부의 비정상출혈이 보고된 바 있다. 반상출혈은 이 약을 치료하는 동안 흔하지 않게 보고되었다. 다른 출혈사건(질 출혈, 위장관 출혈과 기타 피부 또는 점막 출혈)은 드물게 보고되었다. 출혈장애의 병력이 있는 환자 뿐 아니라 SSRI제제와 항응고제, 혈소판기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물(클로자핀과 같은 비정형 항정신병약, 페노치아진, 대부분의 삼환계 항우울제(TCAs), 아스피린, NSAIDS) 또는 출혈의 위험을 증가시킬수 있는 다른 약물을 함께 복용하는 환자들은 주의가 요구된다.
   16) 정좌불능/정신운동성 안절부절증 : 플루옥세틴 사용은 주관적으로 불쾌하거나 고통스러운 안절부절증으로 특징되는 정좌불능의 발현과 관련되어 있으며, 종종 앉아있거나 서있는 것 때 불안정함이 동반되어 움직일 필요가 있다. 이 증상은 주로 투여 후 몇 주 이내에 발생하기 쉽다. 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 작동성 약물들(트립탄계열약물, 삼환계 항우울제, 펜타닐, 리튬, 트라마돌, 트립토판, 부스피론, 세인트존스워트(St. John's Wort) 포함) 및 세로토닌대사를 저해하는 약물들(특히 둘 다 정신질환 치료를 위한 MAO저해제 및 리네졸리드 및 정맥주사용 메칠렌블루 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)를 포함할 수 있다. 환자들은 세로토닌증후군의 응급상황에 대하여 모니터링받아야 한다. 정신질환 치료를 위해 동 제제와 MAO저해제를 병용투여하는 것은 금기이다. 또한 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제와 같은 MAO저해제를 투여받는 환자들에게 동 제제 투여를 시작해서는 안된다. 투여경로정보가 제공된 메칠렌블루 제제의 모든 시판후 보고는 용량범위가 1mg/kg~8mg/kg인 정맥투여를 포함한다. 보고 중에 메칠렌블루 제제를 다른 투여경로(정제 또는 국소 주사와 같은) 또는 저용량으로 투여된 경우는 포함되지 있지 않다. 동 제제를 투여받는 환자가 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제와 같은 MAO저해제 치료 시작이 필요한 상황일 수 있다. 동 제제는 MAO저해제 투여 시작 전에 중단해야 한다. (용법 · 용량 항 및 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조) 예를 들어 트립탄 계열 약물들, 삼환계 항우울제, 펜타닐, 리튬, 트라마돌, 부스피론, 트립토판 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.
6. 상호작용
상호작용 연구는 오직 성인을 대상으로 실시되었다. 다른 약물과 마찬가지로 여러 가지 기전(약물동력학적 및 약물역학적인 억제와 증강)에 의해 상호작용의 가능성이 있다.
   1) MAO저해제 : 용법 · 용량 항, 사용상의 주의사항 중 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 5 .일반적주의 항을 참조한다.
   2) 세로토닌 제제 : 용법 · 용량 항, 사용상의 주의사항 중 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 5 .일반적주의 항을 참조한다.
   3) 기타 항우울약 : 다른 항우울약과 병용 투여했을 때 다른 항우울약의 안정된 혈장농도의 두 배 이상의 증가가 나타났다.
   4) 디아제팜소실율 : 일부 환자에서 병용 투여한 디아제팜의 반감기가 연장될 수 있다.
   5) 혈장단백결합율이 높은 약물과 병용투여시의 잠재적 효과 : 이 약은 혈장단백에 강하게 결합하기 때문에 단백결합율이 높은 다른 약물(쿠마딘, 디기톡신 등)을 투여 받고 있는 환자에 대한 투여는 혈장농도의 변화를 가져와 이상반응을 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 받으면서 전기경련요법을 받은 환자에서 지속적인 발작이 드물게 보고되었으므로 주의가 요망된다.
   8) 시토크롬 P450 2D6 동종효소에 의하여 대사하는 약물 : 이 약은 시토크롬 P450 2D6 동종효소를 저해할 가능성이 있으므로, 시토크롬 P450 2D6 계에 의하여 현저하게 대사되는 약물 및 상대적으로 좁은 치료 역을 가진 약물과 병용 치료하는 경우에, 만일 환자가 이 약을 병용 투여하거나 5주 전부터 투여를 시작하였다면, 치료용량의 저용량부터 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) 지혈 저해 약물(예 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 NSAID나 아스피린의 병용투여 시 출혈위험의 가능성이 나타났다. SNRI 나 SSRI가 와파린과 병용투여 되었을 때 출혈의 증가를 포함한 변형된 항 응고효과가 보고되었다. 와파린을 투여 받고 있는 환자는 이 약의 투여를 시작하거나 중단할 때 주의 깊게 모니터링 해야 한다.
   10) 알코올 : 정형시험에서 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. 플루옥세틴과 이러한 약물간의 부가적 영향은 배제될 수 없으므로, QT 간격을 연장시킬 수 있는 Class IA 및 Ⅲ 항부정맥제, 항정신병약(페노티아진 유도체, 피모지드, 할로페리돌), 삼환계 항우울제, 항균제(스파플록사신, 목시플록사신, 에리트로마이신 IV, 펜타미딘), 할로판트린과 같은 항말라리아제, 항히스타민제(아스테미졸, 미졸라스틴)와 이 약을 병용투여 시 주의하여 사용해야 한다.
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 적절하게 조절된 임상시험은 없었다. 임신 초기 3개월에 이 약의 노출 위험을 평가한 많은 역학적 연구결과는 일관되지 않았고 선천적 기형위험 증가에 대한 결정적 증거를 제공하지 않았다. 그러나 한 메타 분석 결과 임신 초기 3개월에 이 약에 노출된 여성의 영아에게서 노출되지 않은 여성의 영아에 비해 심혈관계 결손의 잠재적 위험이 있음이 시사되었다. 작용 기전은 알려지지 않았다. 역학 연구 데이터로부터 영아의 심혈관계 결손 위험은 총 인구 중에서는 임신 100건당 1건 인데 비해 플루옥세틴 치료하에서는 임신 100건당 2건 비율로 발생하였다. 역학조사에서 임신 중 특히 임신후기에 SSRI의 투여는 신생아 폐동맥고혈압존속증(PPHN)의 위험을 증가시킬수 있음을 보여주었다. 관찰된 위험은 임부 1,000명 당 약 5건이었다. 일반적으로 PPHN는 임부 1,000명 당 1~2건의 비율로 발생한다.
   특히 임신 후기 혹은 진통 시작 바로 전에 이 약의 사용은 신생아에게 다음의 사례가 보고되고 있으므로 주의를 기울여야 한다. : 과민성, 떨림, 근육긴장저하, 지속적인 울음, 젖을 빨거나 잠을 자는데 어려움. 이러한 증상은 세로토닌 작용이거나 금단 증상을 나타내는 것일 수 있다. 발생 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. 유해사례는 모유 수유아에서 보고되고 있다. 이 약의 치료가 필요하다고 여겨지는 경우 수유의 중단이 고려되어야 한다. 그러나 수유가 지속될 경우 이 약의 최소 유효량이 처방되어야 한다.
   3) 동물 시험에서 이 약이 정자의 질에 영향을 미칠 수 있는 것으로 나타났다. 일부 SSRI와 연관된 사례보고에서 사람의 정자 질에 미치는 작용은 가역적임이 나타났다. 사람의 가임력에 미치는 영향은 아직까지 관찰되지 않았다.
8. 소아 및 청소년에 대한 투여
소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직하다(경고 및 이상반응 항 참조).
9. 고령자에 대한 투여
고령자의 사용에 대해서는 충분히 평가되지 않았지만 연령과 관련된 이상반응은 발견되지 않았다. 그러나 병발질환이 있거나 다른 약물을 병용 투여하는 고령자에서 연령과 관련된 이상반응은 배제할 수 없다.
10. 과량투여 시의 처치
   1) 이 약을 단독으로 과량 투여한 경우는 일반적으로 경미한 과정을 나타냈다. 과량투여의 증상은 구역, 구토, 발작, 무증상 부정맥(결절성 리듬과 심실부정맥 포함) 또는 QTc연장을 나타내는 심전도변화에서부터 심정지(Torsade de pointes의 매우 드문 경우를 포함)까지의 심혈관장애, 폐 기능장애, 흥분에서부터 혼수에 이르기까지 CNS 상태 변화의 징후가 포함되었다. 이 약 단독의 과량투여로 인한 사망은 매우 드물었다. 통상적인 대증요법 및 보조요법과 함께 심장과 활력징후의 모니터링이 권장된다. 특이적 해독제는 알려져 있지 않다. 강제 이뇨, 신장투석, 혈액관류와 교환수혈은 유익하지 않을 수 있다. 소르비톨과 함께 사용될 수 있는 약용탄이 구토나 위세척과 동등하거나 더 효과적일 수 있다. 과량투여를 관리하는데 있어서 다른 약물의 복용관련성을 고려해야 한다. 환자가 이 약을 복용하는 중이거나 혹은 최근에 복용을 했는데 삼환계 항우울제를 과량 복용한 경우 긴밀한 의학적 관찰시간의 연장이 필요할 수 있다.
11. 의약품동등성시험 정보[주)](10mg에만 해당)
   가. 시험약 노브세틴캡슐(플루옥세틴염산염)[에이치엘비제약(주)]와 대조약 푸로작캡슐20밀리그램(플루옥세틴염산염)[한국릴리(유)]을 2x2 교차시험으로 각각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회경구투여하여 30명의 혈중 플루옥세틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, $C_{max}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

| 구분 | | 비교평가항목 | | 참고평가항목 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | $AUC_{0-96hr}$ (ng · hr/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$(hr) | $t_{1/2}$(hr) |
| 대조약 | 푸로작캡슐20밀리그램(플루옥세틴염산염)<br>[한국릴리(유)] | 756.1±306.4 | 20.20±4.03 | 5.00<br>(2.00~7.00) | 34.32±10.46 |
| 시험약 | 노브세틴캡슐(플루옥세틴염산염)<br>[에이치엘비제약(주)] | 746.3±304.4 | 20.11±4.04 | 5.00<br>(2.00~8.00) | 35.04±13.70 |
| 90% 신뢰구간*<br>(기준 : log 0.8 ~ log 1.25) | | log 0.9623<br>~ 1.0081 | log 0.9595<br>~ 1.0288 | – | – |

($AUC_t$, $C_{max}$, $t_{1/2}$ ; 평균값±표준편차, $T_{max}$ ; 중앙값(범위), n=30)

$AUC_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
$C_{max}$: 최고혈중농도
$T_{max}$: 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$ : 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

   나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 노브세틴캡슐10밀리그램(플루옥세틴염산염)[에이치엘비제약(주)]은 대조약 노브세틴캡슐(플루옥세틴염산염)[에이치엘비제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

[주)] 이 약은 에이치엘비제약(주) 노브세틴캡슐10밀리그램(플루옥세틴염산염)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 에이치엘비제약(주)에 위탁 제조하였음.

12. 기타
   1) 검사실 검사 : 특별히 권장되는 검사사항은 없다.
   2) 발암성, 변이원성, 수태능손상 : 권장되는 인체 최대용량(80mg)의 1.2와 0.7배에 해당($\text{mg/m}^2$당)하는 10mg/kg/day, 12mg/kg/day까지 2년간 랫드와 마우스에게 투여했을 때 발암성이 나타나지 않았다. 플루옥세틴 및 노르플루옥세틴은 박테리아변이시험, 배양된 랫드의 간세포에서의 DNA수복시험, 마우스의 림포마 시험 및 차이니스 햄스터의 골수세포를 이용한 자매염색분체 교환시험에서 유전 독성을 나타내지 않았다. 성숙한 랫드에 7.5mg/kg/day, 12.5mg/kg/day($\text{mg/m}^2$당 권장 인체 최대 용량의 약 0.9, 1.5배) 씩 투여한 두 연구에서 플루옥세틴은 수태능에 영향을 미치지 않았다. 그러나 발육기(juvenile) 랫드에게 투여 시 수태능에 있어서 이상반응을 나타냈다.
   3) 동물실험에서의 독성 : 이 약을 장기적으로 투여 받은 마우스, 랫드 및 개의 일부조직에서 인지질이 증가되었는데 치료중지 후 가역적인 것으로 나타났다. 동물에서 인지질의 축적은 펜플루라민, 이미프라민 및 라니티딘을 포함하는 많은 양이온성 양성 약물 사용 시 관찰되었는데 인체에서의 이러한 효과의 의미는 알려지지 않았다.
   4) 서방캡슐에 한함
   ① 이 약은 장용제피된 과립(pellet)으로 충전된 방출제어형 캅셀제로, 위장관 pH가 5.5 이상인 곳에 도달하기 전까지 약물이 용출되지 않는다. 이 장용제피로 인하여 플루옥세틴의 흡수가 속방출성 제형에 비하여 1~2시간 지연된다.
   ② 이 약을 주 1회 투여했을 때 플루옥세틴과 노르플루옥세틴의 혈중 peak 농도와 trough 농도의 차이는 1일 1회 투여요법에 비하여 크다. (플루옥세틴 : 24% (1일 1회), 164% (주 1회), 노르플루옥세틴 : 17% (1일 1회), 43%(주 1회) 혈장농도가 반드시 임상 반응과 일치하지는 않는다. 이 약의 주1회 투여 시 peak 농도는 20mg 1일 1회 투여 시 평균농도의 범위 내이다. 평균 trough 농도는 20mg 1일 1회 투여시보다 플루옥세틴은 76%가 낮고, 노르플루옥세틴은 47% 낮다. 평균 steady state 농도는 1일 1회 투여 시와 주 1회 투여 시 모두에서 투여된 총 용량에 비례하였다. 1일 1회 투여 시와 비교하여 주 1회 요법으로 하였을 때, 평균 steady state 농도는 약 50%정도 낮아진다. 20mg 1일 1 회 투여 후 다음날 주 1회 투여로 변경하였을 때 90mg 주 1회 투여 시 혈중 최고 농도는 20mg 1일 1회 투여요법시의 혈중 최고농도에 비하여 거의 1.7배에 다다랐다. 반면에 일주일의 간격을 두고 변경하였을 때 혈중 최고농도는 유사하였다. 평균 플루옥세틴 steady state 농도도 다음날 주 1회 요법으로 변경하였을 때 증가하였다. 약력학적 관점에서 20mg 1일 1회 마지막 투여 후, 90mg 주 1회 최초 투여 전까지 일주일의 간격을 두는 것이 바람직하다.
13. 보관 및 취급상의 주의사항
   1) 어린이의 손이 닿지 초는 곳에 보관할 것
   2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

**【포장단위】** 10mg : 30캡슐/병, 300캡슐/병
20mg : 30캡슐/병, 100캡슐/병

**【저장방법 및 사용기간】** 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 변질, 변패 또는 오손된 제품 발견될 경우에는 구입하신 약국을 통하여 교환하여 드립니다.
※ 본 제품에 대하여 자세한 정보를 원하시는 분은 소비자상담실(☎031 377 7909)로 문의하시기 바랍니다.
※ 이 첨부문서 개정일자 이후 변경된 내용은 한국휴텍스제약(주) 홈페이지(www.hutecs.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인해 주십시오.
※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(☎1644 6223, ☎14 3330)
※ 사용(유효)기한이 지난 의약품은 사용하지 않도록 합니다.
※ 이 약을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽고, 본 첨부문서를 이 약과 함께 보관하십시오.

약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 합니다.

HUTECS
**한국휴텍스제약(주)**
경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 99
우수의약품제조관리기준
KGMP 적격지정업체

제조의뢰자 : **한국휴텍스제약(주)** 경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 99
제 조 원 : **에이치엘비제약(주)** 경기도 남양주시 경강로 27

설명서 작성일 : 130730
설명서 개정일 : 211101