프릭딘캡슐
(염산플루옥세틴)

전문의약품

분류번호 117

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER

【원료약품의 분량】
염산플루옥세틴(USP) …………………………………… 22.40밀리그램
(플루옥세틴염기로서 20.0밀리그램)

【성 상】 백색-회백색의 분말이 충진된 상부 녹색, 하부 미황색의 경질캡슐제

【효능·효과】

1. 우울증

이 약의 효과는 DSM-III 범주의 우울증과 매우 유사한 것으로 진단받은 우울증 외래환자의 치료시 5~6주 이내에 나타났습니다. 우울증은 보통 일상기능을 방해하는 정도로 현저한 지속적인 우울상태 또는 불쾌감(최소한 2주간 거의 매일)을 말하며 최소한 다음 8가지 증상 중 4가지 이상을 포함해야 합니다: 식욕의 변화, 수면의 변화, 정신운동의 격정 또는 지둔, 일상생활에 흥미의 결여 또는 성적 욕구의 감소, 피로감의 증가, 죄의식 또는 쓸모없다는 느낌, 사고의 둔화 또는 집중력의 저하, 자살시도 또는 자살에 대한 생각

입원한 우울증 환자에 대한 이 약의 항우울작용은 지금까지 적절히 연구되지 않았으며 5~6주 이상 장기 투여에 대한 유효성은 대조시험을 통해 체계적으로 평가되지 않았으므로 장기 투여할 경우에는 개개 환자에 대한 유용성을 정기적으로 재평가해야 합니다.

2. 신경성 식욕과항진증

이 약은 위약 투여군과 비교했을 때 탐식과 사하 행동에서 유의성 있는 감소를 나타냈으며, 이 약의 16주 이상 장기 투여에 대한 유효성은 대조시험을 통해 체계적으로 평가되지 않았으므로 장기투여 할 경우에는 개개 환자에 대한 유용성을 정기적으로 재평가해야 합니다.

3. 강박반응성 질환

이 약은 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 강박반응성 질환의 증상을 유의성 있게 감소시켰습니다. 강박관념 또는 강박행위를 갑자기 경험하게 되고, 개인의 사회생활 또는 직장생활이 상당히 고통스럽게 되며 시간을 소비하게 되거나 상당히 방해받게 됩니다. 이 약의 13주 이상 장기 투여에 대한 유효성은 대조시험을 통해 체계적으로 평가되지 않았으므로 장기 투여할 경우에는 개개 환자에 대한 유용성을 정기적으로 재평가해야 합니다.

4. 월경 전 불쾌장애

월경 전 불쾌감증상은 우울, 불안, 정서적 불안정과 같은 증상이 뚜렷하고, 증상들이 주기적(월경주기에서 황체기의 마지막 주)으로 나타나고 월경이 시작되면 며칠 이내에 없어집니다. 이러한 증상들은 사회적 역할 및 직업수행능력에 지장을 주며 육체적 증상인 유방통증, 두통, 관절통 또는 근육통, 복부팽만감, 체중증가 등을 수반하여야 합니다. 일반적인 월경 전 긴장 및 항우울제 치료로 인한 주기적인 정신적 장애는 월경 전 불쾌감 증상에서 제외하였습니다. 이 약을 6개월 이상 장기간 사용하였을 때의 유효성에 대해서는 아직 체계적으로 평가되지 않았습니다. 따라서 이 약을 장기간 사용하고자 하는 의사는 각각의 환자에 대하여 환자에 대하여 장기간 사용시의 유효성에 대하여 정기적으로 재평가해야 합니다.

【용법·용량】

- 성인

1. 우울증
   1) 초기치료: 초회량으로 염산플루옥세틴으로서 1일 1회 20mg을 오전에 경구 투여하십시오. 대조임상시험에서 1일 20~80mg의 용량이 투여되었습니다. 만일 개선이 관찰되지 않을 경우에는 수주일 후에 용량의 증가를 고려할 수 있습니다. 1일 20mg을 초과하는 용량은 1일 2회(아침, 정오) 투여해야 하며 1일 80mg의 최대용량을 초과하지 마십시오. 충분한 항우울효과의 발현은 치료 4주 후 또는 그 이상까지 지연될 수 있습니다.
   2) 유지/지속/연장치료: 환자가 이 약에 얼마의 기간동안 치료를 받아야 하는지에 대한 확실한 자료는 없지만 정신약물학자들 사이에서는 우울증의 급성 징후들은 수개월 또는 그 이상의 약물치료를 필요로 한다는 것이 인정되었습니다. 증상의 경감에 필요한 항우울약의 양이 안정을 유지 또는 지속하는데 필요한 양과 동일한지는 알려지지 않았습니다.
2. 신경성 식욕과항진증

이 약으로서 1일 60mg을 투여하십시오. 1일 투여량은 80mg을 초과하지 마십시오. 치료시작 전에 전해질 농도를 측정하십시오.

3. 강박반응성 질환

이 약으로서 1일 20~60mg을 투여하십시오. 1일 투여량은 80mg을 초과하지 마십시오.

4. 월경 전 불쾌장애

이 약으로서 1일 20mg을 투여하십시오.
6개월간 치료한 후 지속적인 치료가 필요한지 재평가하십시오.

- 신장 및/또는 간손상환자, 여러 약물을 투여받고 있는 환자, 고령자 및 병발질환이 있는 환자: 저용량을 투여하거나 투여횟수를 줄이십시오. 연령, 증상에 따라 적절히 증감하십시오.

【사용상의 주의사항】

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 있습니다. 소아, 청소년 또는 젊은 성인에게 이 약이나 다른 항우울제 투여를 고려 중인 의사는 임상적인 필요성이 위험성보다 높은지 항상 신중하게 고려해야만 합니다. 단기간의 연구에서 25세 이상의 성인에서는 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았고, 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였습니다. 우울증 및 다른 정신과적 질환 자체가 자살 위험 증가와 관련이 있습니다. 항우울제로 치료를 시작한 모든 연령의 환자는 적절히 모니터링되어야 하며 질환의 악화, 자살 성향 또는 적개심, 공격성, 분노 등 다른 비정상적인 행동의 변화가 있는지 주의 깊게 관찰하십시오. 환자의 가족이나 보호자 또한 환자를 주의 깊게 관찰하고 필요한 경우 의사와 연락하도록 지도하십시오. 이 약은 소아 및 청소년에서의 사용은 승인되지 않았습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
   1) 이 약 또는 이 약의 첨가물에 대한 과민증의 병력이 있는 환자
   2) 중증의 신부전 환자(사구체여과율<10ml/분)
   3) MAO 저해제를 투여 중인 환자(비가역적인 MAO 저해제의 투여 중지 2주 후부터 또는 가역적인 MAO-A 저해제의 투여 중지 다음 날부터 이 약의 치료가 시작되어야 합니다.)
3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
   1) 간질발작의 병력이 있는 환자(불안정형 간질 환자에는 투여를 피하고 조절 가능한 간질 환자의 경우에는 투여 후 주의 깊게 관찰하며 간질이 악화되는 경우에는 투여를 중지하십시오.)
   2) 자살의 소인이 있는 환자(자살기도의 가능성은 우울증 환자에 고유한 것으로 우울증상이 현저히 감소될 때까지 나타났습니다. 치료 초기 몇 주 혹은 그 이상 기간 동안 증상 개선이 없을 수 있으므로, 최초 약물 치료시에는 위험성이 높은 환자에 대해 세심한 감독이 있어야 하며 과량 투여의 위험을 줄이기 위해 환자를 양호하게 유지할 수 있는 최소유효량이 처방되어야 합니다.

      이 약이 처방된 다른 정신과적 병태들도 자살과 연관된 사례의 위험도 증가와 관련 있을 수 있습니다. 이러한 병태들은 주요 우울증 장애에 동반될 수 있습니다. 주요 우울증 장애 환자들을 치료할 때와 같은 주의사항이 다른 정신 질환 환자들을 치료할 때 관찰되어야 합니다.

      치료 시작 전에 자살에 대한 생각을 상당 수준 갖고 있고 자살과 연관된 사례가 있었던 환자는 자살 생각 혹은 자살 시도의 위험이 더 큰 것으로 알려져 있고 이러한 환자들은 치료기간 동안 주의 깊게 관찰되어야 합니다. 더불어, 젊은 성인에서 자살 행동의 위험도 증가가 있을 수 있습니다.

      환자(와 보호자)는 이러한 사례 발현에 대한 관찰 필요성에 대해 주의가 요망되고 이러한 증상이 나타났을 경우에 즉각적으로 의사의 진찰을 받아야 합니다.)
   3) 병발질환이 있는 환자

      전신적인 병발질환 환자(대사 또는 혈액역학에 영향을 줄 수 있는 질병 및 신체 조건을 가지고 있는 환자에 대한 임상은 사용상 주의가 요망됩니다.)

      최근의 심근경색 또는 불안정한 심질환의 병력이 있는 환자(충분한 평가가 없었고 이러한 진단을 받은 환자는 임상시험에서 제외되었으나 이중맹검시험에서 이 약을 투여받은 312명 환자의 심전도 평가시 심장방실 분리를 야기하는 전도이상은 관찰되지 않았으며 평균 심박동은 대략 3회/분이 감소되었습니다.)

      간경변 환자(이 약 및 그 활성 대사물인 노르플루옥세틴의 소실율이 감소되어 반감기가 증가되기 때문에 저용량을 투여하거나 투여빈도를 줄이십시오.)

      중증의 신장손상 환자(이 약은 충분히 대사되어 약물이 변화되지 않은 상태로 요중 배설되는 경우는 적지만 중증의 신장손상 환자에 장기간 투여할 경우에는 주의하십시오.)

      당뇨병 환자(이 약은 당의 조절에 변화를 줄 수 있어 치료 중에 저혈당증이 나타났으며 약물투여를 중지함에 따라 발전되었습니다. 당뇨병 환자에 다른 여러 종류의 약물이 투여될 때와 마찬가지로 이 약의 투여개시 또는 중지시에 인슐린 또는 경구용 혈당강하제의 용량조절이 필요합니다.)
4. 이상반응
   1) 일반적으로 불안, 신경과민증, 불면증 등의 신경계 장애, 졸음, 피곤, 무력증, 진전, 발한, 식욕부진, 구역 및 설사를 포함하는 위장관장애, 어지러움 또는 두경감 등이 나타날 수 있습니다.
   2) 투여중지와 관련된 이상반응: 이 약을 투여받은 약 4,000명의 환자 중 15%의 환자가 신경과민증, 불안 및 불면증 등 정신신경계(5.3%), 구역 등 소화기계(3.0%), 어지러움 등 신경계(1.6%), 무력증 및 두통 등 전신(1.5%), 발진 및 가려움 등 피부(1.4%) 이상반응으로 인해 투여를 중지했습니다.
   3) 발진 및 이에 수반되는 이상반응: 이 약을 투여한 5,600명의 환자 중 대략 4%에서 발진 및 (또는) 두드러기가 나타났습니다. 이 경우 중 대략 1/3에서 발진 및 (또는) 발진과 연관되어 열, 백혈구 증가, 관절통, 부종, 팔목터널증후군, 호흡곤란, 임파선종, 단백뇨 및 경미한 트랜스아미나제 증가가 나타났습니다. 대부분의 환자들은 이 약의 투여 중지 및 (또는) 항히스타민제, 스테로이드제에 의한 보조치료로 신속히 개선되었으며 이러한 이상반응을 경험한 모든 환자는 완전히 회복된 것으로 보고되었습니다. 판매 이전의 임상연구에서 2명의 환자는 중증의 전신 피부질환이 나타난 것으로 알려졌는데 두 환자에 대한 명료한 진단은 없었으나 1명은 백혈구 파괴성 혈관염, 다른 1명은 혈관염 또는 다형홍반으로 여겨지는 중증의 박리 증상으로 생각되었습니다. 다른 여러 환자들은 혈청질환을 암시하는 전신적 증상을 나타냈습니다. 이 약 시판 이후 혈관염과 관련되었을 가능성이 있는 전신적인 이상반응이, 발진을 보인 환자에서 나타났습니다. 이러한 이상반응들은 드물게 나타났지만 심각할 수 있으며 폐, 심장 또는 간장 등에서 나타났습니다. 이러한 전신적 이상반응과 관련하여 사망이 발생하는 것으로 보고되었습니다. 기관지경련, 혈관부종 및 단독 또는 병발된 두드러기를 포함하는 유과민성 반응이 보고되었습니다. 변화되는 조직병리 및 (또는) 섬유증의 감염과정을 포함하는 폐사에서의 반응이 드물게 보고되었는데 유일한 전구증상으로 호흡곤란증을 나타냈습니다. 이러한 전신적인 반응 및 발진이 공통적으로 내재된 원인을 가지고 있는지 또는 서로 다른 병인 또는 병리학적 과정에 기인하는 것인지는 알려지지 않았으며 특별히 내재된 면역학적 원인은 확인되지 않았습니다. 이러한 병인이 밝혀지지 않은 발진 또는 다른 알레르기 현상이 나타나면 이 약의 투여는 중지되어야 합니다.
   4) 불안 및 불면증: 불안, 신경과민증 및 불면증이 환자의 10~15%에서 보고되었으며 이 약 투여환자의 5%에서 투여 중지의 원인이 되었습니다.
   5) 식욕 및 체중의 변화: 현저한 체중의 감소가, 특히 체중미달의 우울증 환자에서 나타날 수 있습니다. 이 약 투여 환자의 약 9%가 식욕감퇴를 경험했는데 이 발현율은 위약 투여 환자의 약 6배 정도였습니다. 5% 이상의 체중감소가 위약 투여 환자의 4% 및 삼환계 항우울약 투여 환자의 3%에 비해 이 약 투여 환자에서는 13%로 나타났으나 체중감소로 인하여 투여를 중단한 환자는 극히 드물었습니다.
   6) 조증 및 경조증의 활성화: 이 약 투여 환자의 약 1%에서 경조증 또는 조증이 나타났는데 조증 및 경조증의 활성화는 다른 항우울약으로 치료받는 환자의 일부에서도 보고되었습니다.
   7) 자살성향: 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에서의 자살 성향의 증가
   8) 간질발작: 이 약을 투여받는 6,000명의 환자 중 12명이 경련(간질발작)을 나타냈는데 이는 0.2%로써 다른 항우울약에서와 같았습니다.
   9) 저나트륨혈증: 저나트륨혈증(일부는 혈청 나트륨 농도가 100mmol/l 이하)이 보고되었습니다. 이 약 투여를 중지하면 저나트륨혈증은 회복되는 것으로 나타났습니다. 이러한 경우들은 변화되는 가능한 병인들과 관련하여 복잡하지만 일부는 항이뇨호르몬 분비이상 증후군(Syndrome of Inappropriate ADH)에 기인하는 것으로 생각할 수 있습니다. 이러한 경우의 대부분은 고령자 및 이뇨제 투여 환자 또는 용적 부족인 환자에서 나타났습니다.
   10) 혈소판기능: 이 약을 투여받은 환자에서 검사실검사를 통해 변화된 혈소판기능 및(또는) 비정상적인 결과가 드물게 보고되었습니다. 이 약을 투여받은 수 명의 환자에서 비정상적인 출혈에 대한 보고가 있지만 이 약에 의한 영향인지는 확실하지 않습니다.
   11) 대조임상시험에서의 이상반응 발생율: 표에 이 약과 위약을 비교하기 위한 대조시험에 참가한 이 약 투여 환자에서 1% 이상의 빈도로 발생한 이상반응을 열거했습니다. 본 임상시험과 환자의 특성과 기타 인자들이 다른 치료의 경우 이상반응 발생율을 예측하기 위해 이 수치들이 사용될 수 없으며 인용된 빈도는 다른 요법 및 다른 연구자에 의한 임상연구로부터 얻어진 수치와 비교될 수 없습니다. 하지만 인용된 빈도는 이상반응 발생율에 대한 약물의 인자의 상관성을 측정하는데 다소 참고될 수 있습니다.
   12) 기타의 이상반응: 임상시험 기간 중 약 5,600명의 환자에게 여러 용량으로 이 약이 투여되었습니다. 나타난 이상반응들은 임상연구자들이 스스로 선택한 단어로 표기하였으며 표준화된 범주를 사용하여 이상반응들을 유사한 형태의 것으로 분류함으로써 이상반응을 경험한 환자의 비율을 예측할 수 있었습니다. 보고된 이상반응을 분류하기 위해 표준 COSTART 사전의 단어가 사용되었습니다. 아래에 나타난 빈도는 5,600명 중 1예 이상 나타난 이상반응 비율을 나타낸 것이며 보고된 이상반응은 표에 열거된 것, COSTART 사전의 단어가 너무 일반적인 것 및 약물의 관련성이 먼 것을 제외하고는 모두 포함되었으며 신체 각 부위별로 1군(>1%), 2군(1-0.1%), 3군(<0.1%)으로 다음과 같이 구분되었습니다.

      이상반응은 치료가 지속됨에 따라 강도와 횟수가 감소할 수 있고 일반적으로 치료의 중단을 초래하지 않습니다.

      (1) 전신
      1군: 냉감
      2군: 냉감 및 발열, 낭포, 안면부종, 숙취, 턱의 통증, 불쾌감, 목의 통증, 목의 경직, 요부통증
      3군: 복부확장, 봉와직염, 수두증, 저온증, 홍반성루프스, 모닐리아증, 혈청질환

      (2) 순환기계
      1군: 협심증, 부정맥, 출혈, 고혈압, 저혈압, 편두통, 체위성 저혈압, 실신, 빈맥
      3군: 1도 방실결절, 서맥, 각차단, 뇌허혈, 심근경색, 혈전성 정맥염, 혈관성 두통, 심실성 부정맥

      (3) 소화기계
      1군: 식욕증가
      2군: 아프타성 구내염, 연하곤란, 트림, 식도염, 위염, 치은염, 설염, 간기능검사 이상, 흑토증, 구내염, 갈증
      3군: 혈변, 담낭염, 담석증, 대장염, 십이지장궤양, 장염, 변실금, 토혈, 간염, 간종, 과산증, 타액분비증가, 황달, 간연화, 구강궤양, 타액선확장, 위궤양, 혀의 탈색, 혀부종, 특이체질성 간염

      (4) 내분비계
      2군: 갑상선기능저하증
      3군: 갑상선종, 갑상선기능항진증

      (5) 혈액 및 임파계
      2군: 빈혈 및 임파선종
      3군: 출혈시간 증가, 혈액질환, 백혈구감소, 임파구 증가, 점상출혈, 자반, 침강속도 증가, 혈소판혈병

      (6) 대사 및 영양
      1군: 체중감소
      2군: 전신부종, 저혈당증, 말초성부종, 체중증가
      3군: 탈수, 통풍, 고콜레스테롤혈증, 고혈당증, 고지방혈증, 저혈당반응, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 철결핍성 빈혈

      (7) 근골격계
      2군: 관절염, 뼈의 통증, 점액낭염, 건초염 및 연축
      3군: 골괴사, 연골이영양증, 근육출혈, 근염, 골다공증, 병변골절, 류마티스성 관절염

      (8) 신경계
      1군: 비정상적인 꿈 및 격정
      2군: 비정상적 보행, 급성 뇌증상, 장시간 정좌불능증, 건망증, 감정둔마, 운동실조증, 협설증상, 중추신경계 자극, 경련, 망상, 이인증, 정서불안, 다행증, 환각, 적의, 과운동증, 지각감퇴, 협조불능, 성욕증가, 조증반응, 신경통, 신경염, 편집병적 반응, 정신병, 어지러움
      3군: 비정상적 뇌파, 반사회적 행동, 만성 뇌증상, 입주위의 지각이상, 중추신경계억제, 혼수, 구음장애, 근긴장이상, 추체외로증상, 긴장항진, 히스테리, 간대성 근경련, 안구진탕증, 마비, 반사감소, 혼미, 사경

      (9) 호흡기계
      1군: 기관지염, 비염 및 하품
      2군: 천식, 비출혈, 딸꾹질, 과호흡 및 폐렴
      3군: 무호흡, 객혈, 저산소증, 후두부종, 폐부종, 폐섬유증/폐포염, 흉막삼출액

      (10) 피부 및 부속기
      2군: 여드름, 원형탈모증, 접촉성 피부염, 피부건조, 단순포진, 반점상 구진, 두드러기
      3군: 습진, 다형성 홍반, 진균성 피부염, 대상포진, 조모증, 건선, 자색발진, 농포성 발진, 지루, 피부탈색, 피부과영양, 피하결절, 수포성 발진

      (11) 특이감각
      2군: 약시, 결막염, 귀의 통증, 안구통증, 산동, 광선과민증, 이명
      3군: 안검염, 백내장, 각막손상, 난청, 복시, 안구출혈, 녹내장, 홍채염, 안검하수, 사시, 미각손실
   7) 신체적 및 정신적 의존성: 동물 및 인체에 대해 남용가능성, 내성, 신체적 의존성 등이 체계적으로 연구되지 않았습니다. 임상시험에서 금단증후군 또는 약물추구행동이 드러나지 않았지만 이러한 관찰이 체계적인 것이 아니고 또한 이러한 제한된 경험에 근거하여 중추신경계작용 활성 약물이 일단 시판되었을 때 오용, 유용 또는 남용이 어느 정도가 될지를 예측하는 것은 불가능합니다. 따라서 환자가 과거에 약물남용의 경험이 있는지를 확인해야 하고 약물의 남용 및 오용하는 징후(내성발현, 용량증가, 약물추구행동)가 있는지를 세심하게 관찰, 추적하십시오.
   8) 월경 전 불쾌장애에 대한 치료효과는 우울증의 치료와는 달리 매우 신속하게 나타나서 치료 첫 주기에 일반적으로 증상이 개선됩니다. 임상시험결과, 치료를 중단한 후 보통 1-2주기 내에 신속하게 증상이 다시 나타나는 경향이 있는 것으로 알려졌습니다. 월경 전 불쾌장애에 대한 치료를 시작하기 전에, 이 약의 복용에 대한 유익성과 위험성을 환자에게 충분하게 알려주십시오.
   9) 주요 우울증을 가진 환자(성인, 소아)는 항우울제를 복용 중이더라도, 질환의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 우울증상의 악화, 자살 충동과 행동(자살 성향), 비정상적인 행동변화의 발현을 경험할 수 있습니다.
   10) 자살은 우울증 및 어떤 다른 정신과적 질환의 알려진 위험요소이며, 이러한 질환들은 그 자체가 자살의 가장 강력한 예측인자입니다. 그러나, 항우울제가 치료초기단계 동안 어떠한 환자들에 있어서는 우울증상의 악화 및 자살성향의 발현을 유도할 수도 있다는 우려가 장기간 지속되어 왔습니다. 항우울제(SSRI 및 기타)의 위약대조, 단기간 임상시험의 통합분석은 이러한 약물들이 주요 우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18-24세)에서 자살 생각 및 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 것을 나타내었습니다. 단기간의 연구에서는 25세 이상의 성인에서 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향 위험 증가를 나타내지 않았습니다. 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였습니다.
   11) 주요 우울증, 강박장애 또는 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 청소년을 대상으로 한 위약대조 임상시험의 통합분석은 4,400명 이상 환자에서의 9개 항우울제에 관한 총 24건의 단기간 임상시험을 포함하였습니다. 주요 우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 성인을 대상으로 한 위약대조 임상시험 통합분석은 77,000명 이상 환자에서의 11개 항우울제에 관한 총 295건의 단기간(중앙값: 2개월의 지속기간) 임상시험을 포함하였습니다. 약물간에 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었으나, 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 성인에서의 자살성향 증가 경향이 있었습니다. 다른 적응증들간에 자살성향의 절대적 위험도에 있어서 차이가 있었으며, 주요 우울증에서 가장 발생수가 높았습니다. 그러나, 위험도의 차이(항우울제 vs 위약)는 연령층 내에서, 그리고 적응증 간에 상대적으로 안정하였습니다. 이러한 위험도의 차이(치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이)를 아래 표 1에 나타내었습니다.

표 1.

연령대	치료받은 환자 1000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이		
	항우울제 관련 증가		항우울제 관련 감소
<16	14예 많음	25~64	1예 적음
18~24	5예 많음	≥65	6예 적음

   12) 어떠한 소아 임상시험에서도 자살은 발생하지 않았습니다. 성인에서의 임상시험에서는 자살이 발생하였으나, 그 수는 자살에 대한 약물의 영향에 대해 어떤 결론을 내릴 만큼 충분하지 않았습니다. 자살성향의 위험이 약물의 장기간(즉, 여러 달 이상) 사용에까지 확장될 수 있는지에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 그러나, 우울증을 가진 성인을 대상으로 한 위약대조의 지속적인 임상시험으로부터 항우울제의 사용이 우울증의 재발을 지연시킬 수 있다는 충분한 근거가 있습니다.

13) 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 합니다.

14) 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 주의하십시오. 그리고 가족 및 보호자에게 이러한 증상이나 자살 성향에 대해 매일 모니터링 하여 증상 발현 시 즉시 의사에게 알리도록 지도하십시오.

15) 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 합니다.

16) 대조 임상시험에서 증명되지는 않았으나 양극성 장애를 가진 환자에서 우울증 삽화기간에 항우울제를 사용시 조증 또는 조울증 삽화를 촉진할 가능성이 있습니다. 따라서 항우울제 투여 전 자살, 양극성 장애 또는 우울증의 가족력을 포함한 자세한 정신과적 병력에 대해 확인하여 양극성 장애의 가능성이 있는지 선별하여야 합니다.

17) SSRI 치료 중단에서 관찰된 금단 증상 : 치료가 중단되었을 때 금단 증상은 갑작스럽게 중단된 경우 특히 흔합니다. 임상시험에서 치료 중단에서 관찰된 이상반응은 이 약과 위약군 모두 환자의 대략 60%에서 발생했습니다. 이러한 이상반응 중 이 약 그룹에서 17%, 위약군에서 12%는 사실상 중증이었습니다.
금단 증상의 위험도는 치료 기간과 용량, 용량 감소율을 포함하여 여러 요인에 의해 달라질 수 있습니다. 현기증, 감각장애(지각이상 포함), 수면장애(불면증과 강렬한 꿈을 포함), 무력, 초조 혹은 불안, 구역 및/혹은 구토, 진전과 두통이 가장 흔하게 보고되는 반응입니다. 일반적으로 이러한 증상은 중증도 면에서 경도 내지 중등도이나 일부 환자에게서 중증일 수 있습니다. 이러한 증상은 일반적으로 치료 중단 후 처음 며칠 안으로 나타납니다. 일부 환자에게서 이러한 증상이 지속될 수 있지만(2-3달 이상) 일반적으로 증상은 자연이 치유되고 대개 2주 안에 사라집니다. 그러므로 환자의 필요에 따라 치료 중단시 최소 1-2주의 기간에 걸쳐 이 약을 점차적으로 줄이는 것이 권고됩니다.
이 약의 투여를 중단할 때에는 환자들에게 이러한 증상들이 나타나는지 모니터링해야 하며 처방의사와 상담없이 환자나 보호자가 일방적으로 이 약의 투여를 중단해서는 안됩니다.
감량이나 치료 중단으로 인하여 견디기 힘든 증상들이 나타날 경우에는 그 전에 처방되었던 용량을 다시 투여하는 것이 고려될 수 있습니다. 그 후에는 더욱 더 점진적으로 감량을 계속할 수 있습니다. 혈장 플루옥세틴과 노르플루옥세틴 농도를 치료 종결 시까지 서서히 감소시킴으로 이 약의 중단에 따른 증상의 위험을 최소화할 수 있습니다.

6. 상호작용

상호작용 연구는 오직 성인을 대상으로 실시되었습니다.
다른 약물과 마찬가지로 여러 가지 기전(약물동력학적 및 약물역학적인 억제와 증강)에 의해 상호작용의 가능성이 있습니다.

1) MAO저해제 : 이 약과 MAO저해제를 병용 투여한 경우 및 이 약의 투여를 중지하고 MAO저해제를 투여한 경우에 망상 및 혼수상태로 진행되는 극도의 격앙상태를 포함한 정신상태의 변화와 활력 증상의 급속한 변화로 인한 내인성 반응들이 보고된 바 있습니다. 몇몇의 사례에서 세로토닌 증후군이 나타난 바 있으므로 이 두 종류의 약물은 병용 투여하지 않습니다. MAO저해제의 투여 중지 후로부터 이 약에 의한 활성 대사물의 긴 반감기 때문에 이 약 투여 중지 후로부터 MAO저해제에 의한 치료 개시 사이에는 최소한 5주가 경과되어야 합니다.
세로토닌 증후군과 같은 세로토닌 작용의 증대는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제와 세인트 존스 워트(하이페리쿰 퍼프라툼)를 함유한 생약제제를 함께 사용하는 경우 발생할 수 있습니다.
드물게 발생하는 세로토닌 증후군 혹은 신경이완제 악성증후군과 같은 사례들은 특히 다른 세로토닌 제제(다른 L-트립토판 중에) 및/혹은 신경이완제와 병용 투여됐을 때 이 약의 치료와 관련하여 보고되고 있습니다. 이러한 증후군은 잠정적으로 생명을 위협하는 상태를 초래할 수 있으므로 이러한 사례(고열, 경직, 간대성 근경련증, 활력 증후의 빠른 변동과 함께 자율신경불안증, 혼동, 과민, 섬망과 혼수로 진행되는 극도의 초조를 포함한 정신 상태 변화와 같은 증상이 특징임)가 발생한 경우 이 약의 투여는 중단되어야 하고 대증 지지요법이 시작되어야 합니다.

사용상의 주의를 요하는 병용 투여 : MAO-B 저해제(셀레길린)-세로토닌 증후군의 위험이 있으므로 임상적 모니터링이 요망됩니다.

2) 세로토닌 제제 : 세로토닌 제제(예. 트라마돌, 트립탄)와의 병용 투여는 세로토닌 증후군의 위험도를 증가시킬 수 있습니다. 트립탄과의 사용은 관상혈관수축과 고혈압의 추가적 위험을 동반합니다.

3) 리튬, 트립토판 : SSRI 제제가 리튬 혹은 트립토판과 함께 투여됐을 때 세로토닌 증후군이 보고되고 있어 이러한 약물과 플루옥세틴은 주의를 기울여 병용 투여하여야 합니다. 이 약과 리튬을 병용 투여하였을 때 더 면밀하고 빈번한 임상적 모니터링이 요구됩니다.

4) 기타 항우울약 : 다른 항우울약과 병용 투여했을 때 다른 항우울약의 안정된 혈장농도의 두배 이상의 증가가 나타났습니다.

5) 디아제팜소실율 : 일부 환자에서 병용 투여한 디아제팜의 반감기가 연장될 수 있습니다.

6) 혈장단백결합율이 높은 약물과 병용 투여시의 잠재적 효과 : 이 약은 혈장단백에 강하게 결합하기 때문에 단백결합율이 높은 다른 약물(쿠마딘, 디기톡신 등)을 투여받고 있는 환자에 대한 투여는 혈장농도의 변화를 가져와 이상반응을 나타낼 수 있으며 역으로 이 약이 강하게 결합하는 다른 약물로 대체되었을 경우에도 마찬가지입니다.

7) 중추신경작용 약물 : 이 약과 다른 중추신경작용 약물의 복합 사용시 위험성은 체계적으로 평가되지 않았으므로 이러한 약물과 병용 투여시에는 주의가 요망됩니다.

8) 전기경련요법(ECT) : 전기경련요법(ECT)과 이 약 병용의 유익성에 대한 임상연구는 없으며, 이 약을 투여받으면서 전기경련요법을 받은 환자에서 지속적인 발작이 드물게 보고되었으므로 주의가 요망됩니다.

9) 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 치료역을 가진 약물과 병용 치료하는 경우에, 만일 환자가 이 약을 병용 투여하거나 5주 전부터 투여를 시작하였다면, 치료용량의 저용량부터 치료를 시작하여야 합니다. 만일, 그러한 약물을 투여하고 있는 환자에게 이 약이 추가로 투여된다면, 원래 투여하고 있던 약물의 용량을 감소하는 부분에 대해 고려할 필요가 있습니다.

10) 경구용 항응고제(와르파린) : 이 약과 와르파린을 함께 투여하였을 때, 일관된 양상은 아니지만 출혈의 증가와 함께 변형된 항응고작용(실험실적 수치 또는 임상적 증상과 증후)이 드물게 보고되었습니다. 와르파린을 다른 약물과 병용 투여할 때 신중해야 하는 것과 마찬가지로, 이 약을 투여하기 시작하거나 중단할 때 응고작용에 대하여 주의 깊게 모니터링해야 합니다.

11) 출혈성 질환 병력이 있는 환자뿐만 아니라 SSRI 제제를 복용하고 있는 환자에서 경구 항응고제, 혈소판 기능에 영향을 주는 것으로 알려진 약물(예, 클로자핀과 같은 비정형 항정신병약물, 페노시아진, 대부분의 삼환계 항우울제, 아스피린, 비스테로이드성 항염증제) 혹은 출혈의 위험을 증가시킬 수 있는 다른 약물과의 병용은 특히 주의가 권고됩니다.

12) 알코올 : 정형 시험에서 이 약은 혈중 알코올 농도를 증가시키거나 알코올 작용을 증강시키지 않았습니다. 그러나 이 약 투여 시 알코올의 섭취는 권고되지 않습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신 : 많은 수의 노출된 임산부에 대한 자료에서 이 약의 기형유발작용은 나타나지 않았습니다. 이 약은 임신 기간 동안 사용할 수 있으나 주의를 기울여야 합니다. 특히 임신 말기 혹은 진통 시작 바로 전에 이 약의 사용은 신생아에게 다음의 사례가 보고되고 있으므로 주의를 기울여야 합니다 : 과민성, 진전, 근육긴장저하, 지속적인 울음, 젖을 빨거나 잠을 자는데 어려움. 이러한 증상은 세로토닌 작용이거나 금단 증상을 나타내는 것일 수 있습니다. 발생 시간과 증상 지속기간은 플루옥세틴(4-6일)과 이것의 활성성분인 노르플루옥세틴(4-16일)의 긴 반감기와 관련 있을 수 있습니다.

2) 수유 : 플루옥세틴과 이것의 활성성분인 노르플루옥세틴은 사람의 모유로 분비되는 것으로 알려져 있다. 유해사례는 모유 수유아에서 보고되고 있습니다. 이 약의 치료가 필요하다고 여겨지는 경우 수유의 중단이 고려되어야 합니다. 그러나 수유가 지속될 경우 이 약의 최소 유효량이 처방되어야 합니다.

8. 소아 및 청소년에 대한 투여

소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직합니다.(경고항 참조)

9. 고령자에 대한 투여

고령자의 사용에 대해서는 충분히 평가되지 않았지만 연령과 관련된 이상반응은 발견되지 않았습니다. 그러나 병발질환이 있거나 다른 약물을 병용 투여하는 고령자에서 연령과 관련된 이상반응은 배제할 수 없습니다.

10. 과량 투여시의 처치

1) 인체 : 1987년 12월까지 이 약을 단독 또는 다른 약물 및(또는) 알코올과 병용하여 급성으로 과량 투여한 대략 38예 중 2예의 사망이 있었습니다. 1예의 사망에서는 대략 이 약 1,800mg과 미확인된 양의 마프로틸린을 병용한 예였는데 이 약의 혈장농도는 4.75mg/l였고 마프로틸린의 혈장농도는 4.18mg/l였습니다. 또 다른 1예의 사망에서는 3종류의 약물이 포함되었는데 플루옥세틴 1.93mg/l, 노르플루옥세틴 1.10mg/l, 코데인 1.80mg/l와 테아제팜 3.8mg/l의 혈장농도를 나타냈습니다. 이 약 3,000mg을 투여한 또 다른 1명의 환자는 특별한 항경련제에 의한 치료 없이 자연적으로 소실된 대발작을 경험했는데 실제로 흡수된 약물의 양은 구토에 의해 줄었습니다. 이 약 고용량을 포함하는 과량 투여 시 구역과 구토가 현저하게 나타났으며 다른 현저한 증상들은 격정, 불안정, 경조증 흥분 내지 혼수에 이르는 중추신경계 이상, 증상을 뚜렷하게 보이지 않는 부정맥 내지 심박동정지에 이르는 심혈관계 기능이상, 폐기능 이상 등이었습니다. 위에 언급된 2예의 사망을 제외하면 다른 과량 투여의 경우는 후유증이 없이 회복되었습니다. 시판 이후 이 약만의 과량 투여로 인한 사망은 극히 드물었습니다.

2) 동물실험 : 동물에서의 연구는 인체에서의 과량 투여시 처치에 대해서 정확하거나 적절히 유효한 정보를 제공하기는 하지만 동물시험에서의 경험은 가능한 치료방법에 대한 유용한 통찰력을 제공합니다. 랫트와 마우스에 대한 경구 투여시 LD50은 각각 452mg/kg와 248mg/kg이었으며 여러 종의 동물에 고용량을 경구투여했을 때 과도한 불안정 및 경련이 나타났습니다. 이 약을 고의적으로 과량 투여한 6마리의 개에서 5마리가 대발작을 나타냈는데 표준 수의 용량의 디아제팜을 정맥으로 주입한 직후 발작이 중지되었는데 이 발작을 일으키는 최소 혈장농도는 1일 80mg을 장기적으로 투여받은 사람에서 나타나는 최대 혈장농도의 2배였습니다. 별도의 단일 용량 투여 연구에서 고용량이 투여된 개의 심전도상에 PR, QRS, 또는 QT기간의 연장이 나타나지 않았고 빈맥 및 혈압의 상승이 관찰되었습니다. 결과적으로 심장독성을 예측하는데 있어서의 심전도의 가치는 알려지지 않았지만 인체에서의 과량 투여의 경우에 심전도는 정상적으로 측정되어야 합니다.

3) 과량 투여시의 처치 : 기도를 확보하고 적절한 산소 공급과 호흡을 유지해야 하며 활성탄을 단독 또는 소르비톨과 병용하는 것이 구토 및 위세척보다 더욱 효과적일 수 있습니다. 통상적인 대증요법 및 보조요법과 함께 심장 및 활력 증후의 측정이 권장됩니다. 동물시험에 의하면 자발적으로 소실되지 않는 발작은 디아제팜에 반응을 보일 수 있습니다. 이 약에 강제배뇨, 투석, 혈액주입 및 교환수주는 별로 도움이 되지 않습니다. 과량 투여의 처치 시 다른 약물 복용의 가능성이 고려되어야 합니다.

11. 기타(서방캡슐에 한함)

1) 이 약은 장용제피된 과립(pellet)으로 충전된 방출제어형 캅셀제로, 위장관 pH가 5.5 이상인 곳에 도달하기 전까지 약물이 용출되지 않습니다. 이 장용제피로 인하여 플루옥세틴의 흡수가 속방출성 제형에 비하여 1~2시간 지연됩니다.

2) 이 약을 주 1회 투여했을 때 플루옥세틴과 노르플루옥세틴의 혈중 peak 농도와 trough 농도의 차이는 1일 1회 투여요법에 비하여 큽니다(플루옥세틴 : 24% (1일 1회), 164% (주 1회), 노르플루옥세틴 : 17% (1일 1회), 43% (주 1회)) 혈장농도가 반드시 임상 반응과 일치하지는 않습니다. 이 약의 주 1회 투여 시 peak 농도는 20mg 1일 1회 투여 시 평균 농도의 범위 내입니다. 평균 trough 농도는 20mg 1일 1회 투여 시보다 플루옥세틴은 76%가 낮고, 노르플루옥세틴은 47% 낮다. 평균 steady-state 농도는 1일 1회 투여 시와 주 1회 투여 시 모두에서 투여된 총 용량에 비례하였습니다. 1일 1회 투여 시와 비교하여 주 1회 요법으로 하였을 때, 평균 steady-state 농도는 약 50% 정도 낮아집니다. 20mg 1일 1회 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 다다랐습니다. 반면에 일주일의 간격을 두고 변경하였을 때 혈중 최고농도는 유사하였습니다. 평균 플루옥세틴 steady-state 농도도 다음날 주 1회 요법으로 변경하였을 때 증가하였습니다. 약역학적 관점에서 20mg 1일 1회 마지막 투여 후, 90mg 주 1회 최초 투여 전까지 일주일의 간격을 두는 것이 바람직합니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하십시오.

* 위약대조 임상시험에서 이상반응 발생율

신체 각 부위/이상반응	이상반응 발생율		신체 각 부위/이상반응	이상반응 발생율	
	이 약 (1730명)	이 약 (799명)		이 약 (1730명)	이 약 (799명)
신경계			**전신**		
두통	20.3	15.5	무력증	4.4	1.9
신경과민	14.9	8.5	바이러스감염	3.4	3.1
불면증	13.8	7.1	사지통증	1.6	1.1
졸음	11.6	6.3	발열	1.4	-
불안	9.4	5.5	흉통	1.3	1.1
진전	7.9	2.4	알레르기	1.2	1.1
어지러움	5.7	3.3	인플루엔자	1.2	1.5
피로	4.2	1.1			
진정	1.9	1.3	**호흡기계**		
감각이상	1.7	2.0	상기도 감염	7.6	6.0
성욕감퇴	1.6	-	감기유사증상	2.8	1.9
두경감	1.6	-	인두염	2.7	1.3
집중력 감소	1.5	-	비출혈	2.6	2.3
			두통(부비강)	2.3	1.8
소화기계			부비동염	2.1	2.0
구역	21.1	10.1	기침	1.6	1.6
설사	12.3	7.0	호흡곤란증	1.4	-
구갈	9.5	6.0			
식욕부진	8.7	1.5	**심혈관계**		
소화불량	6.4	4.3	홍조	1.8	1.0
변비	4.5	3.3	심계항진	1.3	1.4
복통	3.4	2.9			
구토	2.4	1.3	**근골격계**		
미각변화	1.8	-	배통	2.0	2.4
복부팽만감	1.6	1.1	관절통	1.2	1.1
위장암	1.0	1.4	근육통	1.2	1.0
피부 및 부속기			**비뇨생식기계**		
과도한 발한	8.4	3.8	월경통	1.9	1.4
발적	2.7	1.8	성기능이상	1.9	-
가려움	2.4	1.4	빈뇨	1.6	-
			요로계감염	1.2	-
			감각기계		
			시각장애	2.8	1.8

【포장 단위】
100, 200, 250, 500ml

【저장 방법】
기밀 용기, 실온(1~30℃)보관

※ 이 첨부문서 작성일자 (2009년 03월 03일) 이후 변경된 내용은 홈페이지 www.schnellkorea.com이나 소비자상담실 (02-561-4011)에서 확인할 수 있습니다.
※ 구입시 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
소비자상담실 (02)561-4011

종이
분리배출
0904

SCHNELL
한국슈넬제약주식회사
경기도 안산시 단원구 목내동 448-2

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER