

- 6) 동물실험에서의 독성 : 0 약을 장기적으로 투여받은 마우스 랫트 및 개의 일부조직에서 인지질이 증가되었는데 치료종지후 조직적인 것으로 나타났다. 동물에서 인지질의 축적은 페놀류 라민, 이미프라민 및 라니티딘을 포함하는 많은 양이온성 양성 약물 사용시 관찰되었는데 인체에서의 이러한 효과의 의미는 알려지지 않았다.
- 7) 신체적 및 정신적 의존성 : 동물 및 인체에 대해 남용 가능성, 내성, 신체적 의존성 등이 체계적으로 연구되지 않았다. 임상시험에서 금단증후군 또는 약물추구행동이 드러나지 않았지만 이러한 현상은 체계적인 것이 아니고 또한 이러한 제한된 경험에 근거하여 추측성결과로 활성약물이 일단 사용되었을 때 옴용, 옴용 또는 남용이 어느 정도가 될지를 예측하는 것은 불가능하다. 따라서 환자가 과거에 약물남용의 경험이 있는지를 확인해야 하고 환자의 남용 및 옴용하는 징후(내성발현, 옴용증가, 약물 추구행동)가 있는지를 세심하게 관찰, 추적한다.
- 8) 월경주기 불규칙성에 대한 치료효과 : 우울증의 치료와의 달리 다른 신약화가 나타나서 치료 초기 주기에 일반적으로 증상이 개선된다. 임상시험결과, 치료를 중단한 후 보통 1-2주기 내에 임상효과가 나타나서 다시 나타나는 경향이 있는 것으로 알려졌다. 월경주기 불규칙성에 대한 치료를 시작하기 전에 이 약의 복용에 대한 임신성과 위험성을 환자에게 충분히 알려주어야 한다.
- 9) 주요 우울증을 가진 환자(성인, 소아)는 항우울제를 복용 중이더라도 월경의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 우울증상의 악화, 자살 충동과 행동(자살 성향), 비정상적인 행동 변화의 발현을 경계할 수 있다.
- 10) 자살은 우울증 및 어떤 다른 정신과적 질환의 일반적인 위험요소이며, 이러한 질환들은 그 자체가 자살의 가장 강력한 예측인자이다. 그러나, 항우울제가 치료 초기 단계 동안 어떠한 환자들에 있어서는 우울증상의 악화 및 자살성향의 발현을 유도할 수 있다. 이러한 위험도의 차이는 자살의 위험을 유도할 수 있는 위험 대조, 단기간 임상시험의 통합 분석은 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 나타내었다. 단기간의 연구에서는 조제 이상의 성인에서 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향 위험을 나타내지 않았다. 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다.
- 11) 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 24건의 단기간 임상시험을 포함하였다. 주요 우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 성인들을 대상으로 한 위약 대조 임상시험 통합분석은 77,000명 이상 환자에서의 11개 항우울제에 관한 총 205건의 단기간(중요한: 27개월의 지속 기간) 임상시험을 포함하였다. 위약군에 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었으며, 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 성인에서의 자살성향 증가 경향이 있었다. 다른 적응증들에서 자살성향의 절대적 위험도가 있어서 차이가 있었으며, 주요우울증에서 가장 발생률이 높았다. 그러나, 위험도의 차이(항우울제 vs 위약)는 연령층 내에서, 그리고 적응증 간에 상대적으로 안정하였다. 이러한 위험도의 차이(치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이)를 아래 표 1에 나타내었다.

표 1.

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

- 12) 어떠한 소아 임상시험에서도 자살은 발생하지 않았다. 성인에서의 임상시험에서는 자살이 발생하였다. 그 수는 자살에 대한 약물의 영향에 대해 어떤 결론을 내릴 만큼 충분하지 않았다. 자살성향의 위험이 약물과 장기(간, 췌장, 비장) 사용에까지 확장될 수 있는 지에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나, 우울증을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조의 지속적인 임상 시험으로부터 항우울제의 사용이 우울증의 재발을 지연시킬 수 있다는 충분한 근거가 있다.
- 13) 성인이나 수개월 이상의 장기 투여 환자에서도 자살 성향의 증가가 있는지 알 수 없으나, 항우울제를 사용 중인 환자는 투여 초기 수개월 동안 모든 옴용 변경(증가 혹은 감소)을 할 때 자살 성향, 자해, 적개심 및 모든 비정상적인 행동의 변화들 등을 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.
- 14) 항우울제를 사용하는 모든 연령대의 환자에서 불안, 초조, 공황 장애, 불면, 흥분, 적대감, 공격성, 충동성, 정지장애, 경조증 증후군이 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.
- 15) 우울증상의 계속적인 악화, 자살 성향의 발현 또는 자살성향의 전구 증상일 가능성이 있는 증상 증후군이 간접스러운 증상, 원래의 환자에게 나타난 것이 아닌 증상이 나타나면 이 약의 투여 중단을 고려하여야 한다.
- 16) 다른 임상시험에서 증명되지는 않았으나 앙각성 장애를 가진 환자에서 우울증 상하치기에 항우울제를 사용시 조증 또는 조증 증 상하를 촉진할 가능성이 있다. 따라서 항우울제 투여 전 자살, 앙각성 장애 또는 우울증의 가족력을 포함한 정신과적 병력에 대해 확인하여 앙각성 장애의 가능성이 있는지 선별하여야 한다.
- 17) 이 약과 다른 SSRJ와 SNRI(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors)의 사용 중에 이 계열 약제의 투여 중단, 특히 간작스러운 투여 중단으로 불쾌감, 과민성, 초조, 어지럼증, 감각이상, 자기 통제 감각, 긴장, 지각 이상, 불안, 혼란, 두통, 기면, 정신불안, 불면, 경조증 등과 같은 이상반응이 자발적으로 보고되었다. 이 약의 투여를 중단할 때에는 환자들에게 이러한 증상들이 나타나지 않도록 모니터링해야 하며, 처방의사와의 상담없이 갑자기 보호자가 일방적으로 이 약의 투여를 중단해서는 안된다. 투여를 중단하는 경우에는 주주나 수개월에 걸쳐 점진적으로 옴용을 감량할 것이 권장된다. 감량이나 치료중단으로 인하여 겪는 불편 증후군이 나타날 경우에는 그 전에 처방되었던 옴용을 다시 투여하는 것이 고려될 수 있다. 그 후에는 더욱 더 점진적으로 감량을 계속할 수 있다. 혈장 플루옥세틴과 노르플루옥세틴 농도를 치료 종결시까지 사서히 감소시킴으로 이 약의 중단에 따른 증상의 위험을 최소화할 수 있다.

- 신체적 반응
- 다른 약물과 마찬가지로 여러가지 기전(약물동력학적 및 약물역학적)에 의해 상호작용의 가능성이 있다.
- 1) MAO저해제 : 이 약과 MAO저해제를 병용투여한 경우 이 약의 투여를 중지하고 MAO저해제를 투여한 경우 암상 및 혼수상태로 진행되는 극도의 격양상태를 포함한 정신상태의 변화와 활력 증상의 급속한 변화로 인한 내인성 반응들이 보고된 바 있다. 몇몇의 사례에서 세로토닌 증후군이 나타나 바 있으므로 이 두 종류의 약물은 병용투여하지 않는다. MAO저해제의 투여중지 후로부터 이 약에 의한 활성대사물의 긴 반감기 때문에 이 약 투여중지후로부터 MAO저해제에 의한 치료효과 사이에는 최소한 5주가 경과되어야 한다.
- 2) 트립토판 : 이 약과 트립토판을 병용투여한 5명의 환자에서 격정, 불안정 및 위장관계 불편이 보고되었다.
- 3) 기타 항우울약 : 다른 항우울약과 병용투여했을 때 다른 항우울약의 안정된 혈장농도의 두배 이상의 증가가 나타났다.
- 4) 리튬 : 이 약과 리튬의 병용투여시 리튬농도의 증가, 감소 및 리튬독성의 예가 보고되어 있으므로 이러한 경우에는 리튬의 농도를 주의깊게 관찰한다.
- 5) 디아제팜나살 : 일부 환자에서 병용투여한 디아제팜의 반감기가 연장될 수 있다.
- 6) 혈청단백결합율이 높은 약물과 병용투여시의 잠재적 효과 : 이 약은 혈청단백에 강하게 결합하기 때문에 단백질결합률이 높은 다른 약물(루미딘, 디기톡신 등)을 투여받고 있는 환자에 대한 투여는 혈장농도의 변화를 가져와 임상반응을 나타낼 수 있으며 역으로 이 약이 강하게 결합하는 다른 약물로 대체되었을 경우에도 마찬가지이다.
- 7) 중추신경작용약물 : 이 약과 다른 중추신경작용약물의 복합사용시 위험성은 체계적으로 평가되지 않았으므로 이러한 약물과 병용 투여시에는 주의가 요망된다.
- 8) 전기경련요법(ECT) : 전기경련요법(ECT)과 이 약 병용의 유익성에 대한 임상연구는 없으며, 이 약을 투여하면서 전기경련요법을 받은 환자에게 지속적인 악화가 드물게 보고되었다.
- 9) 시토크롬 P450 2D6 동종효소에 의하여 대사하는 약물 : 이 약은 시토크롬 P4502D6 동종효소를 저해할 가능성이 있으므로 시토크롬 P450 2D6 계에 의하여 현재까지 대사되는 약물 및 상대적으로 높은 치료역을 가진 약물과 병용 치료하는 경우에, 만일 환자가 이 약을 병용 투여하거나 5주전부터 투여를 시작하였던 경우, 치료 옴용의 자동량부터 치료를 시작하여야 한다. 만일 그러한 약물을 투여하고 있는 환자에게가 이 약이 추가를 시작하면, 원래 투여하고 있던 약물의 옴용을 감소시켜야 하며, 또한 고려할 수 있다.
- 10) 알코올 : 이 약과 알코올을 함께 투여하였을 때, 알코올 양상은 아니지만 출혈의 증가와 함께 병변된 위장고장(심혈 안정) 수치 또는 임상적 증상과 증후군이 드물게 보고되었다. 알코올을 다른 약물과 병용 투여할 때 신중해야 하는 것과 마찬가지로 이 약을 투여하기 시작하거나 중단할 때 옴용조정에 대하여 주의깊게 모니터링해야 한다.
- 임부 및 수유부에 대한 투여
- 1) 동물실험 랫트와 토끼에 인체의 1일 최대용량(80mg)의 9배 및 11배 투여에서 태자손상의 증거는 없었다. 임부에 대해 적절한 임상시험은 없었으며 임신중의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 명백히 필요한 경우를 제외하고는 투여를 피한다.

- 2) 인체에에서의 분만 및 출산에 대한 효과는 알려지지 않았다.
- 3) 이 약은 모유중으로 이행되므로 투여중에는 수유를 중단한다.
- 1) 예의 모유 샘플에서 플루옥세틴과 노르플루옥세틴의 농도가 70.4ng/ml였고 모체의 혈장농도는 205.0ng/ml였으나 유아에 대한 이상반응은 보고되지 않았다. 다른 1예(유아의 혈장 플루옥세틴과 노르플루옥세틴 농도 각각 240ng/ml, 208ng/ml)에서 유아에 대한 이상반응으로 졸음, 수면장애, 구토, 묽은 변 등이 보고되어 있다.
- 8) 소아 및 청소년에 대한 투여
- 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직하다.(경고항 참조)
- 9) 고령자에 대한 투여
- 고령자의 사용에 대해서는 충분한 평가되지 않았지만 연령과 관련된 이상반응은 알려지지 않았다. 그러나 병발질환이 있거나 다른 약물을 병용투여하는 고령자에서 연령과 관련된 이상반응은 배제할 수 없다.
- 10) 과량투여시의 처치
- 1) 인체 : 1987년 12월까지 이 약을 단독 또는 다른 약물 및(또는) 알코올과 병용하여 급성으로 과량투여한 대략 30여 차례 20여의 사망이 있었다. 1예의 사망에서는 대략 이 약 1,800mg과 미화인 양의 마프로티린을 병용한 예인데 이 약의 혈장농도는 4.75mg/였고 마프로티린의 혈장농도는 418mg/였다. 또 다른 1예의 사망에서는 3종류의 약물이 포함되어있는데 플루옥세틴 1.93mg/l, 노르플루옥세틴 1.10mg/l, 코데인 1.80mg/와 디아제팜 3.8mg/l의 혈장농도를 나타냈다. 이 약 3,000 mg을 투여한 또 다른 1명의 환자는 특별한 항경련제에 의한 치료없이 자연적으로 소실된 대발작을 경험하는데 실제로 흡수된 약물의 양은 그토에 의해 줄었다. 이 약 고용량을 포함하는 과량투여시 구토와 구토가 현저하게 나타나므로 다른 현저한 증상들은 격정, 불안정, 경조증 증후군에서 혼수에서 이르는 중추신경계 이상 증상을 두렵게 보이지 않는 부정맥 내지 심방불규칙에 이르는 심혈관계 기능이상, 폐, 신장 등이다. 위에 언급된 2예의 사망을 제외하면 다른 과량투여의 경우는 후유증이 없어 회복되었다. 시판 이후 이 약의 과량투여로 인한 사망은 극히 드물었다.
- 2) 동물시험 : 동물에서의 연구는 인체에서의 과량투여시 처치에 대해서 정확화하기 적절한 유효한 정보를 제공하지는 하지만 동물시험에서의 경험은 가능한 치료방법에 대한 유용한 통찰력을 제공한다. 랫트와 마우스에 대한 경구투여시 LD50은 각각 452mg/kg와 208mg/kg이였으며 여러 종의 동물에 고용량을 경구 투여했을 때 과다한 불안정 및 경련이 나타났다. 이 약을 과다적으로 과량투여한 마리의 개에서 마리가 대발작을 나타냈는데 표준치의 옴용이 디아제팜을 정맥으로 주입한 직후 발작이 중지되었는데 이 발작을 일으키는 최소 혈장농도는 1ml 80mg을 장기적으로 투여받은 시점에서 나타나는데 최대 혈장농도의 2배였다. 별도의 단일 옴용투여 연구에서 고용량이 투여된 개의 심전도에 PR, QRS, 도는 QT기간의 역치가 나타나지 않았고 비특이적 혈압의 상승이 관찰되었다. 결과적으로 신장증상을 예측하는데 있어서는 신장도의 가치는 알려지지 않았지만, 인체에서의 과량투여의 옴용에 신장도는 정상적으로 측정되어야 한다.
- 3) 과량투여시의 처치 : 기도를 확보하고 적절한 산소공급과 호흡을 유지하여야 하며 활성탄을 단독 또는 소량비율과 병용하는 것이 구토 및 위세척보다 더욱 효과적인 수 있다. 통상적인 대증요법 및 보조요법과 함께 신장 및 혈액중독의 측정이 권장된다. 동물 시험에 의하면 자발적으로 약세되지 않는 발작은 디아제팜에 반응을 보일 수 있다. 이 약에 강제배출, 투석, 혈액교환 및 교환수술은 별로 도움이 되지 않는다. 과량투여의 처치시 다른 약물 복용의 가능성이 고려되어야 한다.
11. 보관 및 취급상의 주의사항
- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사생활이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

◆ 위약대조 임상시험에서 이상반응 발생률

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

- 【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
- 【포장단위】 100칸술
- 【사용기간】 제조일로부터 36개월
- ※ 본 제품은 "우수의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP)"에 따라 제조 및 품질검사를 한 의약품입니다. 만약 구입시 사용(유효)기한이 경과하였거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견된 경우에는 구입한 약국을 통하여 교환하여 드립니다.
- ※ 기타 자세한 사항이나 첨부문서의 작성일자(2007년 05월 28일) 이후 변경된 내용은 홈페이지나 대체제 약 개발부(080-865-0114)로 문의하시기 바랍니다.
- 첨부분서 개정일 : 2007년 05월 28일