

사용상의주의사항

1. 경고

1) 자살/자살관념

우울증은 자살관념, 자해 및 자살(자살과 연관된 사건)의 위험 증가와 관련이 있다. 이러한 위험은 우울증상이 관해될 때까지 존재한다. 치료 시작 후 초기 수 주 동안 개선이 없을 수 있으므로, 개선이 나타날 때까지 환자를 주의 깊게 관찰을 해야 한다. 일반적인 임상 경험에 따르면, 회복 초기단계에서 자살의 위험이 증가할 수 있다. 치료 시작 전에 자살과 연관된 사건의 병력이 있거나 중대한 자살관념을 나타내는 환자는 자살관념 또는 자살 시도의 위험이 더 큰 것으로 알려져 있고, 이러한 환자는 치료기간 동안 주의 깊게 관찰해야 한다. 정신과 질환이 있는 성인 환자를 대상으로 한 위약 대조 항우울제 임상 연구의 메타분석 결과, 25세 이하의 환자들에서는 항우울제가 위약에 비해 자살 행동의 위험을 증가시켰다. 약물 치료 시와 용량 변화 시, 모든 환자, 특히 고위험군의 환자는 주의 깊게 관찰해야 한다. 환자 및 환자의 보호자는 질환의 악화, 자살 행동 또는 관념 및 비정상적인 행동의 변화가 있는지 주의 깊게 관찰하고, 이러한 증상이 나타나면 즉시 의사와 연락하도록 한다. 아고멜라틴이 처방되는 범불안장애 또한 자살과 연관된 사건의 위험 증가와 관련될 수 있다. 따라서 우울증 환자를 치료할 때와 동일하게 범불안장애 환자를 치료할 때도 주의 깊게 관찰해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자

2) 간장애 환자(즉, 간경화 또는 활성 간 질환) 또는 트랜스아미나제가 정상치의 3배를 초과하는 경우 ('용법 용량'항, '사용상의 주의사항', '4. 일반적 주의'항 참조)

3) 강력한 CYP1A2 저해제(예, 플루복사민, 시프로플록사신)와 병용해서는 안 된다('사용상의 주의사항', '5. 상호 작용'항 참조).

4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), 총 유당분해효소 결핍증(Total lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 이상반응

안전성 프로파일 요약

이상반응은 대체로 경증 또는 중등도였으며, 치료를 시작한 첫 2주 이내에 발생했다. 가장 빈번한 이상반응은 두통, 구역, 어지러움이었고, 대체로 일시적이었고 치료의 중단을 초래하지 않았다.

우울증 및 범불안장애 환자는 질병 자체와 관련된 많은 증상을 나타내므로, 간혹 질병 자체로 인한 증상과 이 약의 투여로 인한 것을 구별하기는 어렵다.

이상반응표

임상시험과 시판 후 조사에서 관찰된 이상반응을 아래 표에 나열하였다.

이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 정의한다; 매우 흔하게($\geq 1/10$); 흔하게($\geq 1/100$ 에서 $< 1/10$); 흔하지 않게($\geq 1/1,000$ 에서 $< 1/100$); 드물게($\geq 1/10,000$ 에서 $< 1/1,000$); 매우 드물게($< 1/10,000$), 빈도 불명(현재의 자료로서는 확인할 수 없음). 위약에 대한 보정은 하지 않았다.

(* 임상시험 및 자발적 보고로부터 확인된 약물이상반응)

기관	발생 빈도	이상반응
정신계 질환	흔하게	불안, 비정상적인 꿈 [*]
	흔하지 않게	자살 관념 또는 행동 (‘사용상의 주의사항, 1. 경고’ 참조), 초조 및 관련 증상 [*] (과민 및 안절부절 같은 증상), 공격성 [*] , 악몽 [*] , 조증/경조증 [*] . 이러한 증상은 기저질환 때문에 발생할 수 있다(‘사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의사항’ 참조), 혼돈상태 [*]
	드물게	환각 [*]
신경계 질환	매우 흔하게	두통
	흔하게	어지러움, 졸림, 불면증
	흔하지 않게	감각이상, 하지불안증후군 [*] , 편두통
	드물게	정좌불능증 [*]
안과 질환	흔하지 않게	흐린 시야
귀 및 미로 질환	흔하지 않게	이명 [*]
위장관 질환	흔하게	구역, 설사, 변비, 복부 통증, 구토 [*]
간-담도계	흔하게	ALT 및/또는 AST의 증가(임상에서, ALT 및/또는AST의 정상 범위 상한치의 3배 초과하는 증가가 1일 아고멜라틴 25mg 투여하는 환자군에서 1.3%, 1일 아고멜라틴 50mg 투여하는 환자군에서 2.6%, 위약투여군에서 0.4% 관찰되었다.)
	흔하지 않게	GGT(gamma-glutamyltransferase) [*] 증가 (정상 범위 상한치의 3배 초과)
	드물게	간염, alkaline phosphatase의 증가 [*] (정상 범위 상한치의 3배 초과), 간부전 [*] (1), 황달 [*]

피부 및 피하 조직 질환	흔하지 않게	다한증(땀과다증), 습진, 가려움증 *, 두드러기 *
	드물게	홍반성 발진, 얼굴 부종 및 혈관 부종 *
근골격계 및 결합조직 질 환	흔하게	요통
	흔하지 않게	근육통 *
신장 및 요로 질환	드물게	요정체 *
전신 질환 및 투여부위 상 태	흔하게	피로
검사	흔하게	체중증가 *
	흔하지 않게	체중감소 *

(1) 간질환 위험인자를 가진 환자들에게서, 몇몇의 치명적인 결과 또는 간이식의 사례가 특별히 보고되었다.

의심되는 이상반응의 보고

의약품의 시판 허가 이후, 의심되는 이상반응의 보고는 중요하다. 그것은 의약품의 지속적인 효과/위험 균형의 관찰을 가능하게 한다. 의료인들은 국가 보고 시스템을 통해서 의심되는 이상반응을 보고해야 한다.

※ 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 5년 동안 632명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 20.41%(129/632명, 183건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다. 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	예상하지 못한 약물이상반응 4.75%(30/632명, 32건)
흔하게(1~10%미만)	위장관 장애	소화불량
흔하지 않게(0.1~1%미만)	전신 장애 및 투여부위 병태	부종, 무력증, 이상한 느낌
	신경계 장애	진정, 유연, 운동 이상, 혼미
	심장 장애	심방세동
	정신 장애	양극성 장애, 백일몽, 사회 불안 장애
	위장관 장애	입 건조
	감염 및 기생충 감염	대상 포진
	손상, 중독 및 시술 합병증	뇌진탕, 안정제 투여 합병증
	대사 및 영양 장애	식욕 감소, 저나트륨 혈증, 식욕 증가
	근골격 및 결합조직 장애	근골격 경직
	눈 장애	눈 건조

	생식계 및 유방 장애	양성 전립선 과형성
--	-------------	------------

4. 일반적 주의

1) 간기능 검사

간부전 (간질환 위험인자를 가진 환자들에게서, 몇몇의 치명적인 결과 또는 간이식의 사례가 특별히 보고되었다), 정상치의 10배를 초과하는 간효소 수치의 상승, 간염 및 황달을 포함하는 간 손상의 사례가 이 약을 복용한 환자들에게서, 시판 후 조사에서 보고되었다 ('3. 이상반응' 참조). 그 중 대부분은 치료의 첫 번째 달에서 발생하였다. 간 손상의 패턴은 대부분 간세포에 관한 손상으로 혈청 트랜스아미나제 수치 증가를 동반하며, 이 약 중단 시 보통 증가된 수치는 정상으로 회복된다.

치료 시작 전 주의가 필요하며, 모든 환자에서, 특별히 간손상 위험요인 또는 간손상 위험과 관련된 약물을 병용하는 환자에 대해서는 치료 기간 동안 철저한 모니터링을 실시해야 한다.

시작 전

이 약의 치료는 간 손상 위험요인 (예, 비만/체중과다/비알코올성 지방간, 당뇨, 알코올 사용장애(alcohol use disorder) 및/또는 과량섭취(substantial alcohol intake))을 가진 환자 및 간 손상의 위험과 관련된 약물을 병용하는 환자들에서의 이익과 위험성에 대한 주의 깊은 고려 후에 처방되어야 한다.

초기 간기능 검사는 모든 환자에 대해 시행되어야 하며, ALT 및/또는 AST 초기값이 정상 상한치의 3배를 초과하는 환자에 대해서는 치료를 시작해서는 안 된다 ('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것'항 참조). 치료 시작 전 트랜스아미나제가 상승되어 있는 환자(정상 상한치를 초과하고, 정상 상한치의 3배 이하인 경우)에게 이 약을 투여하는 경우 주의해야 한다.

검사의 주기
 - 치료 시작 전
 - 그리고 약 3주 후,
 약 6주(급성기의 마지막) 후,
 약 12주 및 24주(유지기의 마지막) 후,
 임상적으로 필요시
 - 용량을 증가시킬 때, 치료를 시작할 때와 같은 빈도로 간기능 검사를 재실시하여야 한다.

혈청 트랜스아미나제의 증가를 보이는 환자는 48시간 이내에 간기능 검사를 재실시하여야 한다.

도중

이 약은 다음의 경우 즉시 투여를 중단하여야 한다.

- 잠재적인 간손상의 증상 또는 징후 (짙은 색 소변, 밝은 색 변, 노란 피부/눈, 오른쪽 상복부 통증, 새로 발병한 지속적이고 설명되지 않는 피로)
- 혈청 트랜스아미나제의 수치가 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우

이 약의 치료를 중단한 뒤 혈청 트랜스아미나제가 정상 수치로 회복 될 때까지 간기능 검사를 반복 실시해야 한다.

2) 소아 및 청소년

이 약은 18세 미만의 소아 및 청소년에 대해서 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 소아 및 청소년을 대상으로 다른 항우울제를 투여한 임상 연구에서 위약과 비교하였을 때 자살과 연관된 행동(자살 시도 및 자살관념) 및 적개심(현저한 공격성, 적대적인 행동 및 분노)가 더욱 빈번하게 나타났다.

3) 고령자

75세 이상의 우울증 환자 및 65세 이상의 범불안장애 환자에 대한 영향은 증명되지 않았다. 따라서 이 약은 이 연령 그룹의 환자들에게 사용되어서는 안된다('용법·용량'항 참조).

4) 치매 노인 환자

치매 노인 환자에 대해서 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 이 약을 투여해서는 안 된다.

5) 양극성 장애/ 조증/ 경조증

양극성 장애, 조증 또는 경조증의 병력이 있는 환자에서는 이 약 투여 시 주의하여야 하고, 조증의 증상이 나타나면 투여를 중지해야 한다(사용상의 주의사항, '3. 이상반응'항 참조).

6) CYP1A2 저해제와의 병용 투여 (사용상의 주의사항, '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것'항 및 '5. 상호작용'항 참조)

강력한 CYP1A2 저해제와 병용 투여해서는 안 된다. 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으므로, 중등도의 CYP1A2 저해제(예, 프로프라놀롤, 에녹사신)와 병용 투여 할 때 주의하여야 한다.

7) 이 약은 1정 당 1mmol 미만의 나트륨(23mg)을 포함한다.

5. 상호작용

1) 다른 약물에 의한 잠재적인 상호작용

이 약은 주로 cytochrome P450 1A2(CYP1A2)에 의해(90%), 그리고 CYP2C9/19에 의해(10%) 대사된다. 이러한 효소와 상호작용을 하는 약물은 이 약의 생체이용률을 감소 또는 증가시킬 수 있다.

플루복사민(강력한 CYP1A2 저해제이고 중등도의 CYP2C9 저해제)은 이 약의 대사를 현저히 저해하여 이 약의 노출을 60배(범위: 12~412) 증가시킨다.

따라서 이 약을 강력한 CYP1A2 저해제(예, 플루복사민, 시프로플록사신)와 병용 투여해서는 안 된다.

에스트로겐(중등도의 CYP1A2 저해제)과 병용 투여 시 이 약의 노출을 수 배 증가시킨다. 에스트로겐과 병용 투여한 800명의 환자들에서 특이적인 안전성 징후는 없었으나, 임상적인 경험이 축적될 때까지 중등도의 CYP1A2 저해제(예, 프로프라놀롤, 에녹사신)와 병용 투여 시 주의하여야 한다. (사용상의 주의사항, '4.일반적 주의'항 참조)

리팜피신은 아고멜라틴의 대사와 관련된 3가지 cytochrome(CYP1A2, CYP2C9 및 CYP2C19)의 유도제이므로, 아고멜라틴의 생체이용률을 감소시킬 수 있다.

흡연은 CYP1A2를 유도하고, 아고멜라틴의 생체이용률을 감소시키는 것으로 나타났으며, 특히 담배를 많이 피우는 사람 (하루 15개 초과)에게서 그러하다.

2) 다른 약물에 대한 잠재적인 상호작용

이 약은 생체 내 CYP450 효소를 유도하지 않는다. 이 약은 생체 내 CYP1A2도 저해하지 않고 생체 외 다른 CYP450도 저해하지 않는다. 따라서 이 약은 CYP450로 대사되는 약물의 노출에 영향을 주지 않을 것이다.

3) 기타 약물

임상 1상 연구에서, 이 약과 병용 투여할 가능성이 있는 약물(벤조디아제핀, 리튬, 파록세틴, 플루코나졸 및 테오필린)과의 약동학 또는 약력학적 상호작용은 나타나지 않았다.

4) 알코올

이 약을 알코올과 함께 복용하는 것은 권장되지 않는다.

5) 전기경련요법(Electroconvulsive therapy, ECT)

전기경련요법과 병행하여 이 약을 투여한 임상경험은 없다. 동물시험에서 경련을 유발하는 특성을 나타내지 않았으므로 이 약과 전기경련요법치료를 병행할 때 임상적인 결과가 나타날 가능성은 적다.

6) 소아 및 청소년

이 환자군에 대한 상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부:

이 약의 임신 중 노출에 대한 임상자료는 없거나 제한적이다 (300 사례 미만). 동물시험에서 임신, 배/태자 발생, 분만 또는 출생 후 발생에 대한 직접적 또는 간접적인 해로운 영향을 보이지 않았다. 이 약을 임신 중에 사용하는 것은 바람직하지 않다.

2) 수유부:

이 약/대사체가 사람의 모유로 이행되는 지는 알려져 있지 않다. 랫드의 약력학/독성 자료에서, 아고멜라틴/대사체가 유즙으로 분비되는 것으로 나타났다. 수유 중인 영아에 대한 이 약의 잠재적인 영향은 확립되지 않았다. 이 약의 투여가 필요한 경우에는 수유를 중지하여야 한다.

7. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 자료는 제한적이다. 과량 투여 시 상복부 통증, 졸음, 피로, 초조, 불안, 긴장, 어지러움, 청색증 또는 권태감이 나타난 것으로 보고되었다.

이 약 2450mg을 복용한 한명의 사례가 있었으나, 심혈관 및 생물학적 이상 없이 자연적으로 회복되었다. 이 약에 특이적인 해독제는 알려져 있지 않다. 과량 투여 시의 처치 방법으로는 증상 치료 및 정기 검사 등이 있다. 의사의 진료가 권장된다.

8. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다. 그러나 어지러움과 졸림이 흔한 이상 반응임을 감안할 때 운전 또는 기계를 조작 할 때 주의해야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의해야 한다.