

사용상의주의사항

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 야뇨증 환자를 제외한 소아 및 청소년에서의 사용은 승인되지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 삼환계 항우울약에 과민증 환자
- 2) 심근경색 회복초기 환자(순환기계에 영향을 미쳐 심근경색이 악화될 수 있다.)
- 3) 녹내장 환자(항콜린작용이 있어 증상이 악화될 수 있다.)
- 4) 중추신경억제제 또는 알코올 급성 중독 환자
- 5) 급성 섬망 환자
- 6) 전립선비대 등 배뇨장애 환자
- 7) 부정맥 환자
- 8) 대뇌손상, 무과립구증 환자
- 9) MAO 저해제를 투여중인 환자
- 10) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 뇌전증 등의 경련성 질환 또는 그 병력이 있는 환자(경련이 나타날 수 있다.)
- 2) 심부전, 심근경색, 협심증 등의 심질환 환자
- 3) 갑상선기능항진증 환자
- 4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
- 5) 소아, 고령자
- 6) 뇌의 기질적 장애 또는 조현병의 소인이 있는 환자(정신증상을 악화시킬 수 있다.)
- 7) 유문협착 환자
- 8) 조울증 환자(조전, 자살기도가 나타날 수 있다.)
- 9) 배뇨곤란 또는 안내압항진 환자(항콜린작용에 의해 이러한 증상이 악화될 수 있다.)
- 10) 간기능장애 환자

4. 이상반응

- 1) 신경이완제악성증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome) : 운동마비, 심한 근육강직, 연하곤란, 빈맥, 혈압변화, 발한 등이 나타나고 이러한 증상과 함께 발열이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 체냉각과 수분 보급 등의 전신적 치료와 함께 적절한 처치를 한다. 이러한 증상의 발현시에는 백혈구증가, 혈청 CPK 상승이 자주 나타나고 미오글로빈뇨증을 수반한 신기능저하가 나타날 수 있다. 또한 고열이 지속되고 의식장애, 호흡 곤란, 순환허탈과 탈수증상, 급성 신부전으로 발전해서 사망했다는 보고가 있다.
- 2) 항이뇨호르몬분비이상증후군(Syndrome of Inappropriate ADH) : 드물게 저나트륨혈증, 저침투압혈증, 요중 나트륨배설량 증가, 고장뇨, 경련, 의식장애 등을 수반하는 항이뇨호르몬분비이상증후군이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 수분섭취 제한 등 적절한 처치를 한다.
- 3) 마비성 장폐색 : 드물게 장관마비(식욕부진, 구역, 구토, 현저한 변비, 복부의 팽만 및 이완, 장내용물의 울체 등)가 나타나 마비성 장폐색으로 이행될 수 있으므로 장관마비가 나타나는 경우에는 투여를 중지한다. 또한 이러한 구역, 구토는 이 약의 진토 작용에 의해 은폐될 수 있으므로 주의한다.

4) 순환기계 : 때때로 심근경색이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다. 뇌졸중, 실신, 때때로 저혈압(특히 기립성 저혈압), 고혈압, 빈맥·서맥, 심계항진, QT 간격 연장, 부정맥, 심블록, 심발작, ECG이상, 알레르기성 혈관염이 나타날 수 있다.

5) 정신신경계 : 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에서의 자살 성향의 증가, 혼수, 집중력장애, 방향감각 상실, 망상, 환각, 헛소리, 정신착란, 흥분, 불안, 불면, 악몽, 마비, 이명, 사지의 감각이상, 말초신경병증, 운동실조, 경련발작, 진전, 지발성 운동장애 등의 추체외로증상, 두통, 피로, 졸음, 구음장애, EEG상의 변화, 초조 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 감량 또는 휴약 등 적절한 처치를 한다.

6) 항콜린작용 : 구갈, 배뇨곤란, 시조절장애, 안내압항진, 변비, 발한, 빈뇨, 산동, 이상 고열이 나타날 수 있다.

7) 과민증 : 발진, 두드러기, 안면·설부부종, 광과민증 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.

8) 혈액 : 무과립구증, 백혈구감소, 자반, 혈소판감소, 호산구증가 등의 골수기능억제가 나타날 수 있으므로 정기적으로 혈액검사를 실시하고 이상(전구증상으로 발열, 인두통, 인플루엔자양 증상이 나타날 수도 있다.)이 인정되는 경우에는 투여를 중지한다.

9) 소화기계 : 구역, 구토, 식욕부진, 설사, 미각이상, 상복부장애, 구내염, 이하선부종, 혀의 흑변이 나타날 수 있다.

10) 내분비계 : 고환부종 및 여성형 유방, 여성에서 유방팽대, 유즙분비, 성욕감퇴·증가, 혈당저하·상승, 성기능장애 등이 나타날 수 있다.

11) 간장 : 드물게 간염, 황달, ALT, AST의 상승이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지한다.

12) 근골격계 : 골절(주로 50세 이상의 환자를 대상으로 한 외국 역학연구에서 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI) 및 삼환계 항우울제(TCA)를 투여받은 환자에게서 골절 위험이 증가하였음이 보고되었고, 작용기전은 밝혀지지 않았다.)

13) 피부: 빈도 불명의 전신증상과 호산구증가증을 동반한 약물 반응(DRESS)

14) 기타 : 어지러움, 허약감, 체중증가·감소, 탈모증 등이 나타날 수 있다.

15) 장기투여 : 때때로 입주위 등의 불수의운동이 나타나고 투여중지 후에도 지속될 수 있다.

5. 일반적 주의

- 1) 이 약의 투여에 의한 항우울 효과는 보통 4-10일 후에 나타나며 때로는 6주 정도 후에야 효과가 나타날 수도 있다. 투여를 중지하면 증상이 재발할 수 있으므로 증상이 개선된 후에도 수개월간 투여를 계속할 필요가 있다.
- 2) 졸음, 주의력·집중력·반사운동능력 등의 저하가 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차운전 등 위험을 수반하는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.
- 3) 전기경련요법(ECT)과 병용하는 경우에는 위험성이 증가될 수 있으므로 반드시 필요한 경우에만 실시한다.
- 4) 수술을 실시할 경우에는 수일 전에 이 약의 투여를 중지한다.
- 5) 주요우울증을 가진 환자(성인, 소아)는 항우울제를 복용중이더라도, 질환의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 우울증상의 악화, 자살 충동과 행동(자살 성향), 비정상적인 행동 변화의 발현을 경험할 수 있다.
- 6) 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 생각 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.
- 7) 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(중양값: 2개월의 지속 기간) 임상시험을 포함하였다. 약물간에 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었으나, 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 성인에서의 자살성향 증가 경향이 있었다. 다른 적응증들간에 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 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이)를 아래 표 1.에 나타내었다.

표 1.

연령대	치료받은 환자 1000명 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

8) 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, 여러달 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.

9) 성인이나 수개월 이상의 장기 투여 환자에서도 자살성향의 증가가 있는지 알 수 없으나, 항우울제를 사용 중인 환자는 투여 초기 수개월동안 또는 용량 변경(증량 혹은 감량)을 할 때 자살 성향, 자해, 적개심 등의 발현을 주의깊게 모니터링하여야 한다.

10) 항우울제 사용 환자에서 불안, 초조, 공황장애, 불면, 흥분, 적대감, 공격성, 충동성, 정좌불능증, 경조증, 조증이 나타날 수 있는데, 이러한 증상과 연관성은 확실하지 않으나 자살성향 발현의 전구증상일 수 있으므로 주의한다. 그리고 가족 및 보호자에게 이러한 증상이나 자살성향에 대해 매일 모니터링하여 증상 발현시 즉시 의사에게 알리도록 지도한다.

11) 우울증상의 지속적인 악화, 자살성향의 발현 또는 자살성향의 전구증상일 가능성이 있는 증상(중증이나 갑작스러운 증상, 원래의 환자에게 나타난 것이 아닌 증상)이 나타나면 이 약의 투여중단을 고려해야 한다.

12) 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.

13) QT 간격 연장

시판 후 기간 동안 QT 간격 연장 및 부정맥의 사례가 보고되었다.(‘4. 이상반응’항 참조). 유의미한 서맥이 있는 환자, 비보상성 심부전 환자 또는 QT 연장 약물(‘6. 상호작용’항 참조)을 병용 투여하는 환자에게 주의하여 사용되어야 한다. 전해질 장애 (저칼륨혈증, 고칼륨혈증, 저마그네슘혈증)는 부정맥 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다.

14) 국외 시판 후 조사 및 문헌에서 이 약의 과량투여 시 부르가다 증후군 및 부르가다형 ECG 패턴(BEP)이 보고되었다.

15) 중증피부이상반응(SCARs)

생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 전신증상과 호산구증가증을 동반한 약물 반응(DRESS)을 포함한 중증 피부이상반응(SCARs)이 보고되었다. 이 반응은 대부분 2-6주 내 발생하였으며, 처방 시 환자에게 피부반응의 증상 및 징후에 대해 알리고, 환자의 피부 반응 발현 여부를 면밀히 모니터링 해야 한다.

6. 상호작용

1) MAO 저해제와 병용투여시 발한, 불온, 전신경련, 이상고열, 혼수 등이 나타날 수 있으므로 병용투여하지 않는다. 또한 MAO 저해제를 투여한 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 적어도 2주간의 간격을 두고 이 약에서 MAO 저해제로 대체투여할 경우에는 2-3일간의 간격을 둔다.

2) 알코올섭취, 항콜린작용약, 에피네프린 작용약, 중추신경억제제(바르비탈계 약물 등) 등은 이 약의 작용을 증강시킬 수 있다.

3) 이 약은 혈압강하제의 작용을 감소시킬 수 있다.

4) 설파메톡사졸, 트리메토프림 등의 항균제과 병용투여시 이 약의 작용이 저하될 수 있다.

5) 디설피람과 병용투여시 섬망이 나타날 위험성이 증가한다.

6) QT 간격을 연장시키는 다음의 약물을 삼환계 항우울제와 병용 투여시 심실성 부정맥의 가능성을 증가시킬 수 있다.

· 항부정맥제(아미오다론(병용 투여 금기), 퀴니딘, 소타롤, 디소피라미드 등)

· 항정신병제(피모지드(병용 투여 금기), 할로페리돌 등)

· 항우울제(플루옥세틴, 삼환계/사환계 항우울제 등)

· 마크로라이드계 항생제 및 유사체(에리트로마이신, 클라리트로마이신, 타크로리무스 등)

· 퀴놀론계 항생제(시프로플록사신 등)

· 항말라리아제(퀴닌, 클로로퀸 등)

· 아졸계 항진균제(케토코나졸 등)

· 돤펀리돈

· 5-HT₃ 수용체 길항제(온단세트론 등)

· 티로신 키나아제 억제제(수니티닙 등)

· 히스톤탈아세틸화효소 억제제(보리노스타트 등)

· 베타-2 아드레날린 수용체 작용제(살메테롤 등)

7) 메타돈과 병용투여시 QT 간격에 부가적인 영향을 미칠 수 있고, 심각한 심혈관 질환 위험이 증가하므로 주의한다.

8) 저칼륨혈증을 유발하는 이뇨제(예. 푸로세미드)와 병용투여시 주의한다.(‘5. 일반적 주의’항 참조)

9) 동종효소 CYP2D6은 신경이완제, 세로토닌 재흡수 억제제, 베타차단제, 항부정맥제 등 다양한 약물에 의해 억제될 수 있다. 강력한 CYP2D6 저해제의 예로는 부프로피온, 플루옥세틴, 파록세틴, 퀴니딘이 있다. 이러한 약물은 삼환계 항우울제(TCA) 대사를 상당히 저해시키고 혈장 농도를 현저하게 증가시킬 수 있다. 삼환계 항우울제(TCA)를 강력한 CYP2D6 저해제로 알려진 다른 약물과 병용할 때 TCA 혈장 수준을 관찰해야 하며 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다. 중등도 CYP2D6 억제제인 둘록세틴과 이 약을 병용시 주의한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물실험에서 삼환계 항우울약의 기형발생작용이 보고되어 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

2) 이 약의 모유중으로의 이행이 보고되어 있으므로 투여중에는 수유를 피한다.

8. 소아 및 청소년에 대한 투여

1) 이 약은 야뇨증 환자를 제외한 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 소아 및 청소년에게 기허가된 적응증 외에는 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직하다(경고항 참조).

2) 유뇨증 치료의 목적으로 삼환계 항우울약을 투여중인 소아에서 행동변화가 나타났다는 보고가 있다.

3) 소아에게 이 약을 과량 투여 시 심각한 결과가 초래될 수 있다. 특히 소아에서 혼수, 심독성, 호흡억제, 발작, 저나트륨혈증, 기면, 동성빈맥, 졸림증, 오심, 구토, 고혈당증이 발생하기 쉽다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서는 기립성 저혈압, 비틀거림, 항콜린작용에 의한 구갈, 배뇨곤란, 변비, 안내압항진 등이 나타나기 쉬우므로 소량으로 투여를 시작하는 등 환자의 상태를 관찰하면서(주기적으로 혈압, 간·신기능검사, 혈액검사, ECG검사 등을 실시한다.) 신중히 투여한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것