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 소아 및 청소년에서의 사용은 승인되지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 삼환계 항우울약에 과민증 환자

2) 녹내장 환자

3) 삼환계 항우울약 또는 MAO저해제를 투여중인 환자

4) 최근에 심근경색의 병력이 있는 환자

5) 중증의 전도장애(부정맥, 심블록, 각블록, 방실블록 3도) 환자

6) 요폐(전립선질환 등) 환자

7) 중추신경억제제 또는 알코올 급성 중독 환자

8) 급성 섬망 환자

9) 유문협착 환자

10) 마비성 장폐색 환자

11) 중증의 간질환 환자

12) 조증 환자

13) 수유부

14) 18세 이하의 환자

15) 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) 심부전, 심근경색, 협심증등의 심질환 환자

2) 갑상선기능항진증 환자

3) 간질 등의 경련성 질환 또는 그 병력이 있는 환자

4) 조울증 환자(조전, 자살기도가 나타날 수 있다.)

5) 뇌의 기실적 장애 또는 정신분열증의 소인이 있는 환자

6) 배뇨곤란 환자

7) 안압항진 환자

8) 고령자

4. 이상반응

1) 정신신경계 : 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에서의 자살 성향의 증가, 간질 발작, 진전 등의 파킨슨 증상, 운동실조, 지각이상, 환각, 헛소리, 정신착란, 불면, 불안, 초조, 이명, 졸음, 혼수, 추체외로 증상, EEG 상의 변화 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 감량 또는 투약중지 등 적절한 처치를 한다.

2) 혈액 : 무과립증을 수반하는 골수기능저하, 백혈구감소, 호산구증가, 자반, 혈소판 감소 등이 나타날 수 있으므로 정기적으로 혈액검사를 하고 이상(전구증상으로 발열, 인두통, 인플루엔자양 증상 등이 나타날 수 있다)이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

3) 소화기계 : 드물게 장관마비(식욕부진, 구역 · 구토, 심한 변비, 복부팽만 또는 이완 및 장내용물 울체 등의 증상)가 나타나 마비성 장폐색으로 이행될 수 있으므로 장관마비가 나타나는 경우에는 투여를 중지한다. 또한 이러한 구역, 구토는 이 약의 진토작용에 의하여 은폐될 수 있으므로 주의한다. 구역, 구토, 식욕부진, 설사, 미각이상 등이 나타날 수 있다.

4) 신경이완제악성증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome) : 다른 삼환계 항우울약에서 운동마비, 심한 근육강직, 연하곤란, 빈맥, 혈압변화, 발한 등이 나타나고 이러한 증상과 함께 지속적 발열이 나타나는 신경이완제악성증후군이 보고되어 있다.

5) 내분비계 : 유사화합물(아미트리프틸린 등)에서 저나트륨혈증, 요중나트륨배설량 증가, 고장뇨, 경련, 의식장애 등을 수반하는 항이뇨호르몬분비이상증후군(Syndrome of Inappropriate ADH)이 나타났다는 보고가 있다. 여성형유방, 유방확장, 유즙누출, 성욕항진 또는 저하, 발기불능, 혈당증가 또는 감소가 나타날 수 있다.

6) 순환기계 : 때때로 혈압강하, 혈압상승, 빈맥, 심계항진, 심근경색, 부정맥, 졸도, 브루가다 증후군(빈도불명) 등이 나타날 수 있다.

7) 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.)

8) 항콜린작용 : 구갈, 배뇨곤란, 안압항진, 시조절장애, 변비, 코막힘, 요저류, 시야몽롱, 산동, 설하설염등이 나타날 수 있다.

9) 과민증 : 발진, 가려움, 광선과민증, 두드러기 등이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

10) 간장 : 드물게 황달, AST, ALT 상승 등의 간장애가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

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

12) 기타 : 비틀거림, 어지러움, 권태감, 두통, 발한, 빈뇨, 야뇨증이 나타날 수 있고 드물게 황달이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

5. 일반적 주의

1) 졸음, 주의력, 집중력, 반사운동 능력의 저하가 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차운전 등 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.

2) 정신분열증 환자는 이 약을 투여함으로써 병을 악화시킬 수 있으므로 신중히 투여한다.

3) 우울증 환자에는 자살기도의 위험이 따르므로 주의한다. 또한 자살 목적의 과량투여를 방지하기 위하여, 자살경향이 있는 환자에 투여할 경우에는 1회 처방일수를 최소한으로 하는 것이 바람직하다.

4) 전기경련요법이 필요한 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중지한 후 전기치료를 시작한다.

5) 주요 우울증을 가진 환자(성인, 소아)는 항우울제를 복용중이더라도, 질환의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 우울증상의 악화, 자살 충동과 행동(자살 성향), 비정상적인 행동변화의 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 위약대조, 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(중앙값: 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, 정좌 불능증, 경조증, 조증이 나타날 수 있는데, 이러한 증상과 연관성은 확실하지 않으나 자살성향 발현의 전구증상일 수 있으므로 주의한다. 그리고 가족 및 보호자에게 이러한 증상이나 자살 성향에 대해 매일 모니터링하여 증상 발현 시 즉시 의사에게 알리도록 교육한다.

11) 우울증상의 계속적인 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) 이 약을 투여받은 환자에게서 브루가다 증후군이 나타난 사례가 보고되었다. 브루가다 증후군은 특징적인 심전도상 변화(우측 전흉부 유도에서 비정상 T파 및 ST분절의 상승)를 동반하는 드문 유전질환이며, 심정지 및/또는 돌연사를 초래할 수 있다. 이 약은 일반적으로 브루가다 증후군이 있거나 브루가다 증후군이 의심되는 환자에게 사용을 피해야 하며 심정지 또는 돌연사 가족력 등 위험인자가 있는 환자는 주의해야 한다.

6. 상호작용

1) MAO 저해제와 병용투여 할 경우에는 발한, 불안, 정신경련, 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 대치투여할 경우에는 2-3일간의 간격을 둔다.

2) 알코올 또는 중추신경억제제(바르비탈계 약물 등)와 병용투여할 경우에는 중추신경억제작용이 증강될 수 있다.

3) 항콜린효능약과 병용투여할 경우에는 상호 콜린작용을 증강시킬 수 있다.

4) 에피네프린효능약(특히 에피네프린, 노르에피네프린)과 병용투여할 경우에는 에피네프린 효능약의 심혈관계 작용을 증강시킬 수 있다.

5) 혈압강하제의 효능을 감소시킬 수 있으므로 병용투여할 경우에는 충분히 관찰하고 신중히 투여한다.

6) 디벤자제핀 제제와 강력한 교차감수성이 있다.

7) 퀴니딘과 병용시 이 약의 반감기, 혈중농도가 증가되고 제거율이 감소될 수 있으므로 주의한다.

8) 시메티딘과 병용투여할 경우에는 이 약의 혈중농도가 증가될 수 있다.

9) 클로르프로파미드(250mg/일)를 투여하는 type II 당뇨병 환자에서 이 약(125mg/일)의 탐닉 후 심각한 저혈당이 보고되었다.

10) 피모짓과 같이 심전도에 영향을 주는 것으로 알려진 약물과 병용투여하지 않는다.

11) 발프로산으로 인해 노르트립틸린의 혈중농도가 증가될 수 있으므로 모니터링이 권고되며, 발프로산 필요 시 노르트립틸린의 용량을 낮추는 것을 고려하여야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 삼환계 항우울약은 동물실험에서 기형발생이 보고되었으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

2) 수유부에는 투여하지 않는다.

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

기립성 저혈압, 비틀거림, 항콜린작용으로 인한 구갈, 배뇨곤란, 변비, 안압항진 등이 나타날 수 있으므로 소량으로 시작하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 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