

항우울제

시타프렉스® 5mg/10mg 정

에스시탈로프람옥살산염

전문의약품
분류번호I17

■ 원료약품 및 그 분량 : 이 약 1정 중

시타프렉스정 5mg
 유효성분 : 에스시탈로프람옥살산염(USP) 6.39mg(에스시탈로프람으로서 5mg)
 첨가제(동물유래성분) : 스테아르산마그네슘(소 또는 돼지의 기름)
 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 탈크, 콜로이드성이산화규소, 푸마르산스테아릴나트륨, 스테아르산, 오파드라이 흰색(85F18422)

시타프렉스정 10mg
 유효성분 : 에스시탈로프람옥살산염(USP) 12.77mg(에스시탈로프람으로서 10mg)
 첨가제(동물유래성분) : 스테아르산마그네슘(소 또는 돼지의 기름)
 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 탈크, 콜로이드성이산화규소, 푸마르산스테아릴나트륨, 스테아르산, 오파드라이 흰색(85F18422)

■ 성상 : 시타프렉스정 5mg : 흰색의 원형 필름코팅정제

시타프렉스정 10mg : 흰색의 장형형 필름코팅정제

■ 효능 · 효과

주요 우울장애, 광장공포증을 수반하거나 수반하지 않는 공황장애, 사회불안장애(사회공포증, 범불안장애, 강박장애)의 치료

■ 용법 · 용량 : 일 20mg을 초과하는 용량에 대해서는 안전성이 확인되어 있지 않다.

이 약은 일 1회 아침이나 저녁에 식사와 관계없이 투여한다.

- 1) 성인
 - (1) 주요우울장애 :
 상용량으로 일 1회 10mg을 투여한다. 환자의 반응에 따라 일 1회 최대 20mg까지 증량양을 늘릴 수 있다. 이 약의 용량을 20mg으로 증량양을 늘리하고자 할 경우, 최소 1주 이상의 간격을 두고 증량양을 늘려야 한다. 일반적으로 항우울제의 효과 발현드러짐에는 2~4주가 필요하다. 증상이 소멸된 후에도 치료 효과를 확실히 하기 위하여 최소 6개월의 약물치료가 필요하다.
 - (2) 광장공포증을 수반하거나 수반하지 않는 공황장애 :
 초기용량으로 일 5mg을 1주간 투여한 후 일 10mg으로 증량양을 늘리는 것이 권장된다. 환자의 반응에 따라 일 1회 최대 20mg까지 증량양을 늘릴 수 있다. 최대 효과는 약 3개월 후에 나타난다. 공황장애의 치료에서 이 약의 10주 이상의 장기 투여시의 안전성 및 유효성에 대해서는 체계적으로 연구되지 않았다. 의사는 각각의 환자들을 주기적으로 재평가하여 지속적인 치료의 필요성을 결정해야 한다.

(3) 사회불안장애 :
 상용량으로 일 1회 10mg을 투여한다. 일반적으로 증상의 개선을 위해서 2~4주가 필요하다. 그 이후에 환자의 반응에 따라 일 5mg으로 감량(점진적)하거나 일 1회 최대 20mg으로 증량양을 늘릴 수 있다. 사회불안장애는 만성적 경과를 나타내는 질환으로 치료 효과를 확실히 하기 위해 12주 동안 치료를 지속하는 것이 권장된다. 반응을 보이는 환자들에 대한 장기치로는 6개월간 연구되었으며 재발을 예방하기 위하여 개개의 환자별로 고려한다. 장기치로의 유효성에 대하여 장기적으로 재평가하여야 한다. 사회불안장애는 특정 장애에 대한 잘 규명된 진단 용어이며, 과도한 수줍음과는 혼동하지 않아야 한다. 약물치로는 사회불안장애가 유효하게 직접 및 사회 활동에 방해하는 경우에 한해 실시한다. 약물치료와 인지행동요법의 비교는 평가되지 않았다. 약물치로는 전체적인 치료 전략의 한 부분이다.

(4) 범불안장애 :
 초기용량으로 일 1회 10mg을 투여한다. 환자의 반응에 따라 최소 1주간 투여 후 일 1회 최대 20mg까지 증량양을 늘릴 수 있다. 12주 공개투여에 반응한 환자들에 대해 최소 6개월간 일 20mg을 투여한 장기 투여 시험이 실시되었다. 의사는 각각의 환자에 있어서 이 약의 장기치로의 유효성에 대하여 장기적으로 재평가하여야 한다.

(5) 강박장애 :
 상용량으로 일 1회 10mg을 투여한다. 환자의 반응에 따라 일 1회 최대 20mg으로 증량양을 늘릴 수 있다. 16주 공개투여에 반응한 환자들에 대해 최소 24주간 일 10mg 또는 20mg을 투여한 장기 투여 시험이 실시되었다. 강박장애는 만성질환으로 증상의 회복을 확실히 할 수 있도록 충분한 기간 동안 투여해야 하며, 이 약을 장기 투여할 경우에는 개개 환자에 대한 유효성과 투여용량을 장기적으로 재평가한다.

2) 신장장애(신장장애) 환자
 클리어런스 중등도 신장장애(신장장애) 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다. 중증(심한 증상의 신장장애(신장장애)) 환자 (Cl_{CR} < 30ml/min)의 경우 주의해야 한다.

3) 간장애 환자
 초해당치를 복용량으로 일 5mg을 처음 2주간 투여하는 것이 권장된다. 환자의 반응에 따라 일 10mg까지 증량양을 늘릴 수 있다.

4) 투여 중단
 이 약의 투여를 중단하는 경우, 금단증상 발생 가능성을 피하기 위해 최소 1~2주에 걸쳐 점진적으로 감량(점진적)해야 한다.

5) 정신질환 치료를 위한 MAO저해제(약제)에 대한 주의
 정신질환 치료를 위한 MAO저해제(약제) 투여를 중단하고 동 제제 치료를 시작할 경우 적어도 14일 이상 간격을 두어야 한다. 반대로 정신질환 치료를 위해 MAO저해제(약제) 투여를 시작하려면 동 제제 투여 중단 후 적어도 14일이 경과해야 한다.

6) 리니졸리드 또는 메칠렌블루와 같은 다른 MAO저해제(약제) 리니졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 투여하는 환자는 세로토닌 증후군 위험성 증가 때문에 동 제제 투여를 시작하는 인된다. 임명을 포함한 다른 중재적사술, 더 긴급한 정신질환적 상태치료를 필요로 하는 환자의 경우는 투여를 고려해야 한다. 이미 동 제제를 투여하는 환자에게 리니졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 긴급히 투여할 필요가 있을 수 있으며, 리니졸리드나 정맥주사용 메칠렌블루 제제에 대한 대역알레르기 반응이 없고 특정환자에서 리니졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제 치료의 유효성이 세로토닌 증후군 위험성을 상회(초월)한다고 판단되는 경우 동 제제를 즉시 중단하고 리니졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 투여할 수 있다. 환자는 리니졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 투여한 지 2주 또는 이보다 더하여 후 24시간 중 먼저 또는 시점에서 세로토닌 증후군 증상을 모니터링해야 한다. 리니졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제 마지막 투여로부터 24시간 후 동 제제 치료를 다시 시작할 수 있다. 정맥주사용 메칠렌블루 제제 투여에 대한 위험성은 명확하지 않다. 그럼에도 불구하고 임상에서는 이러한 사용에 대한 세로토닌 증후군의 응급중상 가능성을 인지해야 한다.

■ 임상상의 주의사항

1) 경고
 자살성향 및 항우울제 주요우울증이나 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에 대한 단기간의 연구에서 항우울제가 위약소용량에 비해 자살 충동과 행동(자살 성향)을 증가시키기는 보고가 있다. 소아, 청소년 또는 젊은 성인에게 이 약이나 다른 항우울제 투여를 고려한다면 의사는 임상적인 필요성이 위험성보다 높을지 항상 신중하게 고려해야 한다. 단기간의 연구에서 25세 이상의 성인에서는 위약소용량에 비해 항우울제 투여는 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았고, 65세 이상의 성인에서는 위약소용량에 비해 항우울제 투여는 이러한 위험이 감소하였다. 우울증 및 다른 정신과적 질환 자체가 자살 위험 증가와 관련이 있다. 항우울제 투여를 시작한 모든 연령(나이)의 환자는 적절한 모니터링 되어야 하며 질환의 악화, 자살 성향 또는 적개심, 공격성, 분노 등 다른 비정상적인 행동의 변화가 있는지 주의 깊게 관찰하여야 한다. 환자의 가족이나 보호자 또한 환자를 주의 깊게 관찰하고 필요한 경우 의사와 연락하도록 지도한다. 이 약은 소아 및 청소년에 대한 사용은 승인되지 않았다.

2) 다음 환자에는 투여하지 말 것
 1) 이 약의 주성분인 에스시탈로프람, 라세미제인 시탈로프람 또는 이 약의 다른 성분에 과민성이 있는 환자
 2) MAO저해제(약제)를 투여하고 있는 환자

정신질환 치료를 위해 이 약과 MAO저해제(약제)를 병용할 때 복용투여하거나 이 약 투여 중단 후 14일 이내에 MAO저해제(약제)를 투여하는 것은 세로토닌 증후군 위험성을 증가시키기에 때문이 가능하다. 정신질환 치료 위해 MAO저해제(약제) 투여 중단 후 14일 이내에 이 약을 투여하는 것은 또한 가능하다. (용법 · 용량 및 4. 일반적 주의 항 참조)

3) 피로차이등을 투여하고 있는 환자
 4) 선천성 QT 연장 증후군 또는 QT 간격 연장이 있는 것으로 알려진 환자
 5) QT 간격 연장을 유발하는 약물을 복용중인 환자

3) 이상반응
 이상반응은 이 약 투여 시작 후 처음 1~2주에 가장 빈번하게 발생하였으며, 대체로 투여를 지속하면 감소와 회수가 감소하였다. 1) SSRIs계 약물에서 알려지고, 이 약의 위약소용량+대조 임상 시험 또는 시판 후 자발 보고에서 나타난 이상반응을 예로 표에 기간과 빈도 별로 정리하였다. 발생빈도는 임상시험에서 얻어진 결과이며, 위약소용량+보정된(placeholder-corrected) 값은 아니다. 발생빈도는 다음과 같이 정의된다 : 매우 흔함(≥ 1/10), 흔함(≥ 1/100 에서 1/10), 흔하지 않음(≥ 1/1,000 에서 < 1/100), 드물(≥ 1/10,000 에서 < 1/1,000), 매우 드물(≥ 1/10,000), 또는 알려지지 않음(유아진 자료에서 측정 불가)

기간과 분류	빈도	이상반응
혈액 및 림프계장애	알려지지 않음	치혈소판증

면역체계 장애	드물	아·필라리스빈증
내분비계 장애	알려지지 않음	부적절한 항이노호르몬(ADH) 분비
	흔함	식욕감소, 식욕증가, 체중증가
대사 및 영양장애	흔하지 않음	체중감소
	알려지지 않음	저나트륨혈증, 식욕부진 ²⁾
정신계장애	흔함	불안(부정적, 비정상공 여성과 남성 : 식욕감소, 여성 : 설날감증
	흔하지 않음	이갈이, 초조, 신경과민, 공황발작, 혼돈상태
	드물	공격, 이인증, 환각
신경계장애	알려지지 않음	조증, 자살관념, 자살행동 ¹⁾
	흔함	불면증, 졸림, 어지러움, 자각이상, 떨림
	흔하지 않음	미각장애, 수면장애, 실신
안질환	흔하지 않음	세로토닌 증후군
	알려지지 않음	운동이상증, 운동장애, 경련, 정신운동불안/정차불능증 ²⁾
귀 및 미로계 장애	흔하지 않음	산통, 시각장애
	흔하지 않음	이명(귀울림)
심질환	흔하지 않음	빈맥(빠른맥)
	드물	사맥(느린맥)
혈관계 장애	알려지지 않음	심전도QT 연장, 다형성심실빈맥(빠른맥) (Torsade de Pointes)을 포함한 심실성 부정맥
	알려지지 않음	기립성저혈압
호흡기계, 흉락, 충격동 장애	흔함	부비염, 허파
	흔하지 않음	코피
위장관 장애	매우 흔함	구역
	흔함	설사, 변비, 구토, 구갈
간기능장애	흔하지 않음	위장관내 출혈(직장출혈 포함)
	알려지지 않음	간염, 간기능증가 이상
피부, 파해(피부발진) 장애	흔함	발한증가
	흔하지 않음	두드러기, 탈모, 발진, 가려움
근골격계, 결합조직장애	알려지지 않음	반상출혈, 혈관부종(부기)
	흔함	관절통, 근육통
신장, 요로계 장애	알려지지 않음	혈뇨공해
	흔함	남성 : 사정장애, 발기불능
생식기계, 위양장애	흔하지 않음	여성 : 자궁출혈, 월경과다
	알려지지 않음	유즙분비, 남성 : 자살발기증
전신장애 및 투여부위 상태	흔함	피로, 발열
	흔하지 않음	부종(부기)

¹⁾ 자살관념과 자살행동은 이 약의 투여 도중 또는 투여 중단 직후에 보고되었다.

²⁾ 이들 이상반응은 SSRIs계 약물에서 보고되었다.

- 1) 다음은 SSRIs계 약물에서 나타나는 이상반응이다 : 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에서의 자살 성향의 증가
- 2) 시판 후에 주로 여성, 저칼륨혈증, 기증에 QT 간격 연장이 있거나 심장질환이 있는 환자에서 QT 간격 연장 및 다형성심실빈맥(빠른맥)(Torsade de Pointes)을 포함한 심실성 부정맥이 보고되었다.
- 3) 주로 50세 이상의 환자를 대상으로 한 역학조사에서 SSRIs 및 TCAs를 복용 중인 환자의 경우 골절 위험이 증가하는 것으로 나타났다.
- 4) 국내에서 4년 동안 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응의 발현드러냄증례들은 인과관계와 상관없이 4,399/60세/1,368명으로 보고되었다. 구역과 두통이 0.37%/51,368명, 52건로 가장 많았고, '변비'와 '어지러움'이 0.29%/41,368명, 42건, '구갈(안면간조증, 보통, '불면증', '체중증가'가 0.22%/31,368명, 32건, '발열', '구토', '소화불량', '장염', '감기'상, '기침', '성 기능이상', '두근거림'이 0.15%/21,368명, 22건, 그 외 '설사', '미비', '후체외포양성', '편두통', '성욕감소', '식욕부진', '환각', '천식', '호흡곤란', '갈증', '관절통', '코혈압'이 각각 0.07%/11,368명, 1건으로 보고되었다. 그 중 '유혈(위장관, 발진, 두드러기)'은 0.80%(11/1,368명, 12건)로 '구역'이 0.22%(31,368명, 32건), '부종', '졸림', '성 기능이상'이 각각 0.15%/21,368명, 22건, '어지러움', '성욕감소', '체중증가'가 각각 0.07%/11,368명, 1건로 보고되었다.

- 보고된 이상반응을 기술했던 후면한 다음과 같다.
- 1) 위장관계 : 구역, 변비, 구갈(안면간조증, 보통, 구토, 소화불량) 장염, 설사
 - 2) 중추 및 말초신경계 : 두통, 어지러움, 감각이상, 미비, 추체외로양성, 편두통
 - 3) 정신신경계 : 졸림, 불면증, 공격적 반응, 식욕 감소, 식욕부진, 환각
 - 4) 호흡기계 : 기침, 천식, 호흡곤란
 - 5) 대사 및 영양장애 : 체중증가
 - 6) 전신장애 : 가수 통증, 발열
 - 7) 근골격계 : 골절, 관절통
 - 8) 생식기계(남성) : 성 기능 이상
 - 9) 심혈관계 : 두근거림, 고혈압
- 6) 국내에서 시판 후 사용성적조사와 별도로 보고된 이상반응이 80명의 환자에서 88건이 있었으며, 구역 15건, 두통 14건, 어지러움 9건, 졸음 8건, 위장장애 6건, 속쓰림 5건, 진정 4건, 구갈, 성욕감소, 식욕감소 각각 3건, 구갈(안면간조, 소화불량, 발한, 빈뇨, 성 기능이상, 진전(떨림), 체중증가 각각 2건 및 피부부종, 불안, 발한증, 한시 각각 1건이 보고되었다. 이 중 두통, 빈뇨는 예상하지 못한 이상반응이었다.

4. 일반적 주의
 다음의 주의사항은 모든 SSRIs(Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors : 선택적 세로토닌 재흡수 억제제) 항우울제에 적용된다.

- 1) 여행성 발한
 공황장애 환자 중 일부에서 항우울제 투여 시작 초기에 불안 증상의 증가가 경험될 수 있다. 이러한 여행성 반응은 일반적으로 치료 시작 후 처음 2주 이내에 사라진다. 불안 발생 가능성을 줄이기 위해 더 낮은 최초 투여용량으로 치료를 시작하는 것이 권장된다.
- 2) 간질발작
 간질발작이 처음으로 나타난 환자 또는 발작 회수가 증가한 경우(간질로 진단된 환자)에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다. SSRIs는 불안정형 간질 환자에는 투여를 피하고 조절 가능한 간질 환자의 경우에는 투여 후 면밀하게 관찰해야 한다.
- 3) 조증
 SSRIs는 조증(조증)의 경향이 있는 환자에게는 주의하여 사용해야 한다. 조증 상태로 활동중인 환자의 경우에는 SSRIs의 투여를 중단해야 한다. 대조 임상시험에서 증명되지는 않았으나 양극성 장애를 가진 환자에서 우울증 완화 기간에 항우울제를 사용 시 조증 또는 조증 상해를 촉진할 가능성이 있다. 따라서 항우울제 투여 전 자살, 양극성 장애 또는 우울증의 가족력을 포함한 자세한 정조각 병력에 대해 확인하여 양극성 장애의 가능성이 있는지 신중하게 평가해야 한다.
- 4) 당뇨병
 당뇨병 환자에게 SSRIs를 투여하는 경우 혈당 조절을 변경할 수 있다. 인슐린 및 경구용 혈당강화제의 용량을 조정해야 할 필요가 있을 수 있다.
- 5) 자살
 (1) 주요우울증을 가진 환자(성인, 소아)는 항우울제를 복용중이라도 질환의 뚜렷한 호전(나아짐)이 있을 때까지 우울증상의 악화, 자살 충동과 행동(자살성향), 비정상적인 행동 변화의 발현드러냄을 경향할 수 있다.
 (2) 자살은 우울증 어떤 다른 정신과적 질환의 위험요소이며, 이러한 질환들은 그 자체가 자살의 가장 강력한 예측 요인이었다. 그러나, 항우울제가 치료 초기 단계 동안 어떠한 환자들에게 있어서는 우울증상의 악화 및 자살성향의 발현드러냄을 유도할 수도 있다는 우려가 장기간 지속되어 왔다. 항우울제(SSRI 및 기타)의 위약소용량+대조, 단기간 임상시험의 통합 분석은 이러한 약물들이 주요 우울증 또는 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 위약소용량과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향 위험 증가를 나타내지 않았다. 65세 이상의 성인에서는 위약소용량에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다.
- 6) 조증
 (3) 주요우울증, 강박장애 또는 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 청소년을 대상으로 한 위약소용량+대조 임상시험의 통합 분석은 4,400명 이상 환자에서의 9개 항우울제에 관한 총 242건의 단기간 임상시험을 포함하였다. 주요우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 성인을 대상으로 한 위약소용량+대조 임상시험 통합분석은 77,000명 이상 환자에서의 17개 항우울제에 관한 총 296건의 단기간(조증양) : 2개월의 지속 기간 임상시험을 포함하였다. 약물들에 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었으나, 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 성인에서의 자살성향 증가 경향이 없었다. 다른 적응증들(예 자살성향)의 절대적 위험도에 있어서 차이가 있었으며, 주요우울증에서 자살 발생수가 높았다. 그러나, 위험도의 차이(항우울제 vs 위약소용량)는 연령(나이) 중 내에서, 그리고 적응증 간에 상대적으로 안정하였다. 이러한 위험도의 차이(비보통 환자 1,000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약소용량간의 차이)를 아래 표 1에 나타내었다.

연령(나이대)	치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약(속임약)간의 차이
	항우울제 관련 증가
18	14에 있음
18-24	5에 있음
	항우울제 관련 감소
25-64	1에 적음
≥65	6에 적음

- (4) 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 장기(즉, 여러 달 이상) 사용에까지 확장될 수 있는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나, 우울증을 가진 성인을 대상으로 한 위약(속임약) 대 조의 지속적인 임상시험으로부터 항우울제의 사용이 우울증의 재발을 지연시킬 수 있다는 충분한 근거가 있다.
- (5) 성인이나 수개월 이상의 장기 투여 환자에서도 자살성향의 증가가 있는지 알 수 없으나, 항우울제를 사용 중인 환자는 투여 초기 수개월 동안 또는 용량 변경(증량양을 늘림) 혹은 감량(종양)을 할 때 자살 성향, 자해, 자살 시도 등의 발현(드러 냄) 및/또는 약물을 주의있게 모니터링 하여야 한다.
- (6) 항우울제 사용 환자에서 불안, 초조, 공황성, 불면, 흥분, 적대감, 공격성, 충동성, 정적불충족, 건조증, 조증이 나타날 수 있는데, 이러한 증상과 연관성은 확실성은 있지만 자살성향 발현(드러냄)의 전구증상일 수 있으므로 주의한다. 그리고 가족 및 보호자와의 이러한 증상이나 자살성향, 임상적 위험에 대해 매일 모니터링하여 증상 발현(드러냄) 즉시 의사와에 알리도록 지도한다.
- (7) 우울증상의 계속적인 악화, 자살성향의 발현(드러냄) 또는 자살성향의 전구증상일 가능성이 있는 증상(중증이나 갑작스러운 증상, 원인의 환자에 나타남)이나 다른 증상이 나타남이 이 약의 투여중단을 고려해야 한다.
- (8) 다른 정신질환을 가진 환자를 치료할 때에도 주요 우울증 환자를 치료할 때와 동일한 예방조치를 취하여 한다.
- (9) 자살 관련 사건 기발(병역)이 있거나 투여 초기 자살 성향의 위험이 높을 수 있으므로 이러한 환자들은 자살 충동 또는 자살 시도의 위험성이 더 크므로 투여기간 동안 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.

2) 정적불충족/정신운동불안

SSRIs/SNRIs의 투여는 불쾌감과 불안감을 동반하고 가만히 앉거나 서있을 수 없어 가짜 웃음(야하는 증상을 특징으로 하는 정적불충족) 발현(드러냄)과 연관이 있으며, 이는 투여 첫 주 이내에 나타남. 이러한 증상이 나타나는 환자에게 용량을 늘리는 것은 해로울 수 있다.

3) 자니트륨(중증)

SSRIs의 사용 시 초기 혈압은 분비 이상 증후군(SIADH)으로 인한 저나트륨혈증이 드물게 보고되었으며, 일반적으로 약을 투여 중단으로 회복되었다. 노인, 간경변증 환자 또는 저나트륨혈증을 유발할 수 있는 약물을 병용(함께 복용)하여 중증 환자 등과 같은 고위험군 환자의 경우 주의해야 한다.

4) 출혈

SSRIs에 의해 반출혈, 자반병과 같은 피부 출혈 이상 보고되었다. 특히 경구용 항응고제나 혈소판 기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물(예: 비정형적 항응고제, 페노티아진계, 대부분의 항우울제, 아세트살리실산, 비스테로이드계 소염제(NSAIDs), 티클로피딘, 디피리다몰)을 투여 중인 환자나 출혈 경향이 알려진 환자에게 SSRIs를 투여하는 경우 주의해야 한다.

5) 전기 경련 요법(Electroconvulsive Therapy)

SSRIs와 전기 경련 요법의 병행 치료에 대한 사용 경험이 제한적이기 때문에 주의해야 한다.

6) 심장 관상혈관질환

임상 경험이 충분하지 않기 때문에 관상혈관질환이 있는 환자의 경우 주의하도록 한다.

7) 세로토닌 증후군

동 제제를 포함한 세로토닌-노르에피네프린재흡수억제제(SNRIs) 및 세로토닌선택적재흡수억제제(SSRIs)를 단독으로 투여했을 뿐만 아니라 특히 다른 세로토닌 작용성 약물(트립탄계열, 삼환계 항우울제, 펜타닐, 리튬, 트라마돌, 트립탄, 부사피린, 세인트존스워트(St. John's Wort) 포함) 및 세로토닌대사를 저해하는 약물(특히 올 타 정신질환 치료)을 투여한 MAO-A저해제(약제) 및 리네졸리드 및 정맥주사용 메칠렌블루 제제와 같은 다른 제제를 병용(함께 복용)투여했을 때 잠재적으로 생명을 위협하는 세로토닌증후군 발생이 보고되었다.

세로토닌 증후군 증상은 정신상태(변태), 초조, 경직, 심방, 혼수, 자율신경불안증(빈맥/빠른맥), 불안정한 혈압, 어지럼, 발한, 홍조, 고열, 신장기능 장애, 떨림, 경직, 간기능 장애, 빈사형진, 조혈소응집), 발작 및/또는 위장관계 장애(구 역, 구토, 설사)를 포함할 수 있다. 환자들은 세로토닌증후군의 응급상황에 대하여 모니터링하여야 한다. 정신질환 치료를 위해 동 제제와 MAO-A저해제(약제)를 병용(함께 복용)투여하는 것은 금기이다. 또한 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제와 같은 MAO-A저해제(약제)를 투여하는 환자들에게 동 제제 투여를 시작해서는 안 된다. 투여 예정 정보와 관련된 메칠렌블루 제제의 모든 시판 후 보고는 용량범위(1mg/kg~8mg/kg)의 정맥투여를 포함한다. 보고 중 메칠렌블루 제제를 다른 투여경로(정제 또는 구수 주사)와 같은 또는 저용량으로 투여된 경우는 포함하고 있지 않다. 동 제제를 투여하는 환자가 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제와 같은 MAO-A저해제(약제) 치료 시작이 필요한 상황일 수 있다. 동 제제는 MAO-A저해제(약제) 투여 시작 전에 중단해야 한다. (용법·용량 항 및 2, 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조)

예를 들어 트립탄 계열 약물을 삼환계 항우울제, 펜타닐, 리튬, 트라마돌, 부사피린, 트립탄 및 세인트 존스워트(St. John's Wort)와 같은 다른 세로토닌 작용성 약물과 동 제제를 병용(함께 복용)투여하는 것이 임상적으로 유익성이 있다면 환자들은, 특히 치료에서 중 및 용량을 증가할 때, 잠재적으로 중증 세로토닌 증후군 위험성에 대하여 인식해야 한다. 동 제제 및 세로토닌작용성약물들을 병용(함께 복용)투여할 때 위에서 언급한 이상반응이 발생한다면 즉시 투여를 중단하고 보조적인 대증요법(증상별로 치료하는 방법)을 시작해야 한다.

8) 금단 증상

갑작스러운 투여중단으로 어지러움, 수면장애, 불안 등과 같은 금단 증상을 경험할 위험이 있으므로 차등(사외) 상담 없이 환자나 보호자가 일반적으로 이 약의 투여를 중단해서는 안 된다. 이 약의 투여를 중단하는 경우에는 수주나 수개월에 걸쳐 점진적으로 용량을 감량(줄임)할 것이 권장된다.

투여 중단, 특히 갑작스러운 투여 중단으로 인한 금단 증상은 빈번하다. 임상시험에서 이 약을 투여한 환자의 약 25% 그리고 구 위약(속임약)을 투여한 환자의 약 15%에서 투여 중단 시 이상반응이 발생하였다.

금단 증상의 위험성은 투여 기간과 용량 그리고 용량 감소의 속도를 포함한 몇 가지 요인에 의한다. 어지러움, 감각이상(지각성), 전기 충격 감각 포함, 수면장애(불면증과 격렬한 꿈), 초조 또는 불안, 구역, 두통/또는 구토, 발한, 혼돈, 발한, 두통, 설사, 두근거림, 강박관념, 과민성, 시각장애(가장 흔하고 보고된 이상반응이었다. 대부분 이러한 증상은 경증/중등) 내지 중등/중증인 일부 환자에서 그 정도가 심할 수 있다.

이러한 이상반응은 대개 투여 중단 후 초기 며칠 이내에 발생하지만, 부주의하게 1회 복용을 놓친 환자에서(경증)와 같은 증상이 매우 드물게 보고되었다. 일반적인 이러한 증상은 자기 한정적이며 대개 2주 내에 소실되지만 일부 환자에서는 연장될 수 있다 (2~3개월 이상).

9) QT 간격 연장

이 약은 용량 의존적으로 QT 간격 연장을 유발하는 것으로 나타남. 시판 후 주요 여성, 저칼륨혈증, 기존에 QT 간격 연장 없이 있거나 심장질환이 있는 환자에서 QT 간격 연장이 다형성성상대백맥(Torsade de Pointes)을 포함한 심상성 부정맥이 보고되었다. 중대한 서맥(느린맥) 환자 또는 최근 급성 심근경색증이나 비대성상(uncompensated) 심부전지 있었던 환자에서는 주의해야 한다. 저칼륨혈증 및 저마그네슘혈증과 같은 전해질 불균형은 약성 부정맥의 위험을 증가시키므로 이 약의 투여 전에 조절되어야 한다. 만약 환자가 심장질환 관련 리스크를 받고 있다면 이 약 투여 시 전 ECG 검토를 고려해야 한다. 만약 이 약을 투여하는 동안 심상 부정맥 발생 징후가 있으면, 치료를 중단하고 ECG를 실시해야 한다.

5. 상호작용

1) 약물동력학적 상호작용

(1) 병용(함께 복용)하기:

① MAO-A저해제(약제): 용법·용량 항, 사용상의 주의사항 중 2 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 4, 일반적 주의 항을 참조한다.

② 피모자이드

11mg/kg 라세미메탄 시탈로프람 40mg/day를 투여한 환자에서 단회 용량 피모자이드 2mg를 병용(함께 복용)투여 시 시간간(1시간) 동안 일관되지는 않지만 피모자이드의 AUC와 C_{max}가 증가하였다. 피모자이드와 시탈로프람의 병용(함께 복용)투여는 QTc 간격을 약 10msec 증가시켰다. 저용량의 피모자이드에서 나타난 상호작용으로 인하여 이 약과 피모자이드는 병용(함께 복용)투여해서는 안된다.

③ QT 간격 연장

QT 간격을 연장하는 다른 약물과 이 약의 병용(함께 복용)투여에 대한 약물동태학적 및 약물동력학적 연구는 실시되지 않았지만, 이 약의 부가적인 작용을 배제할 수 없다. 따라서, Class IA 및 III의 항부정맥 약, 항정신병약(예: 페노티아진 유도체, 피모자이드, 할로페리돌), 삼환계 항우울제, 특정 항암제(예: 소파몰록사신, 목시몰록사신, 에리스로미아신 IV, 펜타미딘, 항말라리아 치료제(특히, 할로판트론)), 특정 항하스타딘제(아스테미졸, 미졸라스티딘)와 같이 QT 간격을 연장하는 약물과 이 약을 병용(함께 복용)투여하지 않는다.

(2) 주의해야 하는 병용(함께 복용)투여

- ① 세로토닌성 약물: 용법·용량 항, 사용상의 주의사항 중 2 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 4, 일반적 주의 항을 참조한다.
- ② 간질발작 역치(seizure threshold)를 낮추는 약물: SSRIs는 발작 역치를 낮출 수 있다. 발작의 역치를 낮출 가능성이 있는 다른 약물(항우울제(삼환계, SSRIs), 신경(원)제(페노티아진, 부티로페논, 치오잔틴(thioxanthenes)), 메프로판, 프로피로판, 트라마돌)과 병용(함께 복용)투여하는 경우 주의해야 한다.
- ③ 리튬, 트립탄, 리튬 또는 트립탄과 병용(함께 복용)투여하는 경우 SSRIs의 효과가 증가되었다는 보고가 있으므로 이들 약물과 SSRIs를 병용(함께 복용)투여할 경우 주의해야 한다.
- ④ St. John's Wort(성인용 허브): SSRIs와 St. John's Wort(Hypericum perforatum : 고추나무)를 함유한 생약제를 병용(함께 복용)투여하는 경우, 이상반응의 발생이 증가될 수 있다.
- ⑤ 출혈: 이 약과 경구용 항응고제를 병용(함께 복용)투여 하는 경우, 항응고 효과가 영향을 줄 수 있다. 경구용 항응고제

를 투여중인 환자의 경우 이 약의 투여 시작 또는 투여 중단 시 항응고 효과를 주의해서 모니터링해야 한다. 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)와 병용(함께 복용)투여하는 경우 출혈 경향을 증가시킬 수 있다.

⑥ 알코올: 이 약과 알코올은 어떠한 약물동태학적 또는 약물동력학적 상호작용이 예상되는 않는다. 그러나 다른 정신 작용성 약물들과 마찬가지로 이 약은 알코올과는 병용(함께 복용)하지 않는 것이 좋다.

2) 약물동태학적 상호작용

(1) 다른 약물이 이 약의 약물동태학에 미치는 영향

이 약은 주로 CYP2C19에 의해 대사된다. CYP3A4 및 CYP2D6 또한 이 약의 대사에 관여할 수 있으나 매우 미약하다. 이 약의 주요 대사체인 S-DCT(demethylated escitalopram)의 일부는 CYP2D6에 의해 다시 대사되는 것으로 보인다. 이 약과 오메프라졸(CYP2C19 저해제(약제))의 병용(함께 복용)투여에 의해 이 약의 혈중 농도가 중등도(약 50%) 증가하였고, 이 약과 시메티딘(중등도의 전방적인 CYP2D6 억제제)의 병용(함께 복용)투여에 의해 이 약의 혈중 농도가 중등도(약 70%) 증가하였다. 시메티딘과 이 약을 병용(함께 복용)투여 시 주의해야 하며, 용량 조절이 필요할 수 있다. CYP2C19 저해제(약제)에 플루옥세틴, 플루복사민, 렌소프라졸, 티클로피딘 또는 시메티딘을 병용(함께 복용)투여하는 경우, 이 약의 최고용량 투여 시 주의해야 하며, 임상적 판단에 근거하여 이 약의 용량을 감량(줄임)할 필요가 있다.

(2) 이 약이 다른 약물의 약물동태학에 미치는 영향

이 약은 CYP2D6의 저해제(약제)이다. 이 약과 CYP2D6 효소에 의해 주로 대사되는 약물을 병용(함께 복용)투여하는 경우 주의해야 한다. 특히 플레카이디드(flecainide), 프로파넨올(propafenone), 메토프롤롤(metoprolol)(심부전제) 사용 시와 같은 치료(Therapeutic index)가 좁은 약물 또는 데시프린(desipramine), 클로미프라민(clopramine) 및 노르트리핀린(nortriptyline)과 같은 항우울제와 라스페리돈, 치오리다진(thioridazine) 및 할로페리돌과 같은 항정신 병약물 등 주로 CYP2D6에 의해 대사되는 중추신경계 작용 약물의 경우 이 약을 병용(함께 복용)투여 시 주의한다. 용량 조절이 필요할 수 있다.

CYP2D6의 기질인 데시프린(desipramine) 또는 메토프롤롤(metoprolol)과 병용(함께 복용)투여하는 경우, 이 두 약물의 혈중 농도가 2배 증가하였다. 생체외(in vitro) 시험에서 이 약은 CYP2C19에 대해 약한 저해작용을 유발할 수 있는 것으로 나타났으므로 CYP2C19에 의해 대사되는 약물과 병용(함께 복용)투여하는 경우 주의한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약을 임부에 사용하는 임상자료는 없다. 랭데츠 대상으로 한 산독실험(임부 배 - 태자 독성태아 체중 감소 및 경미한(거위) 골화 지연)이 나타났으나 기형 발생률은 관찰되지 않았다. 사립에 대한 위험성은 알려져 있지 않다. 따라서 임부의 경우 이 약이 명확히 필요하며 치료상의 유익성이 위험성을 상회(웃돌)한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

임신 3기에 SSRIs를 투여하는 산부의 정신행동장애를 포함하여 신생아에게 영향을 미칠 수 있다. 임신후기, 특히 임신 3기 가까이에 이 약을 투여한 임부의 신생아는 관찰이 필요하다. 만약 이 약을 임신중기 또는 출산 직후까지 투여한 경우, 신생아에서 금단 효과가 나타날 수 있다.

임신후기까지 SSRIs를 투여한 임부의 신생아에서 다음과 같은 증상이 나타날 수 있다: 호흡곤란, 창백증, 무호흡, 발작, 체온 불안정, 수유곤란, 구토, 저혈당증, 근육긴장증, 근육긴장저하, 과다반사, 진전(떨림), 초조, 과민성, 기면증, 지속적인 울음, 출혈, 수면곤란. 이러한 증상은 세로토닌성 작용 또는 금단 증후군에 의한 것일 수 있다. 대부분의 경우 이는 출산 직후 또는 2시간 내에 나타남.

역학조사에서 임신 중에, 특히 임신 후기에 임신부에게 SSRIs를 투여하는 산아(태동)고혈압(PPHN)의 위험성을 증가시키는 것으로 나타났다. 관찰된 위험성은 임부 1,000명 당 약 52건이었다. 일반적으로 산아(태동)고혈압(PPHN)은 임부 1,000명당 1~2건의 비율로 발생한다.

2) 수유부

이 약은 모유로의 이행이 예상된다. 따라서 수유부에게는 이 약을 투여하지 않거나 이 약을 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.

3) 수태능

동물 시험에서 시탈로프람이 정자의 질에 영향을 미칠 수 있는 것으로 나타났다. 일부 SSRIs와 연관된 사람 대상 사례 보고에서 정자의 질에 대한 영향은 기억되지 않은 것으로 나타났다. 사람의 기암 능력에 미치는 영향은 아직 관찰되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여 (< 18세)

소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확인되지 않았으므로 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직하다. (경조 항 참조)

8. 출산 후 간호에 대한 투여 (> 65세)

초기용량은 권장량의 절반으로 감량(줄임)하는 것이 좋으며 더 낮은 최대 용량을 고려해야 한다.

9. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

이 약은 안전능력 또는 정신운동 수행에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으나 어떤 정신활성 약물의 경우 판단 또는 기능을 손상시킬 수도 있다. 환자는 이 약이 운전 및 기계 조작에 미칠 수 있는 잠재적인 위험성에 대하여 주의하도록 한다.

10. 과용(투여)의 처치

1) 독성

이 약의 과량 투여에 대한 임상자료는 제한적이며 다른 약물과 과량 병용(함께 복용)된 경우가 많았다. 대부분의 경우 경도의 증상이 나타나거나 증상이 없는 것으로 보고되었다. 이 약 단독으로 과량 복용한 치명적인 경우는 드물게 보고되었다. 대부분의 경우는 병용(함께 복용)약물의 과량투여를 수반하였다. 이 약 단독으로 400~800mg의 용량을 과량 복용 시 어떠한 심한 증상이 나타나지는 않았다.

2) 증상

이 약의 과량 투여시에 나타나는 증상은 주로 중추신경계(어지러움, 떨림, 초조부터 드물게는 세로토닌 증후군, 경련, 혼수까지 나타남), 위장관계(구역/구토), 심혈관계(저혈압, 빈맥/빠른맥, QT 간격 연장, 부정맥 및 전해질/체액 평형상태(저칼륨혈증, 저나트륨혈증)와 관련된 증상들을 포함한다.

3) 처치

이 약의 특별한 해독제는 없다. 기도를 확보하고 적절한 산소 공급과 호흡을 유지시킨다. 위세척과 약용액의 사용이 효과적이지 않다. 이 약을 섭취한 경우 가능한 신속하게 위세척을 실시해야 한다. 일반적인 대증(중증)대응(하)에 보조적으로 함께 심상 및 활력 징후를 모니터링한다.

올혈성 심부전/부정맥 환자, QT 간격을 연장하는 약물을 병용(함께 복용)투여 중인 환자 또는 대사가 변경된 환자에: 간 정맥 환자에서 과량 투여한 경우에는 ECG 모니터링이 권장된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

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

12. 기타

1) CYP2C19 대서 저하 환자(CYP2C19 poor metabolizer): CYP2C19에 대하여 대사 저하자(약화)인 환자(CYP2C19 poor metabolizer)의 경우 초용량(처음 복용량)으로 1일 5mg를 처음 2주간 투여하는 것이 권장된다. 환자의 반응에 따라 1일 10mg까지 증량(증량)을 늘릴 수 있다.

2) 환자에 대해:

경미 또는 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh Criteria A and B)에서 이 약의 반감기가 약 2배 증가하였으며, 약물 노출은 정상 건강한 환자에 비해 약 60% 높았다.

3) 작용기전

에스탈로프람은 일차결합부위(primary binding site)에 높은 친화력으로 결합하여 선택적으로 세로토닌 재흡수를 억제한다. 또한 세로토닌 수송체(serotonin transporter)의 알로스테릭(allosteric site)에도 1,000배 높은 친화력으로 결합한다. 세로토닌 수송체의 알로스테릭 조절(allosteric modulation)은 일차결합부위와 이 약의 결합을 강하게 더하여 완전한 세로토닌 재흡수 억제 효과를 나타낸다.

에스탈로프람은 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{2D}, 5-HT₃, α₁, α₂, β₁-β₂-아드레날린성 수용체, 히스타민 H₁, 무카린 글리신, 베타디오프아민 및 마약성 수용체를 포함한 많은 수용체에 대해 친화력이 없거나 낮다.

따라서 5-HT_{1A}의 재흡수 억제제는 에스탈로프람의 약리학적 및 임상적 효과를 설명하는 유일한 작용기전이다. 에스탈로프람은 라세미체 시탈로프람의 S-이성질체(S-enantiomer)이며 치료 활성을 나타내는 이성질체(enantiomer)이다. 약리학적인 연구에서 R-이성질체(R-enantiomer)는 불활성 물질이 아니라 S-이성질체(S-enantiomer)의 궁극적인 약리학적인 특성인 세로토닌 중독 효과를 방해하는 것으로 나타났다.

4) 약물동력학적 작용

건강한 피험자를 대상으로 한 이중-눈금, 위약(속임약)-대조 ECG 시험에서 기준치(baseline)로부터 QTc(Fridericia-corrected) 변화는 10mg/일 용량에서 4.3msec, 30mg/일 용량에서 10.7msec이었다.

■ **저장방법:** 기밀용기, 실온(1~30°C)보관 (사용기간: 제조일로부터 36개월)

■ **포장단위:** 5mg - 30정/병, 300정/병 10mg - 30정/병, 100정/병

■ **첨부문서 최종 개정일:** 2022년 01월 04일

- * 본 약품은 우수의약품 제조관리기준(GMP)에 따라 제조 및 품질검사를 필한 제품입니다.
- * 만약 사용기간이 경과되었거나 변질, 변태 또는 오손된 약품을 구입하였을 때는 구입처를 통해 교환하여 드립니다.
- * 부작용 보고 및 피해구제 신청: 한국약물안전관리센터(644-6223)

※ 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
 ※ 사용전에 첨부문서를 꼭 읽으십시오.
 ※ 기타 문의사항은 의, 약사와 상의하거나 당사의 소비자 상담실 080-529-6100로 문의하십시오.
 ※ 첨부문서 최종 개정일 이후의 변경사항은 <http://www.nicepharma.com>에서 확인하실 수 있습니다.