전문의약품

IVXT001001

보세틴® 정

5밀리그램 | 10밀리그램 | 15밀리그램 | 20밀리그램

(보티옥세틴브롬화수소산염)

Voxetine® Tab.

명인제약주식회사
보세틴® 정 5밀리그램 10밀리그램 15밀리그램 20밀리그램
(보티옥세틴브롬화수소산염)
Voxetine® Tab.
IVXT001001

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

• 보세틴정 5밀리그램

유효성분: 보티옥세틴브롬화수소산염(별규) 6.355mg
(보티옥세틴으로서 5.0mg)
기타 첨가제: D-만니톨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B640095), 전분글리콜산나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스

• 보세틴정 10밀리그램

유효성분: 보티옥세틴브롬화수소산염(별규) 12.71mg
(보티옥세틴으로서 10.0mg)
기타 첨가제: 미결정셀룰로오스 스테아르산마그네슘, 오파드라이빨강색(03F650017), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 포비돈

• 보세틴정 15밀리그램

유효성분: 보티옥세틴브롬화수소산염(별규) 19.065mg
(보티옥세틴으로서 15.0mg)
기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03F640089), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 포비돈

• 보세틴정 20밀리그램

유효성분: 보티옥세틴브롬화수소산염(별규) 25.42mg
(보티옥세틴으로서 20.0mg)
기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이자주색(03F60008), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 포비돈

【성상】

• 보세틴정 5밀리그램	분홍색의 장방형 필름코팅정
• 보세틴정 10밀리그램	노란색의 장방형 필름코팅정
• 보세틴정 15밀리그램	연한 주황색의 장방형 필름코팅정
• 보세틴정 20밀리그램	적갈색의 장방형 필름코팅정

【효능 · 효과】

주요우울장애의 치료

【용법 · 용량】

1. 성인
이 약의 초기용량 및 권장용량은 1일 1회 10mg이다.
환자의 반응에 따라 1일 최대 20mg까지 증량하거나, 최소 5mg까지 감량할 수 있다.
이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다
1) 유지투여
우울증상이 소멸된 후에도 치료 효과를 확실히 하기 위하여 최소 6개월간의 약물치료가 권장된다.
2) 투여중단
이 약은 점진적으로 용량을 감량할 필요 없이 즉시 중단할 수 있다.
2. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 고령자에서는 1일 1회 5mg을 초기용량으로 하고, 이 약을 1일 10mg 이상 투여할 경우는 주의깊게 치료한다.
3. 사이토크롬 P450 저해제 및 유도제와의 투여
1) 사이토크롬 P450 저해제 (Cytochrome P450 inhibitors)
강력한 사이토크롬 P450 저해제 예; 부프로피온, 퀴니딘, 플루옥세틴, 파록세틴 등)을 병용투여하는 경우, 환자의 반응에 따라 이 약의 용량을 감소시킨다(6. 상호작용항 참조).
2) 사이토크롬 P450 유도제 (Cytochrome P450 inducers)
광범위한 사이토크롬 P450 유도제(예, 리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인 등)를 병용투여하는 경우, 환자의 반응에 따라 이 약의 용량을 조절할 수 있다(6. 상호작용항 참조).
4. 모노아민산화효소 저해제(MAOI)와의 투여
1) 정신질환 치료를 하기 위한 MAO 저해제 전환 관련
정신질환 치료를 위한 MAO저해제 투약을 중단하고 이 약으로 치료를 시작할 경우 적어도 14일 이상 간격을 두어야 한다. 반대로, 정신질환 치료를 위해 MAO 저해제 투여를 시작하려면 동 제제 투약 중단 후 적어도 14일이 경과해야 한다.
2) 리네졸리드 또는 메틸렌블루와 같은 다른 MAO저해제
리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제를 투여받는 환자는 세로토닌 증후군 위험성 증가 때문에 동 제제 투여를 시작해서는 안된다. 입원을 포함한, 다른 중재적 시술들, 더 긴급한 정신질환적 상태 치료를 필요로 하는 환자의 경우는 이 약의 투여여부를 고려해야 한다.
이미 동 제제를 투여받는 환자에게 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제를 긴급히 투여할 필요가 있을 수 있으며, 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루 제제에 대한 대체약물이 없고 특정환자에서 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제 치료의 유익성이 세로토닌 증후군 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 동 제제를 즉시 중단하고 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제를 투여할 수 있다. 환자는 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제를 투여한 지 2주 또는 마지막 투여 후 24시간 중 먼저 오는 시점에서 세로토닌 증후군 증상을 모니터링해야 한다. 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제 마지막 투여로부터 24시간 후 동 제제 치료를 다시 시작할 수 있다.
비정맥투여(경구정제 또는 국소주사)로 메틸렌블루 제제 투여 또는 동 제제를 1mg/kg 이하 정맥주사한 경우에 대한 위험성은 명확하지 않다. 그럼에도 불구하고 임상의는 이러한 사용에 대한 세로토닌 증후군의 응급증상 가능성을 인지해야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
1) 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 환자에 대해 적절한 모니터링을 실시하여야 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) 세로토닌 증후군
이 약에 의해 잠재적으로 생명을 위협하는 세로토닌 증후군이나 신경이완제 악성 증후군이 발생할 수 있다.
다른 세로토닌성 약물(아편계(펜타닐 등), 트립탄계, 삼환계 항우울제, 펜타닐, 리튬, 트라마돌, 트립토판, 부스피론 및 성요한풀(St. John's Wort) 포함), 세로토닌 대사를 저해하는 약물(특히, 정신계 질환 치료 또는 리네졸리드, 정맥주사용 메틸렌블루와 같은 그 외의 약물을 포함한 MAO 억제제 포함), 항정신병약, 기타 도파민 억제제를 병용 투여할 때 세로토닌 증후군이나 신경이완제 악성 증후군의 위험성이 증가된다. 세로토닌 증후군이나 신경이완제 악성 증후군의 징후 및 증상의 발현에 대해 환자들을 모니터링 하여야 한다.
세로토닌 증후군 증상은 정신상태 변화(예: 초조, 환각, 섬망, 혼수), 자율신경불안증(예: 빈맥, 불안정한 혈압, 현기증, 발한, 홍조, 고열), 신경근 증상(예: 떨림, 경축, 간대성근경련, 반사항진, 조화운동장애), 발작 및/또는 위장관계 증상(예: 구역, 구토, 설사)를 포함할 수 있다. 이러한 증상이 발생하면, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 대증요법을 시작해야 한다.
이 약을 정신계 질환 치료 목적의 MAO 억제제와 병용 투여해서는 안된다. 또한 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루와 같은 MAO 억제제 치료를 받고 있는 환자들에게 이 약의 투여를 시작해서는 안된다. 메틸렌블루의 투여 경로가 제공된 모든 보고는 1~8 mg/kg 용량 범위에서의 정맥주사에 관한 것이었으며, 메틸렌블루의 다른 투여 경로(가령, 경구용 정제나 국소용 주사제)나 더 낮은 용량 투여에 관한 보고는 없었다. 이 약을 복용 중인 환자에게 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루와 같은 MAO 억제제 치료를 시작해야 할 상황이 있을 수 있다. 이런 경우에는 MAO 억제제 치료를 시작하기 전에 이 약의 투여를 중단해야 한다.
이 약과 트립탄계, 삼환계 항우울제, 아편계(펜타닐 등), 리튬, 트라마돌, 부스피론, 트립토판 및 성요한풀(St. John's Wort)를 포함한 기타 세로토닌성 약물과의 병용 투여가 임상적으로 필요한 경우, 특히 투여 개시 및 용량 증가시에 세로토닌 증후군에 대한 위험이 증가될 수 있음을 환자에게 알려야 한다.
만약 위의 증상이 나타나면 즉시 이 약과 세로토닌성 약물과의 병용 투여를 중단하고 보조적인 대증요법을 시작하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민성이 있는 환자
2) MAO 저해제를 복용하고 있거나, 투여 중단후 14일이 지나지 않은 환자(세로토닌 증후군의 위험이 증가될 수 있다. '1. 경고' 및 '6. 상호작용' 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 발작의 병력이 있거나 불안정한 간질이 있는 환자('5. 일반적 주의'항 참고)
2) 조증, 경조증 또는 양극성장애 환자('5. 일반적 주의'항 참고)
3) 중증 신장애 환자('10. 신장애 및 간장애 환자'항 참고)
4) 중증 간장애 환자('10. 신장애 및 간장애 환자'항 참고)
5) 출혈경향이 있는 환자, 항응고제 또는 혈소판 기능에 영향을 주는 약물을 투여받고 있는 환자('5. 일반적 주의'항 참고)
6) 고령자, 간경화가 있거나 저나트륨혈증을 야기할 수 있는 약물을 투여 중인 환자(저나트륨혈증의 위험이 있음)

4. 이상반응
가장 흔한 이상반응은 구역이었다. 이상반응은 대개 경미하거나 중등도 이었고, 이 약 투여 시작 후 처음 2주 내에 발생하였다. 이상반응은 보통 일시적이었으며, 일반적으로 치료 중단을 유발하지 않았다. 구역과 같은 위장 장애는 남성보다 여성에서 흔히 발생하였다.
이상반응은 다음의 발현 빈도별로 정리하였다: 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100 에서 <1/10), 흔하지 않음(≥1/1000 에서 <1/100), 드묾(≥1/10000 에서 <1/1000), 매우 드묾(<1/10000), 또는 알려지지 않음(주어진 자료에서 측정 불가능).

	빈도	이상반응
면역계 장애	알려지지 않음*	아나필락시스 반응
내분비계 장애	알려지지 않음*	고프로락틴혈증
호흡기, 흉부, 종격이상	알려지지 않음*	코피
대사 및 영양장애	흔함	식욕감소
정신계 장애	흔함	비정상꿈
	흔하지 않음	이갈이
	알려지지 않음*	불면증 초조, 공격성 ('5. 일반적 주의' 항 참조)
신경계 장애	흔함	어지러움
	알려지지 않음*	세로토닌 증후군, 두통
눈 장애	드묾	산동 (폐쇄 우각 녹내장을 유발할 가능성이 있음 – '5. 일반적 주의' 항 참조)
혈관계 장애	흔하지 않음	홍조
	알려지지 않음*	출혈 (멍, 반상출혈)
생식계 및 유방 장애	알려지지 않음*	질 출혈
위장관 장애	매우 흔함	구역
	흔함	설사, 변비, 구토
	알려지지 않음*	위장관 출혈
피부, 피하조직 장애	흔함	전신성 가려움
	흔하지 않음	야간발한
	알려지지 않음*	혈관부종, 두드러기, 발진, 다한증

* 시판 후 경험 결과에 근거함

임상시험에서 성기능장애가 아리조나 성경험 척도(Arizona Sexual Experience Scale; ASEX)로 조사되었다. 이 약 5~15mg 투여군에서는 위약과 차이가 나타나지 않았으나, 20mg 투여군에서는 이 약의 투여로 인한 성기능장애가 증가하였다.
또한, 보티옥세틴과 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)의 치료와 관련된 성기능 장애(Treatment-Emergent Sexual Dysfunction; TESD) 수준을 전향적으로 비교하기 위해 성기능 변화 설문지(Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short Form; CSFQ-14)를 사용한 2건의 이중-눈가림, 활성 대조 시험이 수행되었다. SSRI에 의한 TESD 환자를 대상으로 한 가변용량시험에서, 이 약 10-20mg 투여군은 TESD 개선에 있어 에스시탈로프람 10-20mg 투여군보다 통계적으로 유의하게 우수하였다. 건강한 피험자를 대상으로 한 고정 용량 시험에서, 이 약 10mg 투여군은 파록세틴 20mg 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 우월하였으나, 20mg 투여군은 그렇지 않았다. 보티옥세틴 10mg와 20mg 모두 위약 대비 유의한 악화를 보이지 않았다.
역학연구에서 유사한 약리기전을 갖는 항우울제(SSRI, 삼환계 항우울제 등)를 복용한 50세 이상의 환자에서 골절위험이 증가하는 것이 나타났다. 이에 대한 작용기전이 알려지지 않았으므로, 이 약과의 관련성도 확인되지 않았다.
주요우울장애(MDD)를 앓고 있는 총 308명의 만 12~17세 청소년 환자를 대상으로 한 이중눈가림, 위약대조 임상시험에서의 이상반응 양상은 성인보다 높은 발현율을 나타낸 자살 생각 및 복통 관련 이상 사례를 제외하고 성인과 유사하였다('15. 기타' 항 참조).

※재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,263명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 17.13% (559/3,263명, 총 745건)로 보고되었다.
이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.51%(17/3,354명, 17건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 7.87%(264/3,354명, 287건)
	위장관계 장애		복통, 위식도역류, 복부불쾌감, 위염, 식도염, 위축성위염, 잇몸통증
	중추 및 말초신경계 장애		두통악화, 사지떨림, 감각이상, 떨림, 현기증, 정좌불능증
	정신질환	우울증악화, 의도적자해, 자살	수면장애, 불안, 환각, 감정요동, 감정장애, 과다수면, 기분장애, 식욕증가, 의지상실증
	피부와 부속기관 장애		땀증가, 모발손실, 피부변색, 피부염
	전신 질환		전신쇠약, 가슴불편함, 신체불편, 얼굴부종
	방어기전 장애		감기, 백선증, 기관지염
	호흡기계 질환		기침, 천식, 가래증가
	근육-골격계 장애		관절통, 근육통
	대사 및 영양 질환	당뇨병	체중증가, 갈증, 체중감소, 당뇨병
	비뇨기계 질환		배뇨곤란, 빈뇨
	간 및 담도계 질환	급성담낭염, 간염	급성담낭염, 간염
	청력 및 전정기관 장애		귀울림
	혈관 질환		정맥류
	생식기능 장애(남성)	양성전립선비대증	양성전립선비대증
	생식기능 장애(여성)		유루증
	자율신경계 장애	실신	실신
	적혈구 장애		철결핍빈혈
	일반 심혈관 질환		기립성저혈압
	기타 용어	상세불명의낭종	상세불명의낭종
	위장관계 장애		소화불량, 가슴쓰림, 구강건조, 상복부통, 상세불명의위창자질환
	중추 및 말초신경계 장애		두통
	정신질환		졸림, 진정
	전신 질환		피로
	심장 박동 장애		두근거림

※국내 시판 후 이상사례 분석평가 결과
국내 시판 후 이상사례(재심사 이상사례 포함) 보고자료(1989-2020.12.31.)를 토대로 실마리정보 분석 · 평가 결과 추가적으로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계를 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
• 대사 및 영양계: 체중증가

5. 일반적 주의
1) 발작
발작은 항우울제에 의한 잠재적인 위험이다. 따라서, 발작의 병력이 있거나 불안정형 간질 환자에서는 주의하여 투여해야 한다. 이 약을 투여 후 발작이 처음으로 나타난 환자 또는 발작 횟수가 증가한 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다.
2) 조증/경조증
이 약은 조증/경조증의 병력이 있는 환자에게는 주의하여 사용해야 하며, 조증 상태로 활성화된 환자의 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다.
3) 공격성/초조
이 약을 포함하여 항우울제로 치료를 하는 환자는 공격성, 분노, 초조, 자극과민성의 감정을 경험할 수 있다. 환자의 상태와 질병 상태가 주의 깊게 관찰되어야 한다. 환자(그리고 환자의 보호자)에게 공격성/초조 행동이 나타나거나 악화되는 경우 의사와 연락하도록 주의를 주어야한다.
4) 출혈
세로토닌성 작용이 있는 항우울제(선택적 세로토닌 재흡수 억제제; SSRIs, 세로토닌 노르아드레날린 재흡수 억제제; SNRIs) 사용 시 반상출혈, 자반병과 같은 출혈 이상, 위장관 또는 부인과 출혈과 같은 출혈 증상이 드물게 보고되었다. 세로토닌성 작용이 있는 항우울제는 산후출혈 위험을 증가시킬 수 있다 ('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조). 항응고제 및/또는 혈소판 기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물(예, 비정형 항정신병약물, 페노티아진계, 대부분의 삼환계 항우울제, 비스테로이드계 소염제(NSAIDs), 아스피린(아세틸살리실산; ASA)을 투여 중인 환자나 출혈 경향이나 출혈 장애가 알려진 환자에게 이 약을 투여하는 경우 주의해야 한다.
5) 저나트륨혈증
세로토닌성 작용이 있는 항우울제(SSRIs, SNRIs)의 사용시 항이뇨호르몬 분비 이상 증후군(SIADH)으로 인한 저나트륨혈증이 드물게 보고되었다. 노인, 간경변증 환자 또는 저나트륨혈증을 유발하는 것으로 알려진 약물을 병용투여 중인 환자 등과 같은 위험군 환자의 경우 주의해야 한다.
저나트륨혈증 증상을 보이는 환자에서는 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.
6) 녹내장
이 약을 포함한 항우울제의 사용과 관련하여 산동이 보고되었다. 이러한 산동 효과는 안각을 좁혀 안구내압을 상승시키고 폐쇄 우각 녹내장을 유발할 가능성이 있다. 안구내압이 증가되었거나 폐쇄 우각 녹내장 위험이 있는 환자는 이 약을 주의하여 사용하여야 한다.
7) 운전 및 기계 조작능에 대한 영향
건강한 피험자에서 이 약을 1일 10mg 단회 및 반복 투여 시 운전 및 기계 조작능, 인지 기능, 기타 정신동작 기능 등에 대한 영향이 없거나 무시할만한 것으로 나타났다. 그러나 운전이나 위험한 기계 조작 시 주의해야 한다.
8) 중단 증후군
15mg/일 및 20mg/일 용량으로 이 약을 사용한 치료를 갑작스럽게 중단했을 때 이상 반응이 보고되었다. 가능한 갑작스런 중단보다는 점진적인 용량 감소가 권장된다. 세로토닌성 항우울제 중단 후, 특히 갑작스런 중단 후의 이상 반응에는 오심, 발한, 불쾌한 기분, 자극과민성, 초조, 어지러움, 감각장애 (예, 감전 감각과 같은 지각이상), 떨림, 불안, 혼돈, 두통, 기면, 감정 불안정성, 불면, 경조증, 이명, 발작이 포함된다.

6. 상호작용
이 약은 주로 간에서 산화 및 글루쿠론산 포합 (glucuronic acid conjugation)을 통해 광범위하게 대사된다. In vitro 시험에서, cytochrome P450 동종효소 CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, CYP2B6이 이 약의 대사에 관여한다.
1) 다른 약물이 이 약에 미치는 잠재적인 영향
(1) MAO 저해제
세로토닌 증후군 발생 위험 때문에, 이 약과 MAO 저해제는 병용투여하지 않는다. MAO 저해제의 투여 중단 후 최소 14일이 경과한 후에 이 약의 투여를 시작해야 하며, MAO 저해제의 투여를 시작하기 최소 14일 전에 이 약의 투여를 중단해야 한다.
(2) 세로토닌성 약물
세로토닌성 작용이 있는 의약품(예, 아편계, 트라마돌, 트립탄계(수마트립탄 포함))과 이 약을 병용 투여하는 경우 세로토닌 증후군이 발생할 수 있다.
(3) St. John's Wort (성요한의 풀)
세로토닌성 작용이 있는 항우울제와 성요한풀(St. John's Wort(Hypericum perforatum))을 함유한 생약제제를 병용 투여하는 경우, 세로토닌 증후군을 포함하는 이상반응의 발생이 증가할 수 있다.
(4) 발작 역치(seizure threshold)를 낮추는 약물
세로토닌성 작용이 있는 항우울제는 발작 역치를 낮출 수 있다. 발작의 역치를 낮출 가능성이 있는 다른 약물(예, 항우울제(삼환계, SSRIs, SNRIs), 신경이완제(페노치아진, 치오잔틴, 부티로페논), 메프로퀸, 부프로피온, 트라마돌)과 병용 투여하는 경우 주의해야 한다.
(5) 전기 경련 요법(Electroconvulsive Therapy; ECT)
이 약과 전기 경련 요법의 병행 치료에 대한 임상 경험이 없으므로 주의해야 한다.
(6) 사이토크롬 P450 저해제
① CYP2D6 저해제: 건강한 피험자에게 이 약 1일 1회 10mg과 부프로피온(강력한 CYP2D6 저해제; 1일 2회, 1회 150mg)을 14일 동안 병용 투여했을 때, 이 약에 대한 노출(AUC)이 2.3배 증가하였다. 이 약을 부프로피온에 추가하는 때보다 부프로피온을 이 약에 추가하는 병용투여의 경우에 이상반응 발생률이 더 높게 나타났다. 강력한 CYP2D6 저해제(예, 부프로피온, 퀴니딘, 플루옥세틴, 파록세틴)를 이 약에 추가하여 투여 하는 경우, 환자의 반응에 따라 이 약의 용량을 감소시킬 수 있다.
② CYP3A4, 2C9 저해제: 건강한 피험자에게 케토코나졸(CYP3A4/5 및 P-glycoprotein 저해제; 1일 1회, 400mg)을 6일간 투여 또는 플루코나졸(CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5 저해제; 1일 1회, 200mg)을 6일간 투여한 후 이 약을 병용 투여했을 때 이 약의 AUC가 각각 1.3배, 1.5배 증가하였다. 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
③ CYP2C19 저해제: 건강한 피험자에게 이 약을 반복투여하였을 때의 약동학에서 오메프라졸(CYP2C19 저해제) 40mg 단회투여로 인한 영향은 관찰되지 않았다.
④ CYP2D6의 느린 대사자(poor metabolizer; PM): 이 약과 CYP3A4, CYP2C9의 강한 억제제를 CYP2D6의 느린 대사자에게 병용투여하는 시험이 별도로 실시되지는 않았지만, 이러한 환자들에서는 이 약의 노출이 상기 기술한 것보다 크게 증가할 것으로 예상된다.
(7) 사이토크롬 P450 유도제
건강한 피험자에게 리팜피신(CYP 동종효소의 광범위한 유도제; 1일 600mg)을 10일간 투여한 후, 이 약 20mg을 단회투여하였을 때 이 약의 AUC가 72% 감소하였다. 광범위한 사이토크롬 P450 유도제(예, 리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인)를 이 약에 추가하는 경우, 환자의 반응에 따라 이 약의 용량조절을 고려한다.
(8) 알코올
건강한 피험자에게 에탄올 0.6g/kg과 이 약 20mg 또는 40mg의 단회 병용투여시, 위약에 비해 이 약 또는 알코올의 약물동태학적 영향이나 인지 기능의 유의한 손상이 관찰되지 않았다. 하지만, 항우울제 투여기간 중 알코올 섭취는 바람직하지 않다.
(9) 아스피린
건강한 피험자에서 아스피린을 1일 150mg 반복투여가 이 약의 반복투여 약동학에 영향을 미치지 않았다.
2) 이 약이 다른 약물에 미치는 잠재적인 영향
(1) 항응고제 및 항혈소판 약물: 건강한 피험자에게 안정 용량의 와파린과 이 약 반복 병용투여 시, INR, 프로트롬빈 또는 혈장 R-/S-와파린 수치에서 위약 대비 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 또한, 건강한 피험자에서 이 약 반복 투여 후 아세틸살리실산을 1일 150mg 병용 투여하였을 때, 위약에 비하여 혈소판 응집 또는 아세틸살리실산의 약동학에 대한 유의한 저해작용은 관찰되지 않았다. 그러나 다른 세로토닌성 약물과 마찬가지로, 이 약과 경구용 항응고제 또는 항혈소판 약물을 병용투여 하는 경우, 약력학적 상호작용으로 인한 출혈 위험의 증가 가능성이 있으므로 주의해야 한다.
(2) 사이토크롬 P450의 기질
① In vitro 시험에서 이 약은 사이토크롬 P450 동종효소의 억제나 유도에 대한 유의한 잠재가능성을 나타내지 않았다.
② 건강한 피험자에게 이 약의 반복 투여 후 CYP450의 기질인 약물을 투여하였을 때, CYP2C19(오메프라졸, 디아제팜), CYP3A4/5(에치닐에스트라디올, 미다졸람), CYP2B6(부프로피온), CYP2C9(톨부타미드, S-와파린), CYP1A2(카페인), CYP2D6(덱스트로메토르판)에 대한 유의한 작용은 관찰되지 않았다.
③ 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 이 약 반복투여 후 디아제팜 10mg을 단회 병용 투여하였을 때, 위약에 비해 유의한 인지기능 손상은 관찰되지 않았다. 이 약과 경구용 피임약(에치닐에스트라디올 30μg/레보노르게스트렐 150μg)을 반복 병용 투여하였을 때, 성호르몬 수치는 위약에 비하여 유의한 차이를 보이지 않았다.
(3) 리튬, 트립토판: 리튬을 정상상태까지 노출시킨 건강한 피험자에게 이 약을 반복 병용투여시, 임상적으로 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 그러나 세로토닌성 작용이 있는 항우울제를 리튬 또는 트립토판과 병용 투여하는 경우 항우울제의 효과가 증가되었다는 보고가 있으므로 이들 약물과 병용 투여할 경우 주의해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
이 약을 임부에게 사용한 자료는 제한적이다.
동물시험에서 최기형성은 나타나지 않았으나, 태아 체중에 대한 영향 및 골형성 지연이 관찰되었다.
임신 후기에 세로토닌성 약물을 사용한 임부의 신생아에서 다음과 같은 증상이 나타날 수 있다: 호흡곤란, 청색증, 무호흡, 발작, 체온 불안정, 수유곤란, 구토, 저혈당증, 근육긴장항진, 근육긴장저하, 과다반사, 떨림, 초조, 과민성, 기면증, 지속적인 울음, 졸림, 수면곤란. 이러한 증상은 과도한 세로토닌성 작용 또는 금단 작용으로 인한 것일 수 있다. 대부분의 경우 이는 출산 직후 또는 24시간 내에 나타난다.
역학조사에서 임신 중에, 특히 임신 후기에 임부에게 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs)를 투여하는 것은 신생아지속성폐동맥고혈압(PPHN)의 위험성을 증가시키는 것으로 나타났다. 이 약과 신생아지속성폐동맥고혈압(PPHN)의 상관관계에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 세로토닌의 농도를 증가시키는 이 약의 작용기전을 고려할 때 위험성을 배제할 수 없다.
임부의 경우에는 임상적 유의성이 태아에 대한 위험성을 상위하는 경우에 한하여 이 약을 사용해야 한다.
관찰연구 데이터는 출산 전 한달 이내에 SSRI 또는 SNRI 노출에 따른 산후출혈의 위험성 증가(2배 미만)에 대한 근거를 제시하였다. 이 약의 치료와 산후출혈 간의 연관성을 조사한 연구는 없지만, 이 약의 작용기전을 고려할 때 위험성을 배제할 수 없다.
2) 수유부
동물시험 자료에서 이 약과 이 약의 대사체가 모유로 이행되었다. 이 약은 사람에서도 모유로 이행될 수 있으므로 수유를 받는 유아에서의 위험성을 배제할 수 없다.
영유아에서 수유의 유익성과 산모에 대한 치료의 유익성을 고려하여 수유 중단 또는 이 약의 투여 중단을 결정해야 한다.
3) 수태능
수컷 및 암컷 랫트의 수태능 시험에서 이 약은 수태능, 정자의 질 또는 교미기능에 영향을 미치지 않았다.
유사계열의 항우울제(SSRI)가 가역적으로 정자의 질에 영향을 주었다는 사례보고가 있으나, 현재까지 사람의 수태능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

8. 소아에 대한 투여
소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로, 소아에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다(1. 경고 항 참조).
주요우울장애를 가진 소아를 대상으로 1일 1회 5mg에서 20mg을 투여한 후 이 약의 약동학적 특성은 만 7세에서 17세 환자를 대상으로 실시한 약동학시험과 만 12세에서 17세 환자를 대상으로 실시한 주요우울장애 임상시험 데이터에 근거한 집단약동학분석을 통하여 평가되었다. 소아에서 이 약의 약동학은 성인과 유사하였다.

9. 고령자에 대한 투여
고령자에서 이 약의 안전성 및 유효성 자료는 제한적이다. 따라서 65세 이상의 고령자에서 이 약을 1일 10mg 이상 투여할 경우는 주의해야 하고, 주의 깊은 모니터링이 요구된다.

10. 신장애 및 간장애 환자
1) 신장애 환자
중증 신장애 환자에 대한 자료는 제한적이므로, 이러한 환자에게 투여하는 경우 주의해야 한다.
2) 간장애 환자
간장애 환자에 대한 약동학적 자료에 따라 간기능에 따른 용량 조절이 필요하지 않으나, 이러한 환자에게 투여하는 경우 주의해야 한다.

11. 임상검사치에의 영향
소변 약물 검사 간섭: 이 약을 투여한 환자의 소변 중 메타돈 약물 검사를 위하여 효소면역학적 분석법을 사용한 경우, 위양성 결과가 보고되었다. 소변 약물 검사 시 양성 결과의 해석에는 주의를 기울여야 하며, 기타 다른 분석법(예: 크로마토그래피법)을 통한 확인을 고려해야 한다.

12. 과량투여시의 처치
임상시험에서 이 약 40~75mg을 투여하였을 때 다음 이상반응의 악화를 유발하였다: 구역, 체위성 어지러움, 설사, 복부 불편감, 전신성 가려움, 졸림, 홍조.
시판 후 경험에서는 주로 이 약 80mg까지의 과량투여가 보고되었다. 대부분의 경우 증상이 없거나, 경미한 증상으로 보고되었다. 가장 흔하게 관찰된 이상반응은 구역과 구토였다.
이 약 80mg을 초과하여 과량 투여한 경험은 제한적이다. 치료 용량 범위보다 수 배 높은 용량(약 500mg)에서 발작과 세로토닌 증후군의 발생이 보고된 바 있다.
과량투여시의 처치는 임상증상 치료와 함께 적절한 모니터링을 실시한다. 특별한 환경에서의 의학적 추적이 권장된다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 의약품동등성시험 정보
가. 시험약 보세틴정10밀리그램(보티옥세틴브롬화수소산염)[명인제약(주)]과 대조약 브린텔릭스정10밀리그램(보티옥세틴브롬화수소산염)(한국룬드벡(주))을 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복시 단회 경구투여하여 33명의 혈중 보티옥세틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8 에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		1차 평가항목		2차 평가항목	
		$AUC_{0\sim216hr}$ (μg · hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	브린텔릭스정10밀리그램 (보티옥세틴브롬화수소산염) [한국룬드벡(주)]	301.3±106.1	3.992±0.899	6.00 (6.00~14.00)	69.89±22.41
시험약	보세틴정10밀리그램 (보티옥세틴브롬화수소산염) [명인제약(주)]	293.3±98.9	3.905±0.865	8.00 (6.00~14.00)	69.72±26.35
90% 신뢰구간* (기준: log0.8~log1.25)		log 0.9481 ~log 1.0204	log 0.9469 ~log 1.0164	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$:평균값±표준편차, T_{max}:중앙값(범위), n=33)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 보세틴정5밀리그램(보티옥세틴브롬화수소산염), 보세틴정15밀리그램(보티옥세틴브롬화수소산염) 및 보세틴정20밀리그램(보티옥세틴브롬화수소산염)[명인제약(주)]은 대조약 보세틴정10밀리그램(보티옥세틴브롬화수소산염)[명인제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

15. 기타
1) 작용기전
보티옥세틴의 작용기전은 세로토닌(5-HT) 수용체 활성의 직접적인 조절과 세로토닌 수송체의 저해에 의한 것으로 여겨진다. 비임상 시험에서 보티옥세틴은 5-HT3, 5-HT7 및 5-HT1D 수용체 길항제, 5-HT1B 수용체 부분 효능제, 5-HT1A 수용체 효능제, 그리고 세로토닌(5-HT) 수송체의 억제제로서 주로 세로토닌을 조절하지만 노르에피네프린, 도파민, 히스타민, 아세틸콜린, GABA, 글루타메이트 등 다양한 시스템에서 신경전달의 조절을 야기하였다. 이렇게 다양한 작용으로 인하여 보티옥세틴이 동물 시험에서 항우울, 불안완화 효과, 인지 기능 및 학습 개선, 기억력 향상 효과를 나타낸 것으로 보인다. 그러나 개별 작용과 약력학적 특성의 정확한 연관성은 아직 명확하지 않고, 동물 자료를 사람에 직접 외삽할 때는 주의가 필요하다.
용량에 따른 5-HT 수송체 점유율을 정량하기 위해 리간드를 사용한 2개의 PET 시험에서 솔기핵(raphe nuclei)에서의 평균 5-HT 수송체 점유율은 1일 5mg에서 50%, 1일 10mg에서 65%였고 20mg에서는 80%까지 증가되었다.
2) 임상적 유효성 및 안전성
보티옥세틴의 안전성과 유효성은 전체 6,700명 이상의 주요우울장애(MDD) 환자를 포함하는 임상 프로그램을 통해 연구되었고, 그 중 3,700명 이상이 12주 이하의 단기 임상시험에서 보티옥세틴에 노출되었다. 12개의 이중맹검, 위약 대조, 6/8주, 고정 용량 시험이 성인 및 고령자에서 주요우울장애에 대한 보티옥세틴의 단기 유효성을 연구하기 위하여 수행되었다. 보티옥세틴은 12개 중 9개 시험에서 MADRS(Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) 또는 HAM-D24(Hamilton Depression Rating Scale) 총 점수의 개선을 보였고, 약물에 반응하였거나 관해된 사람의 비율, CGI-I(Clinical Global Impression-Global Improvement)의 향상으로 임상적 관련성을 뒷받침하였다.
보티옥세틴의 유효성은 용량 증가에 따라 증가하였다. 또한 보티옥세틴은 1일 5-20mg범위에서 넓은 범위의 우울 증상에 대하여 효과(MADRS 10개 항목 모두 개선)를 나타내었다.
주요우울장애 환자에 대한 12주, 이중눈가림, 가변용량, 활성 대조 시험에서 아고멜라틴 1일 25 또는 50mg 대비 보티옥세틴 1일 10 또는 20mg의 유효성이 입증되었다. 보티옥세틴은 MADRS 총 점수의 개선에서 아고멜라틴보다 통계적으로 유의하게 우월하였고, 약물에 반응하였거나 관해된 사람의 비율, CGI-I의 향상으로 임상적 관련성을 뒷받침하였다.
(1) 유지
항우울효과가 유지됨이 재발-방지 시험을 통해 입증되었다. 초기 12주 공개 라벨 치료 기간에 관해를 보인 환자를 이후 위약 또는 보티옥세틴에 무작위 배정하여 최소 24주 이상(24주-64주)의 이중맹검 기간 동안 재발이 발생하는 비율을 관찰하였다. 보티옥세틴은 주요우울장애 재발까지의 시간으로 측정한 일차 유효성 평가변수에서 위약에 비해 우월하였고(p=0.004), hazard ratio는 2.0으로 재발 위험이 보티옥세틴 군에 비해 위약 군에서 2배 더 높았다.
(2) 고령자
65세 이상의 고령자 우울증 환자 452명(156명이 보티옥세틴을 투여받았다)을 대상으로 한 8주, 이중눈가림, 위약 대조, 고정용량시험에서 보티옥세틴 1일 5mg 투여는 MADRS 및 HAM-D24 총 점수의 개선에서 위약에 비하여 우월하였다.
(3) 중증의 우울 또는 우울과 높은 수준의 불안 증상을 함께 보이는 환자
항우울효과는 중증의 우울증 환자(기저 MADRS 총 점수 30점 이상)와 높은 수준의 불안 증상(기저 HAM-A 총 점수 20점 이상)을 보이는 우울증 환자에 대해서도 고령자 및 성인에 대한 단기 시험과 장기 재발-예방 시험에서 입증되었다.
(4) 우울증의 인지기능 장애에 대한 효과
2건의 성인 대상 및 1건의 고령자 대상 단기-위약 대조임상시험에서 보티옥세틴(1일 5~20 mg)의 효과를 연구하였다.
주요우울장애 환자에서 인지기능장애에 대한 보티옥세틴의 효과는 객관적 측정 지표인 DSST(Digit Symbol Substitution Test) 및 UPSA(University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment), 주관적 측정 지표인 PDQ(Perceived Deficits Questionnaire) 및 CPFQ(Cognitive and Physical Functioning Questionnaire)를 이용하여 평가하였다.
DSST평가 결과 2건의 성인대상 임상시험에서는 위약군 대비 1.75 (p=0.019) ~ 4.26 (p<0.0001)범위의 변화를 보였고, 1건의 고령자 대상 임상시험에서는 위약군 대비 2.79 (p=0.023)의 변화를 나타내었다.
1건의 성인대상 임상시험에서 UPSA를 이용하여 기능적 능력(functional capacity)에 대한 보티옥세틴의 효과를 평가한 결과 보티옥세틴군은 8.0점, 위약군은 5.1점을 나타내었다(p<0.001).
또한, PDQ를 이용한 주관적 평가 결과 보티옥세틴군은 -15.1점, 위약군은 -10.8점을 보였고(p=0.002), CPFQ를 이용한 주관적 평가결과에서는 보티옥세틴군과 위약군에서 각각 -8.1점, -6.9점을 나타내었다(p=0.086).
(5) 내약성 및 안전성
보티옥세틴의 안전성과 내약성은 1일 5-20mg 범위 용량에 대해 단기/장기 시험에서 정립되었다. 보티옥세틴은 위약에 비해 불면이나 기면의 발생률을 증가시키지 않았다.
단기 및 장기 위약 대조 시험에서, 잠재적인 금단 증상이 급작스러운 보티옥세틴 치료 중단 후 나타나는지를 체계적으로 평가하였고, 보티옥세틴을 단기(6-12주) 및 장기(24-64주) 투여 후 금단 증상의 특성이나 발생률에서 위약에 비하여 임상적으로 유의한 차이는 없었다.
자가 보고된 성기능 이상의 발생률은 보티옥세틴의 단기 및 장기 시험에서 위약에 비해 낮거나 유사하였다. 아리조나 성경험 척도(ASEX)를 사용한 시험에서, 치료와 관련된 성기능 장애(TESD)의 발생률과 아리조나 성경험 척도(ASEX) 총 점수로 평가하였을 때, 보티옥세틴을 1일 5-15mg 복용하였을 때 나타나는 성기능 장애는 위약과 유의한 차이를 보이지 않았다. 1일 20mg을 복용하였을 때에는 위약에 비하여 TESD의 발생률이 증가하였다.
우울증상의 수준이 낮으며(기저 CGI-S≤3), 이전에 치료받은 SSRI(시탈로프람, 파록세틴, 설트랄린)와 관련된 TESD 가 있는 환자를 대상으로 수행한 8주간의 이중눈가림, 가변용량, 대조 시험에서 보티옥세틴을 1일 10-20mg 복용하였을 때 SSRI 치료와 관련된 TESD의 개선에 있어 에스시탈로프람을 1일 10-20mg 복용하였을 때에 비해 통계적으로 유의하게 우수하였으며, 이는 CSFQ-14 총점의 개선을 통해 나타났다 (2.2점, p=0.013). 두 치료군 모두에서 항우울효과는 비슷하게 유지되었다. 성기능이 정상이며, 우울증에 의한 교란 효과가 없는 건강한 피험자를 대상으로 한 5주간의 이중-눈가림, 위약 및 파록세틴 대조 시험에서, CSFQ-14 총점 변화에 있어 보티옥세틴을 1일 10mg 복용하였을 때는(2.74점, p=0.009) 파록세틴을 1일 20mg 복용하였을 때 대비 통계적으로 유의하게 우수하였으나, 보티옥세틴을 1일 20mg 복용하였을 때는 (1.05점, p=0.303) 유의한 차이를 보이지 않았다. 보티옥세틴 1일 10mg과 20mg 모두 위약 대비 유의한 악화를 보이지 않았다.
보티옥세틴은 위약과 비교하여 체중, 심박, 혈압에 대해 단기 및 장기 임상시험에서 영향이 없었다.
임상 시험의 간 및 신장 평가에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.
보티옥세틴은 주요우울장애 환자에서 QT, QTc, PR, QRS 간격 등을 포함하는 ECG 지표에서 임상적으로 유의한 영향을 보이지 않았다. 건강한 시험대상자에게 1일 40mg까지 투여한 QTc 측정시험(thorough QTc study)에서 QTc 간격 연장에 대한 가능성은 관찰되지 않았다.
(6) 소아
만 12~17세의 주요우울장애(MDD) 청소년 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약/활성대조, 고정용량의 8주간의 임상시험이 수행되었다. 이 연구에는 표준 정신사회적 중재를 포함한 4주간의 단일눈가림, 위약 도입기간(N=777)에 반응이 없었던 대상자만을 무작위배정(N=615)하였을 때, 소아우울평가척도(CDRS-R) 총점에 근거하여 보티옥세틴 10mg/day 또는 20mg/day은 활성대조약(플루옥세틴 20mg/day)과 달리 위약보다 통계적으로 유의하게 우월하지 않았다.
이상반응 양상은 성인보다 높은 발현율을 나타낸 자살 생각 및 복통 관련 이상사례를 제외하고 성인과 유사하였다. 이상사례(주로 자살 생각, 오심, 구토)로 인한 중단은 보티옥세틴 20mg/day(5.6%)이 보티옥세틴 10mg/day(2.7%), 플루옥세틴(3.3%), 위약(1.3%) 보다 높았다. 보티옥세틴 치료 그룹에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 오심, 구토, 두통이었다. 4주 단일눈가림, 위약 도입 기간(위약 13/777[1.7%])과 8주 치료 기간(보티옥세틴 10mg 2/147[1.4%], 보티옥세틴 20mg 6/161 [3.7%], 플루옥세틴 6/153 [3.9%]) 모두 이상사례로 자살 생각과 행동이 보고되었다. 컬럼비아-자살위험평가척도(C-SSRS) 상 자살 생각 및 행동은 치료 그룹 전반에서 유사하였다.

【저장방법】
기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】
30 정/병, 200 정/병

【최신정보 확인방법】
설명서 작성일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지에서 확인할 수 있습니다.

【제품문의처】
소비자 상담실 : 080-587-7575 (수신자 요금부담)

의약품 사용 후 부작용 발생 시, 부작용 신고 및 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원에 할 수 있습니다.
신청방법 ☏ 1644-6223, 14-3330 | karp.drugsafe.or.kr

※ 유통과정 중 사용기한이 경과되었거나 변질 · 변패 또는 오손된 제품은 약국개설자 및 의약품판매업자에 한하여 구입처를 통해 교환하여 드립니다.
※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다.

http://www.myunginph.co.kr

설명서 작성년월일: 2023. 05. 03

제조판매원
명인제약주식회사
경기도 화성시 팔탄면 노하길 361-12