P37132-00

[이 약을 사용하기 전에 첨부된 문서를 주의깊게 읽으시기 바랍니다. 읽으신 후 버리지 마시고, 이 약과 함께 보관하시기 바랍니다.]

주요 우울증 치료제

(전문의약품)

# 프리넥사® 서방정25밀리그램 (데스벤라팍신벤조산염)

# PRINEXOR ER Tab.25mg (Desvenlafaxine Benzoate)

■ **원료약품 및 분량:** 1정 중

· 유효성분: 데스벤라팍신벤조산염 (별규) - 36.5925 밀리그램 (데스벤라팍신으로서 25 밀리그램)

· 첨가제: 미결정셀룰로오스(102), 스테아르산 마그네슘,이산화규소, 탭쉴드 흰색21W002, 히프로멜로오스2910

■ **성상** 흰색의 정사각형 서방성 필름코팅정

■ **효능·효과:** 주요 우울증

■ **용법·용량**

1. 성인

1) 초기투여-이 약의 권장 투여용량은 1일 1회 50mg이다. 이 약은 음식물 섭취와 관계없이 투여할 수 있으며 매일 일정한 시간에 복용하도록 한다. 액체와 함께 정제 전체를 복용하되, 나누거나, 분쇄하거나, 씹거나, 물에 녹여 복용하지 않는다.
임상시험에서는 1일 1회 50mg 초과시 추가적인 유익성이 입증되지 않았고 고용량에서는 이상반응과 치료중단이 보다 빈번히 발생하였다. 임상적 판단에 따라 필요한 경우에 한하여 용량을 증량할 수 있으나, 1일 1회 200mg을 넘지 않도록 한다. 또한, 치료를 중단할 경우에는 금단증상을 최소화하기 위하여 점차적으로 용량을 감소한다.

2) 유지투여-대개 주요 우울증의 급성 에피소드는 수개월 또는 그 이상의 지속적인 약물요법이 필요하다. 연속 투여에 대한 필요성을 결정하기 위해서는 환자를 정기적으로 재평가하여야 한다.

2. 신장애 환자-중등증 신장애 환자(크레아티닌 청소율이 30-50mL/min인 환자)에서의 권장용량은 1일 50mg이다.
중증의 신장애 (크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자) 또는 말기신질환(ESRD) 환자에서의 권장용량은 50mg 격일투여이다. 신장투석 후 환자에게 보충용량을 투여해서는 안된다.

3. 간장애 환자-중등도에서 중증의 간장애 환자에서의 권장 용량은 1일 50mg이다. 1일 100mg 이상의 용량 증량은 권장되지 않는다.

4. 투여 중단-이 약과 세로토닌-노르에피네프린재흡수억제제(SNRI) 및 세로토닌선택적재흡수억제제(SSRI)의 투여중단과 관련된 증상들이 보고된 바 있으므로, 투여 중단시에는 이러한 증상에 대해 모니터링 하여야 한다. 갑작스런 투여중단보다 용량을 점차적으로 감소하도록 한다. 용량을 감소한 후 또는 치료를 중단하였을 때 견디기 어려운 금단증상이 발생한 경우, 기존의 처방 용량을 다시 시작하는 것을 고려할 수 있다. 그 이후, 의사는 용량을 계속해서 감소시킬 수 있지만 감량속도를 더 느리게 조절해야 한다. 일부 환자의 경우, 투여중단에 수개월 이상이 필요할 수 있다.

5. 기타 항우울제를 이 약으로 투여 변경시-벤라팍신을 포함한 기타 항우울제를 이 약으로 투여 변경시 금단증상이 보고되었다. 이러한 증상을 최소화하기 위해 이전 항우울제 용량을 점차적으로 감량하는 것이 필요할 수 있다.

6. 모노아민 산화효소 억제제(MAOI) 와의 투여

1) 정신계 질환 치료를 위한 모노아민 산화효소 억제제(MAOI) 와의 투여 변경-정신계 질환 치료를 위한 MAO 억제제 투여중단 후 적어도 14일 이후에 이 약의 치료를 시작하여야 한다. 또한, 이 약을 중단한 후 MAO 억제제 투여 시작하기까지 최소 7일의 간격을 두어야 한다(사용상의 주의사항 '6. 상호작용' 참조).

2) 리네졸리드 또는 메틸렌블루와 같은 다른 MAO 억제제와 이 약의 사용: 이 약을 이미 투여받고 있는 환자에게 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루로 긴급하게 치료를 해야 하는 경우에는 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루를 대체할 수 있는 약물이 없고 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루 치료의 잠재적 유익성이 세로토닌 증후군의 위험을 상회한다고 판단되는 경우에 한하여 이 약을 즉시 중단하고 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루를 투여할 수 있다(사용상의 주의사항 '6. 상호작용' 참조).

■ **사용상의 주의사항**

1. 경고

1) 자살 생각 및 행동-주요 우울증이나 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 데스벤라팍신이나 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. 데스벤라팍신은 소아 및 청소년에서의 사용은 승인되지 않았다.

2) 세로토닌 증후군-다른 세로토닌성 약물과 마찬가지로, 데스벤라팍신을 포함한 세로토닌-노르에피네프린재흡수억제제(SNRIs) 및 세로토닌 선택적 재흡수억제제(SSRIs)를 투여했을 때 생명을 위협할 수 있는 세로토닌증후군이 발생할 수 있다. 특히 세로토닌성 신경전달물질 시스템에 영향을 주는 다른 물질(트립탄, 삼환계 항우울제, 리튬, 시부트라민, 아편유사제(opioids)(예, 펜타닐과 그 유사체, 덱스트로메토르판, 타펜타돌, 메페리딘, 메타돈, 펜타조신), 트라마돌, 트립토판, 부스피론, 암페타민류 및 세인트존스워트(St.John's Wort[Hypericum perforatum] 포함), 세로토닌의 대사를 방해하는 약물(리네졸리드 [비선택적 MAO억제제와 비가역적인 항생제]와 메틸렌블루를 포함한 MAO억제제들과 같은) 또는 세로토닌 전구물질(트립토판 보충제 같은)과의 병용투여로 세로토닌 증후군 위험이 증가한다. 세로토닌 증후군 증상에는 정신상태 변화(예: 초조, 환각, 섬망, 혼수), 자율신경불안증(예: 빈맥, 불안정한 혈압, 현기증, 발한, 홍조, 고열), 신경근 증상(예: 진전, 강직, 간대성근경련, 반사항진, 조화운동 불능), 발작 및/또는 소화기계 증상(예: 구역, 구토, 설사)이 포함될 수 있다. 환자들은 세로토닌 증후군 발현에 대해 모니터링 되어야 한다. 데스벤라팍신을 정신계 질환 치료 목적의 MAO 억제제와 병용 투여해서는 안된다. 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루와 같은 MAO 억제제 치료를 받고 있는 환자들에게 데스벤라팍신의 투여를 시작해서는 안 된다. 메틸렌블루의 투여 경로에 대한 정보가 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. 데스벤라팍신을 복용중인 환자에게 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루와 같은 MAO 억제제 치료를 시작해야 할 상황이 있을 수 있다. 이런 경우에는 MAO 억제제 치료를 시작하기 전에 데스벤라팍신의 투여를 중단해야 한다. 데스벤라팍신과 트립탄, 삼환계 항우울제, 펜타닐, 리튬, 트라마돌, 부스피론, 암페타민류, 트립토판 및 세인트존스워트(St. John's Wort)를 포함한 기타 세로토닌성 약물과의 병용 투여가 임상적으로 필요한 경우, 특히 투여 개시시 및 용량 증가시에 세로토닌 증후군에 대한 위험이 증가될 수 있음을 환자에게 알려야 한다. 만약 위의 증상이 나타나면 즉시 데스벤라팍신과 세로토닌성 약물과의 병용 투여를 중단하고 보조적인 대증요법을 시작하여야 한다.

**2. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

1) 데스벤라팍신, 벤라팍신염산염 또는 이 약의 구성성분에 대하여 과민증이 있는 환자(데스벤라팍신으로 치료받은 환자에게서 혈관 부종이 보고되었다)

2) 데스벤라팍신은 MAO 억제제와 병용해서는 안되며, MAO억제제 투여를 중단한 후 14일이 지나지 않은 환자에 투여하지 않는다(세로토닌 증후군의 위험이 증가될 수 있다. '6. 상호작용' 참조)

**3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**

1) 고혈압 또는 심질환자-데스벤라팍신을 포함한 SNRI는 혈압 상승과 심박수 상승 보고와 관련이 있다. 고혈압 그리고/또는 다른 심장질환을 가진 환자들은 데스벤라팍신을 투여하기 전과 투여하는 동안 주기적으로 혈압 및 심박수에 대해 모니터링 해야 한다.
임상시험에서 혈압의 증가가 관찰되었으므로, 데스벤라팍신을 투여받는 환자는 혈압을 정기적으로 모니터링 해야한다. 이미 고혈압이 있는 경우 데스벤라팍신 투여를 시작하기 전에 먼저 혈압이 조절되어야 한다. 이미 고혈압으로 진단받았거나 심혈관, 뇌혈관 질환을 지닌 환자들의 경우에는 혈압증가가 치명적인 위험을 초래할 수 있으므로, 데스벤라팍신 투여시 특별히 주의를 기울여야 한다. 즉각적인 치료가 요구되는 혈압상승 증례가 데스벤라팍신 투여에서 보고되었다. 지속적 혈압 증가는 이상반응을 유발할 수 있다. 데스벤라팍신을 투여받는 동안 지속적인 혈압상승을 나타낸 환자들에 대해서는 용량감소 또는 투여중지를 고려해야 한다.

2) 조증/경조증 병력이나 가족력이 있는 환자-주요 우울증(MDD)에 대한 2상 및 3상 임상시험에서, 데스벤라팍신으로 치료받은 환자들의 약 0.02%에서 조증이 보고되었다. 또한, 다른 시판 중인 항우울제로 치료받은 주요 정동장애 환자들 가운데 소수에서 조증/경조증의 활성이 보고되었다. 모든 항우울제와 마찬가지로, 데스벤라팍신은 조증 또는 경조증의 병력이나 가족력 있는 환자들에 대해서는 주의해서 사용해야 한다.

3) 발작 환자-데스벤라팍신을 사용한 시판 전 임상시험에서 발작 증례가 보고되었다. 데스벤라팍신은 발작 장애가 있는 환자에 대해 체계적 평가가 수행되지는 않았다. 발작 병력이 있는 환자들은 시판 전 임상시험에서 제외되었다. 데스벤라팍신을 발작 장애가 있는 환자들에게 사용할 때에는 주의하여 처방되어야 한다.

4) 신장애 환자-신장애 환자에서 데스벤라팍신의 청소율이 감소되었다. 중등도 및 중증의 신장애 (크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만인 환자)나 말기신질환(ESRD) 환자에서 약물의 소실반감기가 유의하게 연장되어 데스벤라팍신에 대한 노출이 증가되었으므로, 이들 환자에게는 용량 조절이 권장된다.

5) 간장애 환자-건강한 피험자 및 경증의 간장애 피험자의 평균 소실반감기(t1/2)는 약 10시간인 반면, 중등증 및 중증의 간장애 환자들에서는 각각 13시간, 14시간으로 나타났다. 중등도 및 중증의 간장애 환자에서 권장되는 용량은 1일 50 mg이다. 1일 100 mg을 초과하는 용량 증량은 권장되지 않는다.

**4. 이상반응**

1) 임상시험에서 발생된 이상반응-임상시험이 광범위하게 다양한 조건 하에서 수행되므로, 한 약물에 대한 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물에 대한 임상시험에서의 비율과 직접 비교될 수 없으며 실제로 관찰되는 비율을 반영하지 못할 수 있다

(1) 환자 노출-데스벤라팍신은 주요 우울증으로 진단받은 환자 4,158명을 대상으로 한 반복용량 시판 전 임상시험에서 안전성이 평가되었으며, 이는 1,677인년의 노출에 해당된다. 데스벤라팍신으로 치료받은 4,158명 중에서 1,834명이 8주간의 위약대조 시험에서 1일 50-400 mg 용량 범위로 데스벤라팍신에 노출되었다. 1,834명 가운데, 687명은 10개월의 공개 시험에 이어서 참여하였다. 1회 이상 데스벤라팍신에 노출된 총4,158명의 환자 가운데, 1,320 명이 6개월 동안 데스벤라팍신에 노출되었고 이는 1,058 인년의 노출에 해당된다. 274명이 1년 동안 노출되었고, 이는 241 인년의 노출에 해당된다.

(2) 치료중단의 사유로 보고된 이상반응-주요 우울증에 대한 8주간의 위약대조 임상시험 통합자료에서, 데스벤라팍신 (50-400 mg)을 투여받은 환자 1,834명 가운데 12%가 이상반응으로 치료를 중단한 반면, 위약을 투여를 받은 환자 1,116명 중 3%가 이상반응으로 치료를 중단하였다. 데스벤라팍신의 권장 용량인 50 mg을 투여하였을 때에는 이상반응으로 인한 치료 중단 비율(4.1%)이 위약(3.8%)과 유사하였고, 데스벤라팍신 100 mg 투여시 이상반응으로 인한 치료중단 비율은 8.7%였다. 최대 8주간의 단기간 시험에서 데스벤라팍신으로 치료 받은 환자들의 적어도 2% 이상에서 발현되었으면서 위약보다 더 높은 빈도로 치료 중단을 유발한, 가장 흔하게 발생된 이상반응은 다음과 같았다: 구역(4%); 현기증, 두통 및 구토(각각 2%). 최대 11개월까지의 장기간 시험에서 가장 흔하게 발현된 이상반응은 구토(2%)였다.

(3) 위약대조 주요 우울증 임상시험에서 흔하게 발현된 이상반응-단기간의 고정용량 임상시험에서 데스벤라팍신으로 치료받은 주요 우울증 환자들에게서 가장 흔하게 관찰된 이상반응(발현율은 5% 이상이면서 50 mg 또는 100 mg 용량 투여군에서 위약에서의 발현율의 적어도 2배 이상)은 다음과 같았다: 구역, 현기증, 불면증, 다한증, 변비, 졸음증, 식욕감퇴, 불안 및 특정 남성 성기능장애.
표 1은 8주간의 위약대조 고정용량 임상시험 통합자료에서 어떤 용량에서든 데스벤라팍신으로 치료받은 주요우울증 환자 중 2% 이상이면서 위약보다 2배 높은 비율로 흔하게 발현한 이상반응을 보여주고 있다.

표 1: 주요 우울증 환자에 대한 8주간의 위약대조시험에서 흔하게 나타난 이상반응(고정용량 투여군에서 ≥ 2%이면서 위약군의 2배)

| 이상반응이 보고된 환자의 비율 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 데스벤라팍신 | | | |
| 기관계분류 | 위약(n=636) | 50 mg(n=317) | 100 mg(n=424) | 200 mg(n=307) | 400 mg(n=317) |
| 심혈관계 | | | | | |
| 혈압증가 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| 소화기계 | | | | | |
| 구역 | 10 | 22 | 26 | 36 | 41 |
| 구강건조 | 9 | 11 | 17 | 21 | 25 |
| 변비 | 4 | 9 | 9 | 10 | 14 |
| 구토 | 3 | 3 | 4 | 6 | 9 |
| 전신질환 및 투여부위 | | | | | |
| 피로 | 4 | 7 | 7 | 10 | 11 |
| 오한 | 1 | 1 | <1 | 3 | 4 |
| 초조 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 |
| 대사 및 영양 | | | | | |
| 식욕감퇴 | 2 | 5 | 8 | 10 | 10 |
| 신경계 | | | | | |
| 현기증 | 5 | 13 | 10 | 15 | 16 |
| 졸음 | 4 | 4 | 9 | 12 | 12 |
| 떨림 | 2 | 2 | 3 | 9 | 9 |
| 주의력장애 | <1 | <1 | 1 | 2 | 1 |
| 정신계 | | | | | |
| 불면증 | 6 | 9 | 12 | 14 | 15 |
| 불안 | 2 | 3 | 5 | 4 | 4 |
| 신경과민 | 1 | <1 | 1 | 2 | 2 |
| 비정상적인 꿈 | 1 | 2 | 3 | 2 | 4 |
| 신장 및 비뇨기계 | | | | | |
| 배뇨지연 | 0 | <1 | 1 | 2 | 2 |
| 호흡,흉부 및 종격동 | | | | | |
| 하품 | <1 | 1 | 1 | 4 | 3 |
| 피부 및 피하조직 | | | | | |
| 다한증 | 4 | 10 | 11 | 18 | 21 |
| 특수감각 | | | | | |
| 시야흐림 | 1 | 3 | 4 | 4 | 4 |
| 동공확대 | <1 | 2 | 2 | 6 | 6 |
| 현기증 | 1 | 2 | 1 | 5 | 3 |
| 이명 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| 이상 미각증 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| 혈관계 | | | | | |
| 안면홍조 | <1 | 1 | 1 | 2 | 2 |

(4) 성기능 이상반응-표 2은 용량과 무관하게 고정용량 투여군 (8주 간의 위약대조 고정 및 가변용량 임상시험 통합자료)에서 데스벤라팍신을 투여받은 주요 우울증 환자에서 2% 이상 발현한 성기능 이상반응을 보여주고 있다.

표 2: 성기능 장애: 치료기간 동안 발생한 이상반응 (데스벤라팍신 투여군의 남성 또는 여성에서 2% 이상)

| | | 데스벤라팍신 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 기관계분류 | 위약(n=239) | 50 mg(n=108) | 100 mg(n=157) | 200 mg(n=131) | 400 mg(n=154) |
| 남성에서만 나타남 | | | | | |
| 성불감증 | 0 | 0 | 3 | 5 | 8 |
| 성욕감퇴 | 1 | 4 | 5 | 6 | 3 |
| 성적흥분이상 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 사정지연 | <1 | 1 | 5 | 7 | 6 |
| 발기불능 | 1 | 3 | 6 | 8 | 11 |
| 사정장애 | 0 | 0 | 1 | 2 | 5 |
| 사정기능상실 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 |
| 성기능장애 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | | | | | |
| | | 데스벤라팍신 | | | |
| 기관계분류 | 위약(n=397) | 50 mg(n=209) | 100 mg(n=267) | 200 mg(n=176) | 400 mg(n=163) |
| 여성에서만 나타남 | | | | | |
| 성불감증 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3 |

(5) 주요 우울증 임상시험에서 관찰된 실험실, ECG 및 활력징후 변화-다음의 변화들이 데스벤라팍신의 주요 우울증에 대한 단기간 위약대조 임상시험에서 관찰되었다.
지질: 공복시 총 혈청콜레스테롤, LDL(저밀도 지단백) 콜레스테롤 및 중성지방의 상승이 대조임상시험에서 나타났다. 이러한 이상들 중 일부는 잠재적으로 임상적 유의성이 있는 것으로 판단되었다. 기설정된 역치를 초과한 환자의 비율은 표 3에 제시되어 있다.

표 3: 잠재적인 임상적 유의성이 있는 지질 이상을 나타낸 환자의 발현율(%)*

| | | 데스벤라팍신 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 위약 | 50 mg | 100 mg | 200 mg | 400 mg |
| 총 콜레스테롤 *(50 mg/dl 이상 증가, 그리고 절대값 261 mg/dl이상) | 2 | 3 | 4 | 4 | 10 |
| LDL 콜레스테롤 *(50mg/dl 이상 증가, 그리고 절대값 190 mg/dl이상) | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 중성지방, 공복시 *(공복시: 327mg/dl 이상) | 3 | 2 | 1 | 4 | 6 |

단백뇨: 미량과 동등 이상의 단백뇨가 고정용량 대조시험에서 관찰되었다(표 4 참조). 이 단백뇨는 BUN 또는 크레아티닌 증가와 관계가 없었고 일반적으로 일시적이었다.

표 4: 고정용량 임상시험에서 단백뇨를 나타낸 환자의 발현율(%)

| | | 데스벤라팍신 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 위약 | 50 mg | 100 mg | 200 mg | 400 mg |
| 단백뇨 | 4 | 6 | 8 | 5 | 7 |

활력징후 변화: 표 5 에는 주요 우울증 환자에서 데스벤라팍신 (용량: 50-400 mg)을 사용한 단기간 시판 전 위약 대조시험에서 관찰된 활력징후 변화가 요약되어 있다.

표 5: 모든 단기간 고정용량 대조시험에서 최종 치료중 활력징후의 평균 변화

| | | 데스벤라팍신 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 위약 | 50 mg | 100 mg | 200 mg | 400 mg |
| 혈압 | | | | | |
| 앙와위 수축기 혈압 (mm Hg) | -1.4 | 1.2 | 2.0 | 2.5 | 2.1 |
| 앙와위 확장기 혈압 (mm Hg) | -0.6 | 0.7 | 0.8 | 1.8 | 2.3 |
| 맥박 | | | | | |
| 앙와위 맥박 (bpm) | -0.3 | 1.3 | 1.3 | 0.9 | 4.1 |
| 체중 (kg) | 0.0 | -0.4 | -0.6 | -0.9 | -1.1 |

대조임상시험에서 1일 50-400 mg 범위의 모든 용량에서 데스벤라팍신의 투여는 투여시 발현하는 앙와위의 확장기 혈압(SDBP)이 90mmHg 이상이고 3회 연속 치료방문 시 baseline보다 10mmHg 이상인 경우로 정의되는 지속적 고혈압과 관련이 있었다. (표 6 참조). 지속적 고혈압 기준을 충족시킨 단기간 대조임상시험의 환자에 대한 분석 결과, 지속적 고혈압이 발현된 환자들의 비율에서 일관성 있는 증가가 나타났다. 이는 모든 용량에서 나타났으며, 1일 400 mg 용량에서 더 높은 발현율을 시사하였다.

표 6: 앙와위 확장기 혈압의 지속적 상승을 나타낸 환자의 비율

| 치료군 | 지속적인 고혈압을 나타낸 환자의 비율 |
|---|---|
| 위약 | 0.5% |
| 데스벤라팍신 50 mg/day | 1.3% |
| 데스벤라팍신 100 mg/day | 0.7% |
| 데스벤라팍신 200 mg/day | 1.1% |
| 데스벤라팍신 400 mg/day | 2.3% |

기립성저혈압: 이 약 데스벤라팍신 용량 50-400 mg 을 사용한 단기간 위약대조 임상시험에서, 수축기 기립성 저혈압 (앙와위에서 기립시 감소치 ≥ 30 mmHg)이 데스벤라팍신을 투여받은 65세 이상의 환자 (데스벤라팍신 8.0%, 7/87 vs. 위약 2.5%, 1/40) 에서 데스벤라팍신을 투여받은 65세 미만의 환자 (데스벤라팍신 0.9%, 18/1,937 vs. 위약 0.7%, 8/1,218) 보다 더 흔하게 발현되었다.

2) 임상시험 및 시판 후 관찰된 기타의 이상반응-데스벤라팍신으로 치료받은 주요 우울증 환자의 기타 이상반응은 다음과 같았다: 이상반응은 기관계 및 빈도에 따라 분류된다. CIOMS에 따른 이상반응의 빈도정의는 다음과 같다.

| | |
|---|---|
| 매우 흔하게 | ≥10% |
| 흔하게 | ≥1%, <10% |
| 흔하지 않게 | ≥0.1%,<1% |
| 드물게 | ≥0.01%, <0.1% |
| 매우 드물게 | <0.01% |
| 빈도불명 | 기존의 자료로 평가할 수 없음 |

표 7: 주요 우울증환자에서의 이상반응

| 기관계 | | 이상반응‡ |
|---|---|---|
| 심장 | 흔하게 | 심계항진, 빈맥 |
| | 드물게 | 스트레스성 심근병증(타코츠보 심근병증) |
| 위장관 | 흔하게 | 설사 |
| | 빈도불명 | 급성 췌장염† |
| 전신 및 투여부위 | 흔하게 | 자극과민성, 무력증 |
| 면역계 | 흔하지 않게 | 과민증 |
| 검사 | 흔하게 | 체중 증가, 체중 감소 |
| | 흔하지 않게 | 비정상 간 기능, 혈중 프로락틴 수치 증가 |
| 대사 및 영양 | 드물게 | 저나트륨혈증 |
| 근골격계 및 결합조직 | 흔하지 않게 | 근골격 경직 |
| 신경계 | 매우 흔하게 | 두통 |
| | 흔하게 | 감각이상 |
| | 흔하지 않게 | 실신 |
| | 드물게 | 경련, 근육긴장이상 |
| | 빈도불명 | 세로토닌 증후군† |
| 정신계 | 흔하지 않게 | 금단 증후군, 이인증 |
| | 드물게 | 조증, 경조증, 환각 |
| | 빈도불명 | 이갈기 |
| 신장 및 비뇨기계 | 흔하지 않게 | 요저류 |
| 호흡기, 흉부 및 종격 | 흔하지 않게 | 비출혈 |
| 피부 및 피하조직 | 흔하게 | 발진 |
| | 흔하지 않게 | 탈모 |
| | 드물게 | 광과민반응, 혈관부종 |
| | 빈도불명 | 스티븐스-존슨 증후군† |
| 혈관계 | 흔하지 않게 | 기립성 저혈압, 말초 냉감 |
| 생식기계 | 빈도불명 | 산후 출혈* |

‡ 빈도가 <1%인 이상반응은 직접 계산되었으나, ≥1%인 이상반응은 자료의 출처에서 제시된 바에 따라 분류되었다.
† 허가후 사용에서 확인된 이상반응
* 해당 이상반응은 SSRI/SNRIs계 약물에서 보고되었다.

임상시험에서, 심근허혈, 심근경색 및 혈관재형성이 요구되는 관상동맥 폐색증을 포함한 허혈성 심장 이상반응이 흔하지 않게 보고되었다. 이러한 환자들은 다수의 기저 심장 위험인자를 가지고 있었다. 데스벤라팍신으로 치료받은 환자들이 위약투여군보다 더 많이 이러한 반응을 나타내었다.

3) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 700명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.43%(80/700명, 총 112건)로

보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례는 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

| 발현빈도 | 기관계명 | 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 0.43%(3/700명, 3건) |
|---|---|---|
| 흔하지 않게 (0.1~1% 미만) | 중추 및 말초신경계 장애 | 떨림 |
| | 전신적 질환 | 가슴통증 |
| | 심근, 심내막, 심막, 판막 질환 | 협심증악화 |

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

| 발현빈도 | 기관계명 | 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 3.57%(25/700명, 29건) | 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 2.00%(14/700명, 14건) |
|---|---|---|---|
| 흔하지 않게 (0.1~1% 미만) | 위장관계 장애 | 소화불량, 위염, 복통, 식도염, 위식도역류, 장염 | 소화불량, 위염 |
| | 정신질환 | 이상사고, 목걸림이상감각 | 이상사고, 목걸림이상감각 |
| | 전신적 질환 | 가슴통증, 열, 얼굴부종, 전신부종, 효과없는약 | 열, 효과없는약 |
| | 방어기전 장애 | 인두염, 쇼그렌증후군 | 인두염 |
| | 청력 및 전정기관 장애 | 전정장애 | - |
| | 비뇨기계 질환 | 배뇨곤란 | 배뇨곤란 |
| | 심근, 심내막, 심막, 판막 질환 | 협심증악화 | - |
| | 근육-골격계 장애 | 류마티스성관절염악화, 골절 | 골절 |

**5. 일반적 주의**

1) 우울증의 임상적 악화와 자살 위험성-주요 우울증을 가진 성인 및 소아는 항우울제 복용에 상관없이 우울증의 악화 및/ 또는 자살 생각과 행동(자살성향)의 발현 또는 행동의 이상 변화를 경험할 수 있으며 이러한 위험성은 질환의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 지속될 수 있다. 자살은 우울증 및 특정 다른 정신과적 질환의 알려진 위험요소이며, 이러한 질환들은 그 자체가 자살의 가장 강력한 예측인자이다. 그러나, 항우울제가 치료 초기 단계 동안 특정 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 위험성을 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. 주요 우울증, 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. 주요 우울증 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. 약물 간에 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었으나, 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 성인에서의 자살성향 증가 경향이 있었다. 다른 적응증들 간에 자살성향의 절대적 위험도에 있어서 차이가 있었으며, 주요 우울증에서 가장 발생율이 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 8에 나타내었다.

| 연령대 | 치료받은 환자 1000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약 간의 차이 |
|---|---|
| | 위약 대비 증가 |
| <18 | 14예 많음 |
| 18-24 | 5예많음 |
| | 위약대비감소 |
| 25-64 | 1예 적음 |
| ≥65 | 6예 적음 |

표 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 있는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나, 우울증을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조의 지속적인 임상시험으로부터 항우울제의 사용이 우울증의 재발을 지연시킬 수 있다는 충분한 근거가 있다. 항우울제로 치료받고 있는 모든 환자는, 특히 약물 치료 과정의 초기 수개월 동안 또는 증량이나 감량의 용량 변동이 있는 경우, 임상적 악화, 자살성향 및 비정상적 행동변화에 대해 적절하게 모니터링되고 주의깊게 관찰되어야 한다. 불안, 초조, 공황발작, 불면증, 흥분성, 적개심, 공격성, 충동성, 정좌불능증 (정신운동 불안정), 경조증 및 조증의 증상이 다른 정신과적 및 비정신과적 적응증뿐만 아니라 주요 우울증에 대해 항우울제로 치료받고 있는 성인과 소아에서 보고되었다. 이러한 증상 발현과 우울증의 악화 그리고/또는 자살 충동의 발현 사이의 인과관계는 확립되어 있지 않지만, 이러한 증상들이 자살성향 발현의 전구증상일 수 있다는 우려가 있다. 우울증상이 계속 악화되고 있는 환자 또는 자살성향의 발현이나 우울증 악화나 자살성향의 전구증상일 가능성이 있는 증상을 경험하고 있는 환자에서, 특히 이러한 증상들이 중증이고 갑작스럽거나 환자의 원래 증상이 아니라면, 약물 투여중단을 포함하는 치료약물 변경을 고려하여야 한다. 투여중단 결정을 내린 경우에는 가능한 신속하게 감량하여야 하나, 갑작스러운 투여중단은 특정 증상과 관련이 있을 수 있음을 알고 있어야 한다. 주요 우울증 또는 정신과적 및 비정신과적인 다른 적응증에 대해 항우울제로 치료받고 있는 환자의 가족 및 보호자에게 자살 성향뿐만 아니라 불안, 초조, 행동의 이상 변화 및 위에 기술된 다른 증상 발생에 대해 경계하도록 권고하고 증상 발현시 즉시 의사에게 알리도록 한다. 이러한 모니터링에는 가족과 보호자에 의한 일상의 관찰이 포함되어야 한다. 데스벤라팍신 처방 시 과량 복용의 위험을 줄이기 위해 환자의 상태가 양호하게 유지되는 최소량이 처방되어야 한다.

2) 양극성 장애에 대한 환자선별-주요 우울증은 양극성 장애의 초기 발현증상일 수 있다. 대조 임상시험에서 증명되지는 않았지만 일반적으로 양극성 장애의 위험성을 가진 환자에서 항우울제 단독으로 이러한 우울증을 치료하는 것은 혼합된/조증 에피소드 촉진 가능성을 증가시킬 수 있다고 여겨지고 있다. 이런 변화를 나타내는 어떠한 증상들도 알려져 있지 않으나, 우울증 증상을 지닌 환자는 항우울제 투여 전 자살, 양극성 장애 및 우울증의 가족력을 포함한 자세한 정신과적 병력에 대해 확인하여 양극성 장애의 위험성이 있는지 선별하여야 한다. 데스벤라팍신은 양극성 우울증 치료에 대해 승인되지 않았음을 인지해야 한다.

3) 비정상적인 출혈-데스벤라팍신을 포함한 SSRI 및 SNRI는 출혈의 위험성을 증가시킬 수 있다. 아스피린, 비스테로이드성 소염진통제(NSAID), 와파린 및 기타 항응고제와의 병용투여는 이 위험성을 증가시킬 수 있다. 증례보고 및 역학연구(증례-대조 및 코호트 설계)에서 세로토닌 재흡수를 방해하는 약물의 사용과 소화기계 출혈 발생 간에 연관성이 입증되었다. SSRI 및 SNRI와 관련된 출혈의 범위는 반상출혈, 혈종, 코피, 점상출혈부터 생명을 위협하는 출혈까지였다. SSRIs 또는 SNRIs는 산후 출혈 위험을 증가시킬 수 있다('7. 임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조). 데스벤라팍신과 비스테로이드성 소염진통제(NSAID), 아스피린 또는 응고나 출혈에 영향을 미치는 다른 약물과의 병용투여가 출혈 위험성과 관련이 있음을 환자에게 주지시켜야 한다. 와파린을 투여한 환자는 치료 시작할 때와 중단할 때 면밀히 관찰해야 한다.

4) 동공확대-데스벤라팍신과 관련하여 동공확대가 일어날 수 있다. 따라서 내안압이 증가한 환자 또는 급성 협각 녹내장(폐쇄우각형 녹내장)의 위험이 있는 환자의 경우에는 모니터링을 실시해야한다. 해부학적으로 홍채와 각막사이 각(우각)이 좁은 환자에게는 데스벤라팍신을 포함한 항우울제의 사용을 피한다.

5) 금단증상-주요 우울증에 대한 임상시험 동안 데스벤라팍신으로 치료받은 환자에서 금단증상이 체계적이며 전향적으로 평가되었다. 갑작스런 중단 또는 용량감소는 현기증, 구역, 두통, 흥분, 불면증, 설사, 진전, 불안, 피로, 비정상적인 꿈 및 다한증을 포함한 새로운 증상의 발현과 관계가 있었다. 일반적으로, 금단증상은 장기간 치료에서 보다 빈번하게 발생하였다. SNRI 및 SSRI를 시판하는 동안, 이러한 약물들의 투여 중단시, 특히, 갑작스럽게 중단하였을 때 발생되는 다음의 이상반응에 대한 시판후 보고가 있었다: 불쾌한 기분, 흥분, 초조, 현기증, 감각장애(예: 감전되는 것 같은 감각이상), 불안, 혼돈, 두통, 기면, 정서적 불안정, 불면증, 경조증, 이명, 발작, 시각장애 및 고혈압. 이러한 반응은 일반적으로 자기제한적(self-limiting)반응이지만, 중대한 금단증상도 보고된 바 있다. 때때로 이러한 반응은 지속되며 중증일 수 있다. 또한, 투여중단 및 데스벤라팍신의 용량을 변경하는 동안 자살/자살 생각 및 공격성이 관찰되었다. 데스벤라팍신 치료를 중단하였을 때 이러한 증상에 대해 환자를 모니터링 해야 한다. 가능하면 갑작스러운 중단보다는 점차적 용량감소가 권장된다. 용량을 감소한 후 또는 치료를 중단하였을 때 견디기 어려운 증상이 발생되면, 이전에 처방된 용량으로 복용을 재개하는 것을 고려할 수 있다. 그 이후, 의사는 용량을 계속해서 감소할 수 있지만 보다 점차적인 속도로 감소해야 한다. 일부 환자의 경우, 투여중단에 수개월 이상이 필요할 수 있다.

6) 성기능장애-SNRI는 성기능장애 증상을 일으킬 수 있다. SNRI를 중단한 이후에도 증상이 계속되는 지속성 성기능장애가 보고된 바 있다.

7) 저나트륨혈증-데스벤라팍신을 포함한 SSRI 및 SNRI로 치료로 인해 저나트륨혈증이 나타날 수 있다. 다수의 증례에서, 이러한 저나트륨혈증은 부적절한 항이뇨호르몬 분비 증후군 (SIADH)의 결과로 보인다. 혈청 나트륨이 110 mmol/L 미만인 증례가 보고되었다. 노인 환자에서 SSRI 및 SNRI 사용으로 저나트륨혈증이 발현될 위험성이 보다 높을수 있다. 또한, 이뇨제를 복용하고 있는 환자 또는 체액이 감소한 환자에 있어서 저나트륨혈증의 위험성이 보다 높을 수 있다. 증상성 저나트륨혈증 환자에서는 데스벤라팍신의 중단을 고려해야 하며 적절한 의료적 중재가 이루어져야 한다. 저나트륨혈증의 징후 및 증상에는 두통, 집중의 어려움, 기억손상, 혼돈, 허약과 낙상을 초래할 수 있는 불안정성이 있다. 보다 중증이고/또는 급성인 증례와 관계가 있는 징후 및 증상에는 환각, 실신, 발작, 혼수, 호흡정지 및 사망이 있다.

8) 간질성 폐질환 및 호산구성 폐렴-벤라팍신(데스벤라팍신의 모약물) 치료와 관련 있는 간질성 폐질환 및 호산구성 폐렴이 드물게 보고되었다. 진행성 호흡곤란, 기침 또는 흉부 불쾌감이 있는 데스벤라팍신 치료 환자들에서 이러한 이상반응의 발생 가능성을 고려해야 한다. 이러한 환자들은 즉각적인 의학적 평가를 하고 데스벤라팍신의 중단을 고려하여야 한다.

9) 인식능력과 운동수행장애-데스벤라팍신을 이용한 운동수행능력을 평가한 임상시험은 실시되지 않았으나, 벤라팍신(데스벤라팍신은 벤라팍신의 활성대사체임)이 건강한 시험대상자의 행동 수행에 미치는 영향을 시험하기 위한 임상시험에서 정신 운동력, 인식력 또는 복합 행동 수행에 대해 임상적으로 의미가 있는 정도의 장애는 없었다. 하지만, 모든 정신 활성 약물은 판단, 사고 또는 운동력에 장애를 줄 수 있기 때문에 이런 활동을 수행하는 능력에 역효과를 미치지 않는다는 것을 확신할 수 있을 때까지 환자들은 자동차를 포함한 위험한 기계를 조작할 때에는 주의해야 한다.

**6. 상호작용**

1) MAO 억제제

(1) 정신질환 치료를 위한 모노아민 산화효소 억제제(MAOI) 와의 투여 변경: 정신계 질환 치료를 위한 MAO 억제제 투여중단 후 적어도 14일 이후에 데스벤라팍신의 치료를 시작하여야 한다. 또한, 데스벤라팍신을 중단한 후 MAO 억제제 투여 시작하기까지 최소 7일의 간격을 두어야 한다.

(2) 리네졸리드 또는 메틸렌블루와 같은 다른 MAO 억제제와 데스벤라팍신의 사용: 세로토닌 증후군 위험성이 증가하기 때문에 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루로 치료받고 있는 환자들에게는 데스벤라팍신을 사용하지 않는다. 정신계 질환을 좀더 긴급히 치료해야 하는 환자는 입원을 포함한 다른 치료방법을 고려해야 한다.
데스벤라팍신을 이미 투여받고 있는 환자에게 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루로 긴급하게 치료를 해야 하는 경우가 있을 수 있다. 특정 환자에 있어서 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루를 대체할 수 있는 약물이 없고 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루 치료의 잠재적 유익성이 세로토닌 증후군의 위험을 상회한다고 판단되는 경우, 데스벤라팍신을 즉시 중단하고 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루를 투여할 수 있다. 이 때 환자는 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루의 투여 시작 후 7일까지 또는 최종 투여 후 24시간까지 중 먼저 도달하는 기간까지 세로토닌 증후군 증상에 대해 환자를 모니터링되어야 한다. 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루의 최종 투여 후 24시간 이후에 데스벤라팍신의 투여를 재개할 수 있다. 데스벤라팍신과 메틸렌블루의 비정맥내 투여(예: 경구용 정제 또는 국소 주사제) 또는 1 mg/kg 미만의 저용량 정맥주사와의 병용 위험성은 확실하지 않다. 그럼에도 불구하고, 임상의는 이런 경우에 세로토닌 증후군 증상이 갑자기 나타날 가능성이 있음을 알고 있어야 한다.

2) 세로토닌성 약물-사용상의주의사항의 '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것', '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것', '6. 상호작용'참조.

3) 항응고 약물(예: 비스테로이드성소염진통제(NSAID), 아스피린 및 와파린)-혈소판에 의한 세로토닌 방출은 지혈에서 중요한 역할을 한다. 증례-대조 및 코호트 디자인의 역학연구들에서 세로토닌 재흡수를 억제하는 정신 약물의 사용과 상부 위장관 출혈 간의 관련성이 입증되었다. 또한, 이 시험들에서는 비스테로이드성소염진통제(NSAID) 또는 아스피린의 병용이 이러한 출혈의 위험성을 증가시킬 수 있음을 보여주었다. 출혈 증가를 포함한 변화된 항응고 효과가 SSRI 및 SNRI를 와파린과 병용투여할 때 보고되었다. 와파린를 투여받고 있는 환자들은 데스벤라팍신 투여를 시작하거나 중단할 때 주의 깊게 모니터링 되어야 한다.

4) 다른 약물들에 대한 데스벤라팍신의 잠재적 영향-임상시험들에서 데스벤라팍신은 1일 100 mg의 용량에서 CYP2D6 대사에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. CYP2D6에 의해 일차적으로 대사되는 기질의 약물들(예: 데시프라민, 아토목세틴, 덱스트로메토르판, 메토프롤롤, 네비보롤, 페르페나진, 톨테로딘)을 데스벤라팍신 100 mg 이하의 용량과 병용 투여하는 경우에는 용량조절이 필요하지 않다. 데스벤라팍신 100 mg과 400 mg을 각각 반복투여한 후 데시프라민을 투여한 약물상호작용시험에서 데시프라민의 AUC는 각각 17%, 90% 증가되었고, $C_{max}$는 각각 25%, 52% 증가하였다. 주로 CYP3A4로 대사되거나(예를 들어 midazolam), 또는 CYP2D6과 CYP3A4로 대사되는 약물(예를 들어 tamoxifen, aripiprazole) 은 본제와 병용 투여 시 용량 조절이 필요하지 않다.

5) 데스벤라팍신과 벤라팍신을 함유하는 약물의 병용-이 약을 데스벤라팍신을 함유하는 다른 약물 또는 벤라팍신과 병용투여하지 않는다. 이 약을 데스벤라팍신 함유하는 다른 약물 또는 벤라팍신과 병용투여시, 데스벤라팍신의 혈중 농도가 증가되어 용량 관련 이상반응이 증가된다.

6) 알코올-한 건의 임상시험에서, 데스벤라팍신이 에탄올에 의해 유발된 정신 및 운동 능력의 손상을 증가시키지 않는다는 것이 나타났다. 그러나 모든 중추신경계 활성약물과 마찬가지로, 환자들에게 데스벤라팍신을 복용하는 동안 알코올 섭취를 피하도록 주지시켜야 한다.

**7. 임부 및 수유부에 대한 투여**

1) 임부

(1) 위험 요약-임부에서 데스벤라팍신에 대한 적절한 대조임상시험은 수행되지 않았다. 데스벤라팍신에 대해 랫드와 토끼를 대상으로 한 생식 발달 연구 결과, 체표면적당 용량(mg/m²)기준으로 랫드에게는 사람에게 100 mg/일 투여시의 30배까지 그리고 토끼에게는 사람에게 100mg/일 투여시의 15배까지 투여된 어떤 용량에서도 최기형성에 대한 증거는 관찰되지 않았다. 랫드의 경우, 사람의 1일 용량인 100 mg의 10배 이상의 용량으로 임신 및 수유 기간에 투여했을 때 처음 수유 4일 동안 태자의 사망률 증가가 관찰되었다. 임상시험에서 데스벤라팍신은 사람의 태반을 통과한다는 문헌 보고가 있다. 데스벤라팍신은 잠재적인 유익성이 태자에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 임신 중에 사용해야 한다.

(2) 임상적 고찰-질병관련 위험: 임신 시작 시점에 기분이 정상 상태였던 주요 우울증 이력을 가진 201명의 여성에 대한 전향적인 종적 연구 결과, 임신 중 항우울제를 중단한 여성이 항우울제를 계속 복용한 여성보다 주요 우울증의 재발을 더 많이 경험한 것으로 나타났다.
임신 중기-후기에 SNRI의 노출은 자간전증의 위험을 높일 수 있으며, 분만 직전의 SNRI의 노출은 분만후 출혈의 위험을 증가시킬 수 있다.
임부 이상반응: 임신 중기에서 후기에 SNRI에 노출되면 자간전증의 위험이 증가 할 수 있고, 출산과 가까운 시기에 SNRI에 노출되면 산후출혈의 위험이 증가할 수 있다.
태아 및 신생아 이상반응: 임신 후기에 SNRI 또는 SSRI에 노출된 신생아는 입원기간 연장, 호흡보조 및 경관식이법을 요하는 합병증이 나타났다. 임신 마지막 삼분기에 데스벤라팍신에 노출된 신생아는 금단증후군이 나타날 수 있으므로 모니터링해야 한다.

(3) 임상자료-임신 마지막 3개월에 세로토닌-노르에피네프린재흡수저해제(SNRI) 또는 세로토닌선택적재흡수저해제(SSRI)에 노출된 신생아는 입원기간 연장, 호흡보조 및 경관식이법을 요하는 합병증을 나타냈다. 이러한 합병증은 출산 즉시 나타날 수 있다. 보고된 임상연구 결과로는 호흡곤란, 청색증, 무호흡증, 발작, 체온불안정, 수유곤란, 구토, 저혈당증, 근긴장저하증, 근긴장과다증, 반사항진, 진전, 사지떨림, 흥분, 지속적인 울음 등이 있다. 이러한 특징들은 SSRI와 SNRI의 직접적 독성으로 인한 영향 또는 아마도 약물의 금단증상과 일치한다. 어떤 경우에서는 이 임상적 양상은 세로토닌 증후군과 일치한다는 사실을 주의해야 한다.
56명 임부대상 전향적 관찰연구에서, 대조군(18명)과 비교 시 임신 중 SSRI(27명) 및 벤라팍신(11명)을 투여받은 산모의 태아 재태기간이 더 짧았고(중앙값[사분범위] 39[38-40]주 vs 대조군 40[39-40]주, p<0.05), 출생 시 신생아의 키는 더 작았다(중앙값[사분범위] 49[47-51]cm vs 대조군 51[49-51.6]cm, p<0.05). 또한 출생 후 브레즐튼 신생아 행동검사(BNBAS)에서 대조군의 신생아와 비교할 때 임신 중 SSRI 및 벤라팍신에 노출된 신생아는 습관화, 사회적 상호작용, 운동성 및 자율신경계 안정성 항목에서 행동학적 반응이 경미하게 감소하였다(p<0.05).
데스벤라팍신의 부모 화합물인 벤라팍신에 노출된 임산부에 대한 역학연구 결과에서 주요 선천적 결손증이나 유산과의 명확한 연관성이 보고되지는 않았다. 이러한 관찰 연구는 가능한 노출 및 결과의 오분류, 적절한 통계 부족, 혼합에 대한 조정 및 확인 연구와 같은 방법론적 한계를 포함한다. 그러므로 이러한 연구는 임신 중에 약물 관련 위험을 입증하거나 배제 할 수 없다. 데이터를 근거한 회귀 코호트 연구에서 임신 중에 항우울제를 복용하지 않은 우울증 여성과 비교하여 벤라팍신의 사용과 자간전증 사이의 연관성이 제시되었다. 두 번째 삼분기 또는 마지막 삼분기의 첫 반기에 벤라팍신의 노출과 자간전증에 관한 연구에서, 벤라팍신에 노출되지 않은 우울증 여성(adj RR 1.57, 95 % CI 1.29-1.91)에 비해 자간전증의 위험이 증가하였다. 자간전증은 벤라팍신의 투여량이 75mg/day 이상이고 치료 기간이 30일을 넘는 경우 관찰되었다. 재태기간 중, 10-20주기간에 벤라팍신의 노출과 자간전증을 평가 한 다른 연구에서 150mg/day 이상의 용량에서 위험이 증가하였다. 결과 오분류의 가능성 및 우울증의 심각성과 기타 교락요인으로 인해 가능한 데이터는 제한된다. 데이터에 근거한 회귀 코호트 연구에서 분만 근처 또는 분만 시 산후 출혈과 벤라팍신의 사용 사이의 연관성이 제시되었다. 벤라팍신에 노출되지 않은 여성과 비교하였을 때, 분만 시 벤라팍신에 대한 노출된 여성은 산후 출혈의 위험이 증가하였다(adj RR 2.24 (95 % CI 1.69-2.97)). 임신 초기에 벤라팍신에 노출된 여성에서는 산후 출혈의 위험이 증가하지 않았다. 이 연구는 우울증의 심각성과 다른 교락요인으로 인한 한계를 포함한다. 다른 연구에서는 SNRI에 노출되지 않은 여성과 비교하여 임신 마지막달 15일 또는 분만 시 SNRI에 노출된 여성에서 산후 출혈의 위험이 증가하였다(adj RR 1.64-1.76). 이 연구의 결과는 우울증의 영향으로 교락될 수 있다.

(4) 비임상자료-데스벤라팍신을 임신한 랫드와 토끼에게 기관형성 기간 동안 각각 최대 300 mg/kg/day 용량과 75 mg/kg/day 용량으로 경구 투여하였을 때, 최기형성은 관찰되지 않았다. 이들 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)을 기준으로 산출하였을 때 랫드에서는 사람에게 100mg/일 투여시의 19배이고 토끼에서는 사람에게 100mg/일 투여시의 0.5배이다. 그러나 랫드에서 체표면적당 용량(mg/m²) 을 기준으로 산출하였을 때 사람에게 100mg/일 투여시의 4.5배 용량에 해당하는 최대 무해용량(NOEL)을 투여했을 때, 모체 독성으로 인하여 태자의 체중이 감소하고 골화가 지연되었다. 임신한 랫드에게 데스벤라팍신을 임신기부터 수유기까지 경구 투여하였을 때, 최대 용량인 300 mg/kg/day 용량에서 처음 수유 4일 동안 새끼의 체중이 감소하고 사망률이 증가하였으나, 그 사망의 원인은 알려지지 않았다. 새끼 랫드에서의 NOAEL은 체표면적당 용량(mg/m²)을 기준으로 산출하였을 때 사람에게 100 mg/일 투여시의 4.5배 용량이었다. 자손의 이유기 후 성장 및 생식능력은 체표면적당 용량(mg/m²)기준으로 사람에게 100mg/일 투여시의 19배 용량을 어미에게 투여했을 때 영향을 받지 않았다.

2) 수유부

O-데스메틸벤라팍신(O-desmethylvenlafaxine)은 모유로 배출된다. 데스벤라팍신이 수유 유아에게 심각한 이상반응을 일으킬 수도 있으므로, 수유부에 대한 데스벤라팍신의 중요성을 고려하여 수유 중단 또는 데스벤라팍신의 복용중단을 결정해야 한다.

**8. 소아에 대한 투여**-주요 우울증을 가진 만 7-17세의 소아환자 587명을 대상으로 한 2건의 위약 대조 임상시험에서 유효성은 입증되지 않았다. 데스벤라팍신과 같은 항우울제는 소아 환자에서 자살 생각과 행동의 위험을 증가시킨다(경고 및 일반적 주의 참조). 소아 주요 우울증 환자에 대한 위약 대조 임상 시험에서 데스벤라팍신은 체중 감소와 관련이 있었다. 체중 감소의 빈도(기본 체중의 3.5 % 이상)는 저용량, 고용량 및 위약으로 치료한 환자에서 각각 22 %, 14 %, 7 % 였다. 소아 환자 (7-17 세)에서 데스벤라팍신의 장기 사용과 관련된 정보는 6 개월간의 공개 라벨 확장 연구에서 평가되었다. 소아(7-17 세)에서 연령과 성별에 따른 예상되는 체중 변화와 비슷한 정도의 체중 변화가 있었다. 동일한 용량을 복용한 성인 환자와 비교했을 때, 데스벤라팍신에 대한 노출은 12-17 세의 청소년 환자에서는 비슷했고, 7-11 세의 소아 환자에서 약 30 % 높았다. 청소년기 동물 실험: 청소년 동물 실험에서 암컷과 수컷 랫트는 출생 후 22 일부터 112 일까지 데스벤라팍신 (75, 225 및 675 mg/kg/day)으로 치료 받았다. 행동장애(활동성 테스트에서 부동시간 연장, 직선 채널 테스트에서 수영 시간 연장, 놀람반응 청력검사에서 순응 부족)가 암수에서 관찰되었지만 회복 기간 이후에는 되돌려졌다. 이러한 장애에 대해서는 NOAEL (No Abverse Effect Level)이 확인되지 않았다. 낮은 부작용 수준 (LOAEL, Low Adverse Effect Level)은 75mg/kg/day로 소아 복용량 100 mg/day로 측정한 혈장 노출(AUC) 수준의 두 배와 관련이 있다. 두 번째 동물 실험에서 수컷과 암컷 랫드에게 생후 22일을 시작으로 8-9 주 동안 데스벤라팍신(75, 225 또는 675 mg/kg/day)을 투여하였고, 투여하지 않은 동물과 교배시켰다. 성 성숙의 지연과 생식 능력의 감소, 착상 장소의 수 및 총 배아의 수 감소는 모든 투여 용량에서 관찰되었다. 이 연구 결과에 대한 LOAEL은 소아 복용량 100mg/day로 측정한 두 배의 AUC와 관련이 있는 75mg/kg/day였다. 이 결과는 4 주간의 회복 기간이 끝날 때 되돌려졌다. 이러한 결과가 사람과 관련이 있는지 여부는 알려지지 않았다.

**9. 고령자에 대한 투여**-데스벤라팍신을 사용한 임상시험에 참여한 4,158명의 환자 중 6%가 65세 이상의 고령자였다. 전반적으로 고령자와 젊은 환자 사이에 유효성과 안전성에 대한 차이가 나타나지 않았으나, 단기 위약대조 임상시험에서 데스벤라팍신을 투여받은 65세 미만의 환자보다 65세 이상의 환자에서 수축기 기립성 저혈압의 발생빈도가 높았다. 고령자에서 데스벤라팍신의 용량을 결정할 때에는 이약의 신청소율 감소 가능성을 고려해야 한다. 데스벤라팍신을 포함한 SSRI 및 SNRI는 고령자에서 임상적으로 유의한 저나트륨혈증 증례와 관련이 있었으며, 이러한 이상반응은 고령자에게 더 위험할 수 있다.

**10. 임상검사치에의 영향**-데스벤라팍신을 복용하는 환자들에서 펜시클리딘(PCP) 및 암페타민에 대한 소변 면역분석 선별 검사 시 거짓양성(false positive) 결과가 보고되었다. 이는 선별검사의 특이성 부족에서 기인한다. 데스벤라팍신의 투여 중단 후 몇 일 동안은 거짓양성(false positive) 검사결과가 나올 수 있다. 가스 크로마토그래피/질량분석법과 같은 확증 시험으로 데스벤라팍신을 펜시클리딘 (PCP) 및 암페타민과 구별할 수 있다.

**11. 과량투여시의 처치**

1) 사람에서의 과량투여 경험-사람에서 데스벤라팍신의 과량투여에 대한 임상적 경험은 제한적이다. 데스벤라팍신은 벤라팍신의 주요 활성 대사체이다. 벤라팍신(데스벤라팍신의 모약물) 과량투여 경험은 다음과 같다.
시판 후 경험에서, 알코올 및/또는 다른 의약품과 데스벤라팍신을 병용하는 경우 치명적인 결과를 포함한 과량투여 사례가 보고되었다. 과량투여에서 빈맥, 의식 변화(졸음부터 혼수까지), 동공확대, 발작 및 구토가 가장 흔하게 보고되었다. 보고된 다른 사례로는 심전도 변화(예: QT 간격 연장, 각차단(bundle branch block), QRS 연장), 동성 및 심실성 빈맥, 서맥, 저혈압, 횡문근융해(rhabdomyolysis), 현훈, 간괴사, 세로토닌 증후군, 사망이 있었다. 발표된 후향연구에서는, SSRI 항우울제들에서 관찰된 것과 비교할 때 치명적인 결과들의 위험성 증가가 벤라팍신의 과량투여와 관련이 있을 수 있으나, 삼환계 항우울제에서보다는 낮다고 보고되었다. 역학연구들에서 벤라팍신 투여 환자들이 SSRI 투여 환자들보다 더 높은 선재성 자살 위험인자 부담을 갖는 것으로 나타났다. 벤라팍신 과량투여로 인한 독성이, 벤라팍신을 투여받은 환자들의 일부 특징들과 대비해서 치명적인 결과의 위험 증가에 어느 정도 기여했는지 불명확하다.

2) 과량투여시 처치-데스벤라팍신에 대한 특별한 해독제는 알려져 있지 않다. 과량투여에 대한 처치시, 다양한 약물 관련 가능성을 고려해야 한다. 중대한 중독은 복잡한 응급 처치 및 모니터링이 필요할 수 있다. 따라서 데스벤라팍신 과 관련된 과량 투여가 의심되는 경우, 즉시 의료기관을 방문하도록 한다.

**12. 보관 및 취급상의 주의사항**

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.

**13. 전문가를 위한 정보**

1) 약동학적 정보

가. 시험약 데스베라서방정25밀리그램(데스벤라팍신벤조산염)㈜넥스팜코리아)과 대조약 프리스틱서방정50밀리그램(데스벤라팍신숙신산염일수화물)(한국화이자제약㈜)을 2X2 교차시험으로 시험약 2정 또는 대조약 1정씩 건강한 성인에게 공복 및 식후 시 단회 경구투여하여 30명(공복) 및 27명(식후)의 혈중 데스벤라팍신을 측정한 결과, 비교평가항목치($AUC_t$, $C_{max}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00 ~ 125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

〈공복시험〉

| 구분 | | 비교평가항목 | | 참고평가항목 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | $AUC_{0-48hr}$(ng·hr/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$(hr) | $t_{1/2}$(hr) |
| 대조약 | 프리스틱서방정50밀리그램(데스벤라팍신숙신산염일수화물)[한국화이자제약㈜] | 2094±525 | 83.56±23.30 | 5.00 (2.00~12.00) | 13.95±7.89 |
| 시험약 | 데스베라서방정25밀리그램(데스벤라팍신벤조산염)[㈜넥스팜코리아] | 1918±472 | 75.63±14.75 | 5.00 (2.00~8.00) | 14.48±4.84 |
| 기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00 ~ 125.00%) | | 85.92 ~ 97.89% | 86.71 ~ 97.95% | - | - |

($AUC_t$, $C_{max}$, $t_{1/2}$: 평균값±표준편차, $T_{max}$: 중앙값(범위), n=30)
$AUC_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
$C_{max}$: 최고혈중농도
$T_{max}$: 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

〈식후시험〉

| 구분 | | 비교평가항목 | | 참고평가항목 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | $AUC_{0-48hr}$(ng·hr/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$(hr) | $t_{1/2}$(hr) |
| 대조약 | 프리스틱서방정50밀리그램(데스벤라팍신숙신산염일수화물)[한국화이자제약㈜] | 2117±579 | 96.84±18.89 | 5.00 (2.00~12.00) | 11.49±3.68 |
| 시험약 | 데스베라서방정25밀리그램(데스벤라팍신벤조산염)[㈜넥스팜코리아] | 2109±601 | 95.92±17.42 | 6.00 (3.00~24.00) | 11.42±3.77 |
| 기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00 ~ 125.00%) | | 95.08 ~ 104.28% | 95.85 ~ 102.82% | - | - |

($AUC_t$, $C_{max}$, $t_{1/2}$: 평균값±표준편차, $T_{max}$: 중앙값(범위), n=27)
$AUC_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
$C_{max}$: 최고혈중농도
$T_{max}$: 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

주1) 이 약은 (주)넥스팜코리아의 데스베라서방정25밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 (주)넥스팜코리아에 위탁 제조하였음.

**14. 기타**

1) 발암성-마우스와 랫드에게 데스벤라팍신을 2년간 경구투여하였을 때, 각각의 시험에서 종양발생율은 증가하지 않았다.
마우스에서는 데스벤라팍신을 500mg/300mg/kg/day까지 (투여 45주 후 용량 감소) 투여하였으며, 300 mg/kg/day은 체표면적당 용량(mg/m²)을 기준으로 산출하였을 때, 사람에게 100mg/day 투여시의 15배의 용량이다.
랫드에서는 데스벤라팍신을 300 mg/kg/day(수컷) 또는 500 mg/kg/day(암컷)까지 투여하였고, 체표면적당 용량(mg/m²)을 기준으로 산출하였을 때 이 용량은 각각 사람에게 100 mg/day 투여시의 29배(수컷) 및 48배(암컷)이다.

2) 변이원성-데스벤라팍신은 시험관내 박테리아의 돌연변이시험(Ames 시험)에서 변이원성을 나타내지 않았고, 배양된 CHO 세포에서의 시험관내 염색체이상시험, 마우스를 이용한 생체내 소핵시험 및 랫드를 이용한 생체내 염색체이상시험에서 염색체 이상을 나타내지 않았다. 또한, 데스벤라팍신은 시험관내 포유류 CHO 세포 점돌연변이(forward mutation) 및 시험관내 BALB/c-3T3 마우스 배아세포 형질전환 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.

3) 수태능-데스벤라팍신을 수컷 및 암컷의 랫드에게 경구 투여했을때, 수태능은 300 mg/kg/day의 고용량에서 감소하였고, 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)을 기준으로 산출하였을 때 사람에게 100 mg/day 투여시의 30배에 해당되는 용량이다. 체표면적당 용량(mg/m²)을 기준으로 산출하였을 때 사람에게 100mg/day 투여시의 약 10배에 해당하는 용량인 100mg/kg/day에서는 수태능에 영향이 없었다.

■저장방법: 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

■포장단위: 28정/상자((14 T/PTP)×2), 30정/병, 100정/병

■제조자: (주)넥스팜코리아 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명4로 168-41

**【반품 및 교환】**

본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 의약품은 공정거래위원회가 고시한 "소비자 분쟁해결기준"에 의거, 구입한 약국 및 의약품판매업자를 통해 교환 또는 환불받을 수 있습니다.

●설명서 작성일 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지나 상담전화를 통하여 확인하실 수 있습니다.
●어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관 하십시오.
●의약품 부작용 신고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223,14-3330)
【소비자 상담 창구】
제품문의 및 궁금하신 사항이 있으시면 전화 및 홈페이지 1:1 상담을 이용해주십시오.
TEL : (02) 3489-6114 홈페이지 : www.hanlim.com

설명서 작성일 : 2025. 04. 21
제품의 사용기한은 외부용기에 표기
P37132-00

제조의뢰·판매자
한림제약주식회사
공장:경기도 용인시 처인구 영문로 2-27
www.hanlim.com