

브린텔릭스® 정 5, 10, 20 mg

보타옥세틴브로화수소산염

브린텔릭스®는 덴마크 H. Lundbeck A/S사가 개발한 항우울제로, 주성분은 보타옥세틴(Vortioxetine)이며, 직접적인 세로토닌 수용체 활성 조절 및 세로토닌(5-HT) 수송체를 억제하는 두 가지 작용기전을 가지고 있습니다. 브린텔릭스®는 이러한 다중모드 작용기전을 통해 주요 우울장애에 대하여 치료효과를 나타냅니다.

원료약품 및 그 분량

- 브린텔릭스®정 5mg:** 이 약 1정(154.5 mg) 중
 - 유효성분: 보타옥세틴브로화수소산염(별규) 6.355mg (보타옥세틴으로서 5mg)
 - 첨가제: 만니톨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 전분글리콜산나트륨, 오파드라이분홍(03B31490), 히드록시프로필셀룰로오스
- 브린텔릭스®정 10mg:** 이 약 1정(154.5 mg) 중
 - 유효성분: 보타옥세틴브로화수소산염(별규) 12.710mg (보타옥세틴으로서 10mg)
 - 첨가제: 만니톨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 전분글리콜산나트륨, 오파드라이노랑(03B22082), 히드록시프로필셀룰로오스
- 브린텔릭스®정 20mg:** 이 약 1정(153 mg) 중
 - 유효성분: 보타옥세틴브로화수소산염(별규) 25.420mg (보타옥세틴으로서 20mg)
 - 첨가제: 만니톨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 전분글리콜산나트륨, 오파드라이빨강(03B250006), 히드록시프로필셀룰로오스

성상

브린텔릭스®정 5mg: 한쪽 면에 "TL" 다른쪽 면에 "5"가 새겨진 분홍색의 달걀형 필름코팅정
브린텔릭스®정 10mg: 한쪽 면에 "TL" 다른쪽 면에 "10"가 새겨진 노란색의 달걀형 필름코팅정
브린텔릭스®정 20mg: 한쪽 면에 "TL" 다른쪽 면에 "20"가 새겨진 빨간색의 달걀형 필름코팅정

효능·효과

주요우울장애의 치료

용법·용량

- 성인**
 이 약의 초기용량 및 권장용량은 1일 1회 10mg입니다. 환자의 반응에 따라 1일 최대 20mg까지 증량하거나, 최소 5mg까지 감량할 수 있습니다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있습니다.
 1) 유지투여
 우울증이 소멸된 후에도 치료 효과를 확실하게 하기 위하여 최소 6개월간의 약물치료가 권장됩니다.
 2) 투여중단
 이 약은 점진적으로 용량을 감량할 필요 없이 즉시 중단할 수 있습니다.
- 고령자에 대한 투여**
 65세 이상의 고령자에서는 1일 1회 5mg를 초기용량으로 하고, 이 약을 1일 10mg 이상 투여할 경우는 주의있게 치료합니다.
- 사이토크롬 P450 저해제 및 유도제와의 투여**
 1) 사이토크롬 P450 저해제 (Cytochrome P450 inhibitors) 강력한 사이토크롬 P450 저해제 (예: 부프로피온, 퀴딘, 플루옥세틴, 파록세틴 등)를 병용투여하는 경우, 환자의 반응에 따라 이 약의 용량을 감소시킵니다(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 있습니다(6. 상호작용항 참조).
- 모노아민산화효소 저해제(MAO)와의 투여**
 1) 정신질환 치료를 하기 위한 MAO 저해제 전환 관련
 정신질환 치료를 위한 MAO저해제 투약을 중단하고 이 약으로 치료를 시작할 경우 적어도 14 일 이상 간격을 두어야 합니다. 반대로, 정신질환 치료를 위해 MAO 저해제 투약을 시작하려면 동 제제 투약 중단 후 적어도 14일이 경과해야 합니다.
 2) 리네졸리드 또는 메틸렌블루와 같은 다른 MAO저해제
 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제를 투여받는 환자는 세로토닌 증후군 위험성 증가 때문에 동 제제 투여를 시작해서는 안됩니다. 임원을 포함한, 다른 종래적 시술을 더 긴급한 정신 질환적 상태 치료를 필요로 하는 환자의 경우는 이 약의 투여여부를 고려해야 합니다. 이미 동 제제를 투여받은 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 있습니다. 환자는 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제를 투여한 지 2주 또는 마지막 투여 후 24시간 중 먼저 오는 시점에서 세로토닌 증후군 증상을 모니터링해야 합니다. 리네졸리드 또는 정맥주사용 메틸렌블루 제제 마지막 투여로부터 24시간 후 동 제제 치료를 다시 시작할 수 있습니다.
 비정맥주사용(경구정제 또는 국소주사) 메틸렌블루 제제 투여 또는 동 제제를 1mg/kg 이하 정맥주사한 경우에 대한 위험성은 명확하지 않습니다. 그럼에도 불구하고 임상의는 이러한 사용에 대한 세로토닌 증후군의 응급증상 가능성을 인지해야 합니다.

사용상의 주의사항

- 경고**
 1) 자살성향 및 항우울제
 주요우울증이나 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에 대한 단기 간의 연구에서 항우울제가 위약에 비해 자살 충동과 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 보고가 있습니다. 소아, 청소년 또는 젊은 성인에게 이 약이나 다른 항우울제 투여를 고려중인 의사는 임상적인 필요성이 위험성보다 높을지 항상 신중하게 고려하여야 합니다. 단기간의 연구에서 25세 이상의 성인에서는 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았고, 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였습니다. 우울증 및 다른 정신과적 질환 자체와 자살 위험 증가와 관련이 있습니다. 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 관찰하여야 합니다. 환자의 가족이나 보호자 또한 환자를 주의 깊게 관찰하고 필요한 경우 의사와 연락하도록 지도합니다. 이 약은 소아 및 청소년에서의 사용은 승인되지 않았습니다.
 2) 세로토닌 증후군
 이 약에 의해 잠재적으로 생명을 위협하는 세로토닌 증후군이나 신경이완제 약성 증후군이 발생할 수 있습니다.
 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 약성 증후군의 위험성이 증가됩니다. 세로토닌 증후군이나 신경이완제 약성 증후군의 징후 및 증상의 발현에 대해 환자들을 모니터링 하여야 합니다.
 세로토닌 증후군 증상은 정신상태 변화(예: 초조, 환각, 섬망, 혼수), 자율신경불안증(예: 빈맥, 불안정한 혈압, 현기증, 발한, 홍조, 고열), 신경근 증상(예: 떨림, 경축, 근대성근경련, 반사항진, 조화운동장애), 발작 및/또는 위장관계 증상(예: 구역, 구토, 설사)을 포함할 수 있습니다. 이러한 증상이 발생하면, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 대증요법을 시작해야 합니다.
 이 약을 정신계 질환 치료 목적의 MAO 억제제와 병용 투여해서는 안됩니다. 또한 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루와 같은 MAO 억제제 치료를 받고 있는 환자들에게 이 약의 투여를 시작해서는 안됩니다. 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 없었습니다. 이 약을 복용 중인 환자에게 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루와 같은 MAO 억제제 치료를 시작해야 할 상황이 있을 수 있습니다. 이런 경우에는 MAO 억제제 치료를 시작하기 전에 이 약의 투여를 중단해야 합니다.
 이 약과 트립탄계, 삼환계 항우울제, 아편계(펜타닐 등), 리튬, 트라마돌, 부스피론, 트립토판 및 성요한풀(St. John's Wort)을 포함한 기타 세로토닌성 약물과의 병용 투여가 임상적으로 필요한 경우, 특히 투여 개시 및 용량 증가시에 세로토닌 증후군에 대한 위험이 증가될 수 있음을 환자에게 알려야 합니다.
 만약 위의 증상이 나타나면 즉시 이 약과 세로토닌성 약물과의 병용 투여를 중단하고 보조적인 대증요법을 시작하여야 합니다.

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 있습니다). '1. 경고' 및 '6. 상호작용' 참조
- 다음 환자에는 신중히 투여할 것**
 1) 발작의 병력이 있거나 불안정한 뇌전증이 있는 환자('5. 일반적 주의'항 참조)
 2) 조증, 경조증 또는 양극성장애 환자('5. 일반적 주의'항 참조)
 3) 중증 신장애 환자('10. 신장애 및 신장애 환자'항 참조)
 4) 중증 간장애 환자('10. 신장애 및 신장애 환자'항 참조)
 5) 출혈경향이 있는 환자, 항응고제 또는 혈소판 기능에 영향을 주는 약물을 투여받고 있는 환자('5. 일반적 주의'항 참조)
 6) 고령자, 간경화가 있거나 저나트륨혈증을 야기할 수 있는 약물을 투여 중인 환자(저나트륨혈증의 위험이 있음)
- 이상반응**
 가장 흔한 이상반응은 구역이었습니다. 이상반응은 대개 경미하거나 중등도 이었고, 이 약 투여 시작 후 처음 2주 내에 발생하였습니다. 이상반응은 보통 일시적이었으며, 일반적으로 치료 중단을 유발하지 않았습니다. 구역과 같은 위장 장애는 남성보다 여성에서 흔히 발생하였습니다. 이상반응은 다음의 발현 빈도별로 정리하였습니다: 매우 흔함(>1/10), 흔함(>1/100 에서 <1/10), 흔하지 않음(>1/1000 에서 <1/100), 드물(>1/10000 에서 <1/1000), 매우 드물(<1/10000), 또는 알려지지 않음(주어진 자료에서 측정 불가능).

기관계 분류	빈도	이상반응
면역계 장애	알려지지 않음*	아니팰릭시스 반응
내분비계 장애	알려지지 않음*	고프로락틴혈증
호흡기, 흉부, 종격이상	알려지지 않음*	코피
대사 및 영양장애	흔함	식욕감소
	흔함	비정상공
	흔하지 않음	이갈이
정신계 장애	알려지지 않음*	불면증, 초조, 공격성 ('5. 일반적 주의'항 참조), 개구장애, 하지불안증후군
신경계 장애	흔함	어지러움
	알려지지 않음*	세로토닌 증후군, 두통
눈 장애	드물	산동 (폐쇄 우각 녹내장을 유발할 가능성이 있음 - '5. 일반적 주의'항 참조)
혈관계 장애	흔하지 않음	홍조
	알려지지 않음*	출혈 (명, 반사출혈)
생식계 및 유방 장애	알려지지 않음*	질 출혈, 성기능 장애
	매우 흔함	구역
위장관 장애	흔함	설사, 변비, 구토
	알려지지 않음*	위장관 출혈
	흔함	전신성 가려움
	흔하지 않음	아간발한
	알려지지 않음*	혈관부종, 두드러기, 발진, 다한증

*시판 후 경험 결과에 근거함

임상시험에서 성기능장애가 아리조나 성경험 척도(Arizona Sexual Experience Scale: ASEX)로 조사되었습니다. 이 약 5-15mg 투여군에서는 위약과 차이가 나타나지 않았으나, 20mg 투여군에서는 이 약의 투여로 인한 성기능장애가 증가하였습니다. 또한, 보타옥세틴과 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 수행되었습니다. SSR에 의한 TESD 환자를 대상으로 한 가변용량시험에서, 이 약 10-20mg 투여군은 TESD 개선에 있어 에스 시탈로프람 10-20mg 투여군보다 통계적으로 유의하게 우수하였습니다. 건강한 피험자를 대상으로 한 고정 용량 시험에서, 이 약 10mg 투여군은 파록세틴 20mg 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 우월하였으나, 20mg 투여군은 그렇지 않았습니다. 보타옥세틴 10mg과 20mg 모두 위약 대비 유의한 악화를 보이지 않았습니다. 역학연구에서 유사한 악리기전을 갖는 항우울제(SSRI, 삼환계 항우울제 등)를 복용한 50세 이상의 환자에서 골절위험이 증가하는 것이 나타났습니다. 이에 대한 작용기전이 알려지지 않았으므로, 이 약과의 관련성도 확인되지 않았습니다. 주요우울장애(MDD)를 앓고 있는 304명의 만 7-11세 소아 및 308명의 만 12~17세 청소년 환자를 대상으로 한 2건의 이중눈가림, 위약대조 임상시험에서의 이상반응 양상은 성인보다 높은 발현율을 나타낸 자살 생각 및 복통 관련 이상사례를 제외하고 성인과 유사하였습니다('14. 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 보고되었습니다. 이중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였습니다.

발현빈도	기관계	인과관계를 배제할 수 있는 중대한 약물이상반응 0.25% (8/3,263명, 9건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 4.57% (149/3,263명, 162건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	-	복통, 위식도역류, 복부불쾌감, 위염, 식도염, 위궤양성위염, 잇몸통통
	중추 및 말초신경계 장애	-	두통, 현기증, 사지떨림, 감각이상, 떨림, 현기증, 정좌불능증
	정신질환	우울증악화, 의도적자해, 자살	수면장애, 불안, 환각, 감정요동, 감정장애, 과다수면, 기분장애, 식욕증가, 의지상실증
	피부와 부속기관 장애	-	뜨거움, 모발손실, 피부반석, 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
흔하지 않음 (0.1% ~ 1% 미만)	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	상세불명의나중	상세불명의나중
	위장관계 장애	-	소화불량, 가슴쓰림, 구강건조, 상복부통, 상세불명의위장질환
흔하지 않음 (0.1% ~ 1% 미만)	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 실마리 정도 분석-평가 결과 추가적으로 확인된 이상사례는 다음과 같습니다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계를 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.

• 대사 및 영양계: 체중증가

5. 일반적 주의

- 발작**
 발작은 항우울제에 의한 잠재적인 위험입니다. 따라서, 발작의 병력이 있거나 불안정한 뇌전증 환자에서는 주의하여 투여해야 합니다. 이 약을 투여 후 발작이 처음으로 나타난 환자 또는 발작 횟수가 증가한 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 합니다.
- 조증/경조증**
 이 약은 조증/경조증의 병력이 있는 환자에게는 주의하여 사용해야 하며, 조증 상태로 활성화된 환자의 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 합니다.
- 공격성/초조**
 이 약을 포함하여 항우울제로 치료를 하는 환자는 공격성, 분노, 초조, 자극과민성의 감정을 경험할 수 있습니다. 환자의 상태와 질병 상태가 주의 깊게 관찰되어야 합니다. 환자(그리고 환자의 보호자)에게 공격성/초조 행동이 나타나거나 악화되는 경우 의사와 연락하도록 주의를 주어야 합니다.
- 출혈**
 세로토닌성 작용이 있는 항우울제(선택적 세로토닌 재흡수 억제제; SSRIs, 세로토닌 노르아드레날린 재흡수 억제제; SNRIs) 사용 시 반사출혈, 자반병과 같은 출혈 이상, 위장관 또는 부인과 출혈과 같은 출혈 증상이 드물게 보고되었습니다. 세로토닌성 작용이 있는 항우울제는 산후출혈 위험을 증가시킬 수 있습니다 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조). 임신과 출혈 및/또는 혈소판 기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물(예, 비경험 항정신병약물, 페노타이진계, 대부분의 삼환계 항우울제, 비스테로이드계 소염제(NSAIDs), 아스피린(아세틸살리실산; ASA)을 투여 중인 환자나 출혈 경향이나 출혈 장애가 알려진 환자에게 이 약을 투여하는 경우 주의해야 합니다.
- 저나트륨혈증**
 세로토닌성 작용이 있는 항우울제(SSRIs, SNRIs)의 사용시 항이뇨호르몬 분비 이상 증후군(SIADH)으로 인한 저나트륨혈증이 드물게 보고되었습니다. 노인, 간경증 환자 또는 저나트륨혈증을 유발하는 것으로 알려진 약물을 병용투여 중인 환자 등과 같은 위험군 환자의 경우 주의해야 합니다. 저나트륨혈증 증상을 보이는 환자에서는 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료를 시작해야 합니다.
- 녹내장**
 이 약을 포함한 항우울제의 사용과 관련하여 산동이 보고되었습니다. 이러한 산동 효과는 안각을 좁혀 안구내압을 상승시키고 폐쇄 우각 녹내장을 유발할 가능성이 있습니다. 안구내압이 증가되거나 폐쇄 우각 녹내장 위험이 있는 환자는 이 약을 주의하여 사용하여야 합니다.

