사용상의주의사항

1. 경고

1) 시클로벤자프린은 아미트리프틸린, 이미프라민 등 삼환계 항우울약과 매우 유사하다. 급성 근골격계 질환에 수반되는 근육연축 이외의 적응증에 대한 단기간의 연구결과 근골격 연축의 상용량보다 약간 고용량에서 삼환계 항우울약에서의 중대한 중추신경계반응이 나타났다.

2) 이 약은 MAO저해제와 상호작용을 할 수 있다. MAO저해제와 삼환계 항우울약을 병용투여시 과발열물질혈증 위기, 심한 경련, 사망을 초래할 수도 있다.

3) 삼환계 항우울약은 부정맥, 동빈맥, 심근경색에 도달하는 유도기의 연장을 일으킨다고 보고되어있다.

4) 이 약은 알코올, 바르비탈계약물, 다른 중추신경억제제의 작용을 증강시킨다.

5) 시클로벤자프린염산염 속방성 제제 복용시 경미한 간장애 환자의 혈장 약물 농도가 건강한 성인에 비해 2배 높았다. 이 약은 용량 선택이 제한되어 있기 때문에 경증, 중등증 또는 중증의 간장애 환자에 대한 투여는 권장하지 않는다.

6) 고령자에게 투여시 혈장 농도는 40%, 혈장 반감기는 56% 증가했으므로, 고령자에 대한 투여는 권장하지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약에 과민증 환자

2) MAO 저해제를 투여 중이거나 투여중지한 후 14일 이내인 환자.

3) 심근경색 직후의 회복기 환자

4) 심차단 또는 심전도장애 환자

5) 울혈성 심부전 환자

6) 부정맥 환자

7) 갑상선기능 항진증 환자

8) 간장애 환자

9) 고령자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 요폐 또는 녹내장의 병력이 있는 환자

2) 안내압 상승 환자

3) 항콜린제를 투여중인 환자

4. 이상반응

14일간 진행된 2건의 임상시험과 7일간 진행된 반복 투여 약동학 시험에서 가장 빈번하게 나타난 (3% 이상) 이상반응을 각각 다음과 같다.

표1. 2건의 이중맹검. 치료적 확증시험에서 가장 빈번히 나타난 이상반응

	이 약 15mg n=127	이 약 30mg n=126	위약 n=128
구갈	6%	14%	2%
어지러움	3%	6%	2%
피로	3%	3%	2%
변비	1%	3%	0%
졸음	1%	2%	0%
구역	3%	3%	1%
소화불량	0%	4%	1%

표2. 7일간 진행된 반복 투여 약동학 시험에서 가장 빈번히 나타난 이상반응

	이 약 30mg n=36
졸음	100%
구갈	58%
달리 분류되지 않는 두통	17%
어지러움	19%
시력 불선명	3%
구역	8%
미각 상실	6%
심계항진	6%
진전	6%
목이 마름	8%
달리 분류되지 않는 여드름	6%
집중 장애	6%
불면	0

시판후 조사 결과(시클로벤자프린 10mg을 1일 3회 투여받은 7607명 환자 대상)에서는 졸음, 구갈, 어지러움이 가장 빈번하게 나타났다. 이러한 공통적인 이상반응은 통제된 임상연구보다 시판 후 조사에서 그 발생율이 낮게 나타났다.

표3. 시판후 조사에서 가장 빈번히 나타난 이상반응

	임상 연구	시판 후 조사
	시클로벤자프린 10mg 1일 3회 복용	시클로벤자프린 10mg 1일 3회 복용
졸음	39%	16%
구갈	27%	7%
어지러움	11%	3%

덜 빈번한 이상반응에 대해서는 통제된 임상연구와 시판후 조사 결과에 유의한 차이기 없었다. 피로, 무력증, 구역, 변비, 소화불량, 불쾌한 맛, 시력 불선명, 두통, 신경과민, 착란은 1~3%의 비율로 나타났다.

다음은 시클로벤자프린 10 mg을 1일 3회 투여시 1% 이하로 보고된 이상반응이다.

1) 전신증상 : 실신, 권태감, 드물게 부종, 흉통이 나타날 수 있다.

2) 순환기계 : 빈맥, 부정맥, 혈관 확장증, 심계항진, 저혈압, 드물게 고혈압, 심근경색, 심차단, 뇌졸중이 나타날 수 있다.

3) 소화기계 : 구토, 식욕 부진, 설사, 위장관 통증, 위염, 갈증, 고창, 이하선부종, 간기능이상, 드물게 간염, 황달, 담즙울체가 나타날 수 있다.

4) 과민증 : 아나필락시, 혈관 부종, 가려움, 안면부종, 두드러기, 발진이 나타난다.

5) 근골격계 : 국소 쇠약, 드물게 근육통이 나타날 수 있다.

6) 정신신경계 : 발작, 운동 실조, 어지러움, 눌어증, 진전, 긴장 과도, 경련, 근연축, 방향감각 상실, 불면, 우울증, 이상 감각, 불안, 격앙, 정신병, 비정상적 사고와 몽상, 환각, 흥분, 지각 이상, 복시, 드물게 성욕감퇴 또는 증가, 보행 이상, 망상, 공격적 행동, 편집증, 말초신경병증, 안면신경 마비, EEG 양상변화, 추체외로증후군이 나타날 수 있다.

7) 피부 : 발한, 드물게 광감작 및 탈모증이 나타날 수 있다.

8) 특수 감각 : 미각상실, 이명이 나타난다.

9) 비뇨생식기계 : 빈뇨, 요폐, 드물게 배뇨 장애, 요관 확장, 발기부전, 고환 부종, 여성형 유방, 유방 종창, 유즙 분비 과다가 나타날 수 있다.

10) 내분비계 : 드물게 항이뇨호르몬 분비이상 증후군이 나타날 수 있다.

11) 혈액 및 림프계 : 드물게 자색반증, 골수 억제, 백혈구 감소증, 호산구 증가증, 혈소판 감소증이 나타날 수 있다.

12) 대사 및 면역계 : 드물게 혈당치의 증가 또는 감소, 체중 증가 또는 감소가 나타날 수 있다.

13) 호흡기계 : 드물게 호흡곤란이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

이 약의 투여로 정신적 · 신체적 능력이 저하될 수 있으므로 자동차운전이나 기계조작 등 위험을 수반하는 작업 등을 하지 않도록 주의한다.

6. 상호작용

1) MAO 저해제와 함께 복용시 생명을 위협하는 상호작용을 나타낼 수 있다. 이 약물은 알코올, 바르비탈계 약물, 다른 중추신경억제제 등의 작용을 증가시킨다.

2) 삼환계 항우울약은 구아네티딘 또는 그와 유사한 작용을 갖는 약물의 항고혈압작용을 차단할 수 있다. 또한 트라마돌 염산염 단일제나 트라마돌 염산염과 아세트아미노펜 복합제를 복용하는 환자에서 발작 위험을 증가시킨다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 사람의 20배까지의 용량을 마우스, 랫트, 토끼 등에 투여한 동물실험결과 이 약에 의한 태자 손상, 생식능력의 손상을 볼 수 없었다. 그러나 사람을 대상으로 한 연구자료가 없으며, 동물 시험 결과가 반드시 사람에 대한 결과와 일치하지는 않으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여한다.

2) 이 약의 모유 중 분비에 대하여 알려져 있지 않으나 삼환계 항우울약과 매우 유사하므로 이 약 투여중인 환자는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서는 성인에 비해 혈장 약물 농도 및 반감기가 상승하였으므로, 이 약은 고령자에게 사용해서는 안 된다.

10. 과량 투여시의 처치

1) 이 약의 과량 복용과 관련된 사망례가 보고된 바 있으며, 그것은 다른 약물과 알코올을 이 약과 함께 복용한 경우였다. 과량 투여시 처치법은 복잡하며 자주 바뀌기 때문에 의사는 현재의 처치법을 확인할 것을 권고한다. 과량 투여 후 독성 징후 및 증상은 빠르게 나타날 수 있으므로, 가능한 한 빨리 병원의 모니터링이 행해져야 한다. 이 약의 마우스에 대한 경구용 LD_{50}는 체중 kg당 약 338mg, 랫트에 대한 경구용 LD_{50}는 체중 kg당 약 425 mg이다.

2) 증상

이 약의 과량 투여시에 나타나는 가장 흔한 증상은 졸음, 빈맥이다. 진전, 격앙, 혼수상태, 운동 실조, 고혈압, 눌어증, 혼돈, 어지러움, 멀미, 구역, 환각이 이보다 덜한 빈도로 나타난다. 드물지만 심장 발작, 흉통, 부정맥, 심각한 저혈압과 악성 신경마비성 증후군이 나타날 수 있다. 심전도 변화, 특히 QRS 축과 폭의 변화는 이 약물 독성의 임상적 중요 지표이다. 과다 복용시의 증상에는 이상반응으로 알려진 모든 증상들이 포함된다.

3) 처치

일반

과량 투여시 처치법은 복잡하며 자주 바뀌기 때문에 의사는 현재의 처치법을 확인할 것을 권고한다.

위에 설명한 드물지만 잠재적으로 위험한 증상을 치료하기 위해서는 심전도를 확보한 후 즉시 심장 모니터링을 시작한다. 기도 확보를 유지하고, 정맥로를 확보한 후 위장관 세척을 실시한다. 심장 모니터링, 중추신경계 증상이나 호흡 저하, 저혈압, 부정맥과 심전도 차단, 발작에 대한 관찰이 필요하다. 이 기간 중에 독성 징후가 나타나면 모니터링 수준을 확대해야 한다. 혈장 약물농도 모니터링 결과를 환자 처치의 지표로 삼아서는 안 되며, 투석은 약물의 혈장 농도가 낮기 때문에 소용이 없다.

위장관 세척

이 약물을 과량 복용한 것으로 의심되는 모든 환자는 약용탄을 사용하여 위장관 세척을 해야 한다. 의식이 없는 경우 위장관 세척 전 기도를 확보해야 하고, 구토를 유도해서는 안 된다..

심혈관계

0.10초의 최대 사지유도 QRS 지속 기간이 과량복용 판단의 가장 좋은 지표이다. 운동 장애나 QRS 확대가 나타난 환자에 대해서는 중탄산나트륨 정맥 투여 및 과호흡(필요시)을 통해 혈장을 pH 7.45~7.55로 알칼리화

시켜야 한다. pH가 7.60을 넘거나 pCO2가 20 mmHg를 넘는 것은 바람직하지 않다. 중탄산나트륨 정맥 투여 및 과호흡에 반응하지 않는 운동장애는 리도카인, 브레틸륨 또는 페니토인에 반응할 수도 있다. 일반적으로 1A, 1C형 항부정맥제는 금지된다(예를 들어 퀴니딘, 디소피라미드, 프로카인아미드 등).

중추신경계

중추신경계 저하가 나타난 환자의 경우, 갑작스러운 악화 가능성으로 인해 초기 삽관법을 권장한다. 발작은 벤조디아제핀으로 제어가 가능하며 이 약물에 반응하지 않는 경우에는 다른 항경련제(예: 페노바르비탈, 페니토인)를 사용해야 한다. 피소스티그민은 다른 치료법에 반응하지 않는 생명을 위협하는 증상을 치료하는 경우 외에는 권장하지 않는다.

정신과 후속 조치

과량 복용은 종종 계획적이기 때문에, 환자는 회복 단계에서 다른 방법으로 자살을 시도할 수 있다. 정신과를 소개하여 치료 받는 것이 적절하다.

소아 처치

소아의 과량 복용 처치법은 성인의 처치와 그 원칙이 유사하다.

11. 기타

1) 랫트에 사람의 5~40배의 용량을 67주간 투여한 결과 간의 담색화, 간증대가 나타났으며 용량의 증량과 관련하여 지방증에 동반된 간세포공포현상도 볼수 있었다. 고용량 투여군에서는 26주후에 또는 26주가 되기 전에 죽은 랫트에서 조직의 변화를 볼 수 있었고 저용량군에서는 26주 후까지도 변화를 볼 수 없었다.

2) 마우스에 81주간, 랫트에 105주간 투여한 결과 신생물형성의 발현, 확산에 영향을 미치지 못했다.

3) 암수 랫트에 사람의 10배까지의 용량을 경구투여한 결과 수정 또는 생식능력에 이상효과를 주지 못했다.

4) 수컷 마우스에게 사람의 20배까지의 용량을 투여한 결과 변이원성을 볼 수 없었다.

5) 박테리아와 포유류를 대상으로 점돌연변이 및 세균독성에 대한 일련의 돌연변이 연구에서 돌연변이를 유발하지 않았다. 생체외 마우스 골수소핵시험, 염색체 이상시험 및 복귀돌연변이시험 결과는 음성으로 나타났다.

6) 약물의 남용과 의존성 : 이 약에 의하여 의존성이 발생하지 않았지만 삼환계 항우울약과 약리학적으로 유사하므로 금단증상이 나타날 가능성을 고려한다. 지속적인 투여후에 갑자기 중지하면 드물게 구역, 두통, 권태감을 일으킬 수 있으나 탐닉성이 있는 것은 아니다.