이벤신® 서방캡슐 37.5 mg (벤라팍신염산염)
IVENCINE

전문의약품
분류번호 117

[원료약품 및 그 분량] 1캡슐 중
- 유효성분: 벤라팍신염산염서방성과립(별규) 115mg
  (벤라팍신으로서 37.5mg)
- 첨가제(타르색소): 황색5호, 적색3호
- 기타 첨가제: 상부오렌지색하부투명한캡슐

[성상] 백색~회백색의 펠렛이 충진된 상부 오렌지색, 하부 투명한 캡슐제

[효능·효과] 우울증, 사회공포증

[용법·용량]
이 약의 치료 용량은 환자의 임상 상태에 따라 조절 되어져야 하며, 가능한 최소 유효량을 투여해야 한다.
이 약은 음식물과 함께 복용하며 가능하면 아침이나 저녁 일정한 시간에 복용하도록 한다. 캡슐을 나누거나, 분쇄하거나, 씹거나, 물에 녹여 복용하지 않도록 한다.
·성인

1. 우울증
추천되는 초기용량은 벤라팍신염산염으로서 1일 1회, 1회 75 mg 경구 투여이다. 환자에 따라 1일 75 mg을 투여하기 전에 약물에 대한 적응을 위해 약물투여 시작 후 4-7일 동안 1일 37.5 mg 투여할 수 있다. 2주 투여 후 임상적 개선이 좀 더 요구될 경우에는 1일 150 mg으로 증량할 수 있다. 필요한 경우, 1일 225 mg까지 증량할 수 있다. 용량 증가 시 1일 75 mg 이하로 증량하며, 이 약 또는 이 약의 주요 대사물의 혈중농도가 일정하게 유지되기 까지는 약 4일이 소요되므로 용량 증가 시 적어도 4일 이상의 간격을 두어야 한다. 현재 이 약 성분의 일반 정제를 복용하고 있는 우울증 환자는 이 약으로 변경하여 복용할 수 있다. 예를 들어 이 약 성분의 일반 정제 1회 37.5 mg을 1일 2회 복용하던 환자의 경우, 이 약 75 mg을 1일 1회 복용하면 된다. 변경 시 개별적인 용량 조절이 필요할 수 있다.

2. 사회공포증
추천되는 용량은 벤라팍신염산염으로서 1일 1회, 1회 75 mg 경구투여이다. 용량 증가에 따른 부가적인 이익에 대한 증거는 없다.

3. 특이집단에서의 투여
1) 간장애 환자
간경변 환자는 벤라팍신과 O-데스메칠벤라팍신(ODV)의 청소율이 감소하고, 반감기가 지연되므로, 중등도의 간장애 환자의 경우 용량을 50% 감소시켜야 한다. 간경변 환자의 경우 약물이 청소율에 개인차가 많으므로 환자에 따른 용량조절이 필요하다.
2) 신장애 환자
신장애 환자(GFR=10~70 mL/min)에게서 정상인에 비하여 이 약의 청소율이 감소하고, 벤라팍신 및 ODV의 반감기가 증가한다. 따라서 1일 총 투여량의 25~50%를 감소시켜야 하며 혈액투석 중인 환자에게 투여 시 총 1일 투여량의 50%를 감소시켜야 하며 혈액투석이 완전히 끝난 후에 투여해야 한다. 신장애 환자의 경우 약물의 청소율에 개인차가 많으므로 환자에 따른 용량조절이 필요하다.

4. 유지/연속/장기투여
의사는 각각의 환자에 있어서 이 약의 장기치료의 유효성에 대하여 정기적으로 평가해야 한다. 우울증 또는 사회공포증 환자에 대하여 얼마나 오랫동안 이 약을 투여하여야 하는지에 대한 임상시험의 근거는 없으나, 급성 우울증의 경우 수개월 또는 그 이상의 지속적인 약물요법이 필요하다는 것에 대체로 동의한다.

5. 이 약의 치료 중단 시
이 약을 1주일 이상 투여한 후 중단한 경우에는 금단증상을 최소화하기 위해 수일에 걸쳐 용량을 점차적으로 감량하도록 한다. 이 약을 6주 이상 투여 받은 환자는 적어도 2주일에 걸쳐서 용량을 점차적으로 감량하여야 한다. 이 약의 금단증상에 대해 전체적인 평가가 이루어지지는 않았지만, 감량기간 동안과 투여 중단 후 후향조사에서 3%이상 환자들에게서 발생하였으며, 위약군에 비해 2배 이상 발생한 이상반응으로는 경조증, 불안, 흥분, 신경과민, 혼란, 불면증 또는 수면장애, 피로, 졸음, 감각이상, 어지러움, 두통, 발한, 구갈, 식욕부진, 설사, 구역, 구토 등의 증상이 보고되었다. 이러한 금단증상은 경미한 것으로 치료 없이 회복되었다. 감량에 필요한 기간은 투여용량, 치료기간, 그리고 환자에 따라 달라질 수 있다.

6. 정신질환 치료를 하기 위한 MAO저해제 전환 관련
정신질환 치료를 위한 MAO저해제 투약을 중단하고 동 제제 치료를 시작할 경우 적어도 14일 이상 간격을 두어야 한다. 반대로, 정신질환 치료를 위해 MAO저해제 투여를 시작하려면 동 제제 투약 중단 후 적어도 7일이 경과해야 한다.

7. 리네졸리드 또는 메칠렌블루와 같은 다른 MAO저해제
리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 투여받는 환자는 세로토닌 증후군 위험성 증가 때문에 동 제제 투여를 시작해서는 안된다. 입원을 포함한, 다른 중재적시술들, 더 긴급한 정신질환적 상태 치료를 필요로 하는 환자의 경우는 투여를 고려해야 한다.
이미 동 제제를 투여 받는 환자에게 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 긴급히 투여할 필요가 있을 수 있으며, 리네졸리드나 정맥주사용 메칠렌블루 제제에 대한 대체약물이 없고 특정환자에서 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제 치료의 유익성이 세로토닌 증후군 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 동 제제를 즉시 중단하고 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 투여할 수 있다.
환자는 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 투여한 지 7일 또는 마지막 투여 후 24시간 중 먼저 오는 시점에서 세로토닌 증후군 증상을 모니터링해야 한다. 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제 마지막 투여로부터 24시간 후 동 제제 치료를 다시 시작할 수 있다.
비정맥투여(경구정제 또는 국소주사)로 메칠렌블루 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(자살성향)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 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. 이 약은 소아 및 청소년에서의 사용은 승인되지 않았다.

2) 지속적 고혈압
벤라팍신은 일부 환자들에게서 혈압의 지속적 상승을 유발시킬 수 있다. 시판 전 우울증에 대한 임상시험에서 이 약 75-375 mg/day 투여시, 3%(19/705)의 환자에서 지속적 고혈압(앙와위의 확장시 혈압(SDBP)이 90mmHg 이상이고 3회 연속 측정시 기준보다 10mmHg 이상인 경우)을 나타냈다. 범불안장애에 대한 임상시험에서는 이 약 37.5-225 mg/day을 투여 받은 환자 중 0.5% (5/1,011)가 지속적 고혈압을 나타냈다. 사회공포증에 대한 임상시험에서는 이 약 75~225 mg/day을 투여 받은 환자 중 0.6%(5/771)가 지속적 고혈압을 나타냈다. 공황장애에 대한 임상시험에서는 이 약 75~225 mg/day을 투여 받은 환자 중 0.9%(9/973)가 지속적 고혈압을 나타냈다. 벤라팍신정의 경우, 100-300 mg/day 투여시 3-7%, 300 mg 초과 투여시 13% 정도 혈압이 상승하여 벤라팍신정의 지속적 고혈압 발현은 용량 의존적인 것으로 밝혀졌다. 이 약의 평균 300 mg/day을 초과한 고용량에서의 지속적 고혈압 발현 정도는 환자의 수가 적어 충분히 평가할 수 없다.
이 약 75 mg/day 이하를 8~12주 동안 투여 시 우울증에 대한 시판전 위약대조 시험에서, 위약군에서 평균 SDBP가 0.1mmHg 감소한 반면, 이 약 치료군 에서는 평균 0.37mmHg 증가하였다. 이 약 75 mg/day 이하를 8주와 6개월 동안 투여 시 범불안장애에 대한 시판 전 위약대조시험에서, 위약군에서 평균 SDBP가 각각 0.92 mmHg, 0.74 mmHg 감소한 반면, 이 약 치료군에서는 각각 평균 0.02 mmHg 증가와 0.69 mmHg 감소를 나타냈다.
이 약 75 mg/day 이하를 각각 12주와 6개월 동안 투여한 시판 전 사회공포증에 대한 위약대조 시험에서, 위약군에서 평균 SDBP가 각각 1.22 mmHg, 0.65 mmHg 감소한 반면 이 약 치료군에서는 각각 평균 1.26 mmHg, 0.49 mmHg감소를 나타내었다.
이 약 75 mg/day 이하를 10~12주 동안 투여한 시판 전 공황장애에 대한 위약 대조 시험에서 위약군에서 평균 SDBP가 0.99 mmHg 감소한 반면 이 약 치료군에서는 평균 0.97 mmHg 이 상승하였다.
이 약 75 mg/day 초과량을 8~12주 동안 투여 시 우울증에 대한 시판 전 위약대조시험에서, 이 약 치료군에서는 평균 SDBP가 3.56 mmHg 증가하였다. 이 약 75 mg/day 초과량을 8주와 6개월 동안 투여 시 범불안장애에 대한 시판 전 위약대조시험에서 이 약 치료군에서는 각각 평균 SDBP가 1.68 mmHg 증가와 1.28 mmHg 증가를 나타냈다.
이 약 75 mg/day 초과량을 각각 12주와 6개월 동안 투여한 시판 전 사회공포증에 대한 위약대조 시험에서 이 약 치료군에서는 각각 평균 SDBP가 1.34 mmHg 와 1.96 mmHg 증가를 나타내었다. 이 약 75 mg/day 초과량을 10~12주 동안 투여한 시판 전 공황장애에 대한 위약 대조 시험에서 이 약 치료군에서는 평균 SDBP는 0.16 mmHg이 상승하였다.
우울증에 대한 시판 전 시험에서, 이 약 치료군 중 0.7%(5/705)와 혈압상승으로 치료를 중단하였다. 이 환자들의 혈압증가는 대부분 적당한 범위였다(12~16 mmHg , SDBP). 범불안장애에 대한 8주와 6개월 동안 진행 된 실험에서 0.7%(10/1,381)과 1.3%(7/535)가 혈압상승으로 치료를 중단하였다. 이 환자들의 혈압증가는 대부분 적당한 범위였다. (12~25 mmHg, SDBP 8주; 8 ~ 28 mmHg, 6개월) 사회공포증에 대한 6달 동안 진행 된 시판 전 시험에서, 이 약 치료군의 0.6%(5/771)가 혈압상승으로 치료를 중단하였다. 이 환자들의 혈압상승률은 적당한 범위였다(1~24 mmHg, SDBP) 공황장애에 대한 12주동안 진행된 시험에서 0.5% (5/1,001)가 혈압상승으로 치료를 중단하였으며 이 환자들의 혈압상승률은 적당한 범위였다(7~19 mmHg, SDBP).
SDBP의 지속적 상승은 이상반응을 유발할 수 있다. 따라서, 이 약을 투여 받는 환자들은 혈압의 정기적인 측정이 필요하다. 벤라팍신을 투여 받는 동안 지속적인 혈압상승을 나타낸 환자들에 대해서는 용량감소 또는 투여중지를 고려해야 한다.

3) 세로토닌 증후군/신경이완제 악성 증후군(NMS) 유사반응
동 제제를 포함한 세로토닌-노르에피네프린재흡수억제제(SNRIs) 및 세로토닌 선택적재흡수억제제(SSRIs)를 단독으로 투여했을 뿐만 아니라 특히 다른 세로토닌 작동성 약물들 (트립탄계열약물, 삼환계 항우울제, 시부트라민, 펜타닐, 리튬, 덱스트로메토르판, 트라마돌, 타펜타돌, 메페리딘, 메타돈, 펜타조신, 트립토판, 부스피론, 세인트 존스워트(St. John's Wort) 포함) 및 세로토닌대사를 저해하는 약물들(특히 둘 다 정신질환 치료를 위한 MAO저해제 및 리네졸리드 및 정맥주사용 메칠렌블루 제제와 같은 다른 제제), 항정신병약 또는 다른 도파민 길항제들을 병용 투여했을 때 잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 세로토닌증후군 또는 신경이완제 악성증후군(NMS) 유사반응이 보고되었다.
세로토닌 증후군 증상은 중증으로 나타날 경우 정신상태변화(예, 초조, 환각, 섬망, 혼수), 자율신경 불안증(예, 빈맥, 불안정한 혈압, 어지럼, 발한, 홍조, 고열), 신경근증상(예, 떨림, 경축, 간대성 근경련, 반사항진, 조화운동장애), 발작 및/또는 위장관계 증상(예, 구역, 구토, 설사) 등이 나타나는 신경이완제 악성증후군(NMS)와 유사한 증상이 나타날 수 있다. 환자들은 세로토닌증후군의 응급상황에 대하여 모니터링받아야 한다.
MAO 저해제 투여 중단 후 단기간 이내에 이 약 투여를 시작하거나, 이 약 투여 중단 후 단기간 이내에 MAO 저해제 투여를 시작하는 환자에서 중증의 이상반응이 보고되었다. 이러한 반응에는 떨림, 간대성근경련, 발한, 구역, 구토, 홍조, 어지러움, 고열 등의 신경이완제 악성증후군 유사증상과 발작 및 사망이 포함되었다.
정신질환 치료를 위해 동 제제와 MAO저해제를 병용투여하는 것은 금기이다. 또한 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제와 같은 MAO저해제를 투여받는 환자들에게 동 제제 투여를 시작해서는 안된다. 투여경로 정보가 제공된 메칠렌블루 제제의 모든 시판후 보고는 용량범위가 1mg/kg~8mg/kg인 정맥투여를 포함한다. 보고 중에 메칠렌블루 제제를 다른 투여경로(정제 또는 국소 주사와 같은) 또는 저용량으로 투여된 경우는 포함하고 있지 않다. 동 제제를 투여받는 환자가 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제와 같은 MAO저해제 치료 시작이 필요한 상황일 수 있다. 동 제제는 MAO저해제 투여 시작 전에 중단해야 한다. (용법·용량 항 및 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조)
예를 들어 트립탄 계열 약물들, 삼환계 항우울제, 펜타닐, 리튬, 트라마돌, 부스피론, 트립토판 및 세인트존스워트(St. John's Wort)와 같은 다른 세로토닌 작동성 약물들과 동 제제를 병용 투여하는 것이 임상적으로 유익성이 있다면 환자들은, 특히 치료개시 중 및 용량을 증가할 때, 잠재적으로 증가된 세로토닌 증후군 위험성에 대하여 인식해야 한다.
동 제제 및 세로토닌작동성약물들을 병용투여했을 때 위에서 언급한 이상 반응이 발생한다면 즉시 투여를 중단하고 보조적인 대증요법을 시작해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약의 성분에 대하여 과민반응이 있는 환자
2) MAO저해제를 투여 받고 있는 환자
정신질환 치료를 위해 이 약과 MAO 저해제를 병용투여하거나 이 약 투여 중단 후 7일 이내에 MAO저해제를 투여하는 것은 세로토닌 증후군 위험성을 증가시키기 때문에 금기 이다. 정신질환 치료를 위해 MAO저해제 투여 중단 후 14일 이내에 이 약을 투여하는 것 또한 금기이다. (용법•용량 항 및 1. 경고 항 참조) 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제와 같은 MAO저해제를 투여받는 환자에게 이 약 투여를 시작하는 것 또한 세로토닌 증후군 위험성 증가 때문에 금기이다(용법•용량 항 및 1. 경고 항 참조).
3) 임부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 환자
4) 수유부
5) 18세 미만의 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 자살시도
이 약으로 치료받는 환자는 임상적 악화 및 자살경향에 대해 주의 깊게 관찰되어야 한다. 특히 이 약으로 치료를 시작하거나 용법용량에 변동이 있는 경우에는 환자, 가족들, 그리고 간병인들에게 불안, 초조, 공황발작, 불면증, 흥분성, 적개심, 공격성, 충동성, 정좌불능증(정신운동 불안정), 경조증, 조증, 기타 행동의 이상 변화, 우울증의 악화, 그리고 자살관념의 발생에 대해 경계하도록 권고해야 한다. 우울증 환자에게는 자살시도의 가능성이 잠재되어 있고, 증상이 완화될 때까지 그 가능성은 계속된다. 자살위험이 높은 환자는 치료 시작 시 자세히 관찰을 해야 한다. 이 약 처방 시 과량 복용의 위험을 줄이기 위해 환자를 양호하게 유지시킬 수 있는 최소량이 처방되어야 한다. 우울증 환자 치료 시와 같은 주의가 범불안장애 환자 또는 사회공포증 환자 치료 시에도 필요하다.
2) 발작
우울증과 범불안장애, 사회공포증에 대한 각각의 시판 전 임상시험에서 이 약 치료 환자 705명과 1,381명, 819명에게서 발작은 보고된 바 없으나 공황장애에 대한 시판 전 임상시험에서 1건의 발작이 1,001명의 환자중에 발생하였다. 벤라팍신서방제제의 시판전 임상시험에서 여러 용량의 벤라팍신 치료 환자들의 0.3%(8/3,082)에게서 발작이 보고되었다. 많은 항우울제들과 마찬가지로, 이 약을 발작의 병력이 있는 환자들에게 사용할 때에는 주의하여야 하며, 발작을 일으킬 경우에는 투약을 중단하여야 한다.
3) 임상시험 기간 중 발진은 이 약 치료환자의 4%에서 발생하였고 두드러기는 0.7%의 환자에서 발생하였다. 그러나 이러한 이상반응으로 치료를 중단한 환자는 1% 미만이었다. 발진은 주로 반점상 구진이었고, 트랜스아미나제 상승과 관련된 경우 또는 혈관염을 암시하는 전신적 발현과 관련된 경우가 있었다. 이 약 치료 환자중 발진과 두드러기가 심한 것으로 판명된 환자는 0.6%였다. 환자들은 발진, 두드러기 또는 이와 관련된 알러지 반응이 일어날 경우에는 의사에게 알려야 한다.
4) 임상시험에서 이 약의 남용 가능성에 대해 전체적으로 연구되지는 않았지만, 임상시험에서 약물 탐닉이나 그런 행동의 징표는 없었다. 하지만, 이 임상 경험을 근거로 중추신경계 활성약물의 오용, 남용 범위를 예견할 수 없다. 따라서 의사들은 약물 남용의 병력에 대해 조사하고 그러한 환자의 경우 이 약의 오용 또는 남용의 징후(내성발현, 용량증가, 약물 탐닉행동 등)에 대해 주의 깊게 관찰하여야 한다.
5) 신장애/간경변 환자
신장애(GFR=10-70mL/min) 또는 간경변 환자들에게서 벤라팍신과 그의 활성 대사물의 청소율은 감소되고, 반감기가 증가되었다. 이러한 환자에 있어서는 용법•용량에서 지시된 바와 같이 저용량으로 투여한다. 모든 항우울제와 같이 이들 환자에게 사용할 때에는 주의하여야 한다.
6) 경련
이 약 투여로 경련이 일어날 수 있다. 모든 항우울제에서와 마찬가지로, 경련의 병력이 있는 환자에 이 약을 투여시 주의하여야 한다.
7) 조증/경조증 활성
우울증에 대한 시판 전 임상시험에서 조증과 경조증이 이 약 치료군과 위약군에서 각각 0.3%, 0.0% 발생하였고, 범불안장애에 대한 시판 전 임상시험에서는 각각 0.0%와 0.2% 발생하였다. 사회공포증에 대한 시판 전 시험에서는 이 약 치료군과 위약군에서 조증과 경조증이 각각 0.2%, 0.0% 발생하였다. 공황장애에 대한 시판 전 시험에서는 이 약 치료군과 위약군에서 조증과 경조증은 각각 0.1%과 0.0% 발생하였다. 이 약의 성분의 일반정의 우울증에 대한 임상시험에서 조증과 경조증이 위약군 0.0%에서 발생한 반면, 이 약 치료군의 0.5%에서 발생했다. 조증/경조증 활성은 다른 시판되는 항우울제를 복용하는 조증 환자의 일부에서 보고된 적이 있다. 모든 항우울제와 같이 이 약은 조증의 병력 환자에게 사용할 때에는 주의하여야 한다.
8) 심근경색증을 최근에 앓았던 환자나 심질환이 있는 환자
벤라팍신의 작용이 이러한 환자들에게 아직 평가되지 않았으므로 이 약을 투여할 경우 주의를 기울여야 한다. 이 약 시판 후 이 약의 투여 시, 특히 과다 투여 시 심박동장애로 인한 사망에 관한 보고가 있다. 그러므로 중증의 심박동장애 위험이 높은 환자에게 이 약을 투여하기 전 위험과 효능관계를 신중하게 고려해야 한다.
9) 공격성 병력이 있는 환자
이 약을 투여할 때 다른 항우울제 투여 시와 마찬가지로 주의를 기울여야 한다.
10) 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자

4. 이상반응
1) 단기간 위약대조시험에서 발생된 이상반응
(1) 치료중단과 관련된 이상반응
우울증에 대한 위약 대조 시험에서 이 약을 복용한 357명의 환자 중 약 11%가 이상반응으로 치료를 중단하였고, 위약을 복용한 환자 285명 중 6%가 이상반응으로 치료를 중단하였다. 범불안장애에 대한 위약대조시험에서는 이 약을 복용한 1381명의 환자 중 약 18%, 위약을 복용한 555명의 환자 중 약 12%가 이상반응으로 인해 치료를 중단하였다. 사회공포증에 대한 위약대조시험에서는 이 약을 복용한 819명의 환자 중 약 15%, 위약을 복용한 695명의 환자 중 약 5%가 이상반응으로 인해 치료를 중단하였다. 공황장애에 대한 위약대조시험에서는 이 약을 복용한 1,001명의 환자 중 약 7%, 위약을 복용한 662명의 환자 중 약 6%가 이상반응으로 인해 치료를 중단하였다. 치료를 중단하게 된 그리고 약 복용과 관련된 것으로 여겨지는 보다 빈번한 이상반응(1%이상, 대조군과 비교시 이 약 치료군에서 적어도 2배 이상 치료중단과 관련된 증상들)은 다음 표1과 같다.

표 1. 위약대조시험에서 치료 중단을 유발한 이상반응[1]

신체부위	증상	우울증[2]		범불안장애[3,4]		사회공포증[5]		공황장애	
		벤라팍신서방제제 (n=357)	위약 (n=285)	벤라팍신서방제제 (n=1381)	위약 (n=555)	벤라팍신서방제제 (n=819)	위약 (n=695)	벤라팍신서방제제 (n=1001)	위약 (n=662)
전신	두통	-	-	-	-	1%	<1%	-	-
	무력증	-	-	3%	<1%	2%	<1%	1%	0%
소화시계	구역	4%	<1%	8%	<1%	3%	1%	2%	<1%
	식욕감퇴	1%	<1%	-	-	-	-	-	
	구갈	1%	0%	2%	<1%	-	-	-	-
	구토	-	-	1%	<1%	-	-	-	-
신경계	어지러움	2%	1%	-	-	2%	<1%	-	-
	불면증	1%	<1%	3%	1%	2%	<1%	1%	1%
	신경과민	-	-	2%	<1%	-	-	-	-
	졸음	2%	<1%	3%	<1%	2%	<1%	-	-
	떨림	-	-	1%	0%	-	-	-	-
피부	발한	-	-	2%	<1%	-	-		
비뇨생식기계	발기부전[6]	-	-	-	-	2%	0%		

[1] 우울증에 대한 세 시험 중 두 시험은 용량조절시험이었고, 한 시험은 고정용량시험이었다. 범불안장애에 대해 실시된 두 시험은 모두 고정용량시험이었고, 나머지 하나는 용량조절시험 이었다. 사회공포증에 관한 4개의 시험은 용량조절시험이었고 하나는 고정용량시험 이었다. 공황장애에 관한 시험 중 두 시험은 용량조절시험이었고 두 시험은 고정용량 시험이었다.

[2] 우울증에 대한 미국내 위약대조시험에서 이 약 치료 환자들에게서 발생한 이상반응 중 약물과 관련된 것으로 사려되고, 치료를 중단시켰던 그 외의 이상반응은 다음과 같다.(벤라팍신서방제제(n=192), 위약(n=202)): 고혈압(1%, <1%) ; 설사(1%, 0%) ; 이상감각(1%, 0%) ; 떨림(1%, 0%) ; 비정상적인 시야, 주로 시야흐림(1%, 0%) ; 비정상적인 사정, 주로 사정지연(1%, 0%)

[3] 범불안장애에 대한 두 가지의 미국 내 단기간 위약대조시험에서 이 약 치료 환자들에게서 발생한 이상반응 중 약물과 관련된 것으로 사려되고, 치료를 중단시켰던 그 외의 이상반응은 다음과 같다.(이 약(n=476), 위약(n=201)): 두통 (4%, <1%) ; 혈관확장 (1%, 0%) ; 식욕감퇴(2%, <1%) ; 어지러움(4%, 1%) ; 비정상적 사고(1%, 0%) ; 비정상적 시야(1% , 0%)

[4] 범불안장애에 대한 미국 내 장기간 위약대조시험에서 이 약 치료 환자들에게서 발생한 이상반응 중 약물과 관련된 것으로 사려되고, 치료를 중단시켰던 그 외의 이상반응은 다음과 같다.(이 약(n=535), 위약(n=257)): 성욕 감퇴 (1% , 0%)

[5] 사회공포증에 대한 미국 내 6개월의 위약대조시험에서 이 약 치료 환자들에게서 발생한 이상반응 중 약물과 관련된 것으로 사려되고, 치료를 중단시켰던 그 외의 이상반응은 다음과 같다.(이 약(n=257), 위약(n=129)): 성욕 감퇴 (1% , 0%) ; 신경과민 (3%, 0%)

[6] 남성환자수를 근거로(이 약=454, 위약=357).

(2) 이 약 치료환자 중 2% 이상에서 발생한 이상반응
우울증(12주, 용량 범위 75~225mg/day)과 범불안장애(8주, 용량 범위 37.5~225mg/day), 사회공포증(12주 75-225mg/day)과 공황장애(12주 37.5mg~225mg/day)의 급성치료 중 발생한 치료에 따른 이상반응은 위약치료 환자에 비해 이 약 치료환자에게서 더 많이 나타났으며, 이 약(75-225mg/day) 치료 환자에서 발생률이 2% 이상 되는 이상반응은 각각 표 2, 표 3, 표 4, 표 5와 같다. 투여기간 동안 한가지 이상반응을 적어도 한번 이상 경험한 환자의 비율을 각 군별로 표시하였다. 보고된 이상반응을 표준 COSTART-based Dictionary terminology를 사용하여 분류하였다.
처방의사들은 임상 시험에 참여하였던 환자들과 환자 특징 및 그 외 요인이 다른 보통의 진료과정에서 이 숫자들이 이상반응의 발현율을 예견하는데 사용될 수 없음을 인지해야 한다. 마찬가지로, 인용된 빈도를 다른 치료, 용도, 시험자를 수반한 다른 임상 시험에서 얻은 숫자와 비교할 수 없다. 단지 인용된 숫자는 처방의사들에게 이상반응 발생률에 대한 약의 상대적 기여와 비약물 요소를 평가하기 위한 기초를 제공하기 위한 것이다.
우울증: 우울증에 대한 위약대조시험에서 이 약 치료환자 중 적어도 5% 이상에서 발생하고, 위약 치료 환자에 비해 이 약 치료환자에서 적어도 2배 이상은 발생한 이상반응으로는 비정상적인 사정, 위장관계 장애(구역, 구갈, 식욕 감퇴), 중추신경계장애(어지러움, 졸음, 비정상적인 꿈), 발한 등이 있었다. 미국에서 실시된 두개의 위약대조시험에서 이 약 치료환자 중 5%이상 에게서 발생하고, 위약군보다 2배 이상의 환자에게서 발생한 이상반응은 성기능이상(발기부전, 여성에게서 이상성감증, 성욕감퇴), 위장 관계 장애 (변비, 고창), 중추신경계 장애(불면증, 신경과민, 떨림), 특수감각 이상 (비정상적 시야), 심혈관계 영향(고혈압, 혈관확장), 하품 등이 있었다.

표 2. 우울증에 대한 단기간의 위약대조임상시험에서 발생한 치료에 따른 이상반응 발현율[1,2]

신체부위	증상	벤라팍신서방제제 (n=357)	위약 (n=285)	신체부위	증상	벤라팍신서방제제 (n=357)	위약 (n=285)
전신	무력증	8%	7%	신경계	신경과민	10%	5%
심혈관계	혈관확장[3]	4%	2%		비정상적 꿈[4]	7%	2%
	고혈압	4%	1%		떨림	5%	2%
소화기계	구역	31%	12%		우울증	3%	<1%
	변비	8%	5%		이상감각	3%	1%
	식욕감퇴	8%	4%		성욕감퇴	3%	<1%
	구토	4%	2%		초조	3%	1%
	고창	4%	3%	호흡기계	인두염	7%	6%
대사/영양계	체중감소	3%	0%		하품	3%	0%
신경계	어지러움	20%	9%	피부	발한	14%	3%
	졸음	17%	8%	특수감각	비정상적인 시야[5]	4%	<1%
	불면증	17%	11%	비뇨생식계	비정상적인 사정(남)[6,7]	16%	<1%
	구갈	12%	6%		발기부전[7]	4%	<1%
					이상성감증(여)[8,9]	3%	<1%

[1] 이 약 치료환자 중 2%이상에게서 발생하였으나, 위약 치료환자에게서의 발생률과 비슷하거나 그 이하였던 다음과 같은 이상반응은 제외하였다: 복통, 뜻밖의 상해, 불안, 등통증, 기관지염, 설사, 월경통, 소화불량, 감기증후, 두통, 감염, 통증, 두근거림, 비염, 부비강염

[2] <1%는 0%보다는 크나, 1%보다는 작은 것을 의미한다.

[3] 대부분 홍조

[4] 대부분 생생한 꿈, 악몽, 다몽

[5] 대부분 시야 흐림, 시조절장애

[6] 대부분 사정지연

[7] 남성환자수를 근거로

[8] 대부분 오르가즘 지연이나 이상성감증

[9] 여성환자수를 근거로

범불안장애
범불안장애에 대한 위약대조시험에서 이 약 치료 환자 중 적어도 5% 이상에서 발생하고, 위약 치료 환자에 비해 이 약 치료 환자에서 적어도 2배 이상 발생한 이상반응으로는 성기능 이상(비정상적인 사정, 남성의 발기부전, 성욕감퇴), 위장관계 장애(구역, 구갈, 식욕감퇴, 변비, 구토), 중추신경계 장애(불면증, 신경과민), 특수감각 이상(비정상적 시야), 발한이 있었다.

표 3. 범불안 장애에 대한 단기간의 위약대조임상시험에서 발생한 치료에 따른 이상반응 발현율[1,2]

신체부위	증상	벤라팍신서방제제 (n=1,381)	위약(n=555)
전신	무력증	12%	8%
심혈관계	혈관확장[3]	4%	2%
소화기계	구역	35%	12%
	식욕감퇴	8%	2%
	변비	10%	4%
	구토	5%	3%
신경계	구갈	16%	6%
	불면증	15%	10%
	어지러움	16%	11%
	졸음	14%	8%
	신경과민	6%	4%
	성욕감퇴	4%	2%
	비정상적 꿈[4]	3%	2%
	떨림	4%	<1%
	이상감각	2%	1%
	근육긴장항진	3%	2%
호흡기계	하품	3%	<1%
피부	발한	10%	3%
특수감각	비정상적인 시야[5]	5%	<1%
비뇨생식계	비정상적 사정(남)[6,7]	11%	<1%
	발기부전[7]	5%	<1%
	오르가즘장애(여)[8,9]	2%	0%

[1] 이 약 치료환자 중 2%이상에서 발생하였으나, 위약치료환자에서의 발생률과 비슷하거나 그 이하였던 다음과 같은 이상반응은 제외하였다: 복통, 뜻밖의 상해, 초조, 요통, 설사, 월경통, 우울증, 소화불량, 감기증후, 두통, 감염, 긴장항진, 통증, 두근거림, 인두염, 부비강염, 귀울림, 빈뇨

[2] <1%는 0%보다는 크나, 1%보다는 작은 것을 의미한다.

[3] 대부분 홍조

[4] 대부분 생생한 꿈, 악몽, 다몽

[5] 대부분 시야 흐림과 시조절 장애

[6] 대부분 사정지연과 이상성감증

[7] 남성환자수를 근거로 (벤라팍신서방제제 = 525명, 위약 = 220명)

[8] 대부분 오르가즘 지연이며, 비정상적 오르가즘과 이상성감증 등이다.

[9] 여성환자수를 근거로(벤라팍신서방제제=856명, 위약=335명)

사회공포증
사회공포증에 대한 2개 위약 대조시험에서 이 약 치료 환자 중 적어도 5% 이상에서 발생하고, 위약 치료 환자에 비해 이 약 치료 환자에서 적어도 2배 이상 발생한 이상반응으로는 무력증, 위장관계 장애(식욕감퇴, 변비, 구갈, 구역), 중추신경계 장애(불면증, 성욕감퇴, 신경과민, 졸음, 떨림), 성기능 이상(비정상적 사정, 발기부전), 하품, 발한, 시각이상 등이 있었다.

표 4. 사회공포증에 대한 단기간의 위약대조임상시험에서 발생한 치료에 따른 이상반응 발현율[1,2]

신체부위	증상	벤라팍신서방제제(n=819)	위약(n=695)
전신	두통	38%	34%
	무력증	19%	9%
	우발성 외상	4%	3%
	복통	6%	4%
심혈관계	고혈압	5%	3%
	혈관확장[3]	3%	2%
	두근거림	3%	1%
소화기계	구역	31%	9%
	식욕감퇴[4]	17%	2%
	변비	9%	3%
	설사	8%	6%
	구토	3%	2%
	소화불량	7%	6%
대사 및 영양	체중감소	2%	<1%
신경계	불면증	24%	8%
	구갈	17%	4%
	어지러움	16%	8%
	졸음	20%	8%
	신경과민	10%	5%
	성욕감퇴	8%	2%
	불안	5%	4%
	초조	3%	1%
	떨림	5%	2%
	비정상적 꿈[5]	3%	<1%
	단일수축	3%	<1%
호흡기계	하품	5%	<1%
피부	발한	13%	4%
특수감각	비정상적인 시야[6]	4%	2%
비뇨생식계	비정상적 사정[7,8]	19%	<1%
	발기부전[8]	6%	<1%
	오르가즘장애(여)[9,10]	5%	<1%

[1] 위약치료환자에서의 발생률과 비슷하거나 그 이하였던 다음과 같은 이상반응은 제외하였다: 관절통, 요통, 월경통, 소화불량, 감염, 근육통, 통증, 인두염, 발진, 비염, 상기도감염.

[2] <1%는 0%보다는 크나, 1%보다는 작은 것을 의미한다.

[3] 대부분 얼굴홍조

[4] 대부분 식욕감퇴, 식욕상실

[5] 대부분 생생한 꿈, 악몽, 다몽

[6] 대부분 시야 흐림

[7] 사정지연과 이상성감증을 포함.

[8] 남성환자수를 근거로 한 %(벤라팍신서방제제=454, 위약=357)

[9] 비정상적 성감증과 이상성감증을 포함.

[10] 여성환자수를 근거로 한 %(벤라팍신서방제제=365, 위약=338)

공황장애
공황장애에 대한 위약대조시험에서 이 약 치료 환자 중 적어도 5% 이상에서 발생하고, 위약 치료 환자에 비해 이 약 치료 환자에서 적어도 2배 이상 발생한 이상반응으로는 위장관계 장애(구갈, 식욕감퇴, 변비), 중추신경계 장애(졸음, 떨림), 성기능 이상(발기부전), 그리고 발한이 있다.

표 5. 공황 장애에 대한 단기간의 위약대조임상시험에서 발생한 치료에 따른 이상반응 발현율[1,2]

신체부위	증상	벤라팍신서방제제(n=1,001)	위약(n=662)
전신	무력증	10%	8%
심혈관계	혈관확장[3]	3%	2%
	고혈압	4%	3%
소화기계	구역	21%	14%
	식욕감퇴	8%	3%
	변비	9%	3%
	구갈	12%	6%
신경계	불면증	17%	9%
	어지러움	11%	10%
	졸음	12%	6%
	성욕감퇴	4%	2%
	떨림	5%	2%
피부	발한	10%	2%
비뇨생식계	비정상적 사정(남)[5,6]	8%	<1%
	발기부전[6]	4%	<1%
	오르가즘장애(여)[7,8]	2%	<1%

[1] 위약 치료환자에서의 발생률과 비슷하거나 그 이하였던 다음과 같은 이상반응은 제외하였다:: 복통, 비정상적 시야, 뜻밖의 상해, 불안, 등통증, 설사, 월경통, 소화불량, 감기증후, 두통, 감염, 긴장항진, 통증, 감각이상, 인두염, 발진, 부비동염, 구토

[2] <1%는 0%보다는 크나, 1%보다는 작은 것을 의미한다.

[3] 대부분 얼굴홍조

[4] 대부분 식욕감퇴, 식욕상실

[5] 대부분 사정지연과 이상성감증

[6] 남성환자수를 근거로 (벤라팍신서방제제= 335명, 위약 = 238명)

[7] 대부분 오르가즘 지연이며, 비정상적 오르가즘과 이상성감증 등이다

[8] 여성환자수를 근거로 (벤라팍신서방제제 =666명, 위약 =424명)

(3) 활력징후 변화
12주간의 우울증에 대한 실시된 시판전 위약대조 시험에서 맥박이 위약군에서 약 평균 1회/분 증가한 것에 비해, 이 약 치료군에서는 2회/분 정도로 증가되었다. 8주 간의 범불안장애에 대한 위약대조 시험에서도 위약군에서 맥박이 약 평균 1회/분 이하로 증가한 반면, 이 약 치료군에서는 2회/분 정도로 증가되었다. 12주 간의 사회공포증에 대한 시판 전 위약 대조시험에서도 위약군에서 약 평균 1회/분 증가한 반면, 이 약 치료군에서는 1회/분 정도로 증가되었다.

(4) 실험실적 변화
우울증을 대상으로 한 12주간의 시판전 위약대조 시험에서 평균 혈청콜레스테롤치 농도 증가와 관련하여 위약의 경우 7.4mg/dL의 평균 감소와 비교하여 벤라팍신은 최종 약 1.5mg/dL 증가하였다. 8주 및 6개월까지의 시판 전 위약대조 범불안장애(GAD) 시험에서, 위약 피험자는 각각 최종 평균 약 4.9mg/dL 및 7.7mg/dL의 혈청 콜레스테롤 농도감소를 경험한 반면, 이 약의 치료는 최종 각각 약 1.0mg/dL 및 2.3mg/dL의 혈청 콜레스테롤 증가와 연관되었다. 시판 전 12주까지의 사회공포증 (social anxiety disorder) 시험에서 이 약의 치료는 위약의 경우 최종 평균 2.2 mg/dL 감소와 비교하여 최종 평균 약 11.4 mg/dL의 혈청 콜레스테롤 농도 증가와 연관되었다. 시판 전 위약대조 공황장애 시험에서 12주까지의 이 약의 치료는 최종 평균 혈청 콜레스테롤 농도에 있어서 위약의 경우 3.7 mg/dL의 감소에 비해 약 5.8 mg/dL의 증가와 연관되었다. 위약대조 12개월 연장 시험에서 최소 3개월 동안 이 약의 정제로 치료받은 환자는 최종 총 콜레스테롤에 있어 위약 치료 환자의 경우 평균 7.1 mg/dL의 감소와 비교하여 평균 9.1 mg/dL 증가하였다. 이러한 증가는 시험 기간에 걸쳐 기간 의존적이었으며, 고용량일수록 더 큰 경향이었다. 1) baseline 대비 ≥50 mg/dL 증가 및 그 값이 ≥261 mg/dL으로 최종 혈청 콜레스테롤 증가, 또는 2) baseline 대비 ≥50 mg/dL 증가 및 그 값이 ≥261 mg/dL으로 평균 혈청 콜레스테롤 증가로 정의된 바, 임상적으로 관련된 증가가 이 약 치료 환자의 5.3%와 위약 치료 환자의 0.0%에서 기록되었다.

(5) 심전도 변화
벤라팍신의 용량을 200~375 mg/day 범위 및 300 mg/day 이상의 평균 용량으로 사용한 가변적 용량 시험에서, 심박수의 평균 변화는 위약의 경우 분당 1.7회와 비교하여 분당 8.5회였다. "일반적 주의"항 (2)번 참조

2) 이 약과 벤라팍신정의 시판 전 임상시험 평가에서 나타난 다른 이상반응들
이 약의 시판 전 임상시험 기간 동안, 우울증 환자에 대한 3상 시험에서 이 약을 여러 용량으로 705명에게, 벤라팍신정을 96명에게 투여하였고, 범불안 장애 환자들 및 사회공포증 환자들과 공황장애 환자에 대한 3상 시험에서는 이 약을 여러 용량으로 각각 1,381명, 819명 1,314명에게 투여하였다. 또한, 벤라팍신정의 경우 우울증에 대한 2-3상의 임상시험에서 여러용량의 벤라팍신정을 2,897명의 환자들에게 투여한 경험이 있다. 이 약과 벤라팍신정의 임상시험시 그 복용조건과 기간은 매우 다양하였으며, 공개시험과 이중맹검시험, 대조시험과 비대조시험, 외래환자에 대한 시험과 입원환자에 대한 시험, 고정용량시험과 용량조절시험 등이 모두 포함되었다. 약물과 관련된 이상반응은 임상시험자가 그들이 선택한 용어로 임상시험자에 의해 기록되었다. 결과적으로, 유사한 형태의 이상반응들을 소수의 표준 이상반응군으로 먼저 분류하지 않으면, 이상반응을 경험한 사람들의 비율에 대해 의미있는 추정치를 제공하는 것은 불가능하다.
다음의 목록에서는, 보고된 이상반응을 표준 COSTART-based Dictionary terminology를 사용하여 분류하였다. 따라서 표시된 빈도는 이 약의 투여기간 동안 인용된 형태중의 한가지 이상반응을 적어도 한번 이상 경험한 7,212명의 환자들에 대한 비율을 나타낸다. 표 1, 2, 3, 4에 이미 적은 것들과 이 약과 관련이 먼 것을 제외한 모든 이상반응이 포함되었다. 만약, 어떤 이상반응에 대한 COSTART 용어가 너무 평범하여 부적합할 경우에는, 좀 더 적절한 용어로 대치되었다. 여기서 중요한 것은 보고된 이상반응들이 이 약 투여기간 중에 발생했을지라도, 그것이 항상 이 약에 기인된 것이 아니라는 점이다.
이상반응들을 신체부위에 따라 분류하고, 다음의 정의에 따른 빈도 순위에 따라 기록하였다: 자주 이상반응은 적어도 1/100 명 중 1회 이상 발생하는 것이며, 때때로 이상반응은 1/100 - 1/1,000명 중에서 발생하는 것을 말한다. 드물게 이상반응은 1/1,000명 미만에서 발생하는 것을 말한다. 매우 드물게는1/10,000 미만의 환자에서 발생하는 것을 말한다.

(1) 전신
자주: 흉골하 가슴통증, 무력증/피로, 오한, 발열, 목통증
때때로: 얼굴부종, 우발적 상해, 권태감, 모닐리아증, 목경직, 골반통, 광민감 반응, 자살시도, 금단증상
드물게: 맹장염, 암종, 봉와직염, 균혈증, 육아종
매우 드물게: 아낙필락시스

(2) 심혈관계
자주: 편두통, 고혈압, 혈관확장(대부분 얼굴홍조/홍조), 기립저혈압, 빈맥
때때로: 협심증, 부정맥, 기외수축, 저혈압, 말초혈관계 장애(주로 수족냉증), 실신, 혈전성 정맥염
드물게: 동맥염, 1도 방실차단, 이단맥, 서맥, 각차단, 대뇌허혈, 관상동맥질환, 울혈심부전, 심정지, 승모판 및 혈액순환 장애, 점막피부의 출혈, 심근경색증, 창백, 대동맥류, 모세혈관 약화
매우 드물게: QT시간연장, 심실세동, 심실성 빈맥(torsade de pointes를 포함)

(3) 소화기계
자주: 트림, 식욕증가, 식욕감소, 변비, 구역, 구토
때때로: 이갈이, 대장염, 삼킴곤란, 혀부종, 식도염, 위염, 위소장염, 위장궤양, 치은염, 설염, 직장출혈, 치질, 혈변, 구내염, 구강궤양, 설사
드물게: 구순염, 담낭염, 담석증, 토혈증, 잇몸출혈, 간염, 회장염, 황달, 장폐쇄, 구강모닐아증, 직장염, 타액증가, 연변, 혀변색, 식도경련, 십이지장염, 이하선염, 직장질환
매우 드물게: 췌장염

(4) 내분비계
드물게: 갑상선종, 갑상선기능항진증, 갑상선기능저하증, 갑상선결절, 갑상선염, 젖분비과다

(5) 혈액 및 림프계
자주: 반상출혈
때때로: 빈혈, 백혈구증가증, 백혈구감소증, 림프절증, 혈소판혈증, 점막 출혈, 위장출혈, 혈소판감소증
드물게: 호염기구증가, 청색증, 호산구증가증, 림프구증가증, 출혈시간연장, 다발성 골수종, 자반
매우 드물게: 혈액 이혼화증(무과립구증, 재생불량성 빈혈, 호중구 감소증, 범혈구 감소증을 포함)

(6) 대사와 영양
자주: 부종, 혈청 콜레스테롤 증가(특히 지속투여 및 고용량투여의 경우), 체중감소, 체중증가
때때로: alkaline phosphatase증가, 탈수증, 당뇨, 고콜레스테롤혈증, 과혈당증, 과요산혈증, 저혈당증, 저칼륨혈증, 간기능 검사 이상(ALT, AST 증가), 갈증, 저나트륨혈증
드물게: 알코올불내성, 빌리루빈혈증, BUN 증가, 크레아티닌 증가, 당뇨병, 통풍, 혈색증, 고칼슘뇨, 고칼륨혈증, 고지방혈증, 고인산혈증, 저인산혈증, 저단백혈증, 요독증, 간염, 부적절한 항이뇨 호르몬 분비의 일시적인 증상에 따른 항이뇨호르몬부적절분비증후군(SIADH), 비정상적 치유, 저콜레스테롤 혈증
매우 드물게: 프로락틴 증가

(7) 근골격계
자주: 관절통
때때로: 관절염, 관절증, 골통, 뼈기상돌기, 활액낭염, 다리경련, 근무력증, 건초염
드물게: 병적골절, 근병증, 골다공증, 골경화증, 류마티스양 관절염, 건파열, 족저근막염
매우 드물게: 횡문근융해증

(8) 신경계
자주: 건망증, 착란, 이인증(離人症), 감정 불안정, 감각감퇴, 비정상적인 꿈 (abnormal dreams), 성욕감소, 어지러움, 목마름, 근긴장 증가, 불면증, 신경과민증, 감각이상, 진전, 비정상적 사고, 입벌림장애
때때로: 정좌불능, 무감정, 운동실조, 입주위의 감각이상, 중추신경흥분,

도취감, 환각, 적의, 지각과민, 운동항진증, 긴장저하, 조화불능, 성욕증가, 조증, 간대성근경련(미오클로누스), 신경통, 신경병증, 편집증, 정신병, 발작, 비정상적 언어, 혼미, 무감각, 초조

드물게: 운동불능, 알코올 남용, 실어증, 운동완만, 협설증후군, 뇌혈관 발작, 의식소실, 망상, 치매, 근긴장 이상, 얼굴마비, 비정상적 보행, 길랑-바레 증후군, 운동기능 감소증, 신경염, 눈떨림, 정신병적 우울증, 반사감소, 반사증가, 자살생각, 사경, 경련, 조증, 신경이완제악성증후군(NMS: Neuroleptic malignant syndrome), 세로토닌 증후군, 취한 느낌, 과염산증, 충동조절장애, 불완전마비

매우 드물게: 추체외로반응(근긴장이상 및 이상운동증 포함), 지연성 운동이상증 (dyskinesia)

(9) 호흡기계

자주: 호흡곤란, 하품, 기침 증가

때때로: 천식, 흉부울혈, 코피, 과호흡, 후두경련, 후두염, 폐렴, 목소리변성

드물게: 무기폐, 객혈, 호흡저하, 저산소증, 흉막염, 폐색전, 수면성 무호흡, 후두부종

매우 드물게: 폐호산구증가증

(10) 피부와 부속기관

자주: 가려움, 발한(night sweats 포함)

때때로: 발진, 여드름, 탈모증, 깨지기 쉬운 손톱, 접촉 피부염, 피부건조, 습진, 피부비후증, 반점구진성 발진, 건선, 두드러기

드물게: 적혈병성 결절, 박탈성피부염, 태선피부염, 머리변색, 피부변색, 종기, 다모증, 백반증, 농포성 발진, 수포성 발진, 지루, 피부 위축증, 피부선

매우 드물게: 다형홍반, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군)

(11) 특수감각기관

자주: 조절능 이상, 동공확대, 미각도착, 시각장애

때때로: 백내장, 결막염, 각막의 병변, 복시, 건구, 안구돌출, 안구통, 청각과민, 중이염, 이상후각, 눈부심, 미각상실, 미각변화, 시야손상, 귀울림

드물게: 안검염, 착색시증, 결막부종, 난청, 녹내장, 망막출혈, 결막하출혈, 각막염, 미로염, 축동, 유두부종, 동공반사감소, 외이도염, 공막염, 포도막염

매우 드물게: 폐쇄각 녹내장

(12) 비뇨생식계

자주: 부정자궁출혈*, 전립선염*, 배뇨장애(대부분 배뇨지연), 질염*, 비정상적 사정/오르가즘(남성), 성감이상증, 발기부전

때때로: 알부민뇨, 무월경*, 방광염, 배뇨곤란, 혈뇨, 유즙분비(여성)*,백대하*, 월경과다*, 야뇨증, 방광통, 유방통증, 다뇨증, 농뇨, 요실금, 뇨저류, 긴박뇨, 질출혈*, 비정상적 오르가즘(여성)

드물게: 유산*, 무뇨증, 유방충혈, 유방확장, 섬유낭성유방, 칼슘결정뇨, 자궁경부염*, 난소낭종*, 발기지속*, 여성형유방증(남성)*,월경과소*, 신결석, 신장통, 신기능이상, 유방염, 폐경*, 신우신염, 빈뇨, 난관염*, 요로결석증, 자궁출혈*, 자궁연축*, 귀두염*, 자궁내막증*, 고환염*, 질 건조증*

* 각각 남, 녀수를 기준으로

3) 시판 후 보고된 이상반응

시판 후 벤라팍신정 투여와 관련하여 일시적으로 나타난 이상반응과 이 약과 무관하게 발생한 이상반응으로 자발적으로 보고된 기타의 이상반응은 다음과 같다.: 무과립증, 아나필락시스, 재생불량성 빈혈, 긴장증, 선천성 기형, 크레아틴 포스포키나제(CPK) 증가, 심정맥혈전성 정맥염, 섬망, EKG이상(심방세동, 심실상성 빈맥, 심실성 기외수축, 심실성 빈맥 등), 독성표피괴사용해/스티븐슨-존슨 증후, 다형홍반, 추체외로증후(지연성 운동 이상증 포함), 폐쇄각 녹내장, 출혈(안구와 위장관 출혈), 간질환(GGT증가, 불특정 간기능 시험 이상, 간손상, 간괴사 또는 부전, 지방간 포함), 간질성 폐질환, 불수의 운동, LDH증가, 신경이완제악성증후군(메칠펜디데이트를 복용해온 치료 후 회복된 10살의 환자 포함), 도한, 췌장염, 범혈구감소증, 공황, 황체자극호르몬 증가, 신부전, 횡문근융해증후군, 세로토닌 증후, 전기충격 유사쇼크(벤라팍신정을 중단 또는 감량시 일부 환자에게서), 부적절한 항이뇨호르몬부적절분비증후군(SIADH)(주로 고령자에게서), 협응 및 균형장애

(1) 심혈관계	자주: 두근거림
(2) 신경계	매우 자주: 두통
	드물게: 정신운동 불안정
(3) 전신	때때로: 혈관부종
(4) 비뇨생식계	자주: 출혈의 증가 또는 불규칙한 출혈 증가를 동반한 월경장애 (월경과다, 자궁 출혈), 빈뇨 증가
(5) 상처,중독, 절차상 합병증	빈도 알려지지 않음: 골절

4) 소아 및 청소년 환자의 경우

일반적으로 소아와 청소년에서의 이 약 이상반응 양상은 성인에서 나타나는 것과 유사했다.

성인과 마찬가지로 소아와 청소년에서도, 식욕감소, 체중감소, 혈압증가, 혈중 콜레스테롤 증가가 나타났다.

소아 임상 시험에서 자살생각(suicidal ideation)의 이상반응이 관찰되었다. 또한 적개심 및 특히 주요우울장애의 경우, 자해 (self-harm)의 보고가 증가했다.

또한, 소아환자에서 다음과 같은 이상반응이 나타났다: 복통, 초조, 소화불량, 반상출혈, 코피, 근육통.

5) 소아, 청소년 및 젊은 성인(18 ~ 24세)에서의 자살 성향의 증가

6) 금단증상

갑작스런 투여중단 또는 용량감소 또는 치료약화와 관련하여 다음과 같은 증상이 보고되었다 ;

경조증, 불안, 초조, 신경과민, 혼란, 협응 및 균형장애, 우울한 기분, 감정의 불안정, 불면증 또는 다른 수면장애, 기면, 악몽, 피로, 졸림, 감각이상, 경련, 떨림, 발작, 근육섬유다발수축(fasciculation), 어지러움, 두통, 플루 유사 증상, 이명, 발한, 구갈, 식욕부진, 설사, 구역, 구토. 이 약의 치료를 중단할 경우 이들 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 가능한 경우 갑작스런 중단 보다는 점진적인 용량 감량이 권장된다. 용량 감량 후 또는 치료 중단 시 불내성 증상이 나타난 경우, 이전 처방 용량을 고려할 수 있다. 차후에, 의사는 좀 더 점진적인 속도로 용량 감량을 계속할 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 다른 질병을 수반한 환자에 대한 투여

(1) 다른 전신적 질병을 수반하는 환자들에게서 벤라팍신의 임상시험은 한계가 있다. 혈류 역학적 반응 또는 대사에 영향을 줄 수 있는 질병이나 상태의 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.

(2) 최근의 심근경색증 또는 불안정한 심질환의 병력이 있는 환자들에 대해서는 이 약이 평가되지 않았다. 따라서, 이러한 환자들에게 이 약을 사용할 경우에는 주의해야 한다. 특히 고용량에서 심박수의 증가가 일어날 수 있다. 심박수 증가가 위협이 되는 환자의 경우 주의를 기울여야 한다. 벤라팍신의 시판전 시험기간 동안 이런 진단을 받은 환자들은 많은 임상시험에서 제외되었다.

우울증에 대한 8-12주의 이중맹검, 위약대조시험에서 이 약을 복용한 257명 환자와 위약을 복용한 220명의 환자들과 범불안장애에 대한 8주의 이중맹검, 위약대조시험에서 이 약을 복용한 610명의 환자와 위약을 복용한 298명의 환자들, 사회공포증에 대한 12주의 이중맹검, 위약대조 시험에서 이 약을 복용한 593명의 환자와 위약을 복용한 534명의 환자들과 공황장애에 대한 10~12주의 이중맹검, 위약대조 시험에서 이 약을 복용한 661명의 환자와 위약을 복용한 395명의 환자에 대해 심전도 분석을 실시하였다. 우울증 시험에서 이 약을 투여받은 환자들의 QT 간격의 평균 변화가 위약을 투여받은 환자들에게서 보다 상대적으로 컸다(이 약 -4.7msec 증가, 위약 - 1.9msec 감소). 이 변화의 임상적 유의성은 밝혀지지 않았다. 범불안장애 시험에서 이 약 복용 환자와 위약 복용 환자 간에 QT간격의 평균 변화에 유의적 차이는 없었다. 사회공포증 시험에서 이 약을 투여받은 환자들의 QT간격의 평균 변화는 위약을 투여받은 환자에 비해 증가했다(이 약-3.4msec 증가, 위약-1.6msec 감소). 공황장애 시험에서 이 약을 투여 받은 환자들의 QT간격 (QTc)의 평균 변화는 위약을 투여 받은 환자에 비해 증가했다(이 약 – 1.5 msec 증가, 위약 – 0.7 msec 감소). 우울증 시험에서 심박률의 평균 변화가 위약복용환자에 비해 이 약 복용 환자에게서 유의적으로 높게 나타났다. (벤라팍신서방제제 - 4회/분 증가, 위약 - 1회/1분 증가). 범불안장애시험에서도 심박률 평균 변화가 이 약 복용 환자들이 유의적으로 큰 변화를 보였다(벤라팍신서방제제 - 3회/분 증가, 위약 - 변화없음). 이러한 변화의 임상적 유의성은 밝혀지지 않았다. 사회공포증시험에서도 심박률 평균 변화가 이 약 복용 환자들이 유의적으로 큰 변화를 보였다(벤라팍신서방제제 - 5회/분 증가, 위약 - 변화없음). 공황장애시험에서도 심박률 평균 변화가 이 약 복용 환자들이 유의적으로 큰 변화를 보였다(벤라팍신서방제제 - 3회/분 증가, 위약 - 1회/1분 감소).

벤라팍신정제 200~375 mg/day과 평균용량 300 mg 이상의 유연용량 실험 에서 벤라팍신정제의 치료군은 심박률의 평균변화가 8.5회/분 증가 하였고 위약군은 1.7회/분 증가하였다. 심박률의 증가가 관찰됨에 따라 심박률 증가로 인해 위태로운 상황에 놓일 수도 있는 환자들은 주의를 기울여야 한다(다음 질병의 환자들; 갑상선항진증, 심부전, 또는 최근의 심근경색증).

4-6주의 이중맹검, 위약대조시험에서 벤라팍신정을 복용한 769명의 환자들의 심전도 평가시 전도의 비정상적 발현율은 위약과 차이가 없는 것으로 나타났다.

2) 식욕과 체중변화

단기간의 우울증 시험에서 치료에 따른 식욕감퇴가 위약대조군(4%)에서 보다 이 약 치료군(8%)에서 더 자주 나타났다. 체중미달의 우울증 환자에게서 유의적 체중감소는 이 약 치료에 있어 바람직하지 못한 결과일 수도 있다. 위약대조 우울증에 대한 임상 시험에서 5% 이상의 체중감소가 이 약 치료 환자에게서 7%, 위약치료 환자에게서 2% 발생하였다. 이 약과 관련된 식욕감퇴와 체중 감소로 치료를 중단한 경우는 드물었다(이 약의 우울증 3상 시험에서 각각 1.0%, 0.1%). 단기간의 범불안 장애 시험에서, 치료에 따른 식욕감퇴가 이 약과 위약 투여 환자에게서 각각 8%, 2% 발생하였다. 이 시험에서 7% 이상 체중이 감소된 경우는 이 약 치료 환자에게서 3%, 위약 치료 환자에게서 1% 발생하였다. 식욕감퇴나 체중감소로 인해 치료를 중단한 경우는 드물었다(이 약 치료 환자 중 각각 0.9%, 0.3%).

단기간의 사회공포증 시험에서, 치료에 따른 식욕감퇴가 이 약과 위약을 12주까지 투여한 환자에게서 각각 17%, 2%로 보고되었다. 이 시험에서 7%이상 체중이 감소된 경우는 이 약 또는 위약을 12주까지 투여한 환자중 각각 4%, 1%. 이 약을 12주까지 투여한 환자에게 식욕감퇴나 체중감소로 인해 치료를 중단한 경우는 0.6%, 0.0%). 단기간의 공황장애 시험에서, 치료에 따른 식욕 감퇴가 이 약과 위약을 12주까지 투여한 환자에게서 각각 8%, 3%로 보고 되었다. 이 시험에서 7%이상 체중이 감소된 경우는 이 약 또는 위약을 12주까지 투여한 환자 중 각각 3%, 2%). 이 약을 12주까지 투여한 환자에게 식욕감퇴나 체중감소로 인해 치료를 중단한 경우는 드물었다 (각각 0.4%, 0.0%).

3) 펜터민을 포함한 체중감소제와 병용투여 시의 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이 약과 체중감소제와의 병용투여는 권장되지 않는다. 이 약은 체중감소 목적으로 단독투여 또는 다른 약과 병용투여되지 않는다.

4) 불면과 신경과민

단기간의 우울증과 범불안장애, 사회공포증, 공황장애 시험에서 치료에 따른 불면과 신경과민이 위약군에 비해 이 약 치료 환자들에게서 더 자주 보고되었다.

표 6.

증상	우울증		범불안장애		사회공포증		공황장애	
	벤라팍신서방제제 (n=357)	위약 (n=285)	벤라팍신서방제제 (n=1381)	위약 (n=555)	벤라팍신서방제제 (n=819)	위약 (n=695)	벤라팍신서방제제 (n=1001)	위약 (n=662)
불면	17%	11%	15%	10%	24%	8%	17%	9%
신경과민	10%	5%	6%	4%	10%	5%	4%	6%

우울증 임상시험에서 이 약을 복용한 환자 중 각각 0.9%가 불면과 신경 과민으로 인해 치료를 중단하였다.

범불안장애 임상시험에서 이 약으로 8주까지 치료받은 환자군에서 불면과 신경과민으로 복용을 중단한 환자들은 각각 3%와 2%였다.

범불안장애 임상시험에서 이 약으로 6개월까지 치료받은 환자군에서 불면과 신경과민으로 복용을 중단한 환자들은 각각 2%와 0.7%였다.

사회공포증 임상시험에서 이 약으로 12주까지 치료받은 환자군에서 불면과 신경과민으로 복용을 중단한 환자들은 각각 2%와 1%였으며, 6개월 치료 받은 환자군에서는 각각 2%와 3%였다.

공황장애 임상시험에서 이 약으로 12주까지 치료받은 환자군에서 불면과 신경과민으로 복용을 중단한 환자들은 각각 1%와 0.1%였다.

5) 저나트륨혈증/SIADH

주로 고령 환자나 이뇨제 복용 환자, 체액 감소 환자, 또는 탈수증 환자에 있어서 부적절한 항이뇨호르몬 분비의 일시적인 증상에 다른 항이뇨호르몬 부적절분비증(SIADH) 및/또는 저나트륨혈증이 SSRI를 포함한 항우울제에서 드물게 보고되었다. 시판 후 경험으로서 이 약 치료를 받는 고령 환자에서 SIADH가 매우 드물게 보고되었다. 비록 이 이상반응이 이 약 치료시 발생 되었지만 이 약 치료와의 관련성은 밝혀지지 않았다. 주로 고령 환자에서 이 약 치료와 관련하여 저나트륨혈증이 드물게 보고되었지만 이 이상반응은 약물을 중단하자마자 소실되었다. 고령 환자, 이뇨제 복용 환자 또는 체액이 감소된 환자에 있어서 저나트륨혈증/SIADH의 발생 위험성이 높을 수 있으므로 이 약을 사용할 경우에는 주의하여야 한다.

6) 인식력과 운동수행 장애

건강한 피험자들의 행동 수행에 대한 벤라팍신의 영향을 시험하기 위하여 임상 시험을 한 결과, 정신 운동력, 인식력 또는 복합 행동 수행에 대해 임상적으로 의미가 있는 정도의 장애는 없는 것으로 밝혀졌다. 그러나 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 주의하여야 한다.

7) 동공확대

이 약과 관련하여 동공확대이 일어날 수 있다. 따라서 내안압 증가 환자 또는 급성 폐쇄각녹내장의 위험이 있는 환자의 경우에는 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다.

8) 비정상 출혈

세로토닌의 흡수를 저해하는 약제들은 혈소판 응집 이상을 초래할 수 있다. 이 약 투여 후 피부 및 점막 출혈, 위장관출혈, 생명에 위협을 주는 출혈까지 비정상 출혈이 보고되었다. 다른 세로토닌의 흡수를 저해하는 약제들과 마찬 가지로, 항응고제 및 혈소판 응집 억제제를 투여받는 환자를 포함하여 이러한 부위에 출혈 경향이 있는 환자에게 이 약을 사용할 경우에는 주의해야 한다.

9) 혈청 콜레스테롤 수준 상승

위약대조 시험에서, 최소 3개월 동안의 임상적으로 연관성있는 혈중 콜레스테롤의 증가가, 벤라팍신 투여군에서는 5.3%, 위약 투여군에서는 0.0%로 나타났다. 장기치료시 혈중 콜레스테롤 수치의 측정을 고려해야 한다.

10) 이 약을 투여한 환자에서 약물 투여와 관련한 혈압상승이 보고되었다. 시판 후, 즉각적인 치료가 필요한 혈압상승의 경우가 보고되었다. 이 약을 투여한 환자에 대한 혈압측정이 권장된다. 이미 존재하는 고혈압은 이 약을 투여하기 전에 조절되어야 한다. 혈압상승으로 인해 위태롭게 될 수 있는 내재성 상태의 환자의 경우에도 주의해야 한다.

11) 이 약의 투여, 용량감소 또는 투여중지를 포함하여 항우울제를 투여받은 환자의 일부분에서 공격성이 나타났다. 다른 항우울제와 마찬가지로, 공격성을 나타낸 적이 있는 환자에게 이 약을 투여할 때에는 신중을 기하도록 한다.

12) 주요우울증을 가진 환자(성인 및 소아)는 항우울제를 복용중이더라도, 질환의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 우울증상의 악화, 자살 충동과 행동(자살 성향), 비정상적인 행동 변화의 발현을 경험할 수 있다.

13) 자살은 우울증 및 어떤 다른 정신과적 질환의 알려진 위험요소이며, 이러한 질환들은 그 자체가 자살의 가장 강력한 예측인자이다. 그러나, 항우울제가 치료 초기 단계 동안 어떠한 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 위험도를 증가시킨다는 것을 나타내었다. 단기간의 연구에서는 25세 이상의 성인에서 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향 위험 증가를 나타내지 않았다. 65세 이상의 고령자에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다.

14) 주요우울증, 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. 주요우울증 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. 약물간에 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었으나, 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 성인에서의 자살성향 증가 경향이 있었다. 다른 적응증들간에 자살성향의 절대적 위험도에 있어서 차이가 있었으며, 주요우울증에서 가장 발생수가 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 7에 나타내었다.

표 7.

연령대	치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이
	항우울제 관련 증가
<18	14예 많음
18-24	5예 많음
	항우울제 관련 감소
25-64	1예 적음
≥65	6예 적음

15) 어떠한 소아 임상시험에서도 자살은 발생하지 않았다. 성인에서의 임상 시험에서는 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 있는 지에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나, 우울증을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조의 지속적인 임상시험 으로부터 항우울제의 사용이 우울증의 재발을 연장시킬 수 있다는 충분한 근거가 있다.

16) 성인이나 수개월 이상의 장기 투여 환자에서도 자살성향의 증가가 있는지 알 수 없으나, 항우울제를 사용 중인 환자는 투여 초기 수개월동안 또는 용법 변경(증량 혹은 감량)을 할 때 자살 성향, 자해, 적개심 등의 발현을 주의깊게 모니터링하여야 한다.

17) 항우울제 사용 환자에서 불안, 초조, 공황장애, 불면, 흥분, 적대감, 공격성, 충동성, 정좌불능증, 경조증, 조증이 나타날 수 있는데, 이러한 증상과 연관성은 확실하지 않으나 자살 성향 발현의 전구증상일 수 있으므로 주의한다. 그리고 가족 및 보호자에게 이러한 증상이나 자살성향에 대해 매일 모니터링하여 증상 발현 시 즉시 의사에게 알리도록 교육한다.

18) 우울증상의 계속적인 악화, 자살성향의 발현 또는 자살성향의 전구증상일 가능성이 있는 증상(중증이나 갑작스러운 증상, 원래의 환자에게 나타난 것이 아닌 증상)이 나타나면 이 약의 투여중단을 고려해야 한다.

19) 양극성 장애에 대한 환자선별: 주요 우울증 삽화기간은 양극성 장애의 초기 발현증상일 수 있다. 대조 임상시험에서 증명되지 않았으나 양극성 장애를 가진 환자에서 우울증 삽화기간에 항우울제를 사용 시 조증 또는 조울증 삽화를 촉진할 가능성이 있다. 이런 변화를 나타내는 어떠한 증상들도 알려져 있지 않으나, 항우울제 투여 전 자살, 양극성 장애 또는 우울증의 가족력을 포함한 자세한 정신과적 병력에 대해 확인하여 양극성 장애의 가능성이 있는지 선별하여야 한다. 이 약은 양극성 우울증 치료에 대해 승인되지 않았음을 인지해야 한다.

20) 갑작스러운 투여중단으로 어지러움, 수면장애, 불안 등과 같은 금단증상을 경험할 위험이 있으므로 처방의사와의 상담 없이 환자나 보호자가 일방적으로 이 약의 투여를 중단해서는 안 된다. 투여를 중단하는 경우에는 수주나 수개월에 거쳐 점진적으로 용량을 감량할 것이 권장된다.

21) 간질성 폐질환 및 호산구성 폐렴: 이 약과 연관된 간질성 폐질환(interstitial lung disease)과 호산구성 폐렴 (eosinophilic pneumonia)이 드물게 보고되었다. 진행성 호흡곤란, 기침 또는 흉부의 불편함을 호소하는 이 약의 치료 환자에서는 이들 이상 반응의 가능성을 고려해야 한다. 이러한 환자는 즉각적인 의학적 평가를 실시해야 하며, 이 약의 중단을 고려해야 한다.

22) 골절 – 역학조사에서 이 약을 포함한 세로토닌 재흡수 저해제 (SRI)를 복용하는 환자들에게서 골절 위험성의 증가가 보고되었다. 이 위험성에 대한 기전은 완전히 밝혀지지 않았다.

23) 이 약의 시판후 사용 동안 QTc 연장, Torsade de Pointes(TdP), 심실성 빈맥 및 돌연사의 사례들이 보고되었다. 대부분의 보고들이 과량투여와 연관되어 나타났거나, QTc 연장/TdP에 대한 다른 위험 인자들이 있는 환자에서 발생하였다. 그러므로, QTc 연장의 위험 인자가 있는 환자들은 이 약을 주의해서 사용해야 한다.

6. 상호작용

모든 약들과 마찬가지로 다양한 기전으로 인한 상호작용의 가능성이 있다.

1) 혈장단백 결합력이 높은 약물들

벤라팍신은 혈장 단백질에 대한 결합력이 높지 않다(27%). 따라서 혈장 단백 결합력이 높은 다른 약을 복용하는 환자들에 있어서 이 약의 복용은 다른 약의 유리 농도를 증가시키지 않는다.

2) 리튬

벤라팍신 150mg/day을 지속적으로 복용한 12명의 건강한 남성 피험자들에 있어서 리튬 1회 600mg 경구 투여는 벤라팍신의 약동학에 영향을 미치지 않았다. O-데스메칠벤라팍신에도 영향을 미치지 않았다. 벤라팍신은 리튬의 약동학에 영향을 미치지 않았다(중추신경계 활성약물 항 참조).

3) 디아제팜

벤라팍신 150mg/day을 지속적으로 복용한 18명의 건강한 피험자들에게 있어서 디아제팜 10mg 1회 투여는 벤라팍신 또는 O-데스메칠벤라팍신의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 이 약은 디아제팜 또는 이의 활성 대사물인, 데스메칠 디아제팜의 약동학 및 약력학에도 영향을 미치지 않았다. 이 약의 투여는 디아제팜에 의한 정신 운동력 및 정신 측정 효과에 영향을 미치지 않았다.

4) 시메티딘

18명의 건강한 피험자들에게 시메티딘과 이 약을 병용 투여시 벤라팍신의 초회 통과 대사 저해가 나타났다. 이 약의 경구 투여 청소율은 약 43% 감소되었고, Cmax와 AUC는 약 60% 증가되었다. 그러나 시메티딘의 병용은 이 약보다 순환계에 더 많이 존재하는 O-데스메칠벤라팍신의 약동학에 뚜렷한 영향을 미치지는 않았다. 결론적으로 이 약과 O-데스메칠벤라팍신의 전체적인 약물학적 활성에 약간의 상승이 예상되나 대부분의 정상 성인에 있어서 용량 증감은 필요하지 않다. 그러나, 고혈압 환자와 고령 환자, 또는 간장애 환자의 경우에 있어서 이 약과 시메티딘 병용 사용과 관련된 상호작용은 알려지지 않았으므로, 이러한 환자들에게 투여할 경우에는 주의를 요한다.

5) 알코올

벤라팍신 150mg/day을 복용한 15명의 건강한 남성 피험자들에게 있어서 에탄올(0.5g/kg) 1회 투여는 이 약 또는 O-데스메칠벤라팍신의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 동일한 피험자들에게 있어서 이 약 투여는 에탄올로 인한 정신 운동 및 정신 측정 효과를 과장시키지 않았다. 그러나 이 약을 투여하는 동안 알코올 섭취를 피하도록 환자에게 알려야 한다.

6) 할로페리돌

할로페리돌의 약동학시험 결과: 벤라팍신 150mg/day을 지속적으로 복용한 24명의 건강한 피험자에게 1회 2mg을 투여한 할로페리돌의 총 경구 청소율(Cl/F)이 42% 감소되었으며 그에 따라 할로페리돌 AUC가 70% 증가되었다. 또는 벤라팍신과 병용투여시 할로페리돌 Cmax는 88% 증가하였으나 할로페리돌 반감기($t_{1/2}$)는 변하지 않았다. 이 현상을 설명하여 주는 기전은 밝혀지지 않았다. 할로페리돌과 이 약을 병용투여하는 환자는 이를 고려해야 한다.

7) CYP-450 동위효소를 억제하는 약물들

(1) CYP2D6 억제제

시험관내 또는 생체내 시험으로 많은 항우울제들의 대사에서 볼 수 있는 유전적 다형체를 책임지고 있는 동위효소인 CYP2D6에 의해 벤라팍신이 O-데스메칠벤라팍신으로 대사됨이 밝혀졌다. 따라서 CYP2D6을 매개로 한 대사를 저해하는 약물과 이 약 사이에는 약물 상호작용의 가능성이 존재한다. 이 약의 O-데스메칠벤라팍신으로의 대사를 감소시키는 약물 상호작용에 의해 이 약의 혈장 농도는 증가되고 활성 대사체의 농도는 낮아진다. 퀴니딘과 같은 CYP2D6 억제제가 이러한 작용을 할 것으로 예상 되어지나, 이 효과는 유전적으로 CYP2D6 대사력이 떨어지는 환자들에게 나타나는 것과 유사할 것이다. 이 약과 O-데스메칠벤라팍신은 모두 약리학적으로 활성형이므로 이 약과 CYP2D6 저해제 병용투여시 용량 증감은 필요없다.

(2) 케토코나졸

CYP2D6 빠른 대사군(Extensive metabolizer)과 느린 대사군(Poor metabolizer)을 대상으로 한 케토코나졸에 대한 약동학 시험에서, 케토코나졸을 투여함에 따라 이 약과 이 약의 주요 대사물(ODV, O-desmethylvenlafaxine)의 혈장 농도가 모두 더 높아졌다. CYP3A4 저해제와 이 약의 병용투여는 이 약 및 ODV의 농도를 증가시킬 수 있다. 그러므로 환자의 치료가 CYP3A4억제제와 이 약을 동시에 포함하는 경우에는 주의해야 한다. 벤라팍신의 C_{max}값은 빠른 대사군에서 26% 및 느린 대사군에서 48% 증가했다. ODV의 C_{max}값은 빠른 대사군에서 14% 및 느린 대사군에서 29% 증가했다. 벤라팍신의 AUC 값은 빠른 대사군에서 21% 및 느린 대사군에서 70% 증가했다. ODV의 AUC 값은 빠른 대사군에서 23% 및 느린 대사군에서 33% 증가했다.

(3) CYP2D6 및 3A4 억제제

벤라팍신과 주요 대사 효소인 CYP2D6와 CYP3A4 모두를 강력하게 저해하는 약물과 이 약의 병용 투여에 대해서는 연구되지 않았다. 그러나 이러한 병용투여는 이 약의 혈장 농도를 증가시키는 것으로 예상된다. 따라서 이 약과 이 두가지 효소계를 동시에 강력하게 억제하는 약물과의 병용투여시에는 주의하여야 한다.

8) CYP-450 동위효소에 의해 대사되는 약물들

(1) CYP2D6

시험관내 시험시 벤라팍신이 CYP2D6의 비교적 약한 저해제라는 것이 밝혀졌다. 이러한 사실은 이 약과 플루옥세틴의 CYP2D6를 매개로 한 덱스트로메토르판의 덱스트로판으로의 대사에 대한 효과를 비교하는 약물 상호작용연구에서 확인되었다.

이미프라민

벤라팍신은 이미프라민과 2-OH-이미프라민의 약동학에 영향을 주지 않았으나, 이 약이 있을 경우 데시프라민의 AUC, Cmax, Cmin이 약 35% 증가하였다. 2-OH-despiramine의 AUC는 이 약 37.5mg을 12시간 마다 투여할 경우 최소 2.5배, 이 약 75mg을 12시간 마다 투여할 경우 4.5배 증가하였다. 이미프라민은 이 약과 O-데스메칠벤라팍신의 약동학에 영향을 주지 않았다. 2-OH-despiramine의 상승에 대한 임상적 유의성은 밝혀진 바 없다.

메토프롤롤

이 약(5일 동안 8시간마다 50 mg투여)과 메토프롤롤(5일 동안 24시간마다 100 mg투여)을 건강한 지원자에게 동시에 투여하는 약동학적 상호작용 연구 결과, 메토프롤롤의 활성대사체인 α-히드록시메토프롤롤의 혈장농도의 변화없이, 메토프롤롤의 혈중농도가 30~40% 증가되었다. 건강한 지원자를 대상으로 한 이 연구에서, 이 약이 메토프롤롤의 혈압강하 효과를 감소시키는 것으로 나타났다. 이 결과의 임상적 연관성은 밝혀지지 않았다. 메토프롤롤은 이 약 또는 이 약의 활성대사체인 O-데스메칠 벤라팍신의 약동학 양상을 변화시키지 않았다. 이 약과 메토프롤롤의 병용투여 시 주의해야 한다.

리스페리돈

벤라팍신 150mg/day을 지속적으로 투여시 CYP2D6를 매개로 한 리스페리돈(경구로 1mg 1회 투여)의 그 활성 대사체인 9-하이드록시리스페리돈으로의 대사가 약간 저해되었고, 그 결과 리스페리돈의 AUC가 약 32% 증가하였다. 그러나, 이 약과의 병용투여가 총 활성 부분(리스페리돈과 9-하이드록시 리스페리돈)의 약동학에 유의한 영향을 주지 않았다. 이 상호작용의 임상적 유의성은 밝혀지지 않았다.

(2) CYP3A4

시험관내 시험시 이 약은 CYP3A4를 저해하지 않았다. 이러한 사실은 생체내 시험시 벤라팍신이 알프라졸람, 디아제팜, 카바마제핀 및 테르 페나딘을 포함한 몇몇 CYP3A4 기질의 대사를 저해하지 않았던 임상적 약물 상호작용 연구에 의해 확인되었다.

인디나비르

약동학 실험에서 인디나비르의 AUC가 28% 감소, Cmax가 36% 감소 되었다. 이 약과 O-데스메칠벤라팍신의 약동학에 영향을 미치지는 않으나 상호작용에 대한 임상적 의미는 알려지지 않았다.

(3) CYP1A2

시험관내 시험시 벤라팍신은 CYP1A2를 저해하지 않는다. 이러한 사실은 생체내 시험시 벤라팍신이 CYP1A2 기질인 카페인 대사를 저해하지 않았던 임상적 약물 상호작용 연구에 의해 확인되었다.

(4) CYP2C9

시험관(in vitro)내 시험시 벤라팍신은 CYP2C9를 저해하지 않는다. 이러한 사실의 임상적 의미는 밝혀지지 않았다.

(5) CYP2C19

벤라팍신은 CYP2C19에 의해 부분적으로 대사되는 디아제팜의 대사를 저해하지 않는다(디아제팜 항 참조).

9) MAO저해제

용법•용량 항, 사용상의주의사항 중 1. 경고 및 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항을 참조 한다.

10) 중추신경계 활성약물

위에서 기술한 리튬과 디아제팜의 경우를 제외하고 벤라팍신과 다른 중추신경계 활성약물들과의 병용의 위험성은 평가되지 않았다. 따라서 이 약과 중추신경계 활성약물(세로토닌 신경전달 체계에 영향을 미치는 약물)의 병용이 필요할 경우에는 주의하여야 한다.

(1) 세로토닌성 약물: 용법•용량 항, 사용상의주의사항 중 1. 경고 및 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항을 참조한다.

(2) 트립탄: 시판후 임상시험에서 SSRI와 트립탄을 병용시 세로토닌 증후군이 보고 되었다. 만약 이 약과 트립탄의 병용투여가 임상적으로 보증된 경우, 특히 치료개시 및 용량 증가하는 동안 환자를 주의 깊게 관찰해야 한다.

11) 전기경련치료

이 약과 전기 경련 치료 병행시의 유익성을 입증하는 임상적 자료는 없다.

12) 시판후 보고

벤라팍신을 병용함으로써 발작을 포함한 이상반응을 일시적으로 유발시킬 수 있는 클로자핀치 증가가 보고되었다. 와르파린 치료환자에게 이 약 투여시 프로트롬빈시간, 부분트롬보플라스틴시간 또는 INR의 증가가 보고되었다.

13) 실험실적 검사와의 상호작용

이 약을 복용하는 환자들에게서 펜시클리딘(PCP)와 암페타민에 대한 뇨 면역분석 선별검사의 거짓 양성 결과가 보고되었다. 이것은 선별검사의 특이도 부족에 기인한다. 거짓 양성 검사(false positive) 결과는 이 약의 복용 중단 후 며칠동안 지속될 것으로 예상된다. 가스크로마토그래피/질량분석과 같은 확증시험으로 벤라팍신을 PCP 및 엠파타민으로부터 구별할 수 있다.

14) QTc 간격을 연장시키는 약물들: QTc 간격을 연장시키는 다른 약물들(예: 일부 항정신병약 및 항생제)과의 병용투여로 QTc 연장 및/또는 심실성 빈맥(예: TdP)의 위험이 증가된다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다. 따라서, 임부의 경우 유익성이 위험성을 상회할 경우에만 이 약을 투여해야 한다. 출산 직전에 또는 출산할 때까지 이 약을 복용한 경우, 신생아에 대한 금단 증상을 고려해야만 한다.

2) 임신 마지막 3개월에 벤라팍신에 노출된 신생아의 일부가 경관식이법, 호흡보조 및 장기 입원을 요하는 합병증을 나타냈다. 이러한 합병증은 출산 즉시 나타날 수 있다. 보고된 임상연구결과로는 호흡곤란, 청색증, 무호흡증, 발작, 체온 불안정, 수유곤란, 구토, 저혈당증, 근긴장저하증, 근긴장과다증, 반사항진, 진전, 사지떨림, 흥분, 계속 울기 등이 있다. 이들 특징은 SSRI와 SNRI의 직접적인 독성 효과 또는 아마도, 약물 중단 증후군과 일치한다. 일부 경우, 임상적 모습이 세로토닌 증후군과 일치함을 주목해야 한다(약물상호작용에서 중추신경 활성 약물 참조). 임신 3기에 이 약을 사용하여 임부를 치료할 경우, 의사는 치료의 잠재적 위험성과 유익성을 주의 깊게 고려해야 한다.

3) 사람에 있어서 산통 및 분만에 대한 이 약의 영향은 알려지지 않았다.

4) 역학조사에서 임신 중, 특히 임신 후기에 SSRIs의 투여는 신생아의 지속성 폐동맥 고혈압 (PPHN) 의 위험성 증가와 관련이 있는 것으로 나타났다. 비록 SNRI 투여와 PPHN의 관련성에 대한 연구가 조사된 바는 없으나, 벤라팍신의 작용기전 (세로토닌 재흡수 억제)를 고려할 때, 이러한 위험 가능성이 제외될 수는 없다.

5) 벤라팍신과 O-데스메칠벤라팍신의 모유로의 이행이 보고되었다. 이 약이 영아에게 심각한 이상반응을 일으킬 수도 있으므로, 수유부에 대한 이 약의 중요성을 고려하여 수유를 중지하거나, 이 약의 복용을 중지하도록 한다.

8. 소아 및 청소년에 대한 투여

1) 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 소아 임상 시험에서 자살생각(suicidal ideation)의 이상반응이 관찰되었다. 또한 적개심 및, 특히 주요 우울 장애의 경우, 자해 (self-harm)의 보고가 증가했다.

2) 성인과 마찬가지로 소아와 청소년에서도, 식욕감소, 체중감소, 혈압증가, 혈중 콜레스테롤 증가가 나타났다. 소아와 청소년에 이 약을 사용하는 경우, 체중과 혈압에 대한 정기적인 측정이 권장된다. 지속적인 혈압증가의 경험이 있는 소아 및 청소년에 대해서는 이 약의 치료중단을 고려해야 한다. 소아 및 청소년에 대한 장기치료시, 혈중 콜레스테롤 수치의 측정을 고려하도록 한다.

3) 6세 미만의 소아에 대한 안전성은 평가된 바 없다.

4) 8주동안 위약 대조 범불안 장애 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자(6-17세)들은 평균 0.3cm(n=122) 성장하였으나, 위약으로 치료받은 환자들은 평균 1.0cm(n=132) 성장하였다. 8주동안 위약대조 우울증 임상시험에서 이 약을 복용한 환자들은 평균 0.8cm(n=146) 성장한 반면, 위약을 복용한 환자들은 평균 0.7cm(n=147) 성장하였다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 시판전에 실시된 우울증과 범불안장애, 사회공포증, 공황장애에 대한 위약 대조 시험에서 이 약을 복용한 환자 중 각각 4%(14/357)와 6%(77/1381), 1%(10/819), 2%(16/1001)가 65세 이상의 고령자였다. 벤라팍신정에 대한 시판 전 우울증 시험에 참여한 피험자 2,897명 중 12%(357명)가 65세 이상이었다. 고령자와 보통 성인에게서 유효성과 안전성에 대한 차이가 나타나지 않았으며, 보고된 다른 임상시험에서도 전체적으로 반응에 대한 차이를 보이지 않았다. 그러나 일부 고령자에 있어서 민감성 증가를 배제할 수는 없다. 다른 항우울제에서와 마찬가지로, 주로 고령 환자에게서 저나트륨혈증과 항이뇨호르몬부적절분비증후군(SIDAH)가 보고되었다.

2) 고령자에게서 벤라팍신과 O-데스메칠벤라팍신의 약동학이 변하지 않았다. 연령만을 기준으로 할 경우에는 용량증감이 필요없지만 고령자에서 좀 더 흔한 신장애나 간장애와 같은 다른 질환이 있을 경우에는 용량감소가 고려되어야 한다.

10. 과량투여시의 처치

1) 증상

우울증에 대한 이 약 임상시험에서 단독 또는 다른 약물과 병용하여 이 약을 급성 과량 복용한 사례가 2건 있었다. 1명의 환자는 이 약 6g과 로라제팜 2.5mg 병용 복용하였다. 이 환자는 입원하여 증상에 대한 치료를 받고 특별한 이상반응없이 회복하였다. 다른 1명의 환자는 이 약을 2.85g복용하였다. 사지의 감각이상을 나타냈으나, 후유증없이 회복하였다.

범불안장애에 대한 이 약 시험에서 급성 과량 복용한 사례가 2건 있었다. 1명의 환자는 이 약 0.75g, 파라세틴 200mg과 졸피뎀 50mg을 복용하였다. 이 환자는 의사소통이 가능할 정도였으며, 약간 졸려하였다. 입원 후 활성탄을 사용하였고, 특별한 이상반응없이 회복되었다. 다른 1명의 환자는 이 약을 1.2g복용하였다. 이 환자는 회복되었고 특별한 문제점을 발견하지 못했다. 환자는 과량복용 후 5일 동안 중등도의 어지러움, 구역, 손발 마비, hot-cold 발작을 일으켰다. 이러한 증상은 1주 후 회복되었다.

사회공포증에 대한 이 약 임상시험에서 급성 과량 복용은 보고되지 않았다. 벤라팍신정제에 대한 임상평가에 참여한 환자들 중 단독 또는 다른 약물이나 알코올과 병용하여 이 약을 급성 과량 복용한 사례가 14건 있었다. 이 보고서의 대부분에 있어서 이 약의 복용 총량은 사용량보다 몇 배 이상은 아닌 것으로 평가되었다. 최고 용량을 복용한 3명의 환자는 약 6.75g, 2.75g, 2.5g을 복용한 것으로 평가되었다. 나중의 두 환자의 벤라팍신의 최고 혈중치는 각각 6.24와 2.35μg/mL였고, O-데스메칠벤라팍신의 최고 혈중치는 각각 3.37과 1.30μg/mL였다. 벤라팍신 6.75g을 복용한 환자에 대해서는 벤라팍신 혈장치를 얻지 못했다. 과량 복용한 14명 모두 후유증 없이 회복되었다. 대부분의 환자들에게서 증후가 보고되지 않았다. 심전도 변화(QT간격 연장, 각차단, QRS 연장), 동빈맥 및 심실성 빈맥, 서맥, 저혈압, 어지러움, 의식장애(졸음에서 혼수의 범위), 발작, 사망 등이 보고되었다. 나머지 환자들에게서 가장 많이 보고된 증후는 졸음이었다. 이 약 2.75g을 복용한 환자는 2회의 일반화된 경련, 그리고 QTc의 500msec(기준 405msec)로의 연장이 관찰되었다. 다른 2명의 환자에서 동빈맥이 보고되었다. 시판 후 경험에서 단독 복용한 이 약은 치명적 과량과 확실한 관계가 없었다.

시판 후 경험에서, 알코올 및/또는 다른 약물들과 병용시 이 약의 과량투여가 두드러지게 보고되었다. 과량투여시 빈맥, 의식장애 (졸음에서 혼수까지), 동공확대, 경련, 그리고 구토가 가장 흔하게 보고되었다. 보고된 다른 사례는 심전도 변화 (예, QT간격 연장, 각차단, QRS 연장), 심실성 빈맥, 서맥, 저혈압, 현기증, 그리고 사망을 포함한다.

발표된 후향연구에서는, SSRI 항우울제들에서 관찰된 것과 비교할 때 치명적인 결과들의 위험성 증가가 이 약의 과량투여와 관련이 있을 수 있으나, 삼환계 항우울제에서보다는 낮다고 보고되었다. 역학연구들에서 이 약 투여 환자들이 SSRI 투여 환자들보다 더 높은 자살 위험인자 부담을 갖는 것으로 나타났다. 이 약을 투여받은 환자들의 몇몇 특징들이 명확하지 않은 것과는 달리 이 약 과량투여에서 발견되는 치명적인 결과들의 위험성 증가는 이 약의 독성에 기인할 수 있다. 이 약 처방 시, 과량투여의 위험성을 줄이기 위해 환자를 양호하게 유지시킬 수 있는 최소량이 처방되어야 한다.

2) 처치

다른 항우울제 과량투여시의 처치에 사용되는 일반적인 방법들을 사용한다. 적당한 기도를 확보하고, 산소를 공급, 환기시킨다. 심박동과 활력징후를 관찰한다. 일반적인 보조요법 및 대증요법도 권장되나, 흡기의 위험이 있을 경우에는 구토유발은 권장되지 않는다. 과량투여 후 즉시 또는 증상이 있는 환자의 경우와 같이 필요한 경우에는 적당한 정도의 기도를 확보한 후 위세척을 실시한다. 활성탄을 투여하도록 한다. 벤라팍신의 분포영역이 크기 때문에 강제이뇨, 투석, 혈액관류와 교환수혈은 이점이 없는 듯 하다. 벤라팍신에 대한 특별한 해독제는 알려지지 않았다. 과량투여 처치시, 다양한 약물 관련의 가능성을 고려해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

12. 기타

1) 육체적, 정신적 남용 및 의존성

대조임상시험에서 이 약의 중단 효과가 전체적으로 평가되지는 않았다.

2) 비임상 안전성 자료

(1) 발암성: 벤라팍신을 마우스에게 18개월 동안 경구 삽관으로 사람의 최대 권장량의 mg/m²기준으로 1.7배에 해당하는 용량인 1일 120mg/kg을 투여했다. 또한 이 약을 랫드에게 경구삽관으로 24개월 동안 1일 120mg/kg까지 투여했다. 120mg/kg을 투여받은 랫드에서의 이 약 혈장 농도는 사람의 최대 권장량을 복용한 환자의 1배(수컷 랫드)와 6배(암컷 랫드)였다. O-데스메칠 대사체의 혈장치는 최대 권장량을 복용한 환자보다 랫드에서 낮았다. 이 약 치료는 마우스나 랫드에서 종양을 증가시키지 않았다.

(2) 변이원성: 벤라팍신과 주요 대사체인 O-데스메칠벤라팍신은 살모넬라 박테리아의 Ames역변이 시험시 또는 차이니즈햄스터난소(CHO)/HGPRT 포유동물 세포에서의 유전자 변이 시험시 변이성을 나타내지 않았다. 또한 벤라팍신은 in vitro BALB/c-3T3 마우스 세포전이시험, 배양된 CHO 세포에서의 자매 염색체 교환 시험, 랫드골수 세포에서의 in vivo 염색체 이상 시험 등에서 변이나 염색체 이상을 일으키지 않았다.

O-데스메칠벤라팍신은 in vitro CHO세포 염색체 이상시험 또는 랫드 골수를 이용한 in vivo 염색체 이상 시험에서 염색체 이상을 일으키지 않았다.

(3) 생식능의 이상: 랫드에 대한 생식과 수정능 시험에서 사람의 1일 최대 권장량의 mg/m²기준으로 2배에 달하는 양을 경구 투여하였을 때, 암·수컷의 수정능에 전혀 영향을 미치지 않았다. 벤라팍신의 주요 대사물(ODV)을 수컷 및 암컷 랫드에 노출시킨 시험에서 수정능 감소가 나타났다. ODV의 노출용량은 벤라팍신으로서 225mg/day인 사람의 용량에 대략 2~3배였다. 이런 결과와 사람의 연관성은 밝혀지지 않았다.

(4) 최기형성

벤라팍신은 mg/kg 기준으로 사람투여용량 375 mg/day의 11배(랫드), 12배(토끼)를 경구투여 시키거나, mg/m²기준으로 사람투여용량 375 mg/day의 2.5배(랫드)와 4배(토끼)를 경구투여 시킨 랫드와 토끼의 태자에서 기형을 일으키지 않았다.

(5) 임부에 대한 영향

랫드의 경우 임신기간 중에 약물 경구투여를 시작하여 이유시까지 경구투여하였을 때 태자의 체중감소, 사산 태자의 증가, 처음 수유 5일 동안 태자 사망률의 증가가 나타났다. 사인은 밝혀지지 않았다. 이런 작용은 사람투여용량 375 mg/day의 10배(mg/kg)나 2.5배(mg/m²)용량에서 발생되었다. 랫드의 태자의 생존율에 영향을 미치지 않는 용량은 사람 용량의 mg/kg 기준으로 1.4배, mg/m²기준으로 0.25배이다.

(6) 육체적, 정신적 남용 및 의존성

Invitro시험에서 벤라팍신이 아편, 벤조디아제핀, 펜시클리딘(PCP), N-methyl-D-aspart acid(NMDA) 수용체와 실제적으로 친화력이 없음이 밝혀졌다. 설치류에 있어서 벤라팍신은 CNS 자극 효과를 나타내지 않았다. 약물 구별 시험에서 이 약은 남용 경향을 유의성있게 흥분시키거나 또는 저하시키지 않았다. 자가투여 시험에서, 붉은털 원숭이가 이 약을 정맥주사로 자가투여 하는 것이 나타났다.

[포장단위]

30캡슐

[저장방법 및 사용기간]

• 기밀용기, 25℃ 이하 보관 • 제조일로부터 24개월

* **[주의]**

1. 의약품을 어린이 손에 닿지 않게 보관하십시오.
2. 정해진 용법·용량을 준수하여 사용하십시오.
3. 의약품을 사용하기 전에 사용자께서는 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고, 의약품과 함께 보관하십시오.
4. 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용(잘못 사용)에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣어 보관하십시오.
5. 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

[취급상의 주의사항]

1. 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
2. 의약품 정보는 식품의약품안전처 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)을 참조하세요.

제조원 **알보젠코리아주식회사** 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 36
소비자상담번호: 02-2047-7700
* 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

작성년월일: 2017년 09월 06일
이 첨부문서는 작성일(2017년 09월 06일)이후 변경된 내용은 이지드럭(http://ezdrug.mfds.go.kr)→[정보마당]-[의약품 정보] 란에서 확인할 수 있습니다.