

초음파, 도플러, 발진, 여드름, 탈모증, 개기지 사운 손톱, 전축 파이프, 피부부진, 습진, 피부비후증, 반점구진성 발진, 건선, 임신진

·도플레 : 혈협병성 결혈, 비혈성피부염, 태산피부염, 머리반색, 피부반색, 혈종증, 다모증, 백반증, 농포성 발진, 수포성 발진, 지루, 피부 위축증, 피부선

·매우 드물게 : 다형홍반, 스티븐스-존슨 증후군, 가려움증

특수감각 : 빈번하게 : 조발진, 조발성, 조발성, 조발성

·조도 드물게 : 백내장, 결막염, 각막의 병변, 복시, 건구, 안구출혈, 안구통, 청각과민, 중이염, 이상후각, 눈누비, 미각이상, 미각변화, 시력상승, 이명

·드물게 : 안검염, 각색시증, 결막부종, 난청, 녹내장, 망막출혈, 결막하출혈, 각막염, 미르염, 축동, 유두부종, 동공반시감소, 외이도염, 골막염, 포도막염

·매우 드물게 : 폐쇄성 녹내장

비노성감각 : 빈번하게 : 부장지각출혈, 전립선염, 폐조전해(대부분 배노지연), 질염*, 비장성각 사정/오르기증(남성), 성감이상증, 발기부전

·조도 드물게 : 알부민노, 유열증*, 비강염, 폐노근관, 혈노, 유증분비(여성), 백태하*, 질경과다*, 아노증, 방광통, 가슴통, 다노증, 농노, 요실금, 노피루, 노급박, 질출혈*, 비장성각 오조기증(여성)

·드물게 : 유산*, 두노증, 유열증출, 유열장염, 성유낭성유종, 혈종결종, 지극성부염*, 난노낭종*, 발기지속*, 여성 유방종(남성), 월경과소*, 신장적, 신장증, 신기시증, 유방염, 폐장*, 신수신염, 비노, 난관염*, 오로결석증, 지극출혈*, 자궁내출혈*, 귀유염*, 자궁내출혈*, 고한염, 질 건조증

* 각각 남, 녀를 기준으로

3) 사후 호소된 이상반응 : 시판 후 벤라팍신정 투여와 관련하여 일시적으로 나타난 이상반응은 이 약과 무관하게 발생한 이상반응으로 자체적으로 보고된 기타의 이상반응은 다음과 같다. : 무관함증, 이나팔사신, 재생불형성변화, 긴장증, 전선성 기절, 크라비리나 포스포리나제(CPK) 증가, 심장혈관성 장애증, 심장, EKG이상(심장장애, 심실성상 백색, 심실성 기조수축, 심실성 박동 등), 독성피부괴사증(에피드노스-존슨 증후, 다형홍반, 주피로노증후), 발진다소(노비사) 기절, 출혈(안구와 위장관 출혈), 간질경(GGT증), 불특정 전기기는 시한 이염, 건조상, 건조사, 토사 등의 증상, 지방간, 불수의 운동, LDH증, 신장비이상사사용후(비대피드)를 복용하는 치료 후 회복된 10살의 환자, 비노, 해당증, 골창, 항지체사후로르노 증가, 신부전, 세로토닌 증후, 전기/정적 유사소(벤라팍신정을 중단 또는 강제로 일부 환자에서), 부지절한 혈이노호르노분비 증후(주로 노인에게서), 혈염 및 골관장애

심혈관계 : 빈번하게 : 심계항진

신경계 : 매우 빈번하게 : 두통

전신 : 조도 드물게 : 혈관부종

신경계 : 드물게 : 정신운동 불일정

비노성감각 : 빈번하게 : 출혈의 증가 또는 불규칙한 출혈 증가를 동반한 월경장애(월경과다, 지극 출혈), 비노 증가

4) 노이환자의 경우 : 일반적으로 소아와 청소년에게서 이 약 이상반응 양상은 성인에게 나타나는 것과 유사했다.성인과 마찬가지로 소아와 청소년에서와, 식욕감퇴, 체중감소, 혈당증, 혈장 클레스테롤 증가가 나타났다. 소아 임상시험에서 자살생각(suicidal ideation)의 이상반응이 관찰되었다. 또한 적게는 말, 특히 주로 증상의 경우, 자살 (self-harm)의 보고도 증가했다. 또한, 소아환자에서 다음과 같은 이상반응이 나타났다 : 복통, 조조, 식욕불량, 반상출혈, 비출혈, 근육통

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

6) 금단증상 : 갑작스런 투여중단 또는 용량감소 또는 치료량과 관련하여 다음과 같은 증상이 보고되었다 : 경조증, 불안, 초조, 신경과민, 혼란, 혈염 및 골관장애, 우울한 기분, 강경의 불안정, 불면증 또는 다른 수면장애, 기면, 악몽, 불규, 출혈, 감각이상, 어지러움증, 경련, 전진, 발작, 속삭수상(asciculation), 환각증, 두통, 불투 유사 증상, 이명, 발한, 구갈, 식욕부진, 설사, 구역, 구토 시판 전 임상시험에서 금단증상의 대부분의 증상은 경한 것이었고 치료없이 회복되었다.

5. 일반적 주의

1) 다른 질병을 수반한 환자에 대한 주의

(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 심근경색 또는 불안정한 심질환의 병력이 있는 환자들에게 대해서는 이 약이 평가되지 않았다. 따라서, 이러한 환자들에게 이 약을 사용할 경우에는 주의하여야 한다. 특히 고혈압이나 심박수의 기가 있어야 할 수 있다. 심박수 증가가 위험이 되는 환자의 경우 주의를 경계하여 한다. 벤라팍신의 시판 전 임상시험 동안 이 약을 진단을 받은 환자들은 많은 임상시험에서 제외되었다. 우울증에 대한 8~12%의 이중맹검, 위약대조시험에서 이 약을 복용한 357명 환자를 우울한 285명의 환자와 병발안정장애에 대한 8주 의 이중맹검, 위약대조시험에서 이 약을 복용한 311명의 환자와 위약을 복용한 153명의 환자를 사회공포증에 대한 12주의 이중맹검, 위약대조 시험에서 이 약을 복용한 185명의 환자와 위약을 복용한 228명의 환자에 대해 선진도 분석을 실시하였다. 우울증 시험에서 이 약을 투여받은 환자들의 QT 간격(QTc)의 평균 변화가 위약을 투여받은 환자들에서 보다 상대적으로 컸다(벤라팍신사범주제 -4.7msec 증가, 위약 -1.9msec 감소), 이 약의 임상적 위효성은 밝혀지지 않았다. 병발안정장애 시험에서 이 약을 복용 환자와 위약 복용 환자 간에 QT간격(QTc)의 평균 변화에 유의적 차이는 없었다. 사회공포증 시험에서 이 약을 투여받은 환자들과 QT간격(QTc)의 평균 변화는 위약을 투여받은 환자에 비해 증가했다(벤라팍신사범주제 -2.8msec 증가, 위약 -2.0msec 감소), 우울증 시험에서 심박율의 평균 변화가 위약복용환자에 비해 이 약 복용 환자에서 위약적으로 높게 나타났다(벤라팍신사범주제 - 4.8bpm 증가, 위약 - 1.8bpm 증가). 병발안 정장애시험에서와 심박율 평균 변화가 이 약 복용 환자들에 위약적으로 큰 변화를 보였(벤라팍신사범주제 - 3.4bpm 증가, 위약 - 1.4bpm 감소). 이러한 변화의 임상적 위효성은 밝혀지지 않았다. 사회공포증시험에서와 심박율 평균 변화가 이 약 복용 환자들에 위약적으로 큰 변화를 보였(벤라팍신사범주제 - 5.6bpm 증가, 위약 - 1.6bpm 감소). 4~6주 의 이중맹검, 위약대조시험에서 벤라팍신정을 복용한 769명의 환자들의 심전도 평가시 전도의 비정상적 발견들은 위약과 차이가 없는 것으로 나타났다. 2) 식욕과 체중감소 : 단기간의 우울증 치료에서 치료에 따른 식욕감퇴가 위약대조군(4%)에서 보다 이 약 치료군(8%)에서 더 자주 나타났다. 체중감퇴(우울증 환자들, 체중 감소 위약적 체중감소는 이 약 치료에 없이 비평가되지 못한 결과임) 수도 있다. 위약대조조 우울증에 대한 임상 시험에서 5% 이상인 체중감소가 이 약 치료 환자에서 각각 7%, 위약 치료 환자에서 각각 2% 발생하였다. 이 약과 관련된 식욕감퇴와 체중감소 지표를 중단한 경우에는 다음과 같다(이 약의 우울증 3상 시험에서 각각 10%, 0.1%). 단기간의 병발안 장애 시험에서 치료에 따른 식욕감퇴가 이 약과 위약 투여 환자들에게서 각각 13%, 23% 발생하였다. 이 시험에서 7% 이상 체중이 감소된 경우는 이 약 치료 환자에서 3%, 위약 치료 환자에서 0% 발생하였다. 식욕감퇴, 체중감소로 인해 치료를 중단한 경우는 둘둘었다(이 약 치료 환자 중 각각 17%, 0.2%). 단기간의 사회공포증 시험에서 치료에 따른 식욕감퇴가 이 약과 위약을 12주까지 투여한 환자에서 각각 20%, 28%로 보고되었다. 이 시험에서 7%이상 체중이 감소한 경우는 이 약 또는 위약을 12주까지 투여한 환자들에게서 나타났다(각각, 이 약을 12주까지 투여한 환자에게 식욕감퇴나 체중감소로 인해 치료를 중단한 환자는 둘둘었다(각각 0.4%, 0.0%).

3) 불면과 신경과민 : 단기간의 우울증과 병발안장애, 사회공포증 시험에서 치료에 따른 불면과 신경과민이 위약군에 비해 이 약 치료 환자들에게서 더 자주 보고되었다. 3상의 우울증 임상시험에서 이 약을 복용한 환자 중 각각 0.9% 가 불면과 신경과민으로 인해 치료를 중단하였다. 3상의 병발안장애 임상시험에서 이 약을 치료한 환자는 불면과 신경과민으로 복용을 중단한 환자들은 각각 5%와 3%였다. 사회공포증 임상시험에서 이 약으로 12주까지 치료받은 환자군에서 불면과 신경과민으로 복용을 중단한 환자들은 각각 3%와 0%였다.

증상	우울증		병발안장애		사회공포증	
	벤라팍신사범주제 위약	위약	벤라팍신사범주제 위약	위약	벤라팍신사범주제 위약	위약
	(n=377)	(n=285)	(n=276)	(n=201)	(n=277)	(n=274)
불면	11%	11%	22%	11%	23%	7%
신경과민	10%	6%	12%	5%	11%	3%

4) 지니트르페졸(SIADH) : 주로 노인 환자나 이노제 복용 환자, 체액 감소 환자, 또는 말수축 환자에 있어서 부적절한 혈이노호르노 분비의 일시적인 증상에 또는 수혈증(SIADH) 및/또는 지니트르페졸이 SSRIs를 포함한 항우울제에 이 드물게 보고되었다. 시판 후 증형으로서 이 약 치료를 받는 노인 환자에서 SIADH가 매우 드물게 보고되었다. 비록 이 이상반응이 이 약 치료사 발생증상에서 이 약 치료와의 관련성은 밝혀지지 않았다, 주로 노인 환자에서 이 약 치료와 관련없이 지니트르페졸이 드물게 보고되었지만 이 이상반응은 약물을 중단하지않아도 축소되었다. 노인 환자, 이노제 복용 환자 또는 체액이 감소된 환자에 있어서 지니트르페졸/SIADH의 발생 위험성이 높을 수 있으므로 이 약을 사용할 경우에는 주의하여야 한다.

5) 인신력과 운동수행 장애 : 건강한 피험자들의 행동 수형에 대한 벤라팍신의 영향을 시험하기 위하여 임상 시험을 한 결과, 정신 운동력, 인신력 또는 복합 행동 수형에 대해 임상적으로 의미 가 있는 정도의 장애는 없는 것으로 밝혀졌다. 그러나 모든 정신 실험 약물은 복합, 사회 또는 운동력에 장애를 줄 수 있기 때문에 어떤 활동 수형하는 능력에 약화함을 미치지 않는다는 것을 확인할 수 있을 때까지 환자들은 자동차를 포함한 위험한 기계를 조작할 때는 주의하여야 한다.

6) 동공증대 : 이 약과 관련하여 동물이 일어날 수 있다. 따라서 내인암 증가 환자 또는 금성 협각녹내장의 위험이 있는 환자의 경우에는 주의가 필요할 것 같다. 경전정당.

7) 비정상적인 출혈 : 세로토닌 재흡수 억제제는 혈소판 응집 이상을 초래할 수 있다. 이 약은 피부 및 위장관 출혈을 포함한 혈액 응고성의 위험성을 증가시킨다. 그러나 세로토닌 재흡수 억제제와 마찬가지로, 항응고제 및 혈소판 응집 억제제를 투여받은 환자를 포함하여 이러한 부패한 출혈 경향이 있는 환자에서 이 약을 사용할 경우에는 주의하여야 한다.

8) 편두박을 포함한 체중감소와 병용 투여에서의 이 약의 안전성 및 위효성은 확인되지 않았다. 이 약과, 체중감소제와의 병용투여는 권장되지 않는다. 이 약의 체중감소 목적으로 단독투여 또는 다른 약과 병용투여되지 않는다. 9) 혈장 클레스테롤 수준 상승 : 위약대조 시험에서, 최소 3개월 동안의 임상적으로 연관성있는 혈중 클레스테롤의 증가; 벤라팍신 투여군에서는 5.3%, 위약 투여군에서는 0.0%로 나타났다. 장기치료를 혈중 클레스테롤 수치외의 측정을 고려하여 한다.

10) 이 약을 투여한 환자에서 약물 투여와 관련한 혈압상승이 보고되었다. 시판 후, 즉각적인 치료에 필요한 혈압상승의 경우가 보고되었다. 이 약을 투여한 환자에 대한 혈압측정이 권장된다. 이미 존재하는 고혈압은 이 약을 투여하기 전에 조절되어야 한다. 혈압상승으로 인해 위약들대 말 수 있는 내재적 상태의 환자의 경우에도 주의하여야 한다. 11) 이 약의 투여, 용량감소 또는 투여중지를 포함하여 항우울제를 투여받은 환자와 일반문서에서 공격성이 나타났다. 다른 항우울제와 마찬가지로, 공격성을 포함한 적대 있는 환자에서 이 약을 투여할 때에는 신중을 기하도록 한다. 12) 주요우울증 환자 환자시험인, 소아는 항우울제들을 복용해야이라도, 의사의 뚜렷한 조언이 있을 때까지 우울증상의 약의, 자살 충동과 자살생각(자살 성향, 비정상적인 증상 변화와 발현을 경험할 수 있다).

13) 자살은 우울증 및 어떤 다른 정신과적 질환의 일반적 위약임으로, 이러한 질환들은 그 자체가 자살의 가장 강력한 예측인자이다. 그러나, 항우울제가 치료 초기 단계 동안 어떠한 환자에게 있어서든 우울증상의 약을 및 자살성 시험의 통합 분석은 이러한 약물들이 주로 우울증으로 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24 세)에서 자살 생각 및 행동(자살 성향)의 위험성을 증가시키지는 것을 나타내었다. 단기간의 연구에서는 25세 이상의 어린이에서 자살로 비하였을 때 항우울제 투여 시 자살 성향 위험 증가를 나타내지 않았다. 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다.

14) 주요우울증, 경각장애 또는 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 청소년을 대상으로 한 위약 대조 임상시험의 통합 분석은 4,400명 이상 환자에서의 9개 항우울제에 대한 총 242건의 단기간 임상시험을 포함하였다. 주요우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 성인들 대상으로 한 위약 대조 임상시험 통합분석은 77,000명 이상 환자에서의 11개 항우울제에 대한 총 235건의 단기간시험인 : 27형질의 자살 기간 임상시험을 포함하였다. 약물군에 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었다. 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 연구에서와 자살성향과 유사 경향이 있었다. 다른 적응증군에 자살성향의 절대적 위험도에 있어 차이가 있었으며, 다른 항우울제에서 가장 발생수가 높았다. 그러나, 위험도차 차이(항우울제 vs 위약)는 연령층 내에서, 그리고 적응증 간에 상대적으로 일정하였다. 이러한 위험도의 차이(치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이를 아래 표에 나타내었다.

연령대	치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이
	항우울제 관련 경우
<18	140대 약물
18-24	50대 약물
25-64	항우울제 관련 감소
≥65	60대 약물

15) 어떠한 소아 임상시험에서도 자살은 발생하지 않았다. 성인에서의 임상시험에서는 자살이 발생하였으나, 그 수는 자살에 대한 약물의 영향에 대해 어떤 결론을 내릴 만큼 충분하지 않았다. 자살성향 위험이 약물과 자기전조, 극단적(여덟 이상) 사용에까지 확장될 수 있는 지에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나, 우울증을 가진 성인들 대상으로 한 위약 대조의 지속적인 임상시험결과로부터 항우울제의 사용이 우울증의 재발을 연장시킬 수 있다는 충분한 근거가 있다. 16) 성인이나 수개월 이상의 장기 투여 환자에게 자살성향의 증가가 있는지 알 수 없으나, 항우울제를 사용 중인 환자는 투여 초기 수개월동안 또는 응급 병변(중환 혹은 경련)을 할 때 자살 성향, 자해, 자결심 등의 발현을 주의깊게 모니터링하여야 한다.

17) 항우울제 사용 환자에게서 불안, 초조, 공황장애, 불면, 기분, 지각감, 공격적, 충동성, 정적불능증, 경조증, 조증이나 그와 유사 수 있는, 이러한 증상과 연관성은 확실하지 않으나, 자살 성향 모니터링의 정규증상일 수 있으므로 주의한다. 그리고 가족 및 보호자에게 이러한 증상이나 자살성향에 대해 불만(과잉)을 증상 발현 시 즉시 의사에게 알리도록 교육한다.

18) 우울증상의 계속적인 악화, 자살성향의 발전 또는 자살성향의 전구증상일 가능성이 있는 증상(중증이나 갑작스런 증상, 원래의 환자에서 나타난 것이)이 증상이 나타나면 이 약의 투여중단을 고려하여야 한다. 19) 양극성 장애에 대한 환자시험 : 주요 우울증 증상에 대한 위약대조 임상시험 초기 발현증상일 수 있다. 대조 임상시험에서 증명되지 않았으나 양극성 장애를 가진 환자에게 우울증 삽화기간에 항우울제를 사용 시 조증 또는 조울증 삽화를 촉진할 가능성이 있다. 어떤 변화를 포함한 이러한 증상은 조증으로 알려져 있지 않으나, 항우울제 투여 전 자살, 양극성 장애 또는 우울증상의 가려움을 나타내는 저명한 병리적 발각에 대해 확인하여 양극성 장애의 가능성에 있어 신중하여야 한다. 이 약은 양극성 우울증 치료에 대해 승인되지 않았음을 인정하여야 한다.

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

6. 상호작용

모든 약물과 마찬가지로 다양한 기전으로 인한 상호작용의 가능성이 있다. 1) 혈당단백 결합력이 높은 약물들 : 벤라팍신은 혈당 단백질에는 형성 결합력이 높지 않다(27%). 따라서 혈당 단백질 결합력이 높은 약을 복용하는 환자들이 있어서 이 약의 복용은 다른 약의 우력 농도를 증가시키지 않는다. 2) 리튬 : 벤라팍신 150mg/일을 지속적으로 복용한 12명의 건강한 남성 피험자들에게 있어서 리튬 1회 600mg 경구 투여는 벤라팍신의 약동력에 영향을 미치지 않았다. O-데스메틸벤라팍신에도 영향을 미치지 않았다. 벤라팍신은 리튬의 약동력에 영향을 미치지 않았다(중증증상적 활성약물 결합). 3) 디아제팠 : 벤라팍신 150mg/일을 지속적으로 복용한 18명의 건강한 남성 피험자들에게 있어서 디아제팠 10mg 1회 투여는 벤라팍신 또는 O-데스메틸벤라팍신의 약동력에 영향을 미치지 않았다. 디아제팠은 디아제팠 및 이의 혈장 대사산물인, 데스메틸디아제팠의 약동력에도 영향을 미치지 않았다. 이 약의 투여는 디아제팠에 의한 정신 운동력 및 정신 속도 효과에 영향을 미치지 않았다.

4) 시메티딘 : 18명의 건강한 피험자들에게 시메티딘이 이 약의 병용 투여시 벤라팍신 초기 투과 대사 제거가 나타났다. 벤라팍신의 경우 투여 청소율은 약 43% 감소되었고, Cmax와 AUC는 약 60% 증가되었다. 그러나 시메티딘의 병용은 벤라팍신보다 순환기에 더 많이 존재하는 O-데스메틸벤라팍신의 약동력에 뚜렷한 영향을 미치지않았다. 결론적으로 벤라팍신과 O-데스메틸벤라팍신의 약동력에 뚜렷한 영향을 미치지않았다.

않았다. 결론적으로 벤라팍신과 O-데스메틸벤라팍신의 전체적인 약동학적 활성에 약간의 상승이 예상되나 대부분의 정상 성인에 있어서 용량 증가는 필요하지 않다. 그러나, 혈압 환자와 노인 환자 또는 간장애 환자에 경우에 있어서 이 약과 시메티딘 병용 사용과 관련된 상호작용은 알려지지 않았으므로, 이러한 환자들에게 투여할 경우에는 주의를 요한다.

5) 알코올 : 벤라팍신 150mg/일을 복용한 15명의 건강한 남성 피험자들에게 있어서 에탄올(0.5g/kg) 1회 투여는 벤라팍신 또는 O-데스메틸벤라팍신의 약동력에 영향을 미치지 않았다. 동일한 피험자들에게 있어서 벤라팍신 투여는 에탄올을 인한 정신 운동 및 정신 측정 효과를 과장시키지 않았다. 그러나 이 영향을 투여하는 동안 알코올 섭취를 피하도록 환자에게 알려야 한다.

6) 할로페리돌 : 벤라팍신 150mg/일을 지속적으로 복용한 24명의 건강한 피험자에게 1회 2mg를 투여한 할로페리돌의 총 중 농도 증가율(CVf)이 42% 감소되었고 그에 따라 할로페리돌 AUC가 70% 증가되었다. 또는 벤라팍신과 병용투여할 할로페리돌 Cmax는 88% 증가하였으나 할로페리돌 반감기(1/12)는 변하지 않았다. 이 현상을 설명하여 주는 기전은 밝혀지지 않았다.

7) Cytocrome P450 동위효소를 저해하는 약물들

(1) CYP2D6 저해제 : 시메티딘 또는 생체내 시험으로 많은 항우울제들의 대사에서 볼 수 있는 유전적 대채를 확인하고 있는 동위효소인 CYP2D8에 의해 벤라팍신은 O-데스메틸벤라팍신으로 대사가 된다. 따라서 CYP2D6을 매개로 한 대사를 저해하는 약물과 벤라팍신 사이에는 약물 상호작용의 가능성이 존재한다. 벤라팍신은 O-데스메틸벤라팍신으로의 대사를 감소시키는 약물 상호작용에 의해 벤라팍신의 혈장 농도는 증가되고 혈장 대사산물은 낮아진다. 그러나, 위와 같은 CYP2D6 저해제가 이러한 작용을 할 것으로 예상되나, 이 효과는 유전적으로 CYP2D6 대사이행에 미치는 환자들에게 나타나지는 것과 유사할 것이다. 벤라팍신과 O-데스메틸벤라팍신의 모두 약리학적 효과는 생체내에서 벤라팍신과 CYP2D6 저해제 병용투여시 용량증가는 필요하다.

(2) 벤라팍신과 주요 대사 효소인 CYP2D8과 CYP3A4 모두를 강력하게 저해하는 약물과 이 약의 병용 투여에 대해서는 연구되지 않았다. 그러나 이러한 병용투여는 혈중 벤라팍신 농도를 증가시키는 것으로 예상된다. 이 약과 벤라팍신과 이 두가지 효소들을 동시에 강력하게 억제하는 약물들과 병용투여시에는 주의하여야 한다.

(8) Cytocrome P450 동위효소들에 의해 대사되는 약물들

(1) CYP2D6 : 이 시험과 시험시 벤라팍신은 CYP2D6의 비교적 약한 저해제라는 것이 밝혀졌다. 이러한 사실은 벤라팍신과 병용투여시 CYP2D6을 매개로 한 메트스트레모도르핀의 dextrophan으로의 대사에 대한 효과를 비교 하는 약물상호작용연구에서 확인되었다.

(2) 이미프라민 : 벤라팍신은 이미프라민과 2-OH-이미프라민의 약동력에 영향을 주지 않았으나, 벤라팍신이 있을 경우 desipramine의 AUC, Cmax, Cmin이 약 35% 증가하였다. 2-OH-desipramine의 AUC는 벤라팍신 37.5mg을 12시간 마다 투여할 경우 최소 2.5배, 벤라팍신 75mg을 12시간 마다 투여할 경우 4.5배 증가하였다. 이미프라민은 벤라팍신과 O-데스메틸벤라팍신의 약동력에 영향을 주지 않았다. 2-OH-desipramine의 상성에 대한 임상적 위효성은 밝혀지지 않았다.

(3) 리스페리돌 : 벤라팍신 150mg/일을 지속적으로 투여시 CYP2D8을 매개로 한 레스페리돌평균 1mg 1회 투여와 그 결과 생성체인 9-하이드록시레스페리돌으로의 대사가 약간 저해되었고, 그 결과 레스페리돌의 AUC가 약 32% 증가되었다. 그러나, 벤라팍신과 병용투여가 총 활성 부류(레스페리돌과 9-하이드록시레스페리돌)의 약동력에 유의한 영향을 주지 않았다.

(4) CYP3A4 : 시메티딘 시험시 벤라팍신은 CYP3A4를 저해하지 않았다. 이러한 사실은 생체내 시험시 벤라팍신 이 알로프리몰, 디아제팠, 카바페라틴 및 테르페나닌을 포함한 몇몇 CYP3A4 기질의 대사를 저해하지 않았던 임상적 위효 상호작용 연구에 의해 확인되었다.

(5) CYP1A2 : 시메티딘 시험시 벤라팍신은 CYP1A2를 저해하지 않는다. 이러한 사실은 생체내 시험시 벤라팍신 이 CYP1A2 기질인 카페인 대사를 저해하지 않았던 임상적 위효 상호작용 연구에 의해 확인되었다.

(6) CYP2C9 : 시험관내 시험시 벤라팍신은 CYP2C9를 저해하지 않는다. 이러한 사실의 임상적 의미는 밝혀지지 않았다.

(7) CYP2C19 : 벤라팍신은 CYP2C19에 의해 부분적으로 대사되는 디아제팠의 대사를 저해하지 않는(디아제팠용량 참조).

(8) MAO저해제(“조금” 및 “다른 환자에게 투여하지 말 것” 항 참조)

(9) 중추신경계 활성약물 : 위의 기술된 리튬과 디아제팠의 병용을 제외하고, 벤라팍신과 다른 중추신경계 활성약물들의 병용의 위험성은 평가되지 않았다. 따라서 벤라팍신과 중추신경계 활성약물(세로토닌 신경전달 체제에 영향을 미치는 약들)의 병용이 필요할 경우에는 주의하여야 한다.다른 세로토닌성 제제들과 마찬가지로, 생명을 위협할 수 있는 중독인 세로토닌 증후군이 이 약의 투여로 인해, 특히 세로토닌성 신경전달 체제에 영향을 미칠 수 있는데, 다른 제제, 세로토닌의 대사를 손상시키는 약물(MAO 저해제 포함), 또는 트립토판 보충제 같은 세로토닌 전구체와 병용투여할 경우에 나타날 수 있다. 이 약과 SSRIs, SNRI 또는 5-하이드록시트립타민(세로토닌) 수용체 작용약의 병용투여가 임상적으로 보통은 경증, 특히 치료제가 및 용량 증가하는 동안 환자를 주의깊게 관찰해야 한다. 이 약과 트립토판 보충제와 같은 세로토닌 전구체의 병용투여는 환자에게 위험할 수 있다.

11) 전기생리치료 : 이 약과 전기 치료 병행시의 위효성을 입증하는 임상적 자료는 없다.

12) 시판후 주의 : 벤라팍신을 병용할때라도 부작용을 포함한 이상반응을 임상적으로 유발시킬 수 있는 클로잔딘이 증가가 보고되었다. 외과민 치료환자에게 벤라팍신 투여시 프로트롬빈시간, 부분트롬보플라스틴시간 또는 INR의 증가가 보고되었다.

13) 메토프로롤 : 이 약5일 동안 8시간마다 50mg투여)과 메토프로롤(5일 동안 24시간마다 100mg투여)을 건강한 피험자에게 동시에 투여하는 임상학적 상호작용 연구 결과, 메토프로롤의 혈장대사산물 o-하이드로메토프로롤의 혈장농도의 변화없이, 메토프로롤의 혈장농도가 30~40% 증가되었다. 강한 지질작용에 대해서는 대량으로 한 번 연구에서, 이 약이 메토프로롤의 혈장혈액 농도를 감소시키는 것으로 나타났다. 이 결과의 임상적 연관성은 밝혀지지 않았다. 메토프로롤은 이 약 또는 이 약의 혈장대사산물 o-하이드로메탈벤라팍신의 약동학 양상을 변화시키지 않았다. 이 약과 메토프로롤의 병용투여시 주의해야 한다.

14) 케토코나졸 : CYP2D6 효소활성도가 높은 C2E마과 낮은 C2PM을 대상으로 한 케토코나졸에 대한 일독용 시험에서, 케토코나졸을 투여함에 따라 이 약의 이 약과 ODV의 혈장 농도가 모두 더 높아졌다. CYP3A4 저해제와 이 약의 병용투여에 이 약 및 ODV의 농도를 증가시킬 수 있다. 그러므로 환자의 치료/ CYP3A4 저해제와 이 약을 동시에 투여하는 경우에는 주의하여야 한다.

7. 일반적 주의사항

1) 벤라팍신은 mg/kg 기준으로, 사람의 1회 최대 권장량의 1배(1회, 12배(초과)를 복용시키거나, mg/m2 기준으로, 사람의 1회 권장량의 2.5배(초과)와 4배(초과)를 복용시킨 쥐와 토끼의 타자에서 기형을 일으키지 않았다. 그러나, 쥐를 경구 임신기간 초에 약물 용량을 사용하여 유사하게 복용하였을 때 태아의 체중감소, 사산 태아의 증가, 치유를 수월 5일 동안 태아 사망률의 증가가 나타났다. 사인은 밝혀지지 않았다. 어떤 지질작용에 대해서는 대량으로 한 번 연구에서, 이 약이 메토프로롤의 혈장혈액 농도를 감소시키는 것으로 나타났다. 이 결과의 임상적 연관성은 밝혀지지 않았다. 메토프로롤은 이 약 또는 이 약의 혈장대사산물 o-하이드로메탈벤라팍신의 약동학 양상을 변화시키지 않았다. 이 약과 메토프로롤의 병용투여시 주의해야 한다.

14) 케토코나졸 : CYP2D6 효소활성도가 높은 C2E마과 낮은 C2PM을 대상으로 한 케토코나졸에 대한 일독용 시험에서, 케토코나졸을 투여함에 따라 이 약의 이 약과 ODV의 혈장 농도가 모두 더 높아졌다. CYP3A4 저해제와 이 약의 병용투여에 이 약 및 ODV의 농도를 증가시킬 수 있다. 그러므로 환자의 치료/ CYP3A4 저해제와 이 약을 동시에 투여하는 경우에는 주의하여야 한다.

8. 사용법

1) 벤라팍신은 mg/kg 기준으로, 사람의 1회 최대 권장량의 1배(1회, 12배(초과)를 복용시키거나, mg/m2 기준으로, 사람의 1회 권장량의 2.5배(초과)와 4배(초과)를 복용시킨 쥐와 토끼의 타자에서 기형을 일으키지 않았다. 그러나, 쥐를 경구 임신기간 초에 약물 용량을 사용하여 유사하게 복용하였을 때 태아의 체중감소, 사산 태아의 증가, 치유를 수월 5일 동안 태아 사망률의 증가가 나타났다. 사인은 밝혀지지 않았다. 어떤 지질작용에 대해서는 대량으로 한 번 연구에서, 이 약이 메토프로롤의 혈장혈액 농도를 감소시키는 것으로 나타났다. 이 결과의 임상적 연관성은 밝혀지지 않았다. 메토프로롤은 이 약 또는 이 약의 혈장대사산물 o-하이드로메탈벤라팍신의 약동학 양상을 변화시키지 않았다. 이 약과 메토프로롤의 병용투여시 주의해야 한다.

14) 케토코나졸 : CYP2D6 효소활성도가 높은 C2E마과 낮은 C2PM을 대상으로 한 케토코나졸에 대한 일독용 시험에서, 케토코나졸을 투여함에 따라 이 약의 이 약과 ODV의 혈장 농도가 모두 더 높아졌다. CYP3A4 저해제와 이 약의 병용투여에 이 약 및 ODV의 농도를 증가시킬 수 있다. 그러므로 환자의 치료/ CYP3A4 저해제와 이 약을 동시에 투여하는 경우에는 주의하여야 한다.

9. 부작용

1) 벤라팍신은 mg/kg 기준으로, 사람의 1회 최대 권장량의 1배(1회, 12배(초과)를 복용시키거나, mg/m2 기준으로, 사람의 1회 권장량의 2.5배(초과)와 4배(초과)를 복용시킨 쥐와 토끼의 타자에서 기형을 일으키지 않았다. 그러나, 쥐를 경구 임신기간 초에 약물 용량을 사용하여 유사하게 복용하였을 때 태아의 체중감소, 사산 태아의 증가, 치유를 수월 5일 동안 태아 사망률의 증가가 나타났다. 사인은 밝혀지지 않았다. 어떤 지질작용에 대해서는 대량으로 한 번 연구에서, 이 약이 메토프로롤의 혈장혈액 농도를 감소시키는 것으로 나타났다. 이 결과의 임상적 연관성은 밝혀지지 않았다. 메토프로롤은 이 약 또는 이 약의 혈장대사산물 o-하이드로메탈벤라팍신의 약동학 양상을 변화시키지 않았다. 이 약과 메토프로롤의 병용투여시 주의해야 한다.

14) 케토코나졸 : CYP2D6 효소활성도가 높은 C2E마과 낮은 C2PM을 대상으로 한 케토코나졸에 대한 일독용 시험에서, 케토코나졸을 투여함에 따라 이 약의 이 약과 ODV의 혈장 농도가 모두 더 높아졌다. CYP3A4 저해제와 이 약의 병용투여에 이 약 및 ODV의 농도를 증가시킬 수 있다. 그러므로 환자의 치료/ CYP3A4 저해제와 이 약을 동시에 투여하는 경우에는 주의하여야 한다.

10. 임상시험에서의 치료

1) 벤라팍신과 O-데스메틸벤라팍신의 모두의 비율이 보고되었다. 이 약이 유아에게 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 이하의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 위효성은 확인되지 않았다. 소아 임상 시험에서 자살생각(suicidal ideation)이 이상반응이 관찰되었다. 또한 적작상 및 특히 주로 우울 장애의 경우, 자해 (self-harm)의 보고도 증가했다. 2) 성인과 마찬가지로 소아와 청소년에서와, 체중감소, 체중감소, 혈당증, 혈장 클레스테롤 증가가 나타났다. 소아와 청소년에서 이 약을 사용하는 경우, 체중과 혈당이 대한 정기적인 측정이 권장된다. 지속적인 혈당증가의 경향이 있는 소아 및 청소년에 대해서는 이 약의 체중증단을 고려하여 한다. 소아 및 청소년에 대한 정기치로서, 혈장 클레스테롤 수치의 측정을 고려하도록 한다.

3) 6세 미만의 소아에 대한 안전성은 확립된 바 없다. 4) 8주동안 위약 대조 병발안 장애 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자(6~17세)들은 평균 0.3cm(n=22) 성장하였고, 위약으로 치료받은 환자들은 평균 1.0cm(n=32) 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. 고지사항에 대한 주의

시판전에 실시된 위약대조, 병발안장애, 사회공포증에 대한 위약 대조 시험에서 이 약을 복용한 환자 중 각각 4.4%(14/357)와 3%(4/147), 23%(27/77)가 65세 이상의 고령자였다. 벤라팍신에 대한 비특정 주요 우울증 시험에 참여한 환자 2,897명 중 12%(367명)가 65세 이상이었다. 고령자의 보통 생리적으로 위효성과 안전성에 대한 차이와 나타나지 않았으나, 보고된 다른 임상시험결과로 전체적으로 반응에 대한 차이를 보이지 않았다. 그러나, 이 노 고령자에 있어서 고령증 상을 배제할 수 없다. 다른 항우울제에서와 마찬가지로, 주로 노인 환자에게서 지니트르페졸과 부적절한 혈압 효과로 본래(SIADH)가 보고되었다.고령자에서 벤라팍신과 O-데스메틸벤라팍신의 약동력이 변하지 않았다. 연령만을 기준으로 할 경우에는 용량증가가 필요있지만 노인에게서 좀 더 흔한 환자나 간장애와 같은 다른 질환이 있을 경우에는 용량감소가 고려되어야 한다.

10. 과량투여에서의 치료

1) 사람의 경우 : 우울증에 대한 이 약 임상시험에서 단독 투여 또는 다른 약물과 병용하여, 이 약을 금성 과량 복용한 환자 2건 있었다. 1명의 환자는 이 약 60g과 로라제팠 2.5mg 병용하였다. 이 환자는 입원하여 중상에 대한 치료를 받고 특별한 이상반응없이 회복되었다. 다른 1명의 환자는 이 약을 2.85g복용하였다. 사자의 장기조사를 나타내었으나, 후유증없이 회복되었다.병발안장애에 대한 이 약 시험에서 금성 과량 복용한 사례가 2건 있었다. 1. 1명의 환자는 이 약 0.75g, 리사페틴 200mg과 졸피뎀 50mg를 복용하였다. 이 환자는 의사소통이 가능할 정도로였다. 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 중증도의 어지러움, 구역, 설사, 빈맥, hot-cold 발작을 경험하였다. 이러한 증상은 1주 후 회복되었고,시허공 증후군에 대한 이 약 임상시험에서 금성 과량 복용은 보고되지 않았다.이백사환자에 대한 임상평가에 참여한 과량복용 중 단독 또는 다른 약물이나 알코올과 병용하여 이 약을 금성 과량 복용한 사례가 14건 있었다. 이 보고자의 대 부분에 있어서 이 약 복용 중증은 사용량보다 몇 배 이상은 아난 것으로 평가되었다. 그리고 용량을 복용한 3명 의 환자는 이 약 6.75g, 2.75g, 2.55g를 복용한 것으로 확인되었다. 나중의 두 환자의 벤라팍신의 최고 혈장농도는 각각 6.24n와 2.35mg/kg으로, O-데스메틸벤라팍신의 최고 혈장농도는 각각 3.37과 1.30mg/kg이었다. 벤라팍신 6.75를 복용한 환자에게 대해서는 벤라팍신 혈장치를 얻지 못하였고, 과량 복용한 14명 모두 후유증 없이 회복되었다. 대 부분의 환자들에게서 투여가 보고되지 않았다. 선진도 변형(QT지연 증진, 각막단, QRS 연장, 동반된 및 심실성 빈맥, 서맥, 저혈압, 현훈, 의식장애(졸음)에서 혼수)의 병용, 자해, 사망 등이 보고되었다. 나머지 환자들에게서 가장 많이 보고된 증후는 졸음이었다. 벤라팍신 2.75g을 복용한 환자는 2세의 일반화원 경련, 그리고 QTc의 >500msec(정상 405msec)로의 연장(QTc)을 관찰되었다. 다른 2명의 환자에서 동반증이 보고되었다. 시판 후 경험에서 시 단독 복용한 벤라팍신은 치명적 과량 복용한 판례가 없었다. 시판 후 경험에서, 알코올 및/또는 다른 약물들과 병용, 이 약의 과량투여가 두드러지게 보고되었다. 과량투여시 빈맥, 의식장애(졸음에서 혼수)까지, 중독화, 다발성, 그리고 투과가 지극히 출해가 보고되었다. 보고된 다른 시체는 생리적 변화에(QT지연 증진, 각막