대웅바이오

전문의약품

베라칸® 서방캡슐 37.5mg / 75mg

Velakan Cap.37.5mg/75mg
(염산벤라팍신)

난치성 우울증 치료제

사용전에 사용설명서를 주의깊게 읽어 보십시오. 사용설명서를 반드시 제품과 함께 보관하십시오.

【성 상】

37.5mg : 백색~회백색의 과립이 들어있는 상부 연회색, 하부 분홍색의 캡슐제
75mg : 백색~회백색의 과립이 들어있는 상,하 분홍색의 캡슐제

【원료약품 및 그 분량】 -1캡슐 중-

37.5mg 벤라팍신염산염서방성과립(별규) ···· 125mg(벤라팍신으로서 37.5mg) 첨가제(식약청 인정 타르색소):적색40호, 황색5호
75mg 벤라팍신염산염서방성과립(별규) ····250mg(벤라팍신으로서 75mg) 첨가제(식약청 인정 타르색소):적색40호, 황색5호

【효능 · 효과】

우울증, 우울증의 치료유지 및 재발예방, 사회공포증

【개요 및 특장점】

베라칸서방캡슐은 SNRI(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor)계열의 우울증 치료제로서 신경계의 세로토닌 및 노르에피네프린의 재흡수를 억제하여 우울증의 치료 및 재발예방에 효과적인 치료제입니다. 베라칸엑스알서방캡슐은 우울증 뿐 아니라 사회공포증에도 치료효과가 있는 약물입니다.

【용법 · 용량】

1. 추천되는 초기용량은 1일 1회 75mg 투여이다. 환자에 따라 1일 75mg을 투여하기 전에 약물에 대한 적응을 위해 약물투여 시작후 4-7일 동안 1일 37.5mg 투여할 수 있다. 2주 투여 후 임상적 개선이 좀 더 요구될 경우에는 1일 150mg으로 증량할 수 있다. 필요한 경우, 1일 225mg까지 증량할 수 있다. 용량 증가 시 1일 75mg 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.
2. 이 약은 음식물과 함께 1일 1회 복용하며, 가능하면 아침이나 저녁 일정한 시간에 복용하도록 한다. 이 약은 물과 함께 복용하되 캡슐을 나누거나, 분쇄하거나, 씹거나, 물에 녹여 복용하지 않도록 한다.
3. 현재 벤라팍신 성분의 일반 정제를 복용하고 있는 우울증 환자는 이 약으로 변경하여 복용할 수 있다. 예를 들어 벤라팍신 성분의 일반 정제 37.5mg을 1일 2회 복용하던 환자의 경우, 이 약 75mg을 1일 1회 복용하면 된다. 변경 시 개별적인 용량 조절이 필요할 수 있다.
4. 간장해 환자 : 간경변 환자는 벤라팍신과 O-데스메칠벤라팍신(ODV)의 청소율이 감소하고, 반감기가 지연되므로, 중등도의 간장해 환자의 경우 용량을 50% 감소시켜야 한다. 간경변 환자의 경우 약물의 청소율에 개인차가 많으므로 환자에 따른 용량조절이 필요하다.
5. 신장해 환자 : 신장해 환자(GFR=10-70mL/min)에게서 정상인에 비하여 이 약의 청소율이 감소하고, 벤라팍신 및 ODV의 반감기가 증가한다. 따라서 1일 총 투여량의 25-50% 감소가 필요하다. 혈액투석중인 환자에게 투여 시 총 1일 투여량의 50%를 감소시켜야 하며 혈액투석이 완전히 끝난 후에 투여해야 한다. 신장해 환자의 경우 약물의 청소율에 개인차가 많으므로 환자에 따른 용량조절이 필요하다.
6. 유지/연속/장기투여 : 의사는 각각의 환자에 있어서 이 약의 장기치료의 유효성에 대하여 정기적으로 평가하여야 한다. 우울증 또는 범불안장애 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.
7. 이 약의 치료 중단시 : 이 약을 1주일 이상 투여한 후 중단한 경우에는 금단 증상을 최소화하기 위해 수일에 걸쳐 용량을 감량하도록 한다. 이 약을 6주 이상 투여받은 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 부작용으로는 경조증, 불안, 흥분, 신경과민, 혼란, 불면증 또는 수면장애, 피로, 졸음, 감각이상, 현기증, 현훈, 두통, 발한, 구갈, 식욕부진, 설사, 오심, 구토 등의 증상이 보고되었다. 이러한 금단증상은 경미한 것으로 치료없이 회복되었다. 이 약의 임상시험 결과 1주일 간격으로 1일 75mg 감량하는 것이 가능했다. 감량에 필요한 기간은 투여용량, 치료기간, 그리고 환자에 따라 달라질 수 있다.

【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(자살 성향)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 75-375mg/일 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 75-225mg/일을 투여 받은 환자 중 0.4%(2/476)가 지속적 고혈압을 나타냈다. 벤라팍신정의 경우, 100-300mg/일 투여시 3-7%, 300mg 초과 투여시 13% 정도 혈압이 상승하여 벤라팍신정의 지속적 고혈압 발현은 용량 의존적인 것으로 밝혀졌다. 이 약의 평균 300mg/일을 초과한 고용량에서의 지속적 고혈압 발현 정도는 환자의 수가 적어 충분히 평가할 수 없었다. 이 약 75-225mg/일의 우울증에 대한 시판전 위약대조시험에서, 위약군에서 평균 SDBP가 0.2mmHg 감소한 반면, 이 약 치료군에서는 평균 1.2mmHg 증가하였다. 이 약 75-225mg/일의 범불안장애에 대한 시판 전 위약대조시험에서, 위약군에서 평균 SDBP가 0.9mmHg 감소한 반면, 이 약 치료군에서는 평균 1.1mmHg 증가하였다. 이 약 75-225mg/일을 12주까지 투여한 시판전 사회공포증에 대한 위약대조 시험에서, 위약군에서 평균 SDBP가 1.1mg 감소한 반면 이 약 치료군에서는 평균 1.6mg가 증가하였다. 우울증과 범불안장애에 대한 시판 전 시험에서, 이 약 치료군 중 각각 0.7%(5/705)와 0.4%(2/476)가 혈압상승으로 치료를 중단하였다. 이 환자들의 혈압증가는 대부분 적당한 범위(우울증 : 12-16mmHg SDBP, 범불안장애 : 22mmHg SDBP)였다. 사회공포증에 대한 12주 시판전 시험에서, 이 약 치료군의 0.4%(1/277)가 혈압상승으로 치료를 중단하였다. 이 환자들의 혈압상승률은 중등도였다(13mmHg, 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 용량 감소 또는 투여중지를 고려해야 한다.

3) MAO 억제제와의 상호작용 : MAO억제제 복용을 최근에 중단하고 이 약 복용을 시작하였거나, MAO 억제제의 복용 시작 전에 이 약 치료를 최근에 받았던 환자들에게서 이상반응이, 일부에서는 심각한 이상반응이 보고되었다. 이상반응으로는 진전, 간대성 근경련, 발한, 구역, 구토, 홍조, 현기, 신경이완제 악성 증후군과 유사한 특징을 나타내는 고열, 발작과 사망이 나타났다. 벤라팍신과 유사한 약리학적 성질을 갖는 항우울제와 MAO억제제를 병용 복용한 환자에서도 심각하고, 경우에 따라서는 치명적인 이상반응들이 보고된 바 있다. 선택적 세로토닌 재흡수 차단제의 경우에는 고열, 경직, 간대성 근경련, 활력 징후의 빠른 변동을 일으킬만한 자율신경계의 불안정과 섬망과 혼수상태로 진행될 수 있는 극한 초조 상태를 포함한 정신상태의 변화가 나타났다. 어떤 경우에는 신경이완제 악성 증후군과 유사한 특징을 나타내기도 한다. 삼환계 항우울제와 MAO억제제와의 병용시 심한 때로는 치명적인 고열과 발작이 보고된 바 있다. 이런 이상반응들은 최근 이 약들을 중단하고 MAO억제제의 복용을 시작한 환자들에게서도 보고되었다. 벤라팍신과 MAO억제제의 병용사용에 대해 동물이나 사람에게서 평가된 바 없다. 벤라팍신은 노르에피네프린과 세로토닌 재흡수 차단제이므로, 이 약은 MAO억제제와 병용 투여하지 않거나 또는 MAO억제제의 치료 중단 후 적어도 14일 이내에는 사용하지 않는 것이 바람직하다. 이 약의 반감기를 기초로 할 때 MAO억제제 복용은 이 약 복용 중단 후 적어도 7일 이상이 경과한 후에 시작하여야 한다.

4) 세로토닌 증후군 : 다른 세로토닌성 제제들과 마찬가지로, 생명을 위협할 수 있는 증상인 세로토닌 증후군이 이 약의 투여로 인해, 특히 세로토닌성 신경전달 체계에 영향을 미칠 수 있는 다른 제제들과 병용투여할 경우에 나타날 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 염산 벤라팍신 또는 이 약의 성분에 대하여 과민증의 병력이 있는 환자 2) MAO저해제를 투여 받고 있는 환자
3) 임신부 및 임신 가능성이 있는 환자 4) 수유부 5) 18세 이하의 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 자살시도 : 이 약으로 치료받는 환자는 임상적 악화 및 자살경향에 대해 주의깊게 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 476명, 277명에게서 발작은 보고된 바 없다. 벤라팍신정의 시판전 임상시험에서 여러 용량의 벤라팍신 치료 환자들의 0.26%(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 이 이상반응으로 치료를 중단한 환자는 1% 미만이었다. 발진은 주로 반점상 구진이었고, transaminase 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 기왕력에 대해 조사하고 그러한 환자의 경우 이 약의 오용 또는 남용의 징후(내성발현, 용량증가, 약물 탐닉행동 등)에 대해 주의 깊게 관찰하여야 한다.

5) 신장해/간경변 환자 : 신장해(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) 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 0.5% 발생하였다. 사회공포증에 대한 시판 전 시험에서는 이 약 치료군과 위약군에서 조증과 경조증을 경험한 환자가 없었다. 벤라팍신정의 우울증에 대한 임상시험에서 조증과 경조증이 위약 치료 환자들의 0%에서 발생한 반면, 벤라팍신 치료환자들의 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.

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 476명의 환자 중 약 23%, 위약을 복용한 201명의 환자 중 약 10%가 이상반응으로 인해 치료를 중단하였다. 사회공포증에 대한 위약대조시험에서는 이 약을 복용한 277명의 환자 중 약 17%, 위약을 복용한 274명의 환자 중 약 5%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]

증상	우울증[2] 벤라팍신서방제제 (n=357)	 위약 (n=285)	범불안장애 벤라팍신서방제제 (n=476)	 위약 (n=201)	사회공포증 벤라팍신서방제제 (n=277)	 위약 (n=274)
전신						
두통	–	–	4%	〈1%	2%	〈1%
무력증	–	–	3%	〈1%	1%	〈1%
심혈관계						
혈관확장	–	–	1%	0%	–	–
소화기계						
구역	4%	〈1%	10%	〈1%	4%	0%
식욕감퇴	1%	〈1%	2%	〈1%	–	–
구갈	1%	0%	2%	〈1%	–	–
신경계						
현기	2%	1%	4%	1%	2%	0%
불면증	1%	〈1%	5%	2%	3%	〈1%
신경과민	–	–	3%	〈1%	–	–
졸음	2%	〈1%	4%	〈1%	2%	〈1%
비정상적 사고	–	–	1%	0%	–	–
진전	–	–	1%	0%	–	–
불안	–	–	–	–	1%	〈1%
특수감각						
비정상적 시야	–	–	1%	0%	–	–
피부						
발한	–	–	–	–	1%	0%
비뇨생식기계						
발기불능[3]	–	–	–	–	3%	0%

1 우울증에 대한 세 시험 중 두 시험은 용량조절시험이었고, 한 시험은 고정용량시험이었다. 범불안장애에 대해 실시된 두 시험은 모두 고정용량시험이었다.
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%) ; 진전(1%, 0%) ; 비정상적인 시야, 주로 시야흐림(1%, 0%) ; 비정상적인 사정, 주로 사정지연(1%, 0%)
3 남성환자수를 근거로(벤라팍신서방제제=158, 위약=153).

(2) 이 약 치료환자 중 2% 이상에서 발생한 이상반응

우울증(12주)과 범불안장애(8주), 사회공포증(75-225mg/일, 12주)의 급성치료 중 발생한 치료에 따른 이상반응은 위약치료 환자에 비해 이 약 치료환자에게서 더 많이 나타났으며, 이 약(75-225mg/일) 치료환자에서 발생률이 2% 이상 되는 이상반응은 각각 표 2와 표 3, 표 4과 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 발현률을 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.

① 우울증 : 우울증에 대한 위약대조시험에서 이 약 치료환자 중 적어도 5% 이상에서 발생하고, 위 약 치료 환자에 비해 이 약 치료환자에서 적어도 2배 이상은 발생한 이상반응으로는 비정상적인 사정, 위장관계 장애(구역, 구갈, 식욕감퇴), 중추신경계장애(현기, 졸음, 비정상적인 꿈), 발한 등이 있었다. 미국에서 실시된 두개의 위약대조시험에서 이 약 치료환자 중 5%이상에게서 발생하고, 위약군보다 2배 이상의 환자에게서 발생한 이상반응은 성기능이상(발기부전, 여성에게서 이상성감증, 성욕감퇴), 위장관계 장애(변비, 고창), 중추신경계 장애(불면증, 신경과민, 진전), 특수감각 이상(비정상적 시야), 심혈관계 영향(고혈압, 혈관확장), 하품 등이 있었다.

표 2. 우울증에 대한 단기간의 위약대조임상시험에서 발생한 치료에 따른 부작용 발현률[1,2]

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

1 .이 약 치료환자 중 2%이상에게서 발생하였으나, 위약 치료환자에게서의 발생률과 비슷하거나 그 이하였던 다음과 같은 이상반응은 제외하였다 : 복통, 뜻밖의 상해, 불안, 배통, 기관지염, 설사, 월경곤란, 소화불량, 감기증후, 두통, 감염, 동통, 심계항진, 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 지염이나 이상성감증 9. 여성환자수를 근거로

② 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), 심혈관계 장애(혈관확장), 하품과 발한 등이 있었다.

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

신체부위	증상	벤라팍신서방제제(n=476)	위약(n=201)	신체부위	증상	벤라팍신서방제제(n=476)	위약(n=201)
전신	무력증	16%	9%		신경과민	12%	5%
	감염[3]	10%	9%		성욕감퇴	6%	2%
	복통	6%	5%		비정상적 꿈[5]	4%	2%
	발열	3%	〈1%		진전	4%	〈1%
	경부통	3%	2%		이상감각	3%	〈1%
	오한	3%	〈1%		비정상적 사고[6]	2%	1%
심혈관계	혈관확장[4]	6%	2%		개구장애	2%	0%
	빈맥	3%	2%		연축	2%	〈1%
소화기계	구역	43%	11%	호흡기계	비염	8%	6%
	식욕감퇴	13%	2%		하품	6%	〈1%
	설사	12%	10%		기침증가	3%	2%
	변비	12%	5%	피부	발한	11%	〈1%
	구토	6%	2%	특수감각	비정상적인 시야[7]	8%	0%
	고창	3%	1%	비뇨생식계	비정상적 사정(남)[8,9]	17%	0%
근골격계	근육통	4%	3%		발기부전[9]	6%	1%
신경계	구갈	23%	5%		월경곤란[10]	6%	5%
	불면증	22%	11%		오르가즘장애(여)[10,11]	4%	0%
	현기	20%	11%		빈뇨	3%	2%
	졸음	20%	11%				

1. 이 약 치료환자 중 2%이상에서 발생하였으나, 위약치료환자에서의 발생률과 비슷하거나 그 이하였던 다음과 같은 이상반응은 제외하였다.; 뜻밖의 상해, 초조, 배통, 우울증, 소화불량, 감기증후, 두통, 긴장항진, 동통, 심계항진, 인두염, 부비강염, 이명.
2. 〈1%는 0%보다는 크나, 1%보다는 작은 것을 의미한다. 3. 대부분 상기도 감염증
4. 대부분 홍조 5. 대부분 생생한 꿈, 악몽, 다몽
6. 대부분 집중력 저하 7. 대부분 시야 흐림과 시조절 장애
8. 대부분 사정지연과 이상성감증 9. 남성환자수를 근거로
10. 여성환자수를 근거로 11. 대부분 오르가즘 지연이며, 비정상적 오르가즘과 이상성감증 등이다

③ 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, 구갈, 구역), 중추신경계 장애(불안, 불면증, 성욕감퇴, 신경과민, 졸음, 현기증), 성기능 이상(비정상적 사정, 오르가즘 장애, 발기부전), 하품, 발한, 시각이상 등이 있었다.

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

신체부위	증상	벤라팍신서방제제(n=277)	위약(n=274)	신체부위	증상	벤라팍신서방제제(n=277)	위약(n=274)
전신	두통	34%	33%		현기	16%	8%
	무력증	17%	8%		졸음	16%	8%
	감기증상	6%	5%		신경과민	11%	3%
	우발성 외상	5%	3%		성욕감퇴	9%	〈1%
	복통	4%	5%		불안	5%	3%
심혈관계	고혈압	5%	4%		초조	4%	1%
	혈관확장[3]	3%	1%		진전	4%	〈1%
	심계항진	3%	1%		비정상적 꿈[5]	4%	〈1%
소화기계	구역	29%	9%		이상감각	3%	〈1%
	식욕감퇴[4]	20%	1%		연축	2%	0%
	변비	8%	4%	호흡기계	하품	5%	〈1%
	설사	6%	5%		부비강염	2%	1%
	구토	3%	2%	피부	발한	13%	2%
	트림	2%	0%	특수감각	비정상적인 시야[6]	6%	3%
대사 및 영양	체중감소	4%	0%	비뇨생식계	비정상적 사정[7,8]	16%	1%
신경계	불면증	23%	7%		발기부전[8]	10%	1%
	구갈	17%	4%		오르가즘장애(여)[9,10]	8%	0%

1. 위약치료환자에서의 발생률과 비슷하거나 그 이하였던 다음과 같은 이상반응은 제외하였다.; 배 통, 우울, 월경곤란, 소화불량, 감염, 근육통, 통증, 인두염, 발진, 비염, 상기도감염.
2. 〈1%는 0%보다는 크나, 1%보다는 작은 것을 의미한다. 3. 대부분 안면홍조 4. 대부분 식욕감퇴, 식욕상실
5. 대부분 생생한 꿈, 악몽, 다몽 6. 대부분 시야 흐림 7. 사정지연과 이상성감증을 포함.
8. 남성환자수를 근거로 한 %(벤라팍신서방제제=158, 위약=153) 9. 비정상적 성감증과 이상성감증을 포함.
10. 여성환자수를 근거로 한 %(벤라팍신서방제제=119, 위약=121)

(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 위약대조 시험에서도 위약군에서 맥박은 변화가 없는 반면, 이 약 치료군에서는 4회/분 정도로 증가되었다.

(4) 실험실적 변화 : 12주간의 우울증에 대한 시판전 위약대조 시험과 8주간의 범불안 장애에 대한 위약대조 시험에서 평균 혈청콜레스테롤치가 각각 약 1.5mg/dL와 2.5mg/dL가 증가하였다. 이 변화의 임상적 유의성은 알려지지 않았다. 12주 간의 사회공포증에 대한 시판 전 위약대조 시험에서도, 위약군에서 평균 혈청콜레스테롤치가 2.2mg/dL 감소한 반면 이 약 치료군에서는 11.4mg/dL 정도로 증가하였다.

(5) 심전도 변화 : "일반적 주의"항 2번 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 환자들에 대한 3상 시험에서는 이 약을 여러 용량으로 각각 476명 및 277명에게 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 벤라팍신의 투여기간 동안 인용된 형태중의 한가지 이상반응을 적어도 한번 이상 경험한 4,174명의 환자들에 대한 비율을 나타낸다. 표 2과 3에 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 벤라팍신 투여기간 중에 발생했을지라도, 그것이 항상 벤라팍신에 기인된 것이 아니라는 점이다.이상반응들을 신체부위에 따라 분류하고, 다음의 정의에 따른 빈도 순위에 따라 기록하였다. : 빈번한 이상반응은 적어도 1/100 환자 또는 그 이상에게 발생하는 것을 말한다. ; 조금 드문 이상반응은 1/100 - 1/1,000 환자들에게서 발생하는 것을 말한다. ; 드문 이상반응은 1/1,000 미만의 환자에서 발생하는 것을 말한다. 매우 드문 이상반응은 1/10,000 미만의 환자에서 발생하는 것을 말한다.

전신 · 빈번하게 : 흉골하 흉통, 무력증/피로, 오한, 발열, 목통증
· 조금 드물게 : 안면부종, 우발적 상해, 권태감, 모닐리아증, 목경직, 골반통, 광과민 반응, 자살시도, 금단증상
· 드물게 : 충수염, 암종, 봉와직염, 균혈증 · 매우 드물게 : 아낙필락시스

심혈관계 · 빈번하게 : 편두통, 고혈압, 혈관확장(대부분 안면홍조/홍조), 기립성저혈압, 빈맥
· 조금 드물게 : 협심증, 부정맥, 기외수축, 저혈압, 말초혈관계 장애(주로 수족냉증), 실신, 혈전성 정맥염
· 드물게 : 동맥염, 1단계심방혈관차단, 이단맥, 서맥, 속지차단, 대뇌허혈, 관상동맥질환, 울혈성심부전, 심정지, 승모판 및 혈액순환 장애, 점막피부의 출혈, 심근경색, 창백, 대동맥류, 모세혈관 약화
· 매우 드물게 : QT시간연장, 심실세동, 심실성 빈맥(torsade de pointes를 포함)

소화기계 · 빈번하게 : 트림, 식욕증가, 식욕감소, 변비, 구역, 구토
· 조금 드물게 : 이갈이, 대장염, 연하곤란, 혀부종, 식도염, 위염, 위소장염, 위장궤양, 치은염, 설염, 직장출혈, 치질, 혈변, 구내염, 구강궤양, 설사
· 드물게 : 구순염, 담낭염, 담석증, 토혈증, 〈이동〉 잇몸출혈, 간염, 회장염, 황달, 장폐쇄, 구강모닐아증, 직장염, 타액증가, 연변, 혀변색, 식도경련, 십이지장염, 이하선염
· 매우 드물게 : 췌장염

내분비계 · 드물게 : 갑상선종, 갑상선기능항진증, 갑상선기능저하증, 갑상선소절, 갑상선염

혈액 및 림프계 · 빈번하게 : 반상출혈
· 조금 드물게 : 빈혈, 백혈구증가증, 백혈구감소증, 림프절증, 혈소판혈증, 점막 출혈, 위장출혈,혈소판감소증
· 드물게 : 호염기성증, 청색증, 호산구증다증, 림프구증가증, 출혈시간연장, 다발성 골수종, 자반
· 매우 드물게 : 혈액 이혼화증(무과립구증, 재생불량성 빈혈, 호중구 감소증, 범혈구 감소증을 포함)

대사와 영양 · 빈번하게 : 부종, 혈청 콜레스테롤 증가(특히 지속투여 및 고용량투여의 경우), 체중감소, 체중증가
· 조금 드물게 : alkaline phosphatase증가, 탈수증, 당뇨, 고콜레스테롤혈증, 과혈당증, 과요산혈증, 저혈당증, 저칼륨혈증, 간기능 검사 이상(SGOT증가, SGPT증가), 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 속발증(SIADH), 비정상적 치유, 저콜레스테롤혈증
· 매우 드물게 : 프로락틴 증가

근골격계 · 빈번하게 : 관절통
· 조금 드물게 : 관절염, 관절증, 골통, 뼈기상돌기, 활액낭염, 다리경련, 근무력증, 건초염
· 드물게 : 병적골절, 근병증, 골다공증, 골경화증, 류마티스양 관절염, 건파열, 족저근막염
· 매우 드물게 : 횡문근융해증

신경계 · 빈번하게 : 건망증, 착란, 이인증(離人症), 감정 불안정, 감각감퇴, 비정상적인 꿈(abnormal dreams), 성욕감소, 현기증, 목마름, 근긴장 증가, 불면증, 신경과민증, 감각이상, 진정, 진전, 비정상적 사고, 개구장애
· 조금 드물게 : 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, 서동, 협설증후군, 뇌혈관 발작, 의식소실, 망상, 치매, 근긴장 이상, 안면마비, 비정상적 보행, 길랑-바레 증후군, 운동기능 감소증, 신경염, 안진, 정신병적 우울증, 반사감소, 반사증가, 자살생각, 사경, 경련, 조증, 신경마비악성증후군(NMS : Neuroleptic malignant syndrome), 세로토닌 증후군, 취한 느낌, 과염산증, 충동조절장애, 불완전마비
· 매우 드물게 : 추체외로반응(근긴장이상 및 이상운동증 포함), 지발성 이상운동증(dyskinesia)

호흡기계 · 빈번하게 : 호흡곤란, 하품, 기침 증가
· 조금 드물게 : 천식, 흉부울혈, 비출혈, 과호흡, 후두경련, 후두염, 폐렴, 목소리변성
· 드물게 : 무기폐, 객혈, 호흡저하, 저산소증, 흉막염, 폐색전, 수면성 무호흡, 후두부종
· 매우 드물게 : 폐호산구증가증

피부와 부속기관 · 빈번하게 : 소양증, 발한(night sweats 포함)

- 조금 드물게 : 발진, 여드름, 탈모증, 깨지기 쉬운 손톱, 접촉 피부염, 피부건조, 습진, 피부비후증, 반점구진성 발진, 건선, 담마진
- 드물게 : 적혈병성 결절, 박탈성피부염, 태선피부염, 머리변색, 피부변색, 절종증, 다모증, 백반증, 농포성 발진, 수포성 발진, 지루, 피부 위축증, 피부선
- 매우 드물게 : 다형홍반, 스티븐스-존슨 증후군, 가려움증

특수감각 · 빈번하게 : 조절능 이상, 산동, 미각도착, 시각장애
- 조금 드물게 : 백내장, 결막염, 각막의 병변, 복시, 건구, 안구돌출, 안구통, 청각과민, 중이염, 이상후각, 눈부심, 미각상실, 미각변화, 시야손상, 이명
- 드물게 : 안검염, 착색시증, 결막부종, 난청, 녹내장, 망막출혈, 결막하출혈, 각막염, 미로염, 축동, 유두부종, 동공반사감소, 외이도염, 공막염, 포도막염
- 매우 드물게 : 폐쇄각 녹내장

비뇨생식계 · 빈번하게 : 부정자궁출혈*, 전립선염*, 배뇨장해(대부분 배뇨지연), 질염*, 비정상적 사정/오르가즘(남성), 성감이상증, 발기부전
- 조금 드물게 : 알부민뇨, 무월경*, 방광염, 배뇨곤란, 혈뇨, 유즙분비(여성)*, 백대하*, 월경과다*, 야뇨증, 방광통, 가슴통, 다뇨증, 농뇨, 요실금, 뇨저류, 뇨급박, 질출혈*, 비정상적 오르가즘(여성)
- 드물게 : 유산*, 무뇨증, 유방충혈, 유방확장, 섬유낭성유방, 칼슘결정뇨, 자궁경부염*, 난소낭종*, 발기지속*, 여성유방증(남성)*, 월경과소*, 신결석, 신장통, 신기증이상, 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, 크레아티닌 포스포키나제(CPK) 증가, 심정맥혈전성 정맥염, 섬망, EKG이상(심방세동, 심실상성 빈맥, 심실성 기외수축, 심실성 빈맥 등), 독성표피괴사용해/스티븐슨-존슨 증후, 다형홍반, 추체외로증후(지발성디스키네시아 포함), 출혈(안구와 위장관 출혈), 간질환(GGT증가, 불특정 간기능 시험 이상, 간손상, 간괴사 또는 부전, 지방간 포함), 불수의 운동, LDH증가, 신경마비약성유사증후(메칠펜디데이트를 복용해온 치료 후 회복된 10살의 환자 포함), 췌장염, 공황, 황체자극호르몬 증가, 신부전, 세로토닌 증후, 전기충격 유사쇼크(벤라팍신정을 중단 또는 감량시 일부 환자에게서), 부적절한 항이뇨호르몬분비 증후(주로 노인에게서), 협응 및 균형장애

심혈관계 · 빈번하게 : 심계항진

신경계 · 매우 빈번하게 : 두통

전신 · 조금 드물게 : 혈관부종

신경계 · 드물게 : 정신운동 불안정

비뇨생식계 · 빈번하게 : 출혈의 증가 또는 불규칙한 출혈 증가를 동반한 월경장애 (월경과다, 자궁 출혈), 빈뇨 증가

4) 소아환자의 경우 : 일반적으로 소아와 청소년에서의 이 약 이상반응 양상은 성인에서 나타나는 것과 유사했다. 성인과 마찬가지로 소아와 청소년에서도, 식욕감소, 체중감소, 혈압증가, 혈중 콜레스테롤 증가가 나타났다. 소아 임상시험에서 자살생각(suicidal ideation)의 이상반응이 관찰되었다. 또한 적개심 및, 특히 주요 우울 장애의 경우, 자해(self-harm)의 보고가 증가했다. 또한, 소아환자에서 다음과 같은 이상반응이 나타났다 : 복통, 초조, 소화불량, 반상출혈, 비출혈, 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, 어지러움증, 경련, 진전, 발작, 속상수축(fasciculation), 현기증, 두통, 플루 유사 증상, 이명, 발한, 구갈, 식욕부진, 설사, 구역, 구토. 시판 전 임상시험에서 금단증상의 대부분은 경미한 것이었고 치료없이 회복되었다.

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 심근경색 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 357명 환자와 위약을 복용한 285명의 환자들과 범불안장애에 대한 8주의 이중맹검, 위약대조시험에서 이 약을 복용한 311명의 환자와 위약을 복용한 153명의 환자들, 사회공포증에 대한 12주의 이중맹검, 위약대조 시험에서 이 약을 복용한 195명의 환자와 위약을 복용한 228명의 환자에 대해 심전도 분석을 실시하였다. 우울증 시험에서 이 약을 투여받은 환자들의 QT 간격(QTc)의 평균 변화가 위약을 투여받은 환자들에게서 보다 상대적으로 컸다(벤라팍신서방제제-4.7msec 증가, 위약-1.9msec 감소). 이 변화의 임상적 유의성은 밝혀지지 않았다. 범불안장애 시험에서 이 약 복용 환자와 위약 복용 환자 간에 QT간격(QTc)의 평균 변화에 유의적 차이는 없었다. 사회공포증 시험에서 이 약을 투여받은 환자들의 QT간격(QTc)의 평균 변화는 위약을 투여받은 환자에 비해 증가했다(벤라팍신서방제제-2.8msec 증가, 위약-2.0msec 감소). 우울증 시험에서 심박률의 평균 변화가 위약복용환자에 비해 이 약 복용 환자에게서 유의적으로 높게 나타났다(벤라팍신서방제제 - 4회/분 증가, 위약 - 1회/1분 증가). 범불안 장애시험에서도 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). 4-6주의 이중맹검, 위약대조시험에서 벤라팍신정을 복용한 769명의 환자들의 심전도 평가시 전도의 비정상적 발현률은 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%, 위약 치료 환자에게서 2% 발생하였다. 이 약과 관련된 식욕감퇴와 체중감소로 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 13%, 2% 발생하였다. 이 시험에서 7% 이상 체중이 감소된 경우는 이 약 치료 환자에게서 3%, 위약 치료 환자에게서 0% 발생하였다. 식욕감퇴나 체중감소로 인해 치료를 중단한 경우는 드물었다(이 약 치료 환자 중 각각 1.7%, 0.2%). 단기간의 사회공포증 시험에서, 치료에 따른 식욕감퇴가 이 약과 위약을 12주까지 투여한 환자에게서 각각 20%, 2%로 보고되었다. 이 시험에서 7%이상 체중이 감소된 경우는 이 약 또는 위약을 12주까지 투여한 환자에게서 나타나지 않았다. 이 약을 12주까지 투여한 환자에게 식욕감퇴나 체중감소로 인해 치료를 중단한 경우는 드물었다(각각 0.4%, 0.0%).

3) 불면과 신경과민 : 단기간의 우울증과 범불안장애, 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 범불안장애 임상시험에서 이 약 치료군에서 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		범불안장애		사회공포증	
	벤라팍신서방제제 (n=357)	위약 (n=285)	벤라팍신서방제제 (n=476)	위약 (n=201)	벤라팍신서방제제 (n=277)	위약 (n=274)
불면	17%	11%	22%	11%	23%	7%
신경과민	10%	5%	12%	5%	11%	3%

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

5) 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.

6) 동공확대 : 이 약과 관련하여 산동이 일어날 수 있다. 따라서 내안압 증가 환자 또는 급성 협각녹내장의 위험이 있는 환자의 경우에는 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다.

7) 비정상적인 출혈 : 세로토닌 재흡수 저해제는 혈소판 응집 이상을 초래할 수 있다. 이 약은 피부 및 위장관 출혈을 포함하는 점막 출혈의 위험성을 증가시킬 수 있다. 다른 세로토닌 재흡수 저해제와 마찬가지로, 항응고제 및 혈소판 응집 억제제를 투여받는 환자를 포함하여 이러한 부위에 출혈 경향이 있는 환자에게 이 약을 사용할 경우에는 주의해야 한다.

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

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, 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 성인에서는 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 1에 나타내었다.

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	예 적음
≥65	6예 적음

15) 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, 여러 달 이상) 사용에까지 확장될 수 있는 지에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나, 우울증을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조의 지속적인 임상시험으로부터 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 나타나던 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.

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

3) 디아제팜 : 벤라팍신 150mg/일을 지속적으로 복용한 18명의 건강한 피험자들에게 있어서 디아제팜 10mg 1회 투여는 벤라팍신 또는 O-데스메칠벤라팍신의 약동력에 영향을 미치지 않았다. 벤라팍신은 디아제팜 또 이의 활성 대사물인, 데스메칠디아제팜의 약동력에도 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. 벤라팍신의 경구 투여 청소율은 약 43% 감소되었고, Cmax와 AUC는 약 60% 증가되었다. 그러나 시메티딘의 병용은 벤라팍신보다 순환계에 더 많이 존재하는 O-데스메칠벤라팍신의 약동력에 뚜렷한 영향을 미치지는 않았다. 결론적으로 벤라팍신과 O-데스메칠벤라팍신의 전체적인 약물학적 활성에 약간의 상승이 예상되나 대부분의 정상 성인에 있어서 용량 증감은 필요하지 않다. 그러나, 고혈압 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-데스메칠벤라팍신의 약동력에 영향을 미치지 않았다. 동일한 피험자들에게 있어서 벤라팍신 투여는 에탄올로 인한 정신 운동 및 정신 측정 효과를 과장시키지 않았다. 그러나 이 약을 투여하는 동안 알코올 섭취를 피하도록 환자에게 알려야 한다.

6) 할로페리돌 : 벤라팍신 150mg/일을 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(t1/2)는 변하지 않았다. 이 현상을 설명하여 주는 기전은 밝혀지지 않았다.

7) Cytochrome P450 동위효소를 저해하는 약물들

(1) CYP2D6 저해제 : 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 벤라팍신 사이에는 약물 상호작용의 가능성이 존재한다. 벤라팍신의 O-데스메칠벤라팍신으로의 대사를 감소시키는 약물 상호작용에 의해 벤락팍신의 혈장 농도는 증가되고 활성 대사체의 농도는 낮아진다. 퀴니딘과 같은 CYP2D6 저해제가 이러한 작용을 할 것으로 예상되어지나, 이 효과는 유전적으로 CYP2D6 대사력이 떨어지는 환자들에게 나타나는 것과 유사할 것이다. 벤라팍신과 O-데스메칠벤라팍신은 모두 약리학적으로 활성형이므로 벤라팍신과 CYP2D6 저해제 병용투여시 용량증감은 필요없다.

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

8) Cytochrome P450 동위효소에 의해 대사되는 약물들

(1) CYP2D6 : 시험관내 시험시 벤라팍신이 CYP2D6의 비교적 약한 저해제라는 것이 밝혀졌다. 이러한 사실은 벤라팍신과 플루옥세틴의 CYP2D6를 매개로 한 덱스트로메토르판의 dextrophan으로의 대사에 대한 효과를 비교하는 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-despiramine의 AUC는 벤라팍신 37.5mg을 12시간 마다 투여할 경우 최소 2.5배, 벤라팍신 75mg을 12시간 마다 투여할 경우 4.5배 증가하였다. 이미프라민은 벤라팍신과 O-데스메칠벤라팍신의 약동력에 영향을 주지 않았다. 2-OH-despiramine의 상승에 대한 임상적 유의성은 밝혀진 바 없다.

(3) 리스페리돈: 벤라팍신 150mg/일을 지속적으로 투여시 CYP2D6를 매개로 한 레스페리돈(경구로 1mg 1회 투여)의 그 활성 대사체인 9-하이드록시레스페리돈으로의 대사가 약간 저해되었고, 그 결과 레스페리돈의 AUC가 약 32% 증가하였다. 그러나, 벤라팍신과의 병용투여가 총 활성 부분(레스페리돈과 9-하이드록시레스페리돈)의 약동력에 유의한 영향을 주지 않았다.

(4) CYP3A4 : 시험관내 시험시 벤라팍신은 CYP3A4를 저해하지 않았다. 이러한 사실은 생체내 시험시 벤라팍신이 알프라졸람, 디아제팜, 카바마제핀 및 테르페나딘을 포함한 몇몇 CYP3A4 기질의 대사를 저해하지 않았던 임상적 약물 상호작용 연구에 의해 확인되었다.

(5) CYP1A2 : 시험관내 시험시 벤라팍신은 CYP1A2를 저해하지 않는다. 이러한 사실은 생체내 시험시 벤라팍신이 CYP1A2 기질인 카페인 대사를 저해하지 않았던 임상적 약물 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 디아제팜의 대사를 저해하지 않는다(디아제팜 항 참조).

9) MAO저해제("경고" 및 "다음 환자에는 투여하지 말 것"항 참조)

10) 중추신경계 활성약물 : 위의 기술한 리튬과 디아제팜의 경우를 제외하고 벤라팍신과 다른 중추신경계 활성약물들과의 병용의 위험성은 평가되지 않았다. 따라서 벤라팍신과 중추신경계 활성약물(세로토닌 신경전달 체계에 영향을 미치는 약물)의 병용이 필요할 경우에는 주의하여야 한다. 다른 세로토닌성 제제들과 마찬가지로, 생명을 위협할 수 있는 증상인 세로토닌 증후군이 이 약의 투여로 인해, 특히 세로토닌성 신경전달 체계에 영향을 미칠 수 있는 다른 제제, 세로토닌의 대사를 손상시키는 약물(MAO 저해제 포함), 또는 트립토판 보충제와 같은 세로토닌 전구체와 병용투여할 경우에 나타날 수 있다. 이 약과 SSRI, SNRI 또는 5-하이드록시트립타민(세로토닌) 수용체 작용약의 병용투여가 임상적으로 보증된 경우, 특히 치료개시 및 용량 증가하는 동안 환자를 주의깊게 관찰해야 한다. 이 약과 트립토판 보충제와 같은 세로토닌 전구체의 병용투여는 권장되지 않는다.

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. 와파린 치료환자에게 벤라팍신 투여시 프로트롬빈시간, 부분트롬보플라스틴시간 또는 INR의 증가가 보고되었다.

13) 메토프롤롤 : 이 약(5일 동안 8시간마다 50mg투여)과 메토프롤롤(5일 동안 24시간마다 100mg투여)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-데스메칠벤라팍신의 약동학 양상을 변화시키지 않았다. 이 약과 메토프롤롤의 병용투여시 주의해야 한다.

14) 케토코나졸 : CYP2D6 효소활성도가 높은 군(EM)과 낮은 군(PM)을 대상으로 한 케토코나졸에 대한 약동학 시험에서, 케토코나졸을 투여함에 따라 이 약과 이 약의 주요 대사물(ODV)의 혈장 농도가 모두 더 높아졌다. CYP3A4 저해제와 이 약의 병용투여는 이 약 및 ODV의 농도를 증가시킬 수 있다. 그러므로 환자의 치료가 CYP3A4 저해제와 이 약을 동시에 포함하는 경우에는 주의해야 한다.

7. 임부와 수유부에 대한 투여

1) 벤라팍신은 mg/kg 기준으로 사람의 1일 최대 권장량의 11배(쥐), 12배(토끼)를 복용시키거나, mg/m2 기준으로 사람의 1일 권장량의 2.5배(쥐)와 4배(토끼)를 복용시킨 쥐와 토끼의 태자에서 기형을 일으키지 않았다. 그러나, 쥐의 경우 임신기간 중에 약물 복용을 시작하여 이유시까지 복용하였을 때 태자의 체중감소, 사산 태자의 증가, 처음 수유 5일 동안 태자 사망률의 증가가 나타났다. 사인은 밝혀지지 않았다. 이런 작용은 사람의 1일 최대 권장량의 10배(mg/kg)나 2.5배(mg/m2) 용량에서 발생되었다. 쥐의 태자의 생존률에 영향을 미치지 않는 용량은 사람 용량의 mg/kg 기준으로 1.4배, mg/m2 기준으로 0.25배이다. 임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다. 따라서, 임부의 경우 이익성이 위험성을 상회할 경우에만 이 약을 투여해야 한다. 출산 직전에 또는 출산할 때까지 이 약을 복용한 경우, 신생아에 대한 금단 증상을 고려해야만 한다. 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, 체온불안정, 수유곤란, 구토, 저혈당증, 근긴장저하증, 근긴장과다증, 반사항진, 진전, 사지떨림, 흥분, 계속 울기 등이 있다. 사람에 있어서 산통 및 분만에 대한 이 약의 영향은 알려지지 않았다.

2) 벤라팍신과 O-데스메칠벤라팍신의 모유로의 배출이 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 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

시판전에 실시된 우울증과 범불안장애, 사회공포증에 대한 위약 대조 시험에서 이 약을 복용한 환자 중 각각 4%(14/357)와 3%(14/476), 2%(6/277)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 노인 환자에게서 저나트륨혈증과 부적절한 항이뇨 호르몬 분비(SIDAH)가 보고되었다. 고령자에게서 벤라팍신과 O-데스메칠벤라팍신의 약동력이 변하지 않았다. 연령만을 기준으로 할 경우에는 용량증감이 필요없지만 노인에게서 좀 더 흔한 신장애나 간장애와 같은 다른 질환이 있을 경우에는 용량감소가 고려되어야 한다.

10. 과량투여시

1) 사람의 경우 : 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. 이팩사정에 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 2.35㎍/ml였고, O-데스메칠벤라팍신의 최고 혈중치는 각각 3.37과 1.30㎍/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, 현훈, 의식장애(졸음에서 혼수의 범위), 발작, 사망 등이 보고되었다. 나머지 환자들에게서 가장 많이 보고된 증후는 졸음이었다. 벤라팍신 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 벤라팍신은 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) 과량투여시의 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 듯하다. 벤라팍신에 대한 특별한 해독제는 알려지지 않았다. 과량투여 처치시, 다양한 약물 관련의 가능성을 고려해야 한다.

11. 기타

1) 육체적, 정신적 의존성

In vitro 시험에서 벤라팍신이 아편, 벤조디아제핀, 펜사이클리딘(PCP), N-methyl- D-aspart acid(NMDA) 수용체와 실제적으로 친화력이 없음이 밝혀졌다. 설치류에 있어서 벤라팍신은 CNS 자극 효과를 나타내지 않았다. 약물 구별 시험에서 벤라팍신은 남용 경향을 유의성있게 흥분시키거나 또는 저하시키지 않았다.

대조임상시험에서 이 약의 중단 효과가 전체적으로 평가되지는 않았다.

2) 발암, 변이, 수정능의 장애

(1) 발암 : 벤라팍신을 생쥐에게 18개월 동안 경구 삽관으로 사람의 최대 권장량의 mg/m^2 기준으로 1.7배에 해당하는 용량인 1일 120mg/kg을 투여했다. 또한 벤라팍신을 쥐에게 경구삽관으로 24개월 동안 1일 120mg/kg까지 투여했다. 120mg/kg을 투여받은 쥐에서의 벤라팍신 혈장 농도는 사람의 최대 권장량을 복용한 환자의 1배(수컷 쥐)와 6배(암컷 쥐)였다. O-데스메칠 대사체의 혈장치는 최대 권장량을 복용한 환자보다 쥐에서 낮았다. 벤라팍신 치료는 생쥐나 쥐에서 종양을 증가시키지 않았다.

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

O-데스메칠벤라팍신은 in vitro CHO세포 염색체 이상시험에서 염색체이상을 일으키지 않았으나 쥐골수에서의 in vivo 염색체 이상 시험에서 염색체 이상반응을 유발했다.

(3) 수정능의 이상 : 쥐에 대한 생식과 수정능 시험에서 사람의 1일 최대 권장량의 mg/m2 기준으로 2배에 달하는 양을 경구 여하였을 때, 암·수컷의 수정능에 전혀 영향을 미치지 않았다. 벤라팍신의 주요 대사물(ODV)을 수컷 및 암컷 랫트에 노출시킨 시험에서 수정능 감소가 나타났다. ODV의 노출용량은 벤라팍신으로서 225mg/일인 사람의 용량에 대략 2~3배였다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

【저장방법】 기밀용기, 25℃이하 보관 **【사용기간】** 제조일로부터 36개월 **【포장단위】** 자사포장단위

【제조자】 삼천당제약(주) 경기도 화성시 향남읍 상신리 904-1

【제조의뢰자】 대웅바이오(주) 경기도 안성시 신건지동 54-7

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질, 변패, 오염되었거나 손상된 의약품은 공정거래위원회 고시(소비자 분쟁해결기준)에 의거, 구입한 약국 및 의약품판매업자를 통해 교환 또는 환불받을 수 있습니다.

대웅바이오
경기도 안성시 신건지동 54-7

작성 연월일 : 2010.06.14
최종 개정 연월일 : 2010.07.01

※ 이 첨부문서 최종 개정 연월일 이후 변경된 내용은 대웅 홈페이지(www.daewoong-bio.co.kr) 및 소비자 상담 전화번호(080-777-0311)에서 확인할 수 있습니다.