

イフェクサーSR カプセル 37.5 mg

イフェクサーSR カプセル 75 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

## TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS.....	1
LIST OF TABLES.....	1
LIST OF FIGURES .....	1
1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
1.1. 製品開発の根拠.....	2
1.1.1. 薬理学的分類.....	2
1.1.2. 疾患.....	2
1.1.3. 疫学.....	2
1.1.4. 治療ニーズ.....	3
1.1.5. 治療の現状.....	3
1.2. 臨床開発計画および治験相談の概略.....	4
1.2.1. 開発計画の概要.....	4
1.2.2. 臨床データパッケージ.....	4
2. 本剤の位置づけ.....	6
3. まとめ.....	7
4. 開発の経緯図.....	8
5. 参考文献.....	15

## LIST OF TABLES

Table 1. 臨床データパッケージ.....	5
Table 2. 開発の経緯図（品質・非臨床試験）.....	9
Table 3. 開発の経緯図（臨床試験）.....	12

## LIST OF FIGURES

Figure 1. うつ病治療の各期（急性・継続・維持）における5つの転帰（反応・寛解・再燃・回復・再発） <sup>5</sup> .....	3
Figure 2. 急性期における抗うつ薬の有効性（反応率）および受容性（脱落率）のオッズ比 <sup>17</sup> .....	7

## 1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ベンラファキシン塩酸塩（製品コード：PF-00345408；化学名：1-[(1*R*S)-2-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol monohydrochloride：以下、ベンラファキシン）は、神経伝達物質であるセロトニンおよびノルアドレナリンの両方の再取り込み阻害作用を有する新規抗うつ薬として1981年に米国ワイス社（現、ファイザー社）で発見された。このセロトニンおよびノルアドレナリンの2つの作用機序を介して抗うつ作用を示すデュアルアクションの抗うつ薬開発の背景としては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor：以下、SSRI）のような単一の作用機序を有する抗うつ薬のうつ病の様々な病態に対する有効性の限界が指摘されてきたことがあげられる。

1985年からベンラファキシンの速放錠（IR）の臨床試験を開始し、1993年9月23日にニュージーランドにおいて最初の承認を取得し、欧州では1994年5月5日にフランスで承認された。

その後、治療アドヒアランスの向上を目的として、1日1回投与の徐放性カプセル製剤（以下、ER）が開発され、1997年6月にスイスで承認された後、同年8月および10月に、それぞれ英国および米国で承認され、2015年4月現在90カ国を超える国と地域で承認されている。ベンラファキシン ER（以下、本剤）は外国において大うつ病性障害のほか全般性不安障害、社会不安障害およびパニック障害の適応症も取得しており、最も広く臨床使用されている抗うつ薬の1つである。

日本では、1995年より日本ワイス株式会社（現、ファイザー株式会社）が本剤の臨床試験を開始し、2010年にファイザー株式会社とワイス株式会社が合併した後は、ファイザー株式会社が臨床試験を実施している。

### 1.1. 製品開発の根拠

#### 1.1.1. 薬理学的分類

ベンラファキシンは、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin noradrenaline reuptake inhibitor：以下、SNRI）に分類される抗うつ薬である。本薬は、非臨床試験において、強力かつ選択的にセロトニンおよびノルアドレナリンの両方の再取り込みを阻害し、程度は弱いながらドパミンの再取り込みを阻害することが示されている。また、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害作用はなく、ラット脳膜標品を用いた検討において、ムスカリン、H<sub>1</sub>ヒスタミン、 $\alpha_1$ アドレナリン受容体に対する親和性も示さなかった。

#### 1.1.2. 疾患

うつ病は、抑うつ気分、興味・喜びの喪失、罪業感、精神運動抑制、自殺念慮等の精神症状、睡眠障害、食欲減退、疲労感、性欲減退等の身体症状を伴う、日常生活に重大な支障をきたす精神疾患である。

うつ病の成因は、研究が進められているもののまだ明確になっていないが、脳内の神経伝達物質であるセロトニン、ノルアドレナリン等のモノアミンが欠乏し、シナプス伝達が低下するモノアミン仮説が基盤になっていると考えられている。

#### 1.1.3. 疫学

2002年度の厚生労働省研究班の実態調査では、日本でのうつ病の生涯有病率は6.5～7.5%、12ヵ月間有病率は2.2%と報告されている<sup>1</sup>。また、厚生労働省より提供される「厚生労働統計一覧」

によると、うつ病を含む気分障害の治療を受けている患者数は1999年では441,000人<sup>2</sup>であったが、2011年には958,000人<sup>3</sup>となり、明らかに増加している。

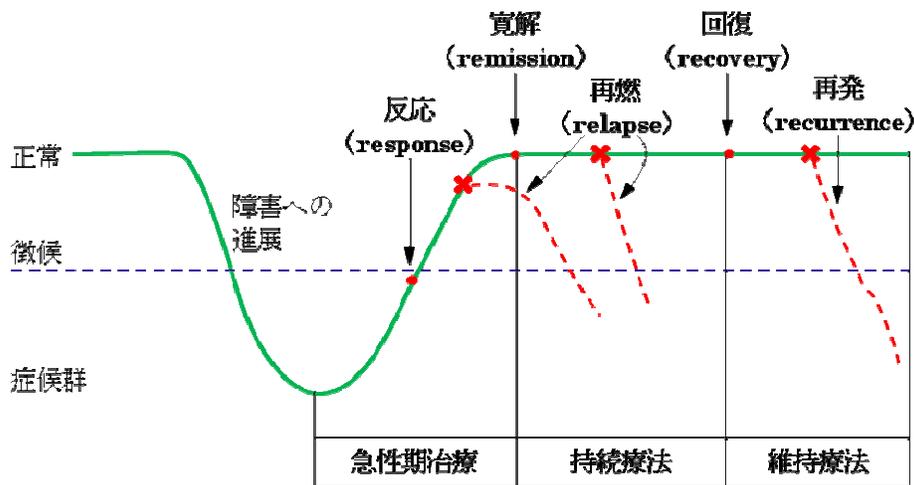
#### 1.1.4. 治療ニーズ

うつ病は、2012年に公表された結果では障害調整生存年数（disability adjusted life years : DALYs）で比較した疾患の相対的順位が1990年は第15位で、2010年には第11位に上昇しており<sup>4</sup>、世界的規模でも余命に重大な影響を及ぼす疾患の一つと認識されている。また、上述のとおり、近年日本でもうつ病の患者数は増加し、多くの患者は2回以上の病相を経験するなど慢性の経過をたどる、日常生活に重大な支障をきたす疾患とされている<sup>5</sup>。さらに、日本の自殺率は他の先進国と比べて高く<sup>6</sup>、十数年連続で3万人を超えている<sup>7</sup>が、その原因の一つがうつ病とされていること<sup>8</sup>からも、うつ病は、今なお治療ニーズが極めて高い疾患といえる。

#### 1.1.5. 治療の現状

うつ病の治療には抗うつ薬による薬物治療、認知行動療法等の精神療法、電気けいれん療法等がある。うつ病の薬物治療は、急性期（うつ病相期）を中心に治療されているが、慢性で再燃・再発しやすい疾患であることから、現在では急性期に効果が認められた薬剤を使用した継続治療、維持治療が実施されている（Figure 1）。継続治療は急性期の治療中あるいは寛解後の症状の増悪（再燃）を予防するため、また、維持治療は回復過程から維持治療中の症状の増悪（再発）を予防するために行われ、国内外ともに、少なくとも再燃を予防するため急性期治療後4～9ヵ月の投与が奨められている<sup>9,10</sup>。

Figure 1. うつ病治療の各期（急性・継続・維持）における5つの転帰（反応・寛解・再燃・回復・再発）<sup>5</sup>



かつて、うつ病における薬物治療は、三環系および四環系抗うつ薬等であったが、三環系抗うつ薬では抗コリン作用による口渇（口内乾燥）、便秘、排尿障害、眼圧上昇、鎮静作用による眠気、 $\alpha_1$ 受容体阻害作用による血圧低下、過量服用による致命的な不整脈、体重増加が認められる。また、三環系抗うつ薬の抗コリン作用を軽減した四環系抗うつ薬においても、鎮静作用による眠気が同程度に認められる<sup>11,12,13,14</sup>。これらの副作用は、患者の日常生活に支障をきたし、服薬コンプライアンスを低下させるため、急性期治療だけでなく、継続治療および維持治療を困難にしていた。

そこで、これらの安全性に関する問題点を改善することを目的として SSRI や SNRI が開発された。SSRI や SNRI は三環系および四環系抗うつ薬と同程度の効果を有し、かつ抗コリン作用、 $\alpha_1$  受容体阻害作用等による副作用が少なく、安全性の高い薬剤であると評価されている。

現在では国内外において SSRI や SNRI は急性期治療のみならず、継続治療および維持治療の観点からも、うつ病治療の第一選択薬となっている<sup>9,10</sup>。

## 1.2. 臨床開発計画および治験相談の概略

### 1.2.1. 開発計画の概要

日本で第1相試験、前期第2相試験、後期第2相試験を実施した後、[REDACTED]について医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA、旧医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構）と治験相談を実施した。この時のPMDAの助言および後期第2相試験成績に基づき、日本人うつ病患者を対象とした第3相試験を3試験（二重盲検比較試験、長期継続投与試験、高齢者試験）実施した。なお、当時国内にてプラセボ対照試験の実施が困難であったことから、後期第2相試験（治験 No.220-JA）と第3相実薬対照試験（治験 No.816-JA）の二重盲検比較試験においては、本剤 18.75 mg/日をプラセボの代わり（偽プラセボ）と位置付けて比較検討を行った。これらの試験結果をもって、20[REDACTED]年[REDACTED]月に医薬品製造販売承認申請を行ったが、申請された国内臨床試験の結果では、日本人患者において本剤の有効性が検証されているとは言えないと判断された。その意見を踏まえて、20[REDACTED]年[REDACTED]月に本剤の製造販売承認申請を取り下げた。その後、2010年のファイザー株式会社とワイス株式会社の合併後に、本剤の開発を再開することとなり、本剤の再申請に必要な[REDACTED]および[REDACTED]について、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に医薬品[REDACTED]相談を実施し、それらについてPMDAと合意した。追加試験として、日本人大うつ病性障害患者を対象とした第3相プラセボ対照試験および長期投与試験を実施した。また、[REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]）、[REDACTED]、[REDACTED]に係る医薬品[REDACTED]相談を実施した後、本製造販売承認申請を行った。

### 1.2.2. 臨床データパッケージ

日本で実施し、終了したすべての臨床試験〔第1相試験（治験 No.155-JA, 156-JA, 153-JA）、前期第2相試験（治験 No.219-JA）、後期第2相試験（治験 No.220-JA）、第3相実薬対照試験（治験 No.816-JA）、第3相プラセボ対照試験（治験 No.B2411263）、高齢者試験（治験 No.817-JA）、および長期継続投与試験（治験 No.818-JA, B2411264）〕を評価対象とする。また、腎障害患者および肝障害患者を対象とした臨床薬理試験については、外国で実施された試験成績（治験 No. 110-US, 111-US, 140-US）を用いた。

生物薬剤学および臨床薬理に関する評価では、上記の臨床薬理試験に加え外国で実施した臨床薬理試験（治験 No. 108-UK, 109-US, 114-US, 116-US, 117-US, 118-US, 119-UK, 127-US, 129-US, 131-US, 132-SW, 133-UK, 135-FR, 136-US, 138-US, 139-US, 143-UK, 144-FR, 145-US, 185-US, 901-US, 95-055-MA, 95-056-MA, 95-057-MA, 95-059-MA, 95-060-MA）を、外国で実施したうつ病を対象とした臨床試験（治験 No.208-US, 209-US, 211-US, 360-CA, 365-EU, 367-EU, 369-US, 370-US）を参考資料とした。

臨床データパッケージの概要を Table 1 に示した。

**Table 1. 臨床データパッケージ**

	国内臨床試験 (治験 No.)	外国臨床試験 (治験 No.)
第 1 相試験	単回投与試験 (155-JA) IR : 12.5, 25, 37.5 mg, P (18 例)	単回投与試験 (185-US)
	単回投与試験 (156-JA) ER : 37.5, 75, 150, 225 mg, P (32 例)	ER : 37.5, 75, 225 mg (18 例)
	反復投与試験 (153-JA) ER : 75, 150 mg/日, P (16 例)	反復投与試験 (136-US) ER : 150 mg/日, IR : 150 mg/日 (24 例)
		反復投与試験・投与時間の影響 (139-US) ER : 75 mg/日 (18 例)
	食事の影響 (156-JA) ER : 75 mg, P (8 例)	高脂肪食の影響 (138-US) ER : 75 mg (12 例)
		高脂肪食の影響 (145-US) ER : 150 mg (16 例)
		高齢者の PK 試験 (108-UK) IR : 50 mg (高齢者 18 例, 非高齢者 20 例)
		腎機能障害患者の試験 (111-US) IR : 50 mg (健康成人 18 例, 腎機能障害患者 12 例, 維持透析患者 6 例)
		肝機能障害患者の試験 (110-US) IR : 25 mg (健康成人 14 例, 肝機能障害患者 18 例)
		肝機能障害患者の試験 (140-US) IR : 75 mg, IV : 10 mg (健康成人 21 例) IR : 37.5 mg, IV : 5 mg (肝機能障害患者 20 例)
		マスバランス試験 (109-US) <sup>14</sup> C 標識ベンラファキシン 50 mg (10 例)
		徐放性試作製剤の BA 試験 (127-US) Formulation 1~3 : 75 mg/日, IR : 75 mg/日 (16 例)
		IR と ER の相対 BA 試験 (143-UK) IR : 50 mg, ER : 150 mg (24 例)
		静脈内投与における PK 試験 (135-FR) IV : 5, 10, 15mg (12 例)
		IR と ER の絶対 BA 試験 (144-FR) IV : 10 mg, IR : 50 mg, ER : 75 mg (16 例)
		CYP2D6 表現型別 PK 試験 (131-US) IR : 75, 150 mg/日 (EM 9 例, PM 6 例)
		CYP2D6 遺伝子型別 PK 試験 (901-US) ER : 75 mg, DVS SR : 100 mg (EM 7 例, PM 7 例)
		薬物相互作用試験 (下記はすべて IR を使用) ・ジアゼパム (114-US) ・リチウム (116-US) ・エタノール (117-US) ・トルブタミド (118-US) ・シメチジン (119-UK) ・イミプラミン (129-US) ・カルバマゼピン (133-UK) ・メトプロロール (132-SW) ・デキストロメトルフエン (95-055-MA) ・カフェイン (95-056-MA) ・アルプラゾラム (95-057-MA) ・ハロペリドール (95-059-MA) ・リスペリドン (95-060-MA)

Table 1. 臨床データパッケージ (続き)

	国内臨床試験 (治験 No.)	外国臨床試験 (治験 No.)
第2相試験	前期第2相試験 (219-JA) ER : 18.75, 37.5, 75, 150, 225 mg/日 (34 例)	
	後期第2相試験 (220-JA) ER : 18.75, 75, 150 mg/日 (ER 18.75 mg 117 例, ER 75 mg 118 例, ER 150 mg 114 例)	二重盲検 (漸増) (208-US) ER : 75~150 mg/日 (P 100 例, IR 96 例, ER 97 例)
		二重盲検 (漸増) (209-US) ER : 75~225 mg/日 (P 102 例, ER 95 例)
		二重盲検 (漸増) (211-US) ER : 75~225 mg/日 (P 98 例, ER 100 例, Flu 103 例)
第3相試験	二重盲検比較試験 (816-JA) ER : 18.75, 75~150 mg/日 (ER 18.75 mg 236 例, ER 75~150 mg 238 例, Mil 121 例)	二重盲検 (漸増) (360-CA) ER : 75~225 mg/日 (P 119 例, ER 127 例, Flu 120 例)
	第3相プラセボ対照試験 (B2411263) ER : 75, 75~225 mg/日 (P 183 例, ER 75 mg 174 例, ER 75~225 mg 180 例)	二重盲検 (固定) (367-EU) ER : 75 mg/日, 150 mg/日 (P 83 例, ER 75 mg 83 例, ER 150 mg 82 例, Paro 81 例)
長期投与試験	長期投与試験 (B2411264) ER : 75~225 mg/日 (50 例)	
	長期投与試験 (818-JA) ER : 75~150 mg/日 (247 例)	長期投与試験 (369-US, 365-EU, 370-US)
高齢者対象試験	高齢者非盲検試験 (817-JA) ER : 75~150 mg/日 (100 例)	高齢者を含む臨床試験 (208-US, 209-US, 367-EU, 365-EU, 369-US, 211-US, 360-CA, 370-US)

太枠内 : 評価対象試験

( ) : 安全性解析対象例数

IR : 標準製剤, ER : 徐放性製剤, P : プラセボ, DV5 SR : ODV コハク酸塩の徐放性製剤, Mil : ミルナシプラン, Flu : フルオキセチン, Paro : パロキセチン

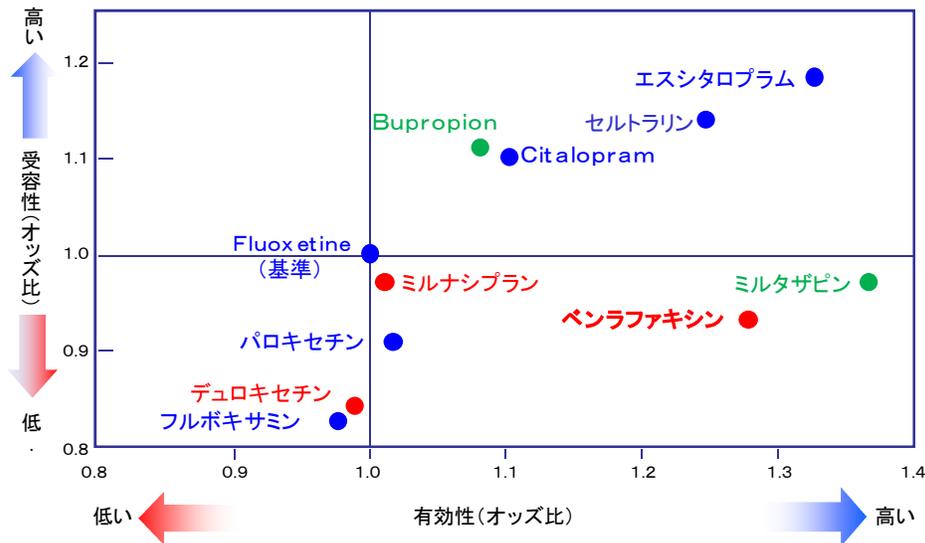
## 2. 本剤の位置づけ

本剤は、外国において大うつ病性障害等の治療薬として浸透しており、米国の治療アルゴリズム (TMAP: Texas Medication Algorithm Project) では、精神病性の特徴を伴わないうつ病治療の第一選択薬として推奨され<sup>15</sup>、TMAP およびメタアナリシス<sup>16</sup>で他の第一選択薬には反応しない、または忍容性がないために治療変更を要する場合の第二選択薬としても推奨されている。その他、American Psychiatric Association<sup>10</sup>、British Association for Psychopharmacology<sup>17</sup>、World Federation of Societies of Biological Psychiatry<sup>18</sup>、Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment<sup>19</sup> などの代表的な大うつ病性障害の治療ガイドラインにおいても、SNRI は、SSRI、ミルタザピン等の新規抗うつ薬と同様に第一選択薬として推奨されている。

日本において SSRI や SNRI 等の新規抗うつ薬は、フルボキサミン、ミルナシプラン、パロキセチン、セルトラリン、デュロキセチン、ミルタザピン、エスシタロプラムが開発・上市された。しかしながら、外国と比較するとうつ病治療に対する選択肢の幅は未だ限定的であり、SNRI に分類される抗うつ薬はミルナシプランとデュロキセチンのみである。また、外国の臨床試験では、有効性と安全性 (有害事象による投与中止) の面から、本剤はデュロキセチンよりも有用であり

<sup>16</sup>, 12 種類の新規抗うつ薬のネットワークメタアナリシス<sup>20</sup>において、本剤の有効性は上位に位置づけられ、SSRI と比べて同等以上・SNRI の中では最も優れているとされた (Figure 2)。さらに、現状のうつ病治療では、最初の抗うつ薬で寛解が得られるのは全体の約 1/3 程度<sup>21</sup>とされているが、SSRI に十分な反応を示さなかった患者に対しては、別の SSRI に変更するよりも本剤に変更することで有意に高い寛解率が得られることがメタアナリシスで示されている<sup>22</sup>。したがって、本剤は第一選択薬としてだけでなく、SSRI に十分な反応を示さなかった患者に対する第二選択薬としても、他の抗うつ薬にはないエビデンスを有することから、日本人うつ病患者の治療に貢献する抗うつ薬となり得ると考えられた。

Figure 2. 急性期における抗うつ薬の有効性 (反応率) および受容性 (脱落率) のオッズ比 <sup>17, 23</sup>



赤字：セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬，青字：選択的セロトニン阻害薬，緑字：その他の抗うつ薬

### 3. まとめ

第3相プラセボ対照試験 (治験 No.B2411263) およびその他の試験の成績に基づき、下記内容において医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

申請品目：イフェクサー<sup>®</sup>SR カプセル 37.5 mg, イフェクサー<sup>®</sup>SR カプセル 75 mg

効能・効果 (案)：うつ病・うつ状態

用法・用量 (案)：通常，成人にはベンラファキシンとして1日 37.5 mg を初期用量とし，1週後より1日 75 mg を1日1回食後に経口投与する。なお，年齢，症状に応じて1日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが，増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として75 mg ずつ行うこと。

#### 4. 開発の経緯図

本剤の開発の品質，非臨床試験の開発の経緯図を [Table 2](#) に，臨床試験の開発の経緯図を [Table 3](#) に示した。

Table 2. 開発の経緯図 (品質・非臨床試験)

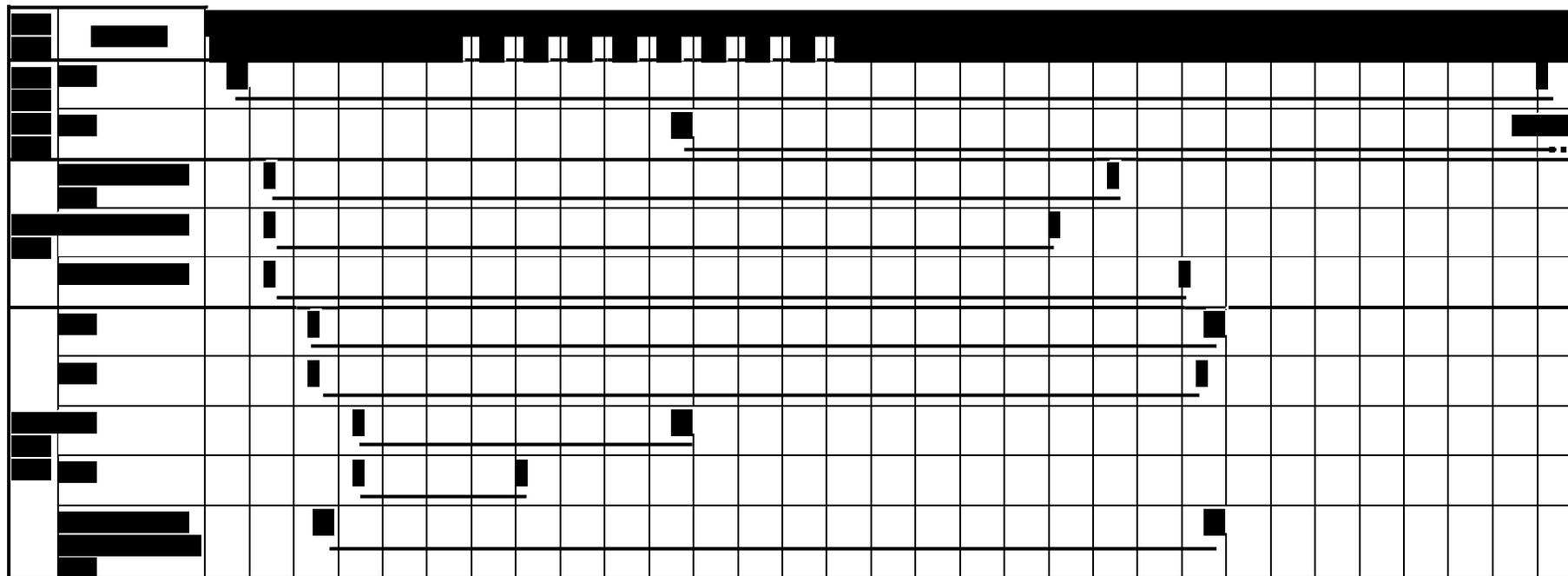
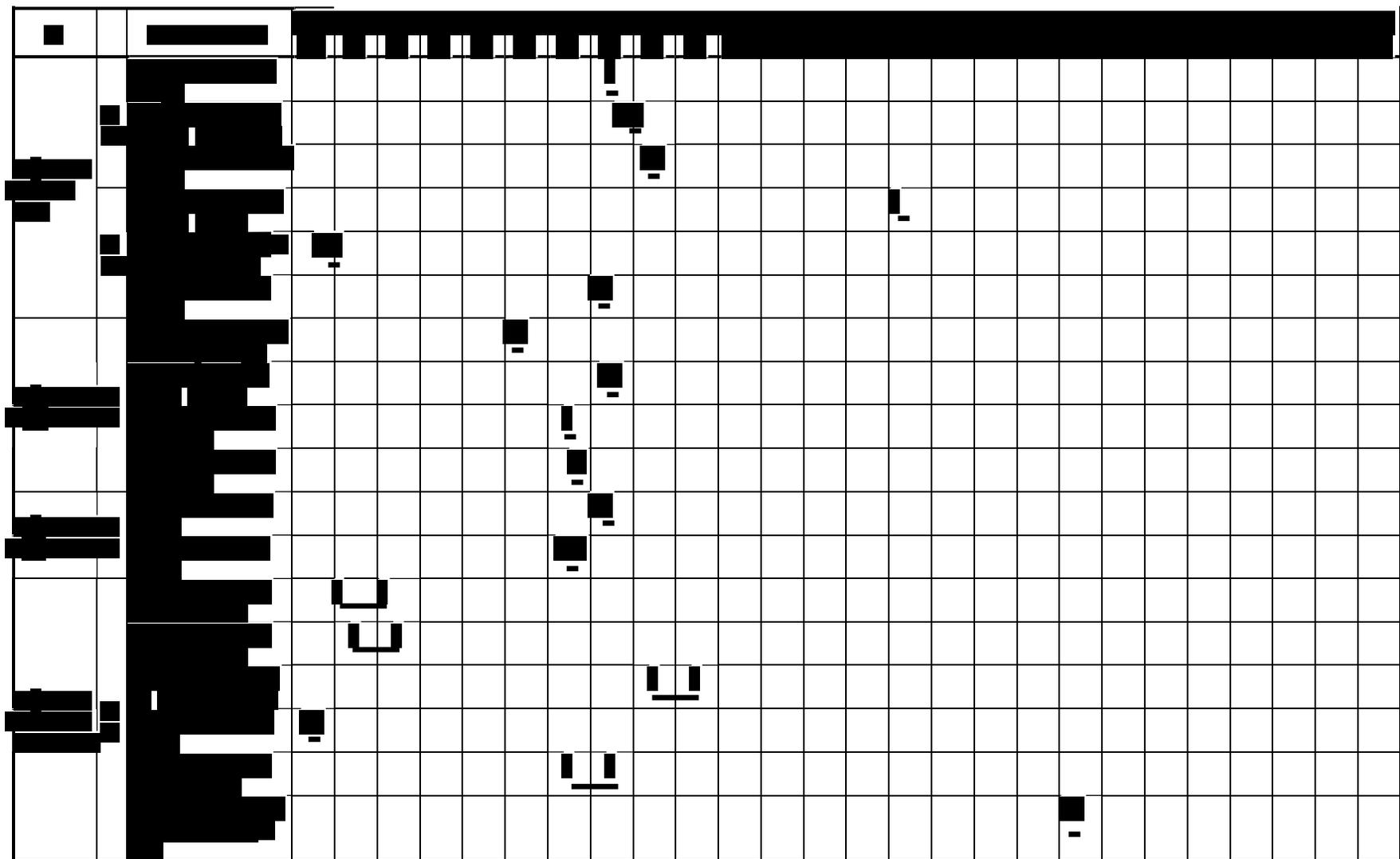






Table 3. 開発の経緯図 (臨床試験)







## 5. 参考文献

1. 川上憲人. 心の健康問題と対策基盤の実態に関する研究: 厚生労働科学特別研究事業 平成 14 年度総括研究報告書; 心の健康問題と対策基盤の実態に関する研究; 2003. Available from URL: <http://mental.m.u-tokyo.ac.jp/h14tokubetsu/総括研究報告書.pdf>
2. 厚生労働省統計表データベース. 平成 11 年患者調査. 総患者数, 性・年齢階級×傷病大分類別; 1999.
3. 厚生労働省統計表データベース. 平成 23 年患者調査. 総患者数, 性・年齢階級×傷病大分類別; 2011.
4. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-223.
5. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 Suppl 5:28-34.
6. 内閣府. 平成 24 年版自殺対策白書. 国際的にみた自殺の状況と外国人の自殺の状況; 2012
7. 内閣府. 自殺の統計. 自殺統計に基づく自殺者数; 2012
8. 内閣府. 平成 24 年版自殺対策白書. 特集 自殺統計の分析; 2012
9. 伊賀淳一, 大森哲郎, 小笠原一能ら. 日本うつ病学会治療ガイドライン II. 大うつ病性障害 2012 Ver.1. 日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会 平成 24 年 7 月 26 日
10. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder 3rd ed. URL: <http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28&sectionid=1667485>
11. 上田展久, 中村純. 抗うつ薬の副作用と対策. *日本臨床* 2001;59:1535-8.
12. 小山司, 井上猛. 三環系・四環系抗うつ薬. *日本臨床* 2001;59:1513-7.
13. 竹内龍雄. 抗うつ薬の歴史—三環系抗うつ薬から SSRI まで—. *治療学* 2000;34:1281-4.
14. Goldstein BJ, Goodnick PJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders-III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. *J Psychopharmacol* 1998; 12(3 Suppl B): S55-87.
15. Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, et al. The Texas Medication Algorithm Project: Report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:142-56.
16. Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, et al. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand* 2010;123:247-65.
17. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol.* 2008; 22: 343-96.

18. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psychiatry*. 2007;8:67-104.
19. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord*. 2009 ;117 Suppl 1:S26-43.
20. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746-58.
21. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*;163:1905-17.
22. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008;63:699-704.
23. Patrick G, Combs G, Gavagan T. Initiating antidepressant therapy? Try these 2 drugs first. *J Fam Pract* 2009;58:365-9.

## 1. 外国における使用状況等に関する資料

ベンラファキシン ER（徐放性カプセル製剤）は 1997 年 6 月にスイスで承認された後、同年 8 月および 10 月に、それぞれ英国および米国で承認され、2015 年 4 月現在、90 ヶ国以上の国と地域で承認されている。ベンラファキシン ER は外国において大うつ病性障害のほか全般性不安障害、社会不安障害およびパニック障害の適応症も取得している。

米国および英国におけるベンラファキシンの承認状況を Table 1 に示す。また、外国の添付文書として、米国および英国の原文と和訳、および企業中核データシート（CDS）を添付する。

Table 1. 米国および英国における承認状況

国名	米国	英国
販売名	Effexor XR®	Efexor XL 75 mg hard prolonged-release capsules Efexor XL 150 mg hard prolonged-release capsules Efexor XL 225 mg hard prolonged-release capsules
承認年月日	1997 年 10 月 30 日	1997 年 8 月 5 日（75 mg 徐放性硬カプセル、 150 mg 徐放性硬カプセル） 2014 年 10 月 31 日（225 mg 徐放性硬カプセル）
剤型および含量	37.5 mg カプセル、75 mg カプセル、 150 mg カプセル	75 mg 徐放性硬カプセル 150 mg 徐放性硬カプセル 225 mg 徐放性硬カプセル
効能・効果	大うつ病性障害 全般性不安障害 社会不安障害 パニック障害	大うつ病エピソードの治療 大うつ病エピソードの再発予防 全般性不安障害の治療 社会不安障害の治療 広場恐怖症の併発を問わないパニック障害の 治療
用法・用量	<u>大うつ病性障害</u> イフェクサーXR カプセルの初回推奨用量は、75 mg 1 日 1 回である。初回投与量 75 mg/日に反応しない患者では、最大用量約 225 mg/日まで増量することにより、有効な場合がある。必要に応じ、血漿中ベンラファキシン濃度および主代謝物濃度が定常状態に達するまで、最大 75 mg/日ずつ、4 日以上の間隔にて増量すること（大部分の患者において 4 日目までに定常状態に達する）。有効性を確立する臨床試験では、漸増は 2 週間以上の間隔で許容されている。 <u>全般性不安障害</u> イフェクサーXR カプセルの初回推奨用量は、75 mg 1 日 1 回である。初回投与量 75 mg/日に反応しない患者では、最大用量約 225 mg/日まで増量することにより、有効な場合がある。必要に応じ、最大 75 mg/日ずつ、4 日以上の間隔で増量すること（ほとんどの患者において血漿中ベンラファキシン濃度および主代謝物濃度は 4 日目までには定常状態に達するため）。 <u>社会不安障害（社会恐怖症）</u> 推奨用量は、75 mg、1 日 1 回である。 <u>パニック障害</u> イフェクサーXR カプセルの初回投与量 37.5 mg 1 日 1 回を 7 日間服用することが推奨される。75 mg/日に反応しない患者では、最大用	<u>大うつ病エピソード</u> イフェクサーXL（徐放性）カプセルの初回推奨用量は 75 mg 1 日 1 回である。初回推奨用量で効果が得られない患者に対しては、最大用量 375 mg/日まで増量することで効果が得られる場合がある。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。症状の重症度により臨床的に必要な場合は、さらに短い間隔で増量することが可能であるが、4 日未満の間隔では増量しないこと。 <u>全般性不安障害</u> イフェクサーXL カプセルの初回推奨用量は 75 mg 1 日 1 回である。初回推奨用量で効果が得られない患者に対しては、最大用量 225 mg/日まで増量することで効果が得られる場合がある。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。 <u>社会不安障害</u> イフェクサーXL カプセルの初回推奨用量は 75 mg 1 日 1 回である。初回推奨用量で効果が得られない患者に対しては、最大用量 225 mg/日までの増量を検討することが可能である。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。 <u>パニック障害</u> イフェクサーXL カプセル 37.5 mg/日を 7 日間服用することが推奨される。その後、75 mg/日まで増量すること。75 mg/日で効果が得られない患者に対しては、最大用量 225 mg/日まで増

ベンラファキシン ER

1.6 外国における使用状況等に関する資料

---

国名	米国	英国
	量約 225 mg/日まで増量することにより、有効な場合がある。必要に応じ、最大 75 mg/日ずつ、7 日以上の間隔で増量すること。	量することで効果が得られる場合がある。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use EFFEXOR XR safely and effectively. See [full prescribing information](#) for EFFEXOR XR.

EFFEXOR XR<sup>®</sup> (venlafaxine Extended-Release) Capsules  
Initial U.S. Approval: 1997

### WARNING: SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS

See [full prescribing information](#) for complete boxed warning.

- Increased risk of suicidal thinking and behavior in children, adolescents and young adults taking antidepressants (5.1)
- Monitor for worsening and emergence of suicidal thoughts and behaviors (5.1)
- Effexor XR is not approved for use in pediatric patients (8.4)

### INDICATIONS AND USAGE

Effexor XR is a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) indicated for the treatment of:

- Major Depressive Disorder (MDD)
- Generalized Anxiety Disorder (GAD)
- Social Anxiety Disorder (SAD)
- Panic Disorder (PD)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

Indication	Starting Dose	Target Dose	Maximum Dose
MDD (2.1)	37.5 -75 mg/day	75 mg/day	225 mg/day
GAD (2.2)	37.5 -75 mg/day	75 mg/day	225 mg/day
SAD (2.3)	75 mg/day	75 mg/day	75 mg/day
PD (2.4)	37.5 mg/day	75 mg/day	225 mg/day

- Take once daily with food (2). Capsules should be taken whole; do not divide, crush, chew, or dissolve (2).
- When discontinuing treatment, reduce the dose gradually (2.8, 5.7).
- Renal impairment: reduce the total daily dose by 25% to 50% in patients with renal impairment. Reduce the total daily dose by 50% or more in patients undergoing dialysis or with severe renal impairment (2.6).
- Hepatic impairment: reduce the daily dose by 50% in patients with mild to moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment or hepatic cirrhosis, it may be necessary to reduce the dose by more than 50% (2.6).

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Effexor XR capsules are available as 37.5 mg, 75 mg and 150 mg strengths (3).
- Each capsule contains venlafaxine hydrochloride equivalent to 37.5 mg, 75 mg or 150 mg of venlafaxine (3).

### CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity to venlafaxine hydrochloride, desvenlafaxine succinate, or any excipients in the Effexor XR formulation (4.1).
- Do not use with an MAOI or within 14 days of stopping an MAOI. Allow 7 days after stopping Effexor XR before starting an MAOI, because of the risk of serotonin syndrome (4.2, 5.2, 7.3).

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Clinical Worsening/Suicide Risk:** Monitor for clinical worsening and suicide risk (5.1).
- **Serotonin Syndrome:** Risk increases with concomitant use of other serotonergic drugs. Discontinue Effexor XR and initiate supportive treatment if serotonin syndrome occurs (4.2, 5.2, 7.3).
- **Elevations in Blood Pressure:** Control hypertension before initiating treatment. Monitor blood pressure regularly during treatment (5.3).
- **Abnormal Bleeding:** Effexor XR may increase risk of bleeding events. Caution patients about the risk of bleeding associated with the concomitant use of Effexor XR and NSAIDs, aspirin, or other drugs that affect coagulation (5.4).
- **Angle Closure Glaucoma:** Angle closure glaucoma has occurred in patients with untreated anatomically narrow angles treated with antidepressants. (5.5).
- **Activation of Mania/Hypomania:** Use cautiously in patients with bipolar disorder. Caution patients about the risk of activation of mania/hypomania (5.6).

### ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence  $\geq$  5% and at least twice the rate of placebo): nausea, somnolence, dry mouth, sweating, abnormal ejaculation, anorexia, constipation, erectile dysfunction, and libido decreased (6.1).

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Wyeth Pharmaceuticals Inc. at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### DRUG INTERACTIONS

- **Serotonergic Drugs (e.g., MAOIs, triptans, SSRIs, other SNRIs, linezolid, lithium, tramadol, or St. John's wort):** Potential for serotonin syndrome. Careful patient observation is advised (4.2, 5.2, 7.3).

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- **Pregnancy:** Based on animal data, may cause fetal harm (8.1).
- **Nursing Mothers:** Discontinue drug or nursing, taking into consideration importance of drug to mother (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 2/2015

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\***

**WARNING: SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS**

**1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Major Depressive Disorder
- 1.2 Generalized Anxiety Disorder
- 1.3 Social Anxiety Disorder
- 1.4 Panic Disorder

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Major Depressive Disorder
- 2.2 Generalized Anxiety Disorder
- 2.3 Social Anxiety Disorder (Social Phobia)
- 2.4 Panic Disorder
- 2.5 Switching Patients from Effexor Tablets
- 2.6 Specific Populations
- 2.7 Maintenance Treatment
- 2.8 Discontinuing Effexor XR
- 2.9 Switching Patients to or from a Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI)  
Intended to Treat Psychiatric Disorders

**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

**4 CONTRAINDICATIONS**

- 4.1 Hypersensitivity
- 4.2 Concomitant Use with Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)

**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Suicidal Thoughts and Behaviors in Children, Adolescents, and Young Adults
- 5.2 Serotonin Syndrome
- 5.3 Elevations in Blood Pressure
- 5.4 Abnormal Bleeding
- 5.5 Angle Closure Glaucoma
- 5.6 Activation of Mania/Hypomania
- 5.7 Discontinuation Syndrome
- 5.8 Seizures
- 5.9 Hyponatremia
- 5.10 Weight and Height Changes in Pediatric Patients
- 5.11 Appetite Changes in Pediatric Patients
- 5.12 Interstitial Lung Disease and Eosinophilic Pneumonia

**6 ADVERSE REACTIONS**

- 6.1 Clinical Studies Experience
- 6.2 Vital Sign Changes
- 6.3 Laboratory Changes
- 6.4 Pediatric Patients
- 6.5 Adverse Reactions Identified During Postapproval Use

**7 DRUG INTERACTIONS**

- 7.1 Central Nervous System (CNS)-Active Drugs
- 7.2 Monoamine Oxidase Inhibitors
- 7.3 Serotonergic Drugs
- 7.4 Drugs that Interfere with Hemostasis (e.g., NSAIDs, Aspirin, and Warfarin)
- 7.5 Weight Loss Agents
- 7.6 Effects of Other Drugs on Effexor XR
- 7.7 Effects of Effexor XR on Other Drugs
- 7.8 Drug-Laboratory Test Interactions

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Labor and Delivery
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Age and Gender
- 8.7 Use in Patient Subgroups

**9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**

- 9.1 Controlled Substance
- 9.2 Abuse
- 9.3 Dependence

**10 OVERDOSAGE**

- 10.1 Human Experience
- 10.2 Management of Overdosage

**11 DESCRIPTION**

**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

**14 CLINICAL STUDIES**

- 14.1 Major Depressive Disorder
- 14.2 Generalized Anxiety Disorder
- 14.3 Social Anxiety Disorder (also known as Social Phobia)
- 14.4 Panic Disorder
- 14.5 Pediatric Patients

**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### WARNING: SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS

Antidepressants increased the risk of suicidal thoughts and behavior in children, adolescents, and young adults in short-term studies. These studies did not show an increase in the risk of suicidal thoughts and behavior with antidepressant use in patients over age 24; there was a reduction in risk with antidepressant use in patients aged 65 and older [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

In patients of all ages who are started on antidepressant therapy monitor closely for clinical worsening and emergence of suicidal thoughts and behaviors. Advise families and caregivers of the need for close observation and communication with the prescriber [see *Warnings and Precautions (5.1)* and *Patient Counseling Information (17)*].

## 1 INDICATIONS AND USAGE

### 1.1 Major Depressive Disorder

Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) extended-release capsules are indicated for the treatment of major depressive disorder (MDD). Efficacy was established in three short-term (4, 8, and 12 weeks) and two long-term, maintenance trials.

### 1.2 Generalized Anxiety Disorder

Effexor XR is indicated for the treatment of Generalized Anxiety Disorder (GAD). Efficacy was established in two 8-week and two 26-week placebo-controlled trials.

### 1.3 Social Anxiety Disorder

Effexor XR is indicated for the treatment of Social Anxiety Disorder (SAD), also known as social phobia. Efficacy was established in four 12-week and one 26-week, placebo-controlled trials.

### 1.4 Panic Disorder

Effexor XR is indicated for the treatment of Panic Disorder (PD), with or without agoraphobia. Efficacy was established in two 12-week placebo-controlled trials.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Effexor XR should be administered in a single dose with food, either in the morning or in the evening at approximately the same time each day [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Each capsule should be swallowed whole with fluid and not divided, crushed, chewed, or placed in water or it may be administered by carefully opening the capsule and sprinkling the entire contents on a spoonful of applesauce. This drug/food mixture should be swallowed immediately without chewing and followed with a glass of water to ensure complete swallowing of the pellets (spheroids).

### 2.1 Major Depressive Disorder

For most patients, the recommended starting dose for Effexor XR is 75 mg per day, administered in a single dose. For some patients, it may be desirable to start at 37.5 mg per day for 4 to 7 days to allow new patients to adjust to the medication before increasing to 75 mg per day. Patients not responding to the initial 75 mg per day dose may benefit from dose increases to a maximum of 225 mg per day. Dose increases should be in increments of up to 75 mg per day, as needed, and should be made at intervals of not less than 4 days, since steady-state plasma levels of venlafaxine and its major metabolites are achieved in most patients by day 4 [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. In the clinical studies establishing efficacy, upward titration was permitted at intervals of 2 weeks or more.

It should be noted that, while the maximum recommended dose for moderately depressed outpatients is also 225 mg per day for Effexor (immediate-release), more severely depressed inpatients in one study of the development program for that product responded to a mean dose of 350 mg per day (range of 150 to 375 mg per day). Whether or not higher doses of Effexor XR are needed for more severely depressed patients is unknown; however, the experience with Effexor XR doses higher than 225 mg per day is very limited.

## **2.2 Generalized Anxiety Disorder**

For most patients, the recommended starting dose for Effexor XR is 75 mg per day, administered in a single dose. For some patients, it may be desirable to start at 37.5 mg per day for 4 to 7 days to allow new patients to adjust to the medication before increasing to 75 mg per day. Patients not responding to the initial 75 mg per day dose may benefit from dose increases to a maximum of 225 mg per day. Dose increases should be in increments of up to 75 mg per day, as needed, and should be made at intervals of not less than 4 days, since steady-state plasma levels of venlafaxine and its major metabolites are achieved in most patients by day 4 [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

## **2.3 Social Anxiety Disorder (Social Phobia)**

The recommended dose is 75 mg per day, administered in a single dose. There was no evidence that higher doses confer any additional benefit.

## **2.4 Panic Disorder**

The recommended starting dose is 37.5 mg per day of Effexor XR for 7 days. Patients not responding to 75 mg per day may benefit from dose increases to a maximum of approximately 225 mg per day. Dose increases should be in increments of up to 75 mg per day, as needed, and should be made at intervals of not less than 7 days.

## **2.5 Switching Patients from Effexor Tablets**

Depressed patients who are currently being treated at a therapeutic dose with Effexor (immediate release) may be switched to Effexor XR at the nearest equivalent dose (mg per day), e.g., 37.5 mg venlafaxine twice a day to 75 mg Effexor XR once daily. However, individual dosage adjustments may be necessary.

## **2.6 Specific Populations**

### Patients with Hepatic Impairment

The total daily dose should be reduced by 50% in patients with mild (Child-Pugh=5-6) to moderate (Child-Pugh=7-9) hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh=10-15) or hepatic cirrhosis, it may be necessary to reduce the dose by 50% or more [*See Use in Specific Populations (8.7)*].

### Patients with Renal Impairment

The total daily dose should be reduced by 25% to 50% in patients with mild (CLcr= 60-89 mL/min) or moderate (CLcr= 30-59 mL/min) renal impairment. In patients undergoing hemodialysis or with severe renal impairment (CLcr < 30 mL/min), the total daily dose should be reduced by 50% or more. Because there was much individual variability in clearance between patients with renal impairment, individualization of dosage may be desirable in some patients [*see Use in Specific Populations (8.7)*].

## **2.7 Maintenance Treatment**

There is no body of evidence available from controlled studies to indicate how long patients with MDD, GAD, SAD, or PD should be treated with Effexor XR.

It is generally agreed that acute episodes of MDD require several months or longer of sustained pharmacological therapy beyond response to the acute episode. Effexor XR/Effexor have demonstrated continuation of response in clinical studies up to 52 weeks, at the same dose at which patients responded during the initial treatment [see *Clinical Studies (14.1)*]. It is not known whether or not the dose of Effexor XR needed for maintenance treatment is identical to the dose needed to achieve an initial response. Patients should be periodically reassessed to determine the need for maintenance treatment and the appropriate dose for such treatment.

In patients with GAD and SAD, Effexor XR has been shown to be effective in 6-month clinical studies. The need for continuing medication in patients with GAD and SAD who improve with Effexor XR treatment should be periodically reassessed.

In a clinical study for PD, patients continuing Effexor XR at the same dose at which they responded during the initial 12 weeks of treatment experienced a statistically significantly longer time to relapse than patients randomized to placebo [see *Clinical Studies (14.4)*]. The need for continuing medication in patients with PD who improve with Effexor XR treatment should be periodically reassessed.

## **2.8 Discontinuing Effexor XR**

A gradual reduction in the dose, rather than abrupt cessation, is recommended whenever possible. In clinical studies with Effexor XR, tapering was achieved by reducing the daily dose by 75 mg at one-week intervals. Individualization of tapering may be necessary [see *Warnings and Precautions (5.7)*].

## **2.9 Switching Patients to or from a Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI) Intended to Treat Psychiatric Disorders**

At least 14 days should elapse between discontinuation of an MAOI (intended to treat psychiatric disorders) and initiation of therapy with Effexor XR. In addition, at least 7 days should be allowed after stopping Effexor XR before starting an MAOI intended to treat psychiatric disorders [see *Contraindications (4.2)*, *Warnings and Precautions (5.2)*, and *Drug Interactions (7.2)*].

### **Use of Effexor XR with other MAOIs such as Linezolid or Intravenous Methylene Blue**

Do not start Effexor XR in a patient who is being treated with linezolid or intravenous methylene blue, because there is an increased risk of serotonin syndrome. In a patient who requires more urgent treatment of a psychiatric condition, other interventions, including hospitalization should be considered [see *Contraindications 4.2)*].

In some cases, a patient already receiving Effexor XR therapy may require urgent treatment with linezolid or intravenous methylene blue. If acceptable alternatives to linezolid or intravenous methylene blue are not available and the potential benefits of linezolid or intravenous methylene blue treatment are judged to outweigh the risks of serotonin syndrome in a particular patient, Effexor XR should be stopped promptly, and linezolid or intravenous methylene blue can be administered. Monitor the patient for symptoms of serotonin syndrome for 7 days or until 24 hours after the last dose of linezolid or intravenous methylene blue, whichever comes first. Therapy with Effexor XR can be resumed 24 hours after the last dose of linezolid or intravenous methylene blue [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

The risk of administering methylene blue by non-intravenous routes (such as oral tablets or by local injection) or in intravenous doses much lower than 1 mg/kg concomitantly with Effexor XR is unclear. The clinician should, nevertheless, be aware of the possibility of emergent symptoms of serotonin syndrome with such use [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Effexor XR<sup>®</sup> (venlafaxine hydrochloride) extended-release capsules are available in the following strengths:

- 37.5 mg capsules (grey cap/peach body with “W” and “Effexor XR” on the cap and “37.5” on the body)
- 75 mg capsules (peach cap and body with “W” and “Effexor XR” on the cap and “75” on the body)
- 150 mg capsules (dark orange cap and body with “W” and “Effexor XR” on the cap and “150” on the body)

### 4 CONTRAINDICATIONS

#### 4.1 Hypersensitivity

Hypersensitivity to venlafaxine hydrochloride, desvenlafaxine succinate or to any excipients in the formulation

#### 4.2 Concomitant Use with Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)

The use of MAOIs (intended to treat psychiatric disorders) concomitantly with Effexor XR or within 7 days of discontinuing treatment with Effexor XR is contraindicated because of an increased risk of serotonin syndrome. The use of Effexor XR within 14 days of discontinuing treatment with an MAOI (intended to treat psychiatric disorders) is also contraindicated [*see Dosage and Administration (2.9), Warnings and Precautions (5.2), and Drug Interactions (7.2)*].

Starting Effexor XR in a patient who is being treated with an MAOI such as linezolid or intravenous methylene blue is also contraindicated, because of an increased risk of serotonin syndrome [*see Dosage and Administration (2.9), Warnings and Precautions (5.2), and Drug Interactions (7.3)*].

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Suicidal Thoughts and Behaviors in Children, Adolescents, and Young Adults

Patients with major depressive disorder (MDD), both adult and pediatric, may experience worsening of their depression and/or the emergence of suicidal ideation and behavior (suicidality) or unusual changes in behavior, whether or not they are taking antidepressant medications, and this risk may persist until significant remission occurs. Suicide is a known risk of depression and certain other psychiatric disorders, and these disorders themselves are the strongest predictors of suicide. There has been a long-standing concern, however, that antidepressants may have a role in inducing worsening of depression and the emergence of suicidality in certain patients during the early phases of treatment. Pooled analyses of short-term placebo-controlled studies of antidepressant drugs (SSRIs and others) showed that these drugs increase the risk of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults (ages 18-24) with MDD and other psychiatric disorders. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults beyond age 24; there was a reduction with antidepressants compared to placebo in adults aged 65 and older.

The pooled analyses of placebo-controlled studies in children and adolescents with MDD, Obsessive Compulsive Disorder (OCD), or other psychiatric disorders included a total of 24 short-term studies of 9 antidepressant drugs in over 4,400 patients. The pooled analyses of placebo-controlled studies in adults with MDD or other psychiatric disorders included a total of 295 short-term studies (median duration of 2 months) of 11 antidepressant drugs in over 77,000 patients. There was considerable variation in risk of suicidality among drugs, but a tendency toward an increase in the younger patients for almost all drugs

studied. There were differences in absolute risk of suicidality across the different indications, with the highest incidence in MDD. The risk differences (drug versus placebo), however, were relatively stable within age strata and across indications. These risk differences (drug-placebo difference in the number of cases of suicidality per 1,000 patients treated) are provided in Table 1.

**Table 1: Difference in the Number of Cases of Suicidality per 1,000 Patients Treated versus Placebo**

<b>Age Range</b>	<b>Increases Compared to Placebo</b>
< 18	14 additional cases
18-24	5 additional cases
	<b>Decreases Compared to Placebo</b>
25-64	1 fewer case
≥ 65	6 fewer cases

No suicides occurred in any of the pediatric studies. There were suicides in the adult studies, but the number was not sufficient to reach any conclusion about drug effect on suicide.

It is unknown whether the suicidality risk extends to longer term use, i.e., beyond several months. However, there is substantial evidence from placebo-controlled maintenance studies in adults with depression that the use of antidepressants can delay the recurrence of depression.

All patients being treated with antidepressants for any indication should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, and unusual changes in behavior, especially during the initial few months of a course of drug therapy, or at times of dose changes, either increases or decreases.

The following symptoms, anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia (psychomotor restlessness), hypomania, and mania, have been reported in adult and pediatric patients being treated with antidepressants for MDD, as well as for other indications, both psychiatric and nonpsychiatric. Although a causal link between the emergence of such symptoms and either the worsening of depression and/or the emergence of suicidal impulses has not been established, there is concern that such symptoms may represent precursors to emerging suicidality.

Consideration should be given to changing the therapeutic regimen, including possibly discontinuing the medication, in patients whose depression is persistently worse, or who are experiencing emergent suicidality or symptoms that might be precursors to worsening depression or suicidality, especially if these symptoms are severe, abrupt in onset, or were not part of the patient's presenting symptoms.

If the decision has been made to discontinue treatment, medication should be tapered, as rapidly as is feasible, but with recognition that abrupt discontinuation can be associated with certain symptoms [*see Warnings and Precautions (5.7) and Dosage and Administration (2.8)*].

Families and caregivers of patients being treated with antidepressants for MDD or other indications, both psychiatric and nonpsychiatric, should be alerted about the need to monitor patients for the emergence of agitation, irritability, unusual changes in behavior, and the other symptoms described above, as well as the emergence of suicidality, and to report such symptoms immediately to healthcare providers. Such monitoring should include daily observation by families and caregivers. Prescriptions for Effexor XR should be written for the smallest quantity of capsules consistent with good patient management, in order to reduce the risk of overdose.

### Screening Patients for Bipolar Disorder

A major depressive episode may be the initial presentation of bipolar disorder. It is generally believed (though not established in controlled studies) that treating such an episode with an antidepressant alone may increase the likelihood of precipitation of a mixed/manic episode in patients at risk for bipolar disorder. Whether any of the symptoms described above represent such a conversion is unknown. However, prior to initiating treatment with an antidepressant, patients with depressive symptoms should be adequately screened to determine if they are at risk for bipolar disorder; such screening should include a detailed psychiatric history, including a family history of suicide, bipolar disorder, and depression. It should be noted that Effexor XR is not approved for use in treating bipolar depression.

### **5.2 Serotonin Syndrome**

The development of a potentially life-threatening serotonin syndrome has been reported with SNRIs and SSRIs, including Effexor XR alone, but particularly with concomitant use of other serotonergic drugs (including triptans, tricyclic antidepressants, fentanyl, lithium, tramadol, tryptophan, buspirone, and St. John's wort) and with drugs that impair metabolism of serotonin in particular, MAOIs, both those intended to treat psychiatric disorders and others, such as linezolid or intravenous methylene blue). Serotonin syndrome symptoms may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, delirium, coma) autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia, diaphoresis, flushing, and dizziness), neuromuscular symptoms (e.g., tremor, rigidity, myoclonus, hyperreflexia, incoordination); seizures and gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhea). Patients should be monitored for the emergence of serotonin syndrome.

The concomitant use of Effexor XR with MAOIs (intended to treat psychiatric disorders) is contraindicated. Effexor XR should also not be started in a patient who is being treated with MAOIs such as linezolid or intravenous methylene blue. All reports with methylene blue that provided information on the route of administration involved intravenous administration in the dose range of 1 mg/kg to 8 mg/kg. No reports involved the administration of methylene blue by other routes (such as oral tablets or local tissue injection) or at lower doses. There may be circumstances when it is necessary to initiate treatment with a MAOI such as linezolid or intravenous methylene blue in a patient taking Effexor XR. Effexor XR should be discontinued before initiating treatment with the MAOI [*see Contraindications (4.2), Dosage and Administration (2.6), and Drug Interactions (7.3)*].

If concomitant use of Effexor XR with other serotonergic drugs (e.g., triptans, tricyclic antidepressants, mirtazapine, fentanyl, lithium, tramadol, buspirone, tryptophan, or St. John's wort) is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases [*see Drug Interactions (7.3)*]. Patients should be made aware of the potential risk of serotonin syndrome. Treatment with Effexor XR and any concomitant serotonergic agents should be discontinued immediately if the above events occur, and supportive symptomatic treatment should be initiated.

### **5.3 Elevations in Blood Pressure**

In controlled trials, there were dose-related increases in systolic and diastolic blood pressure, as well as cases of sustained hypertension [*see Adverse Reactions (6.2)*].

Monitor blood pressure before initiating treatment with Effexor XR and regularly during treatment. Control pre-existing hypertension before initiating treatment with Effexor XR. Use caution in treating patients with pre-existing hypertension or cardiovascular or cerebrovascular conditions that might be compromised by increases in blood pressure. Sustained blood pressure elevation can lead to adverse outcomes. Cases of elevated blood pressure requiring immediate treatment have been reported with Effexor XR. Consider dose reduction or discontinuation of treatment for patients who experience a sustained increase in blood pressure.

Across all clinical studies with Effexor, 1.4% of patients in the Effexor XR treated groups experienced a  $\geq 15$  mm Hg increase in supine diastolic blood pressure (SDBP)  $\geq 105$  mm Hg, compared to 0.9% of patients in the placebo groups. Similarly, 1% of patients in the Effexor XR treated groups experienced a  $\geq 20$  mm Hg increase in supine systolic blood pressure (SSBP) with blood pressure  $\geq 180$  mm Hg, compared to 0.3% of patients in the placebo groups [see Table 10 in Adverse Reactions (6.2)]. Effexor XR treatment was associated with sustained hypertension (defined as treatment-emergent SDBP  $\geq 90$  mm Hg and  $\geq 10$  mm Hg above baseline for three consecutive on-therapy visits [see Table 11 in Adverse Reactions (6.2)]. An insufficient number of patients received mean doses of Effexor XR over 300 mg per day in clinical studies to fully evaluate the incidence of sustained increases in blood pressure at these higher doses.

#### 5.4 Abnormal Bleeding

SSRIs and SNRIs, including Effexor XR, may increase the risk of bleeding events, ranging from ecchymoses, hematomas, epistaxis, petechiae, and gastrointestinal hemorrhage to life-threatening hemorrhage. Concomitant use of aspirin, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), warfarin, and other anti-coagulants or other drugs known to affect platelet function may add to this risk. Case reports and epidemiological studies (case-control and cohort design) have demonstrated an association between use of drugs that interfere with serotonin reuptake and the occurrence of gastrointestinal bleeding. Caution patients about the risk of bleeding associated with the concomitant use of Effexor XR and NSAIDs, aspirin, or other drugs that affect coagulation.

#### 5.5 Angle-Closure Glaucoma

The pupillary dilation that occurs following use of many antidepressant drugs including Effexor XR may trigger an angle closure attack in a patient with anatomically narrow angles who does not have a patent iridectomy.

#### 5.6 Activation of Mania/Hypomania

Mania or hypomania was reported in Effexor XR treated patients in the premarketing studies in MDD, SAD, and PD (see Table 2). Mania/hypomania has also been reported in a small proportion of patients with mood disorders who were treated with other marketed drugs to treat MDD. Effexor XR should be used cautiously in patients with a history of mania or hypomania.

**Table 2: Incidence (%) of Mania or Hypomania Reported in Effexor XR Treated Patients in the Premarketing Studies**

Indication	Effexor XR	Placebo
MDD	0.3	0.0
GAD	0.0	0.2
SAD	0.2	0.0
PD	0.1	0.0

#### 5.7 Discontinuation Syndrome

Discontinuation symptoms have been systematically evaluated in patients taking venlafaxine, including prospective analyses of clinical studies in GAD and retrospective surveys of studies in MDD and SAD. Abrupt discontinuation or dose reduction of venlafaxine at various doses has been found to be associated with the appearance of new symptoms, the frequency of which increased with increased dose level and with longer duration of treatment. Reported symptoms include agitation, anorexia, anxiety, confusion,

impaired coordination and balance, diarrhea, dizziness, dry mouth, dysphoric mood, fasciculation, fatigue, flu-like symptoms, headaches, hypomania, insomnia, nausea, nervousness, nightmares, sensory disturbances (including shock-like electrical sensations), somnolence, sweating, tremor, vertigo, and vomiting.

During marketing of Effexor XR, other SNRIs, and SSRIs, there have been spontaneous reports of adverse events occurring upon discontinuation of these drugs, particularly when abrupt, including the following: dysphoric mood, irritability, agitation, dizziness, sensory disturbances (e.g., paresthesia, such as electric shock sensations), anxiety, confusion, headache, lethargy, emotional lability, insomnia, hypomania, tinnitus, and seizures. While these events are generally self-limiting, there have been reports of serious discontinuation symptoms.

Patients should be monitored for these symptoms when discontinuing treatment with Effexor XR. A gradual reduction in the dose, rather than abrupt cessation, is recommended whenever possible. If intolerable symptoms occur following a decrease in the dose or upon discontinuation of treatment, then resuming the previously prescribed dose may be considered. Subsequently, the physician may continue decreasing the dose, but at a more gradual rate [*see Dosage and Administration (2.8)*].

### 5.8 Seizures

Seizures have occurred with venlafaxine therapy. Effexor XR, like many antidepressants, should be used cautiously in patients with a history of seizures and should be discontinued in any patient who develops seizures. [Must mitigate the risk: Risk factors, concomitant meds that lower the seizure threshold.]

### 5.9 Hyponatremia

Hyponatremia can occur as a result of treatment with SSRIs and SNRIs, including Effexor XR. In many cases, the hyponatremia appears to be the result of the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) secretion. Cases with serum sodium lower than 110 mmol/L have been reported. Elderly patients may be at greater risk of developing hyponatremia with SSRIs and SNRIs [*see Use in Specific Populations (8.5)*]. Also, patients taking diuretics, or those who are otherwise volume-depleted, may be at greater risk. Consider discontinuation of Effexor XR in patients with symptomatic hyponatremia, and institute appropriate medical intervention.

Signs and symptoms of hyponatremia include headache, difficulty concentrating, memory impairment, confusion, weakness, and unsteadiness, which may lead to falls. Signs and symptoms associated with more severe and/or acute cases have included hallucination, syncope, seizure, coma, respiratory arrest, and death.

### 5.10 Weight and Height Changes in Pediatric Patients

#### Weight Changes

The average change in body weight and incidence of weight loss (percentage of patients who lost 3.5% or more) in the placebo-controlled pediatric studies in MDD, GAD, and SAD are shown in Tables 3 and 4.

**Table 3: Average Change in Body Weight (kg) From Beginning of Treatment in Pediatric Patients in Double-blind, Placebo-controlled Studies of Effexor XR**

Indication (Duration)	Effexor XR	Placebo
MDD and GAD (4 pooled studies, 8 weeks)	-0.45 (n = 333)	+0.77 (n = 333)

**Table 3: Average Change in Body Weight (kg) From Beginning of Treatment in Pediatric Patients in Double-blind, Placebo-controlled Studies of Effexor XR**

<b>Indication (Duration)</b>	<b>Effexor XR</b>	<b>Placebo</b>
SAD (16 weeks)	-0.75 (n = 137)	+0.76 (n = 148)

**Table 4: Incidence (%) of Pediatric Patients Experiencing Weight Loss (3.5% or more) in Double-blind, Placebo-controlled Studies of Effexor XR**

<b>Indication (Duration)</b>	<b>Effexor XR</b>	<b>Placebo</b>
MDD and GAD (4 pooled studies, 8 weeks)	18 <sup>a</sup> (n = 333)	3.6 (n = 333)
SAD (16 weeks)	47 <sup>a</sup> (n = 137)	14 (n = 148)

<sup>a</sup> p < 0.001 versus placebo

Weight loss was not limited to patients with treatment-emergent anorexia [*see Warnings and Precautions (5.11)*].

The risks associated with longer term Effexor XR use were assessed in an open-label MDD study of children and adolescents who received Effexor XR for up to six months. The children and adolescents in the study had increases in weight that were less than expected, based on data from age- and sex-matched peers. The difference between observed weight gain and expected weight gain was larger for children (< 12 years old) than for adolescents (≥ 12 years old).

#### Height Changes

Table 5 shows the average height increase in pediatric patients in the short-term, placebo-controlled MDD, GAD, and SAD studies. The differences in height increases in GAD and MDD studies were most notable in patients younger than twelve.

**Table 5: Average Height Increases (cm) in Pediatric Patients in Placebo-controlled Studies of Effexor XR**

<b>Indication (Duration)</b>	<b>Effexor XR</b>	<b>Placebo</b>
MDD (8 weeks)	0.8 (n = 146)	0.7 (n = 147)
GAD (8 weeks)	0.3 <sup>a</sup> (n = 122)	1.0 (n = 132)
SAD (16 weeks)	1.0 (n = 109)	1.0 (n = 112)

<sup>a</sup> p = 0.041

In the six-month, open-label MDD study, children and adolescents had height increases that were less than expected, based on data from age- and sex-matched peers. The difference between observed and expected growth rates was larger for children (< 12 years old) than for adolescents (≥ 12 years old).

### 5.11 Appetite Changes in Pediatric Patients

Decreased appetite (reported as treatment-emergent anorexia) was more commonly observed in Effexor XR treated patients versus placebo-treated patients in the premarketing evaluation of Effexor XR for MDD, GAD, and SAD (see Table 6).

**Table 6: Incidence (%) of Decreased Appetite and Associated Discontinuation Rates<sup>a</sup> (%) in Pediatric Patients in Placebo-controlled Studies of Effexor XR**

Indication (Duration)	Effexor XR		Placebo	
	Incidence	Discontinuation	Incidence	Discontinuation
MDD and GAD (pooled, 8 weeks)	10	0.0	3	–
SAD (16 weeks)	22	0.7	3	0.0

<sup>a</sup> The discontinuation rates for weight loss were 0.7% for patients receiving either Effexor XR or placebo.

### 5.12 Interstitial Lung Disease and Eosinophilic Pneumonia

Interstitial lung disease and eosinophilic pneumonia associated with venlafaxine therapy have been rarely reported. The possibility of these adverse events should be considered in venlafaxine-treated patients who present with progressive dyspnea, cough or chest discomfort. Such patients should undergo a prompt medical evaluation, and discontinuation of venlafaxine therapy should be considered.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Hypersensitivity [*see Contraindications (4.1)*]
- Suicidal Thoughts and Behaviors in Children, Adolescents, and Adults [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Serotonin Syndrome [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Elevations in Blood Pressure [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Abnormal Bleeding [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Angle Closure Glaucoma [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Activation of Mania/Hypomania [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Discontinuation Syndrome [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
- Renal Impairment [*see Warnings and Precautions (2.6)*]
- Hepatic Impairment [*see Warnings and Precautions (2.6)*]
- Seizure [*see Warnings and Precautions (5.8)*]
- Hyponatremia [*see Warnings and Precautions (5.9)*]
- Weight and Height changes in Pediatric Patients [*see Warnings and Precautions (5.10)*]
- Appetite Changes in Pediatric Patients [*see Warnings and Precautions (5.11)*]
- Interstitial Lung Disease and Eosinophilic Pneumonia [*see Warnings and Precautions (5.12)*]

### 6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

### Most Common Adverse Reactions

The most commonly observed adverse reactions in the clinical study database in Effexor XR treated patients in MDD, GAD, SAD, and PD (incidence  $\geq 5\%$  and at least twice the rate of placebo) were: nausea (30.0%), somnolence (15.3%), dry mouth (14.8%), sweating (11.4%), abnormal ejaculation (9.9%), anorexia (9.8%), constipation (9.3%), impotence (5.3%) and decreased libido (5.1%).

### Adverse Reactions Reported as Reasons for Discontinuation of Treatment

Combined across short-term, placebo-controlled premarketing studies for all indications, 12% of the 3,558 patients who received Effexor XR (37.5-225 mg) discontinued treatment due to an adverse experience, compared with 4% of the 2,197 placebo-treated patients in those studies.

The most common adverse reactions leading to discontinuation in  $\geq 1\%$  of the Effexor XR treated patients in the short-term studies (up to 12 weeks) across indications are shown in Table 7.

**Table 7: Incidence (%) of Patients Reporting Adverse Reactions Leading to Discontinuation in Placebo-controlled Clinical Studies (up to 12 Weeks Duration)**

<b>Body System Adverse Reaction</b>	<b>Effexor XR n = 3,558</b>	<b>Placebo n = 2,197</b>
Body as a whole		
Asthenia	1.7	0.5
Headache	1.5	0.8
Digestive system		
Nausea	4.3	0.4
Nervous system		
Dizziness	2.2	0.8
Insomnia	2.1	0.6
Somnolence	1.7	0.3
Skin and appendages	1.5	0.6
Sweating	1.0	0.2

### Common Adverse Reactions in Placebo-controlled Studies

The number of patients receiving multiple doses of Effexor XR during the premarketing assessment for each approved indication is shown in Table 8. The conditions and duration of exposure to venlafaxine in all development programs varied greatly, and included (in overlapping categories) open and double-blind studies, uncontrolled and controlled studies, inpatient (Effexor only) and outpatient studies, fixed-dose, and titration studies.

**Table 8: Patients Receiving Effexor XR in Premarketing Clinical Studies**

<b>Indication</b>	<b>Effexor XR</b>
MDD	705 <sup>a</sup>
GAD	1,381
SAD	819
PD	1,314

<sup>a</sup> In addition, in the premarketing assessment of Effexor, multiple doses were administered to 2,897 patients in studies for MDD.

The incidences of common adverse reactions (those that occurred in  $\geq 2\%$  of Effexor XR treated patients [357 MDD patients, 1,381 GAD patients, 819 SAD patients, and 1,001 PD patients] and more frequently

than placebo) in Effexor XR treated patients in short-term, placebo-controlled, fixed- and flexible-dose clinical studies (doses 37.5 to 225 mg per day) are shown in Table 9.

The adverse reaction profile did not differ substantially between the different patient populations.

**Table 9: Common Adverse Reactions: Percentage of Patients Reporting Adverse Reactions ( $\geq 2\%$  and  $>$  placebo) in Placebo-controlled Studies (up to 12 Weeks Duration) across All Indications**

<b>Body System Adverse Reaction</b>	<b>Effexor XR n = 3,558</b>	<b>Placebo n = 2,197</b>
Body as a whole		
Asthenia	12.6	7.8
Cardiovascular system		
Hypertension	3.4	2.6
Palpitation	2.2	2.0
Vasodilatation	3.7	1.9
Digestive system		
Anorexia	9.8	2.6
Constipation	9.3	3.4
Diarrhea	7.7	7.2
Dry mouth	14.8	5.3
Nausea	30.0	11.8
Vomiting	4.3	2.7
Nervous system		
Abnormal dreams	2.9	1.4
Dizziness	15.8	9.5
Insomnia	17.8	9.5
Libido decreased	5.1	1.6
Nervousness	7.1	5.0
Paresthesia	2.4	1.4
Somnolence	15.3	7.5
Tremor	4.7	1.6
Respiratory system		
Yawn	3.7	0.2
Skin and appendages		
Sweating (including night sweats)	11.4	2.9
Special senses		
Abnormal vision	4.2	1.6
Urogenital system		
Abnormal ejaculation/orgasm (men) <sup>a</sup>	9.9	0.5
Anorgasmia (men) <sup>a</sup>	3.6	0.1
Anorgasmia (women) <sup>b</sup>	2.0	0.2
Impotence (men) <sup>a</sup>	5.3	1.0

<sup>a</sup> Percentages based on the number of men (Effexor XR, n = 1,440; placebo, n = 923)

<sup>b</sup> Percentages based on the number of women (Effexor XR, n = 2,118; placebo, n = 1,274)

#### Other Adverse Reactions Observed in Clinical Studies

**Body as a whole** – Photosensitivity reaction

**Cardiovascular system** – Postural hypotension, syncope, hypotension, tachycardia

**Digestive system** – Gastrointestinal hemorrhage [*see Warnings and Precautions (5.4)*], bruxism

**Hemic/Lymphatic system** – Ecchymosis [see *Warnings and Precautions (5.4)*]

**Metabolic/Nutritional** – Hypercholesterolemia, weight gain [see *Warnings and Precautions (5.10)*], weight loss [see *Warnings and Precautions (5.10)*]

**Nervous system** – Seizures [see *Warnings and Precautions (5.8)*], manic reaction [see *Warnings and Precautions (5.6)*], agitation, confusion, akathisia, hallucinations, hypertonia, myoclonus, depersonalization, apathy

**Skin and appendages** – Urticaria, pruritus, rash, alopecia

**Special senses** – Mydriasis, abnormality of accommodation, tinnitus, taste perversion

**Urogenital system** – Urinary retention, urination impaired, urinary incontinence, urinary frequency increased, menstrual disorders associated with increased bleeding or increased irregular bleeding (e.g., menorrhagia, metrorrhagia)

## 6.2 Vital Sign Changes

In placebo-controlled premarketing studies, there were increases in mean blood pressure (see Table 10). Across most indications, a dose-related increase in mean supine systolic and diastolic blood pressure was evident in patients treated with Effexor XR. Across all clinical studies in MDD, GAD, SAD and PD, 1.4% of patients in the Effexor XR groups experienced an increase in SDBP of  $\geq 15$  mm Hg along with a blood pressure  $\geq 105$  mm Hg, compared to 0.9% of patients in the placebo groups. Similarly, 1% of patients in the Effexor XR groups experienced an increase in SSBP of  $\geq 20$  mm Hg with a blood pressure  $\geq 180$  mm Hg, compared to 0.3% of patients in the placebo groups.

**Table 10: Final On-therapy Mean Changes From Baseline in Supine Systolic (SSBP) and Diastolic (SDBP) Blood Pressure (mm Hg) in Placebo-controlled Studies**

Indication (Duration)	Effexor XR				Placebo	
	$\leq 75$ mg per day		$> 75$ mg per day		SSBP	SDBP
	SSBP	SDBP	SSBP	SDBP		
MDD						
(8-12 weeks)	-0.28	0.37	2.93	3.56	-1.08	-0.10
GAD						
(8 weeks)	-0.28	0.02	2.40	1.68	-1.26	-0.92
(6 months)	1.27	-0.69	2.06	1.28	-1.29	-0.74
SAD						
(12 weeks)	-0.29	-1.26	1.18	1.34	-1.96	-1.22
(6 months)	-0.98	-0.49	2.51	1.96	-1.84	-0.65
PD						
(10-12 weeks)	-1.15	0.97	-0.36	0.16	-1.29	-0.99

Effexor XR treatment was associated with sustained hypertension (defined as treatment-emergent Supine Diastolic Blood Pressure [SDBP]  $\geq 90$  mm Hg and  $\geq 10$  mm Hg above baseline for three consecutive on-therapy visits (see Table 11). An insufficient number of patients received mean doses of Effexor XR over 300 mg per day in clinical studies to fully evaluate the incidence of sustained increases in blood pressure at these higher doses.

**Table 11: Sustained Elevations in SDBP in Effexor XR  
Premarketing Studies**

<b>Indication</b>	<b>Dose Range (mg per day)</b>	<b>Incidence (%)</b>
MDD	75-375	19/705 (3)
GAD	37.5-225	5/1011 (0.5)
SAD	75-225	5/771 (0.6)
PD	75-225	9/973 (0.9)

Effexor XR was associated with mean increases in pulse rate compared with placebo in premarketing placebo-controlled studies (see Table 12) [*see Warnings and Precautions (5.3, 5.4)*].

**Table 12: Approximate Mean Final On-therapy Increase in Pulse Rate (beats/min) in Effexor XR Premarketing Placebo-controlled Studies (up to 12 Weeks Duration)**

<b>Indication (Duration)</b>	<b>Effexor XR</b>	<b>Placebo</b>
MDD (12 weeks)	2	1
GAD (8 weeks)	2	< 1
SAD (12 weeks)	3	1
PD (12 weeks)	1	< 1

### **6.3 Laboratory Changes**

#### Serum Cholesterol

Effexor XR was associated with mean final increases in serum cholesterol concentrations compared with mean final decreases for placebo in premarketing MDD, GAD, SAD and PD clinical studies (Table 13).

**Table 13: Mean Final On-therapy Changes in Cholesterol Concentrations (mg/dL) in Effexor XR Premarketing Studies**

<b>Indication (Duration)</b>	<b>Effexor XR</b>	<b>Placebo</b>
MDD (12 weeks)	+1.5	-7.4
GAD (8 weeks)	+1.0	-4.9
(6 months)	+2.3	-7.7
SAD (12 weeks)	+7.9	-2.9
(6 months)	+5.6	-4.2
PD (12 weeks)	5.8	-3.7

Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) extended-release capsules treatment for up to 12 weeks in premarketing placebo-controlled trials for major depressive disorder was associated with a mean final on-therapy increase in serum cholesterol concentration of approximately 1.5 mg/dL compared with a mean final decrease of 7.4 mg/dL for placebo. Effexor XR treatment for up to 8 weeks and up to 6 months in premarketing placebo-controlled GAD trials was associated with mean final on-therapy increases in serum cholesterol concentration of approximately 1.0 mg/dL and 2.3 mg/dL, respectively while placebo subjects experienced mean final decreases of 4.9 mg/dL and 7.7 mg/dL, respectively. Effexor XR treatment for up to 12 weeks and up to 6 months in premarketing placebo-controlled Social Anxiety Disorder trials was associated with mean final on-therapy increases in serum cholesterol concentration of approximately 7.9 mg/dL and 5.6 mg/dL, respectively, compared with mean final decreases of 2.9 and 4.2 mg/dL, respectively, for placebo. Effexor XR treatment for up to 12 weeks in premarketing placebo-controlled panic disorder trials was associated with mean final on-therapy increases in serum cholesterol concentration of approximately 5.8 mg/dL compared with a mean final decrease of 3.7 mg/dL for placebo.

Patients treated with Effexor (immediate release) for at least 3 months in placebo-controlled 12-month extension trials had a mean final on-therapy increase in total cholesterol of 9.1 mg/dL compared with a decrease of 7.1 mg/dL among placebo-treated patients. This increase was duration dependent over the study period and tended to be greater with higher doses. Clinically relevant increases in serum cholesterol, defined as 1) a final on-therapy increase in serum cholesterol  $\geq 50$  mg/dL from baseline and to a value  $\geq 261$  mg/dL, or 2) an average on-therapy increase in serum cholesterol  $\geq 50$  mg/dL from baseline and to a value  $\geq 261$  mg/dL, were recorded in 5.3% of venlafaxine-treated patients and 0.0% of placebo-treated patients.

Serum Triglycerides

Effexor XR was associated with mean final on-therapy increases in fasting serum triglycerides compared with placebo in premarketing clinical studies of SAD and PD up to 12 weeks (pooled data) and 6 months duration (Table 14).

**Table 14: Mean Final On-therapy Increases in Triglyceride Concentrations (mg/dL) in Effexor XR Premarketing Studies**

<b>Indication (Duration)</b>	<b>Effexor XR</b>	<b>Placebo</b>
SAD (12 weeks)	8.2	0.4
SAD (6 months)	11.8	1.8
PD (12 weeks)	5.9	0.9
PD (6 months)	9.3	0.3

#### **6.4 Pediatric Patients**

In general, the adverse reaction profile of venlafaxine (in placebo-controlled clinical studies) in children and adolescents (ages 6 to 17) was similar to that seen for adults. As with adults, decreased appetite, weight loss, increased blood pressure, and increased serum cholesterol were observed [*see Warnings and Precautions (5.3, 5.10, 5.11) and Use in Specific Populations (8.4)*].

In pediatric clinical studies, the adverse reaction, suicidal ideation, was observed.

Particularly, the following adverse reactions were observed in pediatric patients: abdominal pain, agitation, dyspepsia, ecchymosis, epistaxis, and myalgia.

#### **6.5 Adverse Reactions Identified During Postapproval Use**

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of Effexor XR. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure:

**Body as a whole** – Anaphylaxis, angioedema

**Cardiovascular system** – QT prolongation, ventricular fibrillation, ventricular tachycardia (including torsade de pointes)

**Digestive system** – Pancreatitis

**Hemic/Lymphatic system** – Mucous membrane bleeding [*see Warnings and Precautions (5.4)*], blood dyscrasias (including agranulocytosis, aplastic anemia, neutropenia and pancytopenia), prolonged bleeding time, thrombocytopenia

**Metabolic/Nutritional** – Hyponatremia [*see Warnings and Precautions (5.9)*], Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) secretion [*see Warnings and Precautions (5.9)*], abnormal liver function tests, hepatitis, prolactin increased

**Musculoskeletal** – Rhabdomyolysis

**Nervous system** – Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) [*see Warnings and Precautions (5.2)*], serotonergic syndrome [*see Warnings and Precautions (5.2)*], delirium, extrapyramidal reactions (including dystonia and dyskinesia), impaired coordination and balance, tardive dyskinesia

**Respiratory system** – Pulmonary eosinophilia

**Skin and appendages** – Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme

**Special senses** – Angle-closure glaucoma [*see Warnings and Precautions (5.5)*]

## **7 DRUG INTERACTIONS**

### **7.1 Central Nervous System (CNS)-Active Drugs**

The risk of using venlafaxine in combination with other CNS-active drugs has not been systematically evaluated. Consequently, caution is advised when Effexor XR is taken in combination with other CNS-active drugs.

### **7.2 Monoamine Oxidase Inhibitors**

Adverse reactions, some of which were serious, have been reported in patients who have recently been discontinued from an MAOI and started on antidepressants with pharmacological properties similar to Effexor XR (SNRIs or SSRIs), or who have recently had SNRI or SSRI therapy discontinued prior to initiation of an MAOI [*see Dosage and Administration (2.9), Contraindications (4.2) and Warnings and Precautions (5.2)*].

### **7.3 Serotonergic Drugs**

Based on the mechanism of action of Effexor XR and the potential for serotonin syndrome, caution is advised when Effexor XR is coadministered with other drugs that may affect the serotonergic neurotransmitter systems, such as triptans, SSRIs, other SNRIs, linezolid (an antibiotic which is a reversible non-selective MAOI), lithium, tramadol, or St. John's wort. If concomitant treatment with Effexor XR and these drugs is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases. The concomitant use of Effexor XR with tryptophan supplements is not recommended [*see Dosage and Administration (2.9), Contraindications (4.2), and Warnings and Precautions (5.2)*].

### **7.4 Drugs that Interfere with Hemostasis (e.g., NSAIDs, Aspirin, and Warfarin)**

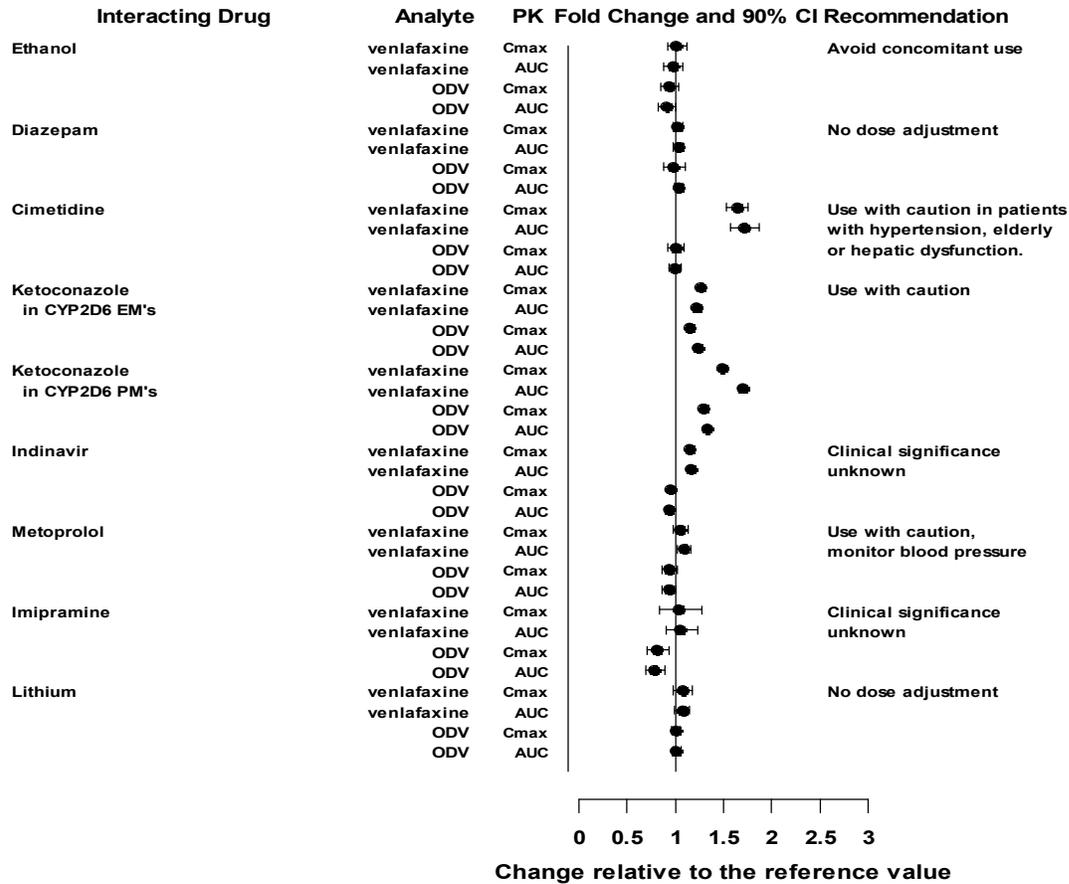
Serotonin release by platelets plays an important role in hemostasis. The use of psychotropic drugs that interfere with serotonin reuptake is associated with the occurrence of upper gastrointestinal bleeding and concurrent use of an NSAID or aspirin may potentiate this risk of bleeding [*see Warnings and Precautions (5.4)*]. Altered anticoagulant effects, including increased bleeding, have been reported when SSRIs and SNRIs are coadministered with warfarin. Patients receiving warfarin therapy should be carefully monitored when Effexor XR is initiated or discontinued.

### **7.5 Weight Loss Agents**

The safety and efficacy of venlafaxine therapy in combination with weight loss agents, including phentermine, have not been established. Coadministration of Effexor XR and weight loss agents is not recommended. Effexor XR is not indicated for weight loss alone or in combination with other products.

## 7.6 Effects of Other Drugs on Effexor XR

**Figure 1: Effect of interacting drugs on the pharmacokinetics of venlafaxine and active metabolite O-desmethylvenlafaxine (ODV).**

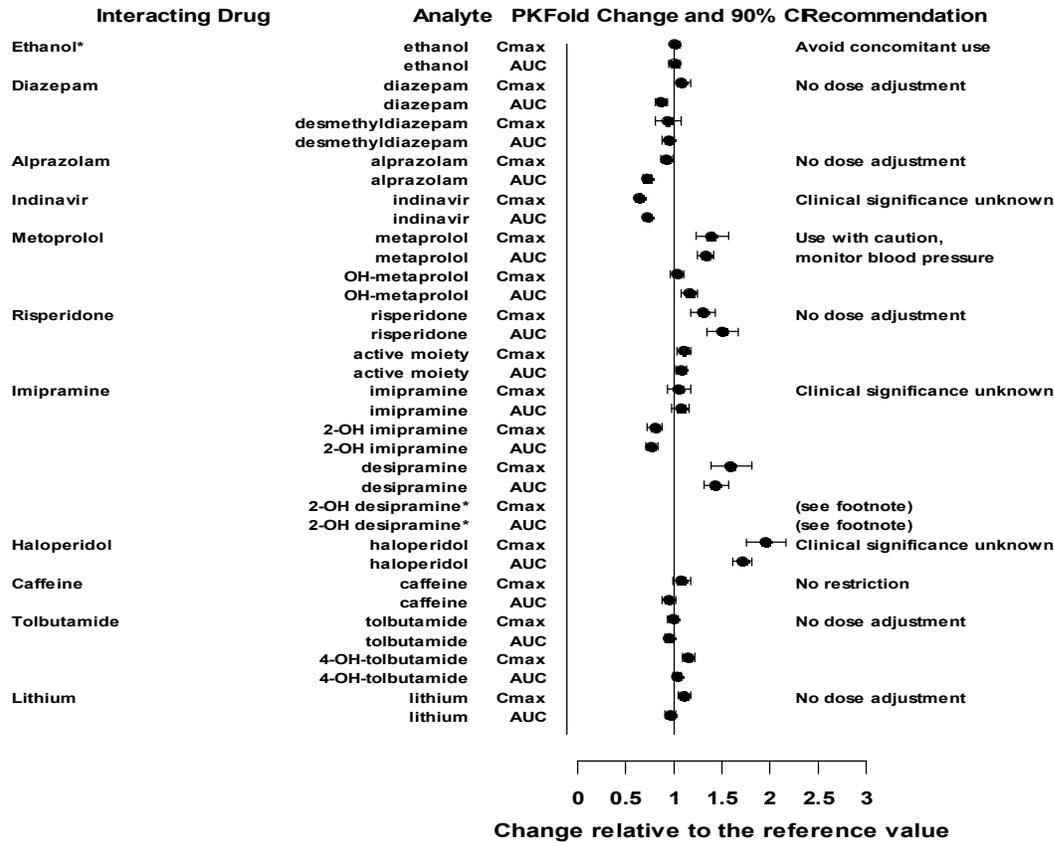


Abbreviations: ODV, O-desmethylvenlafaxine; AUC, area under the curve; Cmax, peak plasma concentrations; EM's, extensive metabolizers; PM's, poor metabolizers

\* No dose adjustment on co-administration with CYP2D6 inhibitors (Fig 3 and Metabolism Section 12.3)

## 7.7 Effects of Effexor XR on Other Drugs

**Figure 2: Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics interacting drugs and their active metabolites.**



Abbreviations: AUC, area under the curve; Cmax, peak plasma concentrations; OH, hydroxyl

\* Data for 2-OH desipramine were not plotted to enhance clarity; the fold change and 90% CI for Cmax and AUC of 2-OH desipramine were 6.6 (5.5, 7.9) and 4.4 (3.8, 5.0), respectively.

### Note:

\*: Administration of venlafaxine in a stable regimen did not exaggerate the psychomotor and psychometric effects induced by ethanol in these same subjects when they were not receiving venlafaxine.

## 7.8 Drug-Laboratory Test Interactions

False-positive urine immunoassay screening tests for phencyclidine (PCP) and amphetamine have been reported in patients taking venlafaxine. This is due to lack of specificity of the screening tests. False positive test results may be expected for several days following discontinuation of venlafaxine therapy. Confirmatory tests, such as gas chromatography/mass spectrometry, will distinguish venlafaxine from PCP and amphetamine.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Teratogenic Effects – Pregnancy Category C

Venlafaxine did not cause malformations in offspring of rats or rabbits given doses up to 2.5 times (rat) or 4 times (rabbit) the maximum recommended human daily dose on a mg/m<sup>2</sup> basis. However, in rats, there was a decrease in pup weight, an increase in stillborn pups, and an increase in pup deaths during the first 5 days of lactation, when dosing began during pregnancy and continued until weaning. The cause of these deaths is not known. These effects occurred at 2.5 times (mg/m<sup>2</sup>) the maximum human daily dose. The no effect dose for rat pup mortality was 0.25 times the human dose on a mg/m<sup>2</sup> basis. In reproductive developmental studies in rats and rabbits with O-desmethylvenlafaxine (ODV), the major human metabolite of venlafaxine, evidence of teratogenicity was not observed at exposure margins of 13 in rats and 0.3 in rabbits. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Effexor XR should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

#### Non-teratogenic Effects

Neonates exposed to Effexor XR, other SNRIs, or SSRIs, late in the third trimester have developed complications requiring prolonged hospitalization, respiratory support, and tube feeding. Such complications can arise immediately upon delivery. Reported clinical findings have included respiratory distress, cyanosis, apnea, seizures, temperature instability, feeding difficulty, vomiting, hypoglycemia, hypotonia, hypertonia, hyperreflexia, tremor, jitteriness, irritability, and constant crying. These features are consistent with either a direct toxic effect of SSRIs and SNRIs, or possibly a drug discontinuation syndrome. It should be noted, that in some cases the clinical picture is consistent with serotonin syndrome [see *Warnings and Precautions (5.2) and Drug Interactions (7.3)*]. When treating a pregnant woman with Effexor XR during the third trimester, the physician should carefully consider the potential risks and benefits of treatment.

### 8.2 Labor and Delivery

The effect of venlafaxine on labor and delivery in humans is unknown.

### 8.3 Nursing Mothers

Venlafaxine and ODV have been reported to be excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from Effexor XR, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

### 8.4 Pediatric Use

Two placebo-controlled trials in 766 pediatric patients with MDD and two placebo-controlled trials in 793 pediatric patients with GAD have been conducted with Effexor XR, and the data were not sufficient to support a claim for use in pediatric patients.

Anyone considering the use of Effexor XR in a child or adolescent must balance the potential risks with the clinical need [see *Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1, 5.10, 5.11) and Adverse Reactions (6.4)*].

Although no studies have been designed to primarily assess Effexor XR's impact on the growth, development, and maturation of children and adolescents, the studies that have been done suggest that

Effexor XR may adversely affect weight and height (*see Warnings and Precautions (5.10)*). Should the decision be made to treat a pediatric patient with Effexor XR, regular monitoring of weight and height is recommended during treatment, particularly if treatment is to be continued long-term [*see Warnings and Precautions (5.10, 5.11)*]. The safety of Effexor XR treatment for pediatric patients has not been systematically assessed for chronic treatment longer than six months in duration. In the studies conducted in pediatric patients (ages 6-17), the occurrence of blood pressure and cholesterol increases considered to be clinically relevant in pediatric patients was similar to that observed in adult patients. Consequently, the precautions for adults apply to pediatric patients [*see Warnings and Precautions (5.3,6.3)*].

## 8.5 Geriatric Use

The percentage of patients in clinical studies for Effexor XR for MDD, GAD, SAD, and PD who were 65 years of age or older are shown in Table 15.

**Table 15: Percentage (and Number of Patients Studied) of Patients 65 Years of Age and Older by Indication<sup>a</sup>**

<b>Indication</b>	<b>Effexor XR</b>
MDD	4 (14/357)
GAD	6 (77/1,381)
SAD	1 (10/819)
PD	2 (16/1,001)

<sup>a</sup> In addition, in the premarketing assessment of Effexor (immediate release), 12% (357/2,897) of patients were ≥ 65 years of age.

No overall differences in effectiveness or safety were observed between geriatric patients and younger patients, and other reported clinical experience generally has not identified differences in response between the elderly and younger patients. However, greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. SSRIs and SNRIs, including Effexor XR, have been associated with cases of clinically significant hyponatremia in elderly patients, who may be at greater risk for this adverse event [*see Warnings and Precautions (5.9)*].

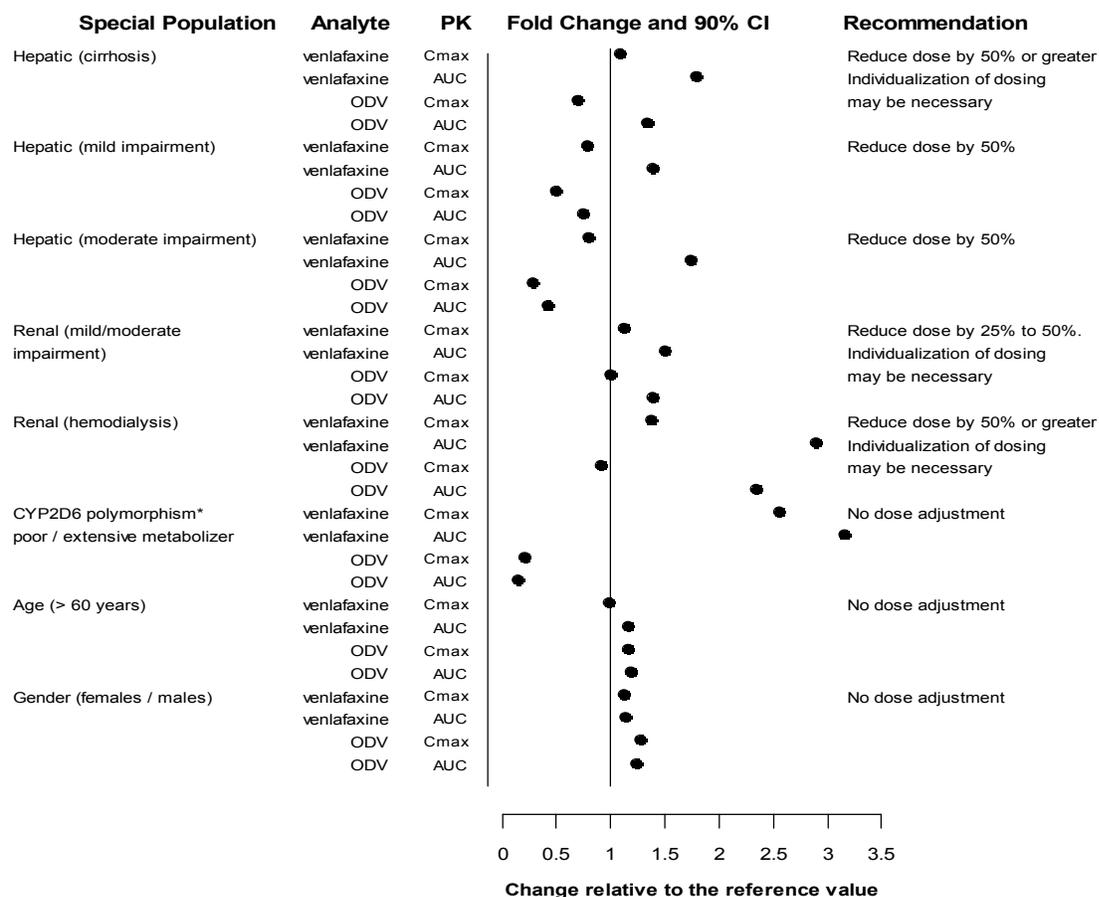
The pharmacokinetics of venlafaxine and ODV are not substantially altered in the elderly [*see Clinical Pharmacology (12.3) and (see Figure 3)*]. No dose adjustment is recommended for the elderly on the basis of age alone, although other clinical circumstances, some of which may be more common in the elderly, such as renal or hepatic impairment, may warrant a dose reduction [*see Dosage and Administration (2.6)*].

## 8.6 Age and Gender

A population pharmacokinetic analysis of 404 Effexor-treated patients from two studies involving both twice daily and three times daily regimens showed that dose-normalized trough plasma levels of either venlafaxine or ODV were unaltered by age or gender differences. Dosage adjustment based on the age or gender of a patient is generally not necessary [*see Dosage and Administration (2.6)*] (see Table 15).

## 8.7 Use in Patient Subgroups

Figure 3: Pharmacokinetics of venlafaxine and its metabolite O-desmethylvenlafaxine (ODV) in special populations.



Abbreviations: ODV, O-desmethylvenlafaxine; AUC, area under the curve; Cmax, peak plasma concentrations;  
\*Similar effect is expected with strong CYP2D6 inhibitors

## 9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

### 9.1 Controlled Substance

Effexor XR is not a controlled substance.

### 9.2 Abuse

While venlafaxine has not been systematically studied in clinical studies for its potential for abuse, there was no indication of drug-seeking behavior in the clinical studies. However, it is not possible to predict on the basis of premarketing experience the extent to which a CNS-active drug will be misused, diverted, and/or abused once marketed. Consequently, physicians should carefully evaluate patients for history of drug abuse and follow such patients closely, observing them for signs of misuse or abuse of venlafaxine (e.g., development of tolerance, incrementation of dose, drug-seeking behavior).

### 9.3 Dependence

*In vitro* studies revealed that venlafaxine has virtually no affinity for opiate, benzodiazepine, phencyclidine (PCP), or N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptors.

Venlafaxine was not found to have any significant CNS stimulant activity in rodents. In primate drug discrimination studies, venlafaxine showed no significant stimulant or depressant abuse liability. Discontinuation effects have been reported in patients receiving venlafaxine [*see Dosage and Administration (2.8)*].

## **10 OVERDOSAGE**

### **10.1 Human Experience**

During the premarketing evaluations of Effexor XR (for MDD, GAD, SAD, and PD) and Effexor (for MDD), there were twenty reports of acute overdose with Effexor (6 and 14 reports in Effexor XR and Effexor patients, respectively), either alone or in combination with other drugs and/or alcohol.

Somnolence was the most commonly reported symptom. Among the other reported symptoms were paresthesia of all four limbs, moderate dizziness, nausea, numb hands and feet, and hot-cold spells 5 days after the overdose. In most cases, no signs or symptoms were associated with overdose. The majority of the reports involved ingestion in which the total dose of venlafaxine taken was estimated to be no more than several-fold higher than the usual therapeutic dose. One patient who ingested 2.75 g of venlafaxine was observed to have two generalized convulsions and a prolongation of QTc to 500 msec, compared with 405 msec at baseline. Mild sinus tachycardia was reported in two of the other patients.

Actions taken to treat the overdose included no treatment, hospitalization and symptomatic treatment, and hospitalization plus treatment with activated charcoal. All patients recovered.

In postmarketing experience, overdose with venlafaxine has occurred predominantly in combination with alcohol and/or other drugs. The most commonly reported events in overdose include tachycardia, changes in level of consciousness (ranging from somnolence to coma), mydriasis, seizures, and vomiting. Electrocardiogram changes (e.g., prolongation of QT interval, bundle branch block, QRS prolongation), ventricular tachycardia, bradycardia, hypotension, rhabdomyolysis, vertigo, liver necrosis, serotonin syndrome, and death have been reported.

Published retrospective studies report that venlafaxine overdose may be associated with an increased risk of fatal outcomes compared to that observed with SSRI antidepressant products, but lower than that for tricyclic antidepressants. Epidemiological studies have shown that venlafaxine-treated patients have a higher preexisting burden of suicide risk factors than SSRI-treated patients. The extent to which the finding of an increased risk of fatal outcomes can be attributed to the toxicity of venlafaxine in overdose, as opposed to some characteristic(s) of venlafaxine-treated patients, is not clear. Prescriptions for Effexor XR should be written for the smallest quantity of capsules consistent with good patient management, in order to reduce the risk of overdose.

### **10.2 Management of Overdosage**

Consult a Certified Poison Control Center for up-to-date guidance and advice (1-800-222-1222 or [www.poison.org](http://www.poison.org)). In case of an overdose, provide supportive care, including close medical supervision and monitoring. Treatment should consist of those general measures employed in the management of overdose with any drug. Consider the possibility of multiple drug overdose. Ensure an adequate airway, oxygenation, and ventilation. Monitor cardiac rhythm and vital signs. Provide supportive and symptomatic measures.

## 11 DESCRIPTION

Effexor XR is an extended-release capsule for once-a-day oral administration that contains venlafaxine hydrochloride, a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI).

Venlafaxine is designated (R/S)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl] cyclohexanol hydrochloride or (±)-1-[α- [(dimethylamino)methyl]-p-methoxybenzyl] cyclohexanol hydrochloride and has the empirical formula of  $C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$ . Its molecular weight is 313.86. The structural formula is shown as follows:



Venlafaxine hydrochloride is a white to off-white crystalline solid, with a solubility of 572 mg/mL in water (adjusted to ionic strength of 0.2 M with sodium chloride). Its octanol:water (0.2 M sodium chloride) partition coefficient is 0.43.

Drug release is controlled by diffusion through the coating membrane on the spheroids and is not pH-dependent. Capsules contain venlafaxine hydrochloride equivalent to 37.5 mg, 75 mg, or 150 mg venlafaxine. Inactive ingredients consist of cellulose, ethylcellulose, gelatin, hypromellose, iron oxide, and titanium dioxide.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

The exact mechanism of the antidepressant action of venlafaxine in humans is unknown, but is thought to be related to the potentiation of serotonin and norepinephrine in the central nervous system, through inhibition of their reuptake. Non-clinical studies have demonstrated that venlafaxine and its active metabolite, ODV, are potent and selective inhibitors of neuronal serotonin and norepinephrine reuptake and weak inhibitors of dopamine reuptake.

### 12.2 Pharmacodynamics

Venlafaxine and ODV have no significant affinity for muscarinic-cholinergic,  $H_1$ -histaminergic, or  $\alpha_1$ -adrenergic receptors *in vitro*. Pharmacologic activity at these receptors is hypothesized to be associated with the various anticholinergic, sedative, and cardiovascular effects seen with other psychotropic drugs. Venlafaxine and ODV do not possess monoamine oxidase (MAO) inhibitory activity.

### 12.3 Pharmacokinetics

Steady-state concentrations of venlafaxine and ODV in plasma are attained within 3 days of oral multiple-dose therapy. Venlafaxine and ODV exhibited linear kinetics over the dose range of 75 to 450 mg per day. Mean $\pm$ SD steady-state plasma clearance of venlafaxine and ODV is 1.3 $\pm$ 0.6 and 0.4 $\pm$ 0.2 L/h/kg, respectively; apparent elimination half-life is 5 $\pm$ 2 and 11 $\pm$ 2 hours, respectively; and apparent (steady-state) volume of distribution is 7.5 $\pm$ 3.7 and 5.7 $\pm$ 1.8 L/kg, respectively. Venlafaxine and ODV are minimally bound at therapeutic concentrations to plasma proteins (27% and 30%, respectively).

### Absorption and Distribution

Venlafaxine is well absorbed and extensively metabolized in the liver. ODV is the major active metabolite. On the basis of mass balance studies, at least 92% of a single oral dose of venlafaxine is absorbed. The absolute bioavailability of venlafaxine is approximately 45%.

Administration of Effexor XR (150 mg once daily) generally resulted in lower  $C_{max}$  and later  $T_{max}$  values than for Effexor (immediate release) administered twice daily (Table 16). When equal daily doses of venlafaxine were administered as either an immediate-release tablet or the extended-release capsule, the exposure to both venlafaxine and ODV was similar for the two treatments, and the fluctuation in plasma concentrations was slightly lower with the Effexor XR capsule. Therefore, Effexor XR provides a slower rate of absorption, but the same extent of absorption compared with the immediate-release tablet.

**Table 16: Comparison of  $C_{max}$  and  $T_{max}$  Values for Venlafaxine and ODV Following Oral Administration of Effexor XR and Effexor (Immediate Release)**

	Venlafaxine		ODV	
	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)
Effexor XR (150 mg once daily)	150	5.5	260	9
Effexor (75 mg twice daily)	225	2	290	3

Food did not affect the bioavailability of venlafaxine or its active metabolite, ODV. Time of administration (AM versus PM) did not affect the pharmacokinetics of venlafaxine and ODV from the 75 mg Effexor XR capsule.

Venlafaxine is not highly bound to plasma proteins; therefore, administration of Effexor XR to a patient taking another drug that is highly protein-bound should not cause increased free concentrations of the other drug.

### Metabolism and Elimination

Following absorption, venlafaxine undergoes extensive presystemic metabolism in the liver, primarily to ODV, but also to N-desmethylvenlafaxine, N,O-didesmethylvenlafaxine, and other minor metabolites. *In vitro* studies indicate that the formation of ODV is catalyzed by CYP2D6; this has been confirmed in a clinical study showing that patients with low CYP2D6 levels (poor metabolizers) had increased levels of venlafaxine and reduced levels of ODV compared to people with normal CYP2D6 levels (extensive metabolizers) [see *Use in Specific Populations* 8.7].

Approximately 87% of a venlafaxine dose is recovered in the urine within 48 hours as unchanged venlafaxine (5%), unconjugated ODV (29%), conjugated ODV (26%), or other minor inactive metabolites (27%). Renal elimination of venlafaxine and its metabolites is thus the primary route of excretion.

## **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

#### Carcinogenesis

Tumors were not increased by venlafaxine treatment in mice or rats. Venlafaxine was given by oral gavage to mice for 18 months at doses up to 120 mg/kg per day, which was 1.7 times the maximum recommended human dose on a mg/m<sup>2</sup> basis. Venlafaxine was also given to rats by oral gavage for 24

months at doses up to 120 mg/kg per day. In rats receiving the 120 mg/kg dose, plasma concentrations of venlafaxine at necropsy were 1 times (male rats) and 6 times (female rats) the plasma concentrations of patients receiving the maximum recommended human dose. Plasma levels of the O-desmethyl metabolite (ODV) were lower in rats than in patients receiving the maximum recommended dose.

O-desmethylvenlafaxine (ODV), the major human metabolite of venlafaxine, administered by oral gavage to mice and rats for 2 years did not increase the incidence of tumors in either study. Mice received ODV at dosages up to 500/300 mg/kg/day (dosage lowered after 45 weeks of dosing). The exposure at the 300 mg/kg/day dose is 9 times that of a human dose of 225 mg/day. Rats received ODV at dosages up to 300 mg/kg/day (males) or 500 mg/kg/day (females). The exposure at the highest dose is approximately 8 (males) or 11 (females) times that of a human dose of 225 mg/day.

### Mutagenesis

Venlafaxine and the major human metabolite, ODV, were not mutagenic in the Ames reverse mutation assay in *Salmonella* bacteria or the Chinese hamster ovary/HGPRT mammalian cell forward gene mutation assay. Venlafaxine was also not mutagenic or clastogenic in the *in vitro* BALB/c-3T3 mouse cell transformation assay, the sister chromatid exchange assay in cultured Chinese hamster ovary cells, or in the *in vivo* chromosomal aberration assay in rat bone marrow. ODV was not clastogenic in the *in vitro* Chinese hamster ovary cell chromosomal aberration assay or in the *in vivo* chromosomal aberration assay in rats.

### Impairment of Fertility

Reproduction and fertility studies of venlafaxine in rats showed no adverse effects of venlafaxine on male or female fertility at oral doses of up to 2 times the maximum recommended human dose of 225 mg/day on a mg/m<sup>2</sup> basis. However, reduced fertility was observed in a study in which male and female rats were treated with O-desmethylvenlafaxine (ODV), the major human metabolite of venlafaxine, prior to and during mating and gestation. This occurred at an ODV exposure (AUC) approximately 2 to 3 times that associated with a human venlafaxine dose of 225 mg/day.

## **14 CLINICAL STUDIES**

### **14.1 Major Depressive Disorder**

The efficacy of Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) extended-release capsules as a treatment for Major Depressive Disorder (MDD) was established in two placebo-controlled, short-term (8 weeks for study 1; 12 weeks for study 2), flexible-dose studies, with doses starting at 75 mg per day and ranging to 225 mg per day in adult outpatients meeting DSM-III-R or DSM-IV criteria for MDD. In moderately depressed outpatients, the initial dose of venlafaxine was 75 mg per day. In both studies, Effexor XR demonstrated superiority over placebo on the primary efficacy measure defined as change from baseline in the HAM-D-21 total score to the endpoint visit, Effexor XR also demonstrated superiority over placebo on the key secondary efficacy endpoint, the Clinical Global Impressions (CGI) Severity of Illness scale. Examination of gender subsets of the population studied did not reveal any differential responsiveness on the basis of gender.

A 4-week study of inpatients meeting DSM-III-R criteria for MDD with melancholia utilizing Effexor in a range of 150 to 375 mg per day (divided in a three-times-a-day schedule) demonstrated superiority of Effexor over placebo based on the HAM-D-21 total score. The mean dose in completers was 350 mg per day (study 3).

In a longer-term study, adult outpatients with MDD who had responded during an 8-week open-label study on Effexor XR (75, 150, or 225 mg, once daily every morning) were randomized to continuation of their same Effexor XR dose or to placebo, for up to 26 weeks of observation for relapse. Response during

the open-label phase was defined as a CGI Severity of Illness item score of  $\leq 3$  and a HAM-D-21 total score of  $\leq 10$  at the day 56 evaluation. Relapse during the double-blind phase was defined as follows: (1) a reappearance of major depressive disorder as defined by DSM-IV criteria and a CGI Severity of Illness item score of  $\geq 4$  (moderately ill), (2) 2 consecutive CGI Severity of Illness item scores of  $\geq 4$ , or (3) a final CGI Severity of Illness item score of  $\geq 4$  for any patient who withdrew from the study for any reason. Patients receiving continued Effexor XR treatment experienced statistically significantly lower relapse rates over the subsequent 26 weeks compared with those receiving placebo (study 4).

In a second longer term trial, adult outpatients with MDD, recurrent type, who had responded (HAM-D-21 total score  $\leq 12$  at the day 56 evaluation) and continued to be improved [defined as the following criteria being met for days 56 through 180: (1) no HAM-D-21 total score  $\geq 20$ ; (2) no more than 2 HAM-D-21 total scores  $> 10$ , and (3) no single CGI Severity of Illness item score  $\geq 4$  (moderately ill)] during an initial 26 weeks of treatment on Effexor [100 to 200 mg per day, on a twice daily schedule] were randomized to continuation of their same Effexor dose or to placebo. The follow-up period to observe patients for relapse, defined as a CGI Severity of Illness item score  $\geq 4$ , was for up to 52 weeks. Patients receiving continued Effexor treatment experienced statistically significantly lower relapse rates over the subsequent 52 weeks compared with those receiving placebo (study 5).

**Table 17: Major Depressive Disorder Studies:**

Study number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: HAM-D Score		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline	Placebo Subtracted Difference <sup>a</sup> (95% CI)
Study 1	Effexor(XR 75-225 mg/day)*	24.5	-11.7	-4.45(-6.66,-2.25)
	Placebo	23.6	-7.24	-
Study 2	Effexor(XR 75-225 mg/day)*	24.5	-15.11	-6.40(-8.45,-4.34)
	Placebo	24.9	-8.71	-
Study 3	Effexor(IR 150-375 mg/day)*	28.2 (0.5)	-14.9	-10.2 (-14.4,-6.0)
	Placebo	28.6 (0.6)	-4.7	-

SD: standard deviation; LS Mean: least-squares mean; CI: confidence interval.

<sup>a</sup> Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline

\* Doses statistically significantly superior to placebo.

## 14.2 Generalized Anxiety Disorder

The efficacy of Effexor XR as a treatment for Generalized Anxiety Disorder (GAD) was established in two 8-week, placebo-controlled, fixed-dose studies (75 to 225 mg per day), one 6-month, placebo-controlled, flexible-dose study (75 to 225 mg per day), and one 6-month, placebo-controlled, fixed-dose study (37.5, 75, and 150 mg per day) in adult outpatients meeting DSM-IV criteria for GAD.

In one 8-week study, Effexor XR demonstrated superiority over placebo for the 75, 150, and 225 mg per day doses as measured by the Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A) total score, both the HAM-A anxiety and tension items, and the Clinical Global Impressions (CGI) scale. However, the 75 and 150 mg per day doses were not as consistently effective as the highest dose (study 1). A second 8-week study evaluating doses of 75 and 150 mg per day and placebo showed that both doses were more effective than placebo on some of these same outcomes; however, the 75 mg per day dose was more consistently

effective than the 150 mg per day dose (study 2). A dose-response relationship for effectiveness in GAD was not clearly established in the 75 to 225 mg per day dose range studied.

Two 6-month studies, one evaluating Effexor XR doses of 37.5, 75, and 150 mg per day (study 3) and the other evaluating Effexor XR doses of 75 to 225 mg per day (study 4), showed that daily doses of 75 mg or higher were more effective than placebo on the HAM-A total, both the HAM-A anxiety and tension items, and the CGI scale during 6 months of treatment. While there was also evidence for superiority over placebo for the 37.5 mg per day dose, this dose was not as consistently effective as the higher doses.

Examination of gender subsets of the population studied did not reveal any differential responsiveness on the basis of gender.

**Table 18: Generalized Anxiety Disorder Studies:**

Study Number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: HAM-A Score		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo Subtracted Difference <sup>a</sup> (95% CI)
Study 1	Ven XR 75 mg	24.7	-11.1 (0.95)	-1.5 (-3.8, 0.8)
	Ven XR 150 mg	24.5	-11.7 (0.87)	-2.2 (-4.5, 0.1)
	Eff XR 225 mg	23.6	-12.1 (0.81)	-2.6 (-4.9, -0.3)
	Placebo	24.1	-9.5 (0.85)	
Study 2	Ven XR 75 mg	23.7	-10.6 (0.82)	-2.6 (-4.6, -0.5)
	Ven XR 150 mg	23.0	-9.8 (0.86)	-1.7 (-3.8, 0.3)
	Placebo	23.7	-8.0 (0.73)	
Study 3	Ven XR 37.5 mg	26.6 (0.4)	-13.8	-2.8 (-5.1, -0.6)
	Ven XR 75 mg	26.3 (0.4)	-15.5	-4.6 (-6.9, -2.3)
	Ven XR 150 mg	26.3 (0.4)	-16.4	-5.5 (-7.8, -3.1)
	Placebo	26.7 (0.5)	-11.0	
Study 4	Ven XR 75-225 mg	25.0	-13.4 (0.79)	-4.7 (-6.6, -2.9)
	Placebo	24.9	-8.7 (0.70)	

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: confidence interval.

<sup>a</sup> Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline

\* Doses statistically significantly superior to placebo.

### 14.3 Social Anxiety Disorder (also known as Social Phobia)

The efficacy of Effexor XR as a treatment for Social Anxiety Disorder (SAD) was established in four double-blind, parallel-group, 12-week, multicenter, placebo-controlled, flexible-dose studies (studies 1-4) and one double-blind, parallel-group, 6-month, placebo-controlled, fixed/flexible-dose study, which included doses in a range of 75 to 225 mg per day in adult outpatients meeting DSM-IV criteria for SAD (study 5).

In these five studies, Effexor XR was statistically significantly more effective than placebo on change from baseline to endpoint on the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) total score. There was no evidence for any greater effectiveness of the 150 to 225 mg per day group compared to the 75 mg per day group in the 6-month study.

Examination of subsets of the population studied did not reveal any differential responsiveness on the basis of gender. There was insufficient information to determine the effect of age or race on outcome in these studies.

**Table 19: Social Anxiety Disorder Studies**

Study Number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: LSAS Score		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo Subtracted Difference <sup>a</sup> (95% CI)
Study 1	Ven XR (75-225 mg)	91.1	-31.0(2.22)	11.2 (-5.3, -17.1)
	Placebo	86.7	-19.9 (2.22)	-
Study 2	Ven XR (75-225 MG)	90.8	-32.8 (2.69)	-10.7 (-3.7,-17.6)
	Placebo	87.4	-22.1 (2.66)	-
Study 3	Ven XR (75-225 MG)	83.2	-36.0 (2.35)	-16.9(-22.6, -11.2)
	Placebo	83.6	-19.1 (2.40)	-12.7 (-6.5, -19.0)
Study 4	Ven XR (75-225 mg)	86.2	-35.0 (2.64)	-14.6 (-21.8, -7.4)
	Placebo	86.1	-22.2 (2.47)	-
Study 5	Ven XR 75 mg	91.8	-38.1 (3.16)	-14.6 (-21.8, -7.4)
	Ven XR (150-225 mg)	86.2	-37.6 (3.05)	-14.1 (-21.3, -6.9)
	Placebo	89.3	-23.5 (3.08)	-

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: confidence interval.

<sup>a</sup> Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline

\* Doses statistically significantly superior to placebo.

#### 14.4 Panic Disorder

The efficacy of Effexor XR as a treatment for Panic Disorder (PD) was established in two double-blind, 12-week, multicenter, placebo-controlled studies in adult outpatients meeting DSM-IV criteria for PD, with or without agoraphobia. Patients received fixed doses of 75 or 150 mg per day in one study (study 1) and 75 or 225 mg per day in the other study (study 2).

Efficacy was assessed on the basis of outcomes in three variables: (1) percentage of patients free of full-symptom panic attacks on the Panic and Anticipatory Anxiety Scale (PAAS); (2) mean change from baseline to endpoint on the Panic Disorder Severity Scale (PDSS) total score; and (3) percentage of patients rated as responders (much improved or very much improved) on the Clinical Global Impressions (CGI) Improvement scale. In these two studies, Effexor XR was statistically significantly more effective than placebo (for each fixed dose) on all three endpoints, but a dose-response relationship was not clearly established.

Examination of subsets of the population studied did not reveal any differential responsiveness on the basis of gender. There was insufficient information to determine the effect of age or race on outcome in these studies.

In a longer term study (study 3), adult outpatients meeting DSM-IV criteria for PD who had responded during a 12-week open phase with Effexor XR (75 to 225 mg per day) were randomly assigned to continue the same Effexor XR dose (75, 150, or 225 mg) or switch to placebo for observation for relapse under double-blind conditions. Response during the open phase was defined as  $\leq 1$  full-symptom panic attack per week during the last 2 weeks of the open phase and a CGI Improvement score of 1 (very much improved) or 2 (much improved). Relapse during the double-blind phase was defined as having 2 or more

full-symptom panic attacks per week for 2 consecutive weeks or having discontinued due to loss of effectiveness as determined by the investigators during the study. Randomized patients were in response status for a mean time of 34 days prior to being randomized. In the randomized phase following the 12-week open-label period, patients receiving continued Effexor XR experienced a statistically significantly longer time to relapse.

**Table 20: Panic Disorder Studies:**

Study Number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: Whether Free of Full-symptom Panic Attacks		
		Percent of patients Free of Full symptom panic attack	Adjusted Odds Ratio <sup>a</sup> to placebo	Adjusted Odds Ratio <sup>a</sup> 95% Confidence Interval
Study 1	Ven XR 75 mg*	54.1% (85/157)	2.268	(1.43, 3.59)
	Ven XR 150 mg*	61.4% (97/158)	3.035	(1.91, 4.82)
	Placebo	34.4% (53/154)	--	--
Study 2	Ven XR 75 mg*	64.1% (100/156)	2.350	(1.46, 3.78)
	Ven XR 225 mg*	70.0% (112/160)	2.890	(1.80, 4.64)
	Placebo	46.5% (73/157)	--	--

<sup>a</sup>Odds ratio (drug to placebo) in terms of probability of free of full-symptom panic attacks based on logistic regression model. 95%CI: 95% confidence interval without adjusting for multiple dose arms.

\* Doses statistically significantly superior to placebo.

#### 14.5 Pediatric Patients

Two placebo-controlled studies in 766 pediatric patients with MDD and two placebo-controlled studies in 793 pediatric patients with GAD have been conducted with Effexor XR, and the data were not sufficient to support a claim for use in pediatric patients.

### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Effexor XR<sup>®</sup> (venlafaxine hydrochloride) extended-release capsules are available as follows:

- 37.5 mg, grey cap/peach body with “W” and “Effexor XR” on the cap and “37.5” on the body.  
NDC 0008-0837-20, bottle of 15 capsules in unit-of-use package.  
NDC 0008-0837-21, bottle of 30 capsules in unit-of-use package.  
NDC 0008-0837-22, bottle of 90 capsules in unit-of-use package.  
NDC 0008-0837-03, carton of 10 Redipak<sup>®</sup> blister strips of 10 capsules each.
- 75 mg, peach cap and body with “W” and “Effexor XR” on the cap and “75” on the body.  
NDC 0008-0833-20, bottle of 15 capsules in unit-of-use package.  
NDC 0008-0833-21, bottle of 30 capsules in unit-of-use package.  
NDC 0008-0833-22, bottle of 90 capsules in unit-of-use package.  
NDC 0008-0833-03, carton of 10 Redipak<sup>®</sup> blister strips of 10 capsules each.
- 150 mg, dark orange cap and body with “W” and “Effexor XR” on the cap and “150” on the body.  
NDC 0008-0836-20, bottle of 15 capsules in unit-of-use package.  
NDC 0008-0836-21, bottle of 30 capsules in unit-of-use package.  
NDC 0008-0836-22, bottle of 90 capsules in unit-of-use package.  
NDC 0008-0836-03, carton of 10 Redipak<sup>®</sup> blister strips of 10 capsules each.

**Store at controlled room temperature, 20° to 25°C (68° to 77°F).**

The unit-of-use package is intended to be dispensed as a unit.  
The appearance of these capsules is a trademark of Wyeth Pharmaceuticals.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

### ***See FDA-approved patient labeling (Medication Guide).***

Prescribers or other healthcare professionals should inform patients, their families, and their caregivers about the benefits and risks associated with treatment with Effexor XR and should counsel them in its appropriate use. A patient Medication Guide about “Antidepressant Medicines, Depression and Other Serious Mental Illnesses, and Suicidal Thoughts or Actions” is available for Effexor XR. The prescriber or healthcare professional should instruct patients, their families, and their caregivers to read the Medication Guide and should assist them in understanding its contents. Patients should be given the opportunity to discuss the contents of the Medication Guide and to obtain answers to any questions they may have. The [complete text of the Medication Guide](#) is reprinted at the end of this document. Patients should be advised of the following issues and should be asked to alert their prescriber if these occur while taking Effexor XR.

### **Suicidal Thoughts and Behaviors**

Advise patients, their families and caregivers to look for the emergence of suicidality, worsening of depression, and other psychiatric symptoms (anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia, psychomotor restlessness, hypomania, mania, other unusual changes in behavior), especially early during treatment and when the dose is adjusted up or down. Such symptoms should be reported to the patient's prescriber or health professional, especially if they are severe, abrupt in onset, or were not part of the patient's presenting symptoms. Symptoms such as these may be associated with an increased risk for suicidal thinking and behavior and indicate a need for very close monitoring [*see [Boxed Warning](#) and [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)*].

### **Concomitant Medication**

Advise patients taking Effexor XR not to use concomitantly other products containing venlafaxine or desvenlafaxine. Healthcare professionals should instruct patients not to take Effexor XR with an MAOI or within 14 days of stopping an MAOI and to allow 7 days after stopping Effexor XR before starting an MAOI [*see [Contraindications \(4.2\)](#)*].

### **Serotonin Syndrome**

Patients should be cautioned about the risk of serotonin syndrome, with the concomitant use of Effexor XR and triptans, tramadol, tryptophan supplements, with antipsychotics or other dopamine antagonists, or other serotonergic agents [*see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#) and [Drug Interactions \(7.3\)](#)*].

### **Elevated Blood Pressure**

Advise patients that they should have regular monitoring of blood pressure when taking Effexor XR [*see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)*].

### **Abnormal Bleeding**

Patients should be cautioned about the concomitant use of Effexor XR and NSAIDs, aspirin, warfarin, or other drugs that affect coagulation since combined use of psychotropic drugs that interfere with serotonin reuptake and these agents has been associated with an increased risk of bleeding [*see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)*].

### **Angle Closure Glaucoma**

Patients should be advised that taking Effexor XR can cause mild pupillary dilation, which in susceptible individuals, can lead to an episode of angle closure glaucoma. Pre-existing glaucoma is almost always open-angle glaucoma because angle closure glaucoma, when diagnosed, can be treated definitively with iridectomy. Open-angle glaucoma is not a risk factor for angle closure glaucoma. Patients may wish to be examined to determine whether they are susceptible to angle closure, and have a prophylactic procedure (e.g., iridectomy), if they are susceptible [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

### **Activation of Mania/Hypomania**

Advise patients, their families and caregivers to observe for signs of activation of mania/hypomania [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

### **Cardiovascular/Cerebrovascular Disease**

Caution is advised in administering Effexor XR to patients with cardiovascular, cerebrovascular, or lipid metabolism disorders [see *Adverse Reactions (6.1)*].

### **Serum Cholesterol and Triglyceride Elevation**

Advise patients that elevations in total cholesterol, LDL and triglycerides may occur and that measurement of serum lipids may be considered [see *Warnings and Precautions (6.3)*].

### **Discontinuation [Symptoms]**

Advise patients not to stop taking Effexor XR without talking first with their healthcare professional. Patients should be aware that discontinuation effects may occur when stopping Effexor XR [see *Warnings and Precautions (5.7)* and *Adverse Reactions (6.1)*].

### **Interference with Cognitive and Motor Performance**

Caution patients about operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that Effexor XR therapy does not adversely affect their ability to engage in such activities.

### **Alcohol**

Advise patients to avoid alcohol while taking Effexor XR [see *Drug Interactions (7.6)*].

### **Allergic Reactions**

Advise patients to notify their physician if they develop allergic phenomena such as rash, hives, swelling, or difficulty breathing.

### **Pregnancy**

Advise patients to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during therapy [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

### **Nursing**

Advise patients to notify their physician if they are breast-feeding an infant [see *Use in Specific Populations (8.3)*].

## **Residual Spheroids**

Effexor XR contains spheroids, which release the drug slowly into the digestive tract. The insoluble portion of these spheroids is eliminated, and patients may notice spheroids passing in the stool or via colostomy. Patients should be informed that the active medication has already been absorbed by the time the patient sees the spheroids.

*Distributed by*



**Wyeth Pharmaceuticals Inc**

A subsidiary of Pfizer Inc, Philadelphia, PA 19101

LAB-0466-12.0

## Medication Guide

**EFFEXOR XR**(e-fex-or)  
(venlafaxine hydrochloride)  
(Extended-Release Capsules)

Read the Medication Guide that comes with **EFFEXOR XR** before you start taking it and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or treatment. Talk with your healthcare provider if there is something you do not understand or want to learn more about.

### What is the most important information I should know about EFFEXOR XR?

**EFFEXOR XR** and other antidepressant medicines may cause serious side effects, including:

#### 1. Suicidal thoughts or actions:

- **EFFEXOR XR and other antidepressant medicines may increase suicidal thoughts or actions** in some children, teenagers, or young adults **within the first few months of treatment or when the dose is changed.**
- Depression or other serious mental illnesses are the most important causes of suicidal thoughts or actions.
- Watch for these changes and call your healthcare provider right away if you notice:
  - New or sudden changes in mood, behavior, actions, thoughts, or feelings, especially if severe.
  - Pay particular attention to such changes when **EFFEXOR XR** is started or when the dose is changed.

Keep all follow-up visits with your healthcare provider and call between visits if you are worried about symptoms.

**Call your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms, or call 911 if an emergency, especially if they are new, worse, or worry you:**

- attempts to commit suicide
- acting on dangerous impulses
- acting aggressive or violent
- thoughts about suicide or dying
- new or worse depression
- new or worse anxiety or panic attacks

- feeling agitated, restless, angry or irritable
- trouble sleeping
- an increase in activity or talking more than what is normal for you
- other unusual changes in behavior or mood
- **Visual problems**
  - eye pain
  - changes in vision
  - swelling or redness in or around the eye

Only some people are at risk for these problems. You may want to undergo an eye examination to see if you are at risk and receive preventative treatment if you are.

**Call your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms, or call 911 if an emergency. EFFEXOR XR may be associated with these serious side effects:**

#### 2. Serotonin Syndrome

**This condition can be life-threatening and may include:**

- agitation, hallucinations, coma or other changes in mental status
- coordination problems or muscle twitching (overactive reflexes)
- racing heartbeat, high or low blood pressure
- sweating or fever
- nausea, vomiting, or diarrhea
- muscle rigidity

**3. Changes in blood pressure. EFFEXOR XR may:**

- increase your blood pressure. Control high blood pressure before starting treatment and monitor blood pressure regularly

**4. Enlarged pupils (mydriasis).**

**5. Anxiety and insomnia.**

**6. Changes in appetite or weight.**

**7. Manic/hypomanic episodes:**

- greatly increased energy
- severe trouble sleeping
- racing thoughts
- reckless behavior
- unusually grand ideas
- excessive happiness or irritability
- talking more or faster than usual

**8. Low salt (sodium) levels in the blood.**

Elderly people may be at greater risk for this. Symptoms may include:

- headache
- weakness or feeling unsteady
- confusion, problems concentrating or thinking or memory problems

**9. Seizures or convulsions.**

**10. Abnormal bleeding:** EFFEXOR XR and other antidepressant medicines may increase your risk of bleeding or bruising, especially if you take the blood thinner warfarin (Coumadin<sup>®</sup>, Jantoven<sup>®</sup>), a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs, like ibuprofen or naproxen), or aspirin.

**11. Elevated cholesterol.**

**12. Lung disease and pneumonia:** EFFEXOR XR may cause rare lung problems.

Symptoms include:

- worsening shortness of breath
- cough
- chest discomfort

**13. Severe allergic reactions:**

- trouble breathing
- swelling of the face, tongue, eyes or mouth
- rash, itchy welts (hives) or blisters, alone or with fever or joint pain.

**Do not stop EFFEXOR XR without first talking to your healthcare provider.** Stopping EFFEXOR XR too quickly or changing from another antidepressant too quickly may cause serious symptoms including:

- anxiety, irritability

- feeling tired, restless or problems sleeping
- headache, sweating, dizziness
- electric shock-like sensations, shaking, confusion, nightmares
- vomiting, nausea, diarrhea

**What is EFFEXOR XR?**

EFFEXOR XR is a prescription medicine used to treat depression. It is important to talk with your healthcare provider about the risks of treating depression and also the risks of not treating it. You should discuss all treatment choices with your healthcare provider.

EFFEXOR XR is also used to treat:

- Generalized Anxiety Disorder (GAD)
- Social Anxiety Disorder (SAD)
- Panic Disorder (PD)

Talk to your healthcare provider if you do not think that your condition is getting better with EFFEXOR XR treatment.

**Who should not take EFFEXOR XR?**

Do not take EFFEXOR XR if you:

- are allergic to EFFEXOR XR or any of the ingredients in EFFEXOR XR. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in EFFEXOR XR.
- have uncontrolled angle-closure glaucoma
- take a Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI). Ask your healthcare provider or pharmacist if you are not sure if you take an MAOI, including the antibiotic linezolid.
  - Do not take an MAOI within 7 days of stopping EFFEXOR XR unless directed to do so by your physician.
  - Do not start EFFEXOR XR if you stopped taking an MAOI in the last 2 weeks unless directed to do so by your physician.

**People who take EFFEXOR XR close in time to an MAOI may have serious or even life-threatening side effects. Get medical help right away if you have any of these symptoms:**

- high fever
- uncontrolled muscle spasms
- stiff muscles

- rapid changes in heart rate or blood pressure
- confusion
- loss of consciousness (pass out)

**What should I tell my healthcare provider before taking EFFEXOR XR? Ask if you are not sure.**

Before starting **EFFEXOR XR**, tell your healthcare provider if you:

- Are taking certain drugs such as:
  - Medicines used to treat migraine headaches such as:
    - triptans
  - Medicines used to treat mood, anxiety, psychotic or thought disorders, such as:
    - tricyclic antidepressants
    - lithium
    - SSRIs
    - SNRIs
    - antipsychotic drugs
  - Medicines used to treat pain such as:
    - tramadol
  - Medicines used to thin your blood such as:
    - warfarin
  - Medicines used to treat heartburn such as:
    - Cimetidine
  - Over-the-counter medicines or supplements such as:
    - Aspirin or other NSAIDs
    - Tryptophan
    - St. John's Wort
- have heart problems
- have diabetes
- have liver problems
- have kidney problems
- have thyroid problems
- have or had seizures or convulsions
- have bipolar disorder or mania
- have low sodium levels in your blood
- have high blood pressure
- have high cholesterol
- have or had bleeding problems
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if **EFFEXOR XR** will harm your unborn baby. Talk to your healthcare

- provider about the benefits and risks of treating depression during pregnancy
- are breast-feeding or plan to breast-feed. Some **EFFEXOR XR** may pass into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby while taking **EFFEXOR XR**.

**Tell your healthcare provider about all the medicines that you take**, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements. **EFFEXOR XR** and some medicines may interact with each other, may not work as well, or may cause serious side effects.

Your healthcare provider or pharmacist can tell you if it is safe to take **EFFEXOR XR** with your other medicines. Do not start or stop any medicine while taking **EFFEXOR XR** without talking to your healthcare provider first.

If you take **EFFEXOR XR**, you should not take any other medicines that contain (venlafaxine) including: venlafaxine HCl.

**How should I take EFFEXOR XR?**

- Take **EFFEXOR XR** exactly as prescribed. Your healthcare provider may need to change the dose of **EFFEXOR XR** until it is the right dose for you.
- **EFFEXOR XR** is to be taken with food.
- If you miss a dose of **EFFEXOR XR**, take the missed dose as soon as you remember. If it is almost time for the next dose, skip the missed dose and take your next dose at the regular time. Do not take two doses of **EFFEXOR XR** at the same time.
- If you take too much **EFFEXOR XR**, call your healthcare provider or poison control center right away, or get emergency treatment.
- When switching from another antidepressant to **EFFEXOR XR** your doctor may want to lower the dose of the initial antidepressant first to avoid side effects

**What should I avoid while taking EFFEXOR XR?**

**EFFEXOR XR** can cause sleepiness or may affect your ability to make decisions, think clearly, or react quickly. You should not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities until you know how **EFFEXOR XR** affects you. Do not drink alcohol while using **EFFEXOR XR**.

### **What are the possible side effects of EFFEXOR XR?**

**EFFEXOR XR** may cause serious side effects, including:

- See “What is the most important information I should know about **EFFEXOR XR**?”
- Increased cholesterol- have your cholesterol checked regularly
- Newborns whose mothers take **EFFEXOR XR** in the third trimester may have problems right after birth including:
  - problems feeding and breathing
  - seizures
  - shaking, jitteriness or constant crying
- Angle-closure glaucoma

Common possible side effects in people who take **EFFEXOR XR** include:

- unusual dreams
- sexual problems
- loss of appetite, constipation, diarrhea, nausea or vomiting, or dry mouth
- feeling tired, fatigued or overly sleepy
- change in sleep habits, problems sleeping
- yawning
- tremor or shaking
- dizziness, blurred vision
- sweating
- feeling anxious, nervous or jittery
- headache
- increase in heart rate

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go

away. These are not all the possible side effects of **EFFEXOR XR**. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

**CALL YOUR DOCTOR FOR MEDICAL ADVICE ABOUT SIDE EFFECTS. YOU MAY REPORT SIDE EFFECTS TO THE FDA AT 1-800-FDA-1088.**

### **How should I store EFFEXOR XR?**

- Store **EFFEXOR XR** at room temperature between 68°F and 77°F (20°C to 25°C).
- Keep **EFFEXOR XR** in a dry place.

**Keep EFFEXOR XR and all medicines out of the reach of children.**

### **General information about EFFEXOR**

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use **EFFEXOR XR** for a condition for which it was not prescribed. Do not give **EFFEXOR XR** to other people, even if they have the same condition. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about **EFFEXOR XR**. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You may ask your healthcare provider or pharmacist for information about **EFFEXOR XR** that is written for healthcare professionals.

For more information about **EFFEXOR XR** call **1-800-438-1985** or go to [www.EFFEXORXR.com](http://www.EFFEXORXR.com).

### **What are the ingredients in EFFEXOR XR?**

Active ingredient: (venlafaxine)

Inactive ingredients:

- **Extended-Release Capsules:** cellulose, ethylcellulose, gelatin, hypromellose, iron oxides, and titanium dioxide.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration for all antidepressants.

This product's label may have been updated. For current full prescribing information, please visit [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com)



LAB-0542-5.0

Revised: Feb 2015

## 全処方情報

### 警告：自殺念慮および自殺行為

短期試験において、抗うつ薬の投与により、小児、青年期、若年成人患者の自殺念慮および自殺行為のリスクが上昇した。短期試験において、25歳以上の患者では抗うつ薬投与による自殺念慮および自殺行為のリスク上昇は認められず、また、65歳以上の患者では抗うつ薬投与による自殺念慮および自殺行為のリスク低下が認められている（警告および使用上の注意の項参照）。

抗うつ薬による治療を開始する場合、患者の年齢を問わず、適切なモニタリングを行い、臨床的悪化、自殺念慮および自殺行為について患者を注意深く観察する必要がある。また、家族および介護者には、患者を注意深く観察し、処方者と連絡を取る必要があることを説明しておくこと（警告および使用上の注意および患者に伝えるべき情報の項参照）。

## 1. 効能・効果

### 1.1. 大うつ病性障害

イフェクサー（ベンラファキシン塩酸塩）XR（徐放）カプセルは大うつ病性障害の治療に適応される。有効性は、3つの短期試験（4週間、8週間および12週間）および2つの長期試験において確立されている。

### 1.2. 全般性不安障害

イフェクサーXRカプセルは、全般性不安障害の治療に適応される。有効性は、2つの8週間および2つの26週間のプラセボ対照試験において確立されている。

### 1.3. 社会不安障害

イフェクサーXRカプセルは、社会不安障害（別称、社会恐怖症）の治療に適応される。有効性は、4つの12週間および1つの26週間のプラセボ対照試験において確立されている。

### 1.4. パニック障害

イフェクサーXRカプセルは、広場恐怖症を伴う、または伴わないパニック障害の治療に適応される。有効性は、2つの12週間プラセボ対照試験において確立されている。

## 2. 用法・用量

イフェクサーXRカプセルは朝または夕の可能な限り毎日同じ時刻に、食後に服用すること（**臨床薬理**の項参照）。各カプセルは割ったり、砕いたり、噛んだり、溶かしたりしないで、水と一緒に飲み込むこと。あるいは、注意深くカプセルを開いて中の顆粒をスプーン1杯のアップルソースに振りかけて投与する。薬剤と食物を混合したものは、噛まずに直ちにコップ1杯の水と共に完全に飲み込むこと。

### 2.1. 大うつ病性障害

大部分の患者において、イフェクサーXRカプセルの初回推奨用量は、75 mg 1日1回である。ある特定の患者においては、患者が薬剤に適応できるよう、75 mg/日に増量する前に4~7日間は初回投与量を37.5 mg/日とすることが望ましい。初回投与量75 mg/日に反応しない患者では、最大

用量約 225 mg/日まで増量することにより、有効な場合がある。必要に応じ、血漿中ベンラファキシン濃度および主代謝物濃度が定常状態に達するまで、最大 75 mg/日ずつ、4 日以上の間隔にて増量すること（大部分の患者において 4 日目までに定常状態に達する）（**臨床薬理**の項参照）。有効性を確立する臨床試験では、漸増は 2 週間以上の間隔で許容されている。

中等度のうつ病を有する外来患者に対するイフェクサーIR（即放）錠の最大推奨用量は 225 mg/日であったのに対し、より重度のうつ病を有する入院患者を対象としたある開発プログラムにおける平均反応用量は 350 mg/日（用量範囲 150～375 mg/日）であったことに留意すること。より重度のうつ病患者に対し、より高用量のイフェクサーXR カプセルの投与が必要かどうかについてはわかっていない。しかしながら、イフェクサーXR カプセルの 225 mg/日以上の使用経験は非常に限られている。

## 2.2. 全般性不安障害

大部分の患者において、イフェクサーXR カプセルの初回推奨用量は、75 mg 1 日 1 回である。ある特定の患者においては、患者が薬剤に適応できるよう、75 mg/日に増量する前に 4～7 日間は初回投与量を 37.5 mg/日とすることが望ましい。初回投与量 75 mg/日に反応しない患者では、最大用量約 225 mg/日まで増量することにより、有効な場合がある。必要に応じ、最大 75 mg/日ずつ、4 日以上の間隔にて増量すること（ほとんどの患者において血漿中ベンラファキシン濃度および主代謝物濃度は 4 日目までには定常状態に達するため）（**臨床薬理**の項参照）。

## 2.3. 社会不安障害（社会恐怖症）

推奨用量は、75 mg 1 日 1 回である。より高用量を投与することにより効果があるというエビデンスは示されなかった。

## 2.4. パニック障害

イフェクサーXR カプセルの初回投与量 37.5 mg 1 日 1 回を 7 日間服用することが推奨される。75 mg/日に反応しない患者では、最大用量約 225 mg/日まで増量することにより、有効な場合がある。必要に応じ、最大 75 mg/日ずつ、7 日以上の間隔で増量すること。

## 2.5. イフェクサーIR 錠からの切り替え

イフェクサーIR 錠の投与を受けているうつ病患者において、最も近似する用量（例えば、ベンラファキシン 37.5 mg を 1 日 2 回からイフェクサーXR カプセル 75 mg を 1 日 1 回）にてイフェクサーXR カプセルへの切り替えを行う場合がある。しかしながら、個別に用量調節を行う必要がある。

## 2.6. 特殊患者集団

### 肝機能障害患者への投与

軽度（Child-Pugh スコア = 5～6）または中程度（Child-Pugh スコア = 7～9）の肝機能障害を有する患者では、1 日量として 50%減量して投与すること。重度（Child-Pugh スコア = 10～15）の肝機能障害または肝硬変を有する患者では、50%以上の減量が必要な場合がある（**特殊患者集団への投与**の項参照）。

## 腎機能障害患者への投与

軽度 (CLcr = 60~89 mL/min) または中程度 (CLcr = 30~59 mL/min) の腎機能障害を有する患者では、1日量として25%~50%減量して投与すること。血液透析を受ける患者または重度 (CLcr <30 mL/min) の腎機能障害を有する患者においては、1日量として50%以上減量して投与すること。腎機能障害のクリアランスに関してはかなりの個人差があるため、一部の患者においては投与量を個別に調整することが望ましい (**特殊患者集団への投与**の項参照)。

### 2.7. 維持療法

大うつ病性障害、全般性不安障害、社会不安障害、パニック障害を有する患者において、イフェクサーXR カプセルをどのくらいの期間投与すべきかについては、比較対照試験でエビデンスが得られていない。

大うつ病性障害の急性発症においては、治療に反応した後も数ヵ月またはそれ以上の持続的な薬物療法を要するという事は、一般に統一した意見である。初期投与に反応し、同用量を最長52週間にわたって投与した臨床試験では、大うつ病性障害の患者に対するイフェクサーXR カプセル/イフェクサーIR錠の効果の維持が示された (**臨床試験**の項参照)。これらの限られたデータからは、イフェクサーXR カプセルの維持療法に必要な用量が、初期反応を達成するのに必要な用量と同じであるかどうかについては分かっていない。定期的な患者の評価を行い、維持療法の必要性および適切な用量について判断することが必要である。

全般性不安障害患者および社会不安障害患者については、6ヵ月間の臨床試験においてイフェクサーXR カプセルの有効性が示されている。イフェクサーXR カプセルにて症状が改善した全般性不安障害患者および社会不安障害患者に対する継続治療の必要性については、定期的な評価が必要である。

12週間のイフェクサーXR カプセルの投与により反応を示したパニック障害患者に対して同用量を投与した臨床試験において、イフェクサーXR カプセル群では、プラセボ群と比較して再発までの時間が統計的に有意に延長された (**臨床試験**の項参照)。イフェクサーXR カプセルにて症状が改善したパニック障害患者に対する継続治療の必要性については、定期的な評価が必要である。

### 2.8. イフェクサーXR カプセルの投与中止

可能な限り突然中止するのではなく、投与量を漸減することを推奨する。イフェクサーXR カプセルの臨床試験において、用量の漸減は75 mg ずつ1週間の間隔を空けて行われた。個別の用量漸減が必要な場合がある (**警告および使用上の注意**の項参照)。

### 2.9. 精神疾患の治療を目的とするモノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI) への、または MAOI からの切り替え

精神疾患の治療を目的とする MAOI の投与中止から14日以内にはイフェクサーXR カプセルを用いないこと。また、イフェクサーXR カプセルの投与中止後少なくとも7日間において、精神疾患の治療を目的とする MAOI の投与を開始すること (**禁忌、警告および使用上の注意、薬物相互作用**の項参照)。

## イフェクサーXR カプセルとリネゾリドまたはメチレンブルーなど、他の MAOI との併用

セロトニン症候群のリスクが上昇する可能性があるため、リネゾリドまたはメチレンブルー静注を投与中の患者にはイフェクサーXR カプセルを投与しないこと。入院を含む緊急治療、介入を要する患者について検討する必要がある（**禁忌**の項参照）。

イフェクサーXR カプセルを投与中の患者において、リネゾリドまたはメチレンブルー静注による緊急治療を要する場合がある。リネゾリドまたはメチレンブルー静注に代わる治療法がなく、リネゾリドまたはメチレンブルー静注による治療という潜在的利益が、セロトニン症候群の発現の潜在的リスクを上回ると判断された場合、イフェクサーXR カプセルの投与を直ちに中止し、リネゾリドまたはメチレンブルー静注の投与が可能である。7日間または、リネゾリドまたはメチレンブルー静注の最終投与後 24 時間のいずれか早い時点まで、患者のセロトニン症候群の症状を注意深く観察すること。イフェクサーXR カプセルの投与はリネゾリドまたはメチレンブルー静注の最終投与 24 時間後に再開できる場合もある（**警告および使用上の注意**の項参照）。

メチレンブルーを非静注経路（経口錠剤または局所注射など）にて投与した場合、または 1 mg/kg よりも遥かに少ない用量をイフェクサーXR カプセルと併用した場合のリスクについては、明らかではない。しかしながら、医師はこのような使用においてもセロトニン症候群の発現の可能性について注意すること（**警告および使用上の注意**の項参照）。

### 3. 供給形態

イフェクサーXR カプセルは次の形態で供給される。

- 37.5 mg（キャップ：淡灰色，「**W**」，「Effexor XR」と印字／ボディ：淡紅色，「37.5」と印字）
- 75 mg（キャップ：淡紅色，「**W**」，「Effexor XR」と印字／ボディ：淡紅色，「75」と印字）
- 150 mg（キャップ：赤褐色，「**W**」，「Effexor XR」と印字／ボディ：赤褐色，「150」と印字）

### 4. 禁忌

#### 4.1. 過敏症

本剤は、ベンラファキシン塩酸塩、デスベンラファキシンコハク酸塩または本剤の添加剤のいずれかに対し過敏症を有する患者には禁忌である。

#### 4.2. モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）との併用

セロトニン症候群のリスクが上昇する可能性があるため、精神障害の治療目的での MAOI とイフェクサーXR カプセルとの併用、またはイフェクサーXR カプセルの投与中止後 7 日以内の MAOI の使用は禁忌である。また、MAOI の投与中止後 14 日間以内の患者には、精神障害の治療目的でイフェクサーXR カプセルを投与しないこと（**用法・用量**、**警告および使用上の注意**、**薬物相互作用**の項参照）。

セロトニン症候群のリスクが上昇する可能性があるため、リネゾリドまたはメチレンブルー静注などの MAOI を投与中の患者にはイフェクサーXR カプセルを投与しないこと（用法・用量、警告および使用上の注意、薬物相互作用の項参照）。

## 5. 警告および使用上の注意

### 5.1. 小児，青年期，および若年成人における自殺念慮および自殺行為

成人および小児の大うつ病性障害患者では、抗うつ薬の服用の有無にかかわらず、うつ症状の悪化および／または自殺念慮および自殺行為（自殺傾向）、異常な行動変化が発現する可能性があります。このリスクは、明らかな回復がみられるまで続く場合があります。うつ病や特定の他の精神障害は自殺のリスクを高めることが知られており、これらの障害自体が自殺の有力な予測因子となる。抗うつ薬が、治療初期の特定の患者群で、うつ病の悪化、自殺傾向の発現を誘発するのに何らかの役割を持つ可能性があるとして長年懸念されている。大うつ病性障害または他の精神疾患を有する小児、青年期、および若年成人（年齢 18～24 歳）における抗うつ薬 [SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）およびその他] の短期プラセボ対照試験の併合解析の結果から、抗うつ薬により自殺念慮および自殺行為（自殺傾向）のリスクが高くなることが示された。短期試験において、25 歳以上の成人ではプラセボと比較して抗うつ薬投与による自殺傾向のリスク上昇は認められず、また、65 歳以上の成人ではプラセボとの比較において抗うつ薬投与による自殺傾向のリスク低下が認められている。

大うつ病性障害、強迫性障害または他の精神障害を有する小児および青年期の患者を対象とした抗うつ薬 9 剤の短期プラセボ対照試験（計 24 試験、4400 例以上）の併合解析が実施された。大うつ病性障害、または他の精神障害を有する成人患者を対象としたプラセボ対照試験の併合解析により、合計 77,000 名以上の患者を対象とした 11 種類の抗うつ薬の 295 の短期試験（試験期間の中央値 2 ヶ月）が評価された。薬剤間で自殺傾向のリスクに顕著なバラツキが認められたが、すべての薬剤において若年患者における自殺傾向の増加がみられた。発現率が最も高かったのは大うつ病性障害患者で、適応症別の自殺傾向の絶対リスクには差がみられた。ただし、年齢層および適応症別のリスク差（実薬群対プラセボ群）は比較的安定的であった。実薬群とプラセボ群において自殺傾向が認められた患者数の差（1000 人中）を Table 1 に示した。

**Table 1. 実薬群とプラセボ群において自殺傾向が認められた患者数の差（1000 人中）**

年齢層	プラセボ群と比較した増加人数
18 歳未満	14 例増加
18～24 歳	5 例増加
	プラセボ群と比較した減少人数
25～64 歳	1 例減少
65 歳以上	6 例減少

小児患者を対象とした試験では、自殺した患者は認められなかった。成人患者を対象とした試験で、自殺例が認められたが、自殺した患者数が少なすぎるため、自殺既遂に対する薬剤の影響については結論が得られなかった。

この自殺傾向のリスクが長期投与（数ヵ月を超える使用）において認められるか否かについては不明である。しかしながら、うつ病成人患者を対象としたプラセボ対照維持療法試験より、抗うつ薬を使用することにより、うつ病の再発を遅らせることができるというエビデンスは示されている。

いずれかの適応症で抗うつ薬を投与されるすべての患者は、適切なモニタリングを行い、臨床状態の悪化、自殺傾向、異常な行動変化について、特に投与開始後数ヵ月間、または投与量の変更時（増量時、減量時）は、十分注意して観察すること。

大うつ病性障害および他の精神疾患や精神疾患以外の疾患で、抗うつ薬治療を受けている成人および小児患者において、以下の症状が報告されている。不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア（精神運動不穏）、軽躁および躁病。また、これらの症状の発現とうつ病の悪化および／または自殺衝動の発現の因果関係は明らかではないが、これらの症状は自殺傾向発現の前兆である可能性も懸念される。

うつ病が悪化を続けている、自殺傾向を発現している、またはうつ病悪化または自殺傾向の前兆と考えられる症状を発現している患者において、特にその症状が重度である、突然発現する、あるいはそのような症状が以前はみられなかった場合には、投与中止の可能性も含め、治療方法の変更を検討すること。

投与中止を決定した場合、用量を漸減して中止すべきである。中止は可能な限り早急に行うべきであるが、突然の中止はある種の症状をきたす可能性があることが認識されている（**警告および使用上の注意、用法・用量**の項参照）。

大うつ病性障害またはその他の適応（精神疾患および非精神疾患）で抗うつ薬の投与を受けている患者の家族および介護者に対しては、自殺傾向の発現に加え、激越、易刺激性、異常な行動変化、および他の上述した症状の有無に関して患者を監視し、そのような症状がみられた場合は直ちに医療従事者に報告する必要があることに留意すること。そのような監視には家族および介護者による毎日の観察も含まれる。過量投与のリスクを軽減するため、患者を良好に管理する最低用量のイフェクサーXR カプセルを処方すべきである。

#### 双極性障害患者のスクリーニング

大うつ病エピソードは、双極性障害の初発症状である可能性がある。比較試験で確立されているわけではないが、一般的には、双極性障害のリスクがある患者において、そのようなエピソードを抗うつ薬単独で治療することにより、混合／躁病エピソードを引き起こしやすくすることがあると考えられている。上述の症状のいずれかが、このような病相の交代を示すものかどうかは不明である。しかしながら、うつ症状を有する患者に抗うつ薬投与を始める場合は、双極性障害のリスクがあるかどうかを判断するために、事前に適切なスクリーニングを行うこと。スクリーニングには、自殺、双極性障害、うつ病の家族歴も含めた、詳細な精神疾患の既往も含めること。イフェクサーXR カプセルは双極性うつ病の治療での使用は承認されていないことに注意すべきである。

## 5.2. セロトニン症候群

SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）およびSSRIとの併用により、生命に危険を及ぼす可能性のあるセロトニン症候群が発現したとの報告がある。これはイフェクサーXRカプセルのみの投与でも発現するが、特にセロトニン作用薬（トリプタン系薬剤、三環系抗鬱薬、フェンタニル、リチウム、トラマドール、トリプトファン、ブスピロン、セント・ジョーンズ・ワートを含む）、およびセロトニンの代謝を抑制する薬剤（特に、精神障害および精神障害以外の疾患を適応とするMAOI、例えばリネズリドおよびメチレンブルー静注）との併用により発現した。

セロトニン症候群の症状には以下が含まれる。精神状態の変化（例えば、激越、幻覚、譫妄、昏睡）、自律神経不安定（例えば、頻脈、不安定血圧、高熱、発汗、潮紅、浮動性めまい）、神経筋症状（例えば、振戦、固縮、ミオクローヌス、反射亢進、協調運動障害）、痙攣発作および胃腸症状（例えば、悪心、嘔吐、下痢）。セロトニン症候群の発現に注意し、患者の観察を十分に行うこと。

精神障害の治療を目的としたイフェクサーXRカプセルとMAOIの併用は禁忌である。リネズリドまたはメチレンブルー静注などのMAOIを投与中の患者にも、イフェクサーXRカプセルを投与しないこと。メチレンブルーの投与経路について提供された情報はすべて、静脈投与による1～8 mg/kgの投与範囲に関する報告であった。メチレンブルーの他経路（経口錠剤または局部組織注射）による投与、あるいはより低用量の投与に関する報告はなかった。イフェクサーXRカプセルを投与中の患者に、リネズリドまたはメチレンブルー静注などのMAOIを投与しなければならぬ状況もあり得る。MAOIによる治療を開始する際は、イフェクサーXRカプセルの服用を中止すること（**禁忌、用法・用量、薬物相互作用**の項参照）。

イフェクサーXRカプセルと他のセロトニン作用薬（トリプタン系薬剤、三環系抗鬱薬、ミルタザピン、フェンタニル、リチウム、トラマドール、ブスピロン、トリプトファン、セント・ジョーンズ・ワートを含む）との併用が臨床的に必要な場合、特に治療開始時および用量増量時にセロトニン症候群のリスクが高まる可能性があるため、注意が必要である（**薬物相互作用**の項参照）。上記のような症状が現れた場合には直ちにイフェクサーXRカプセルと他のセロトニン作用薬の併用を中止し、支持療法を行うこと。

## 5.3. 血圧上昇

比較対照試験において、用量に依存的な収縮期および拡張期血圧の上昇ならびに持続的な高血圧が認められた（**副作用**の項参照）。

イフェクサーXRカプセルの投与開始前および投与中は定期的に血圧を観察すること。高血圧を合併している場合はイフェクサーXRカプセルによる治療を開始する前にコントロールすること。高血圧の合併または血圧上昇によって悪化するおそれのある心血管疾患または脳血管疾患を有する患者に投与する場合は注意を要する。持続的な血圧上昇は、悪影響を及ぼす可能性がある。イフェクサーXRカプセルでは、緊急治療を要する血圧上昇の症例が報告されている。持続的な血圧上昇が観察された場合には、服薬量の減量または投与中止を検討すること。

イフェクサーの全臨床試験にわたり、イフェクサーXRカプセル群のうち、拡張期血圧105 mm Hg以上で仰臥位の拡張期血圧に15 mm Hg以上の上昇がみられた患者は1.4%であったのに対し、プ

ラセボ群では 0.9%であった。同様に、イフェクサーXR カプセル群のうち、収縮期血圧 180 mm Hg 以上で仰臥位の収縮期血圧に 20 mm Hg 以上の上昇がみられた患者は 1%であったのに対し、プラセボ群では 0.3%であった（副作用の項、Table 10 参照）。イフェクサーXR カプセルの投与により持続的な血圧上昇（3 回の連続する来院時において、仰臥位拡張期血圧（SDBP）90 mm Hg 以上およびベースライン時よりも 10 mm Hg 以上上昇した場合と定義される）がみられた（副作用の項、Table 11 参照）。イフェクサーXR カプセル平均 300 mg/日以上の高用量投与による持続的な血圧上昇の発現率を詳細に評価するには患者数が不十分であった。

#### 5.4. 異常出血

イフェクサーXR カプセルを含む SNRI または SSRI の服用は、斑状出血、血腫、鼻出血、点状出血、消化管出血から生命に危険を及ぼす出血などの出血事象リスクを高めるおそれがある。特にアスピリン、非ステロイド性抗炎症薬、ワルファリン、抗凝血薬または血小板機能に影響するその他の薬剤との併用は、出血リスクを高めることがある。症例報告および疫学調査（症例対照研究およびコホートデザイン）において、セロトニン再取り込み阻害薬の投与と消化管出血の発生との関連性が立証されている。イフェクサーXR カプセルと非ステロイド系抗炎症薬、アスピリン、血液凝固に影響を及ぼすような他の薬剤との併用に関連する出血のリスクについて患者に注意を促すこと。

#### 5.5. 閉塞隅角緑内障

ベンラファキシン塩酸塩を含む多数の抗うつ薬の使用後に起こる瞳孔散大により、虹彩切除術を受けていない解剖学上の狭隅角患者において閉塞隅角緑内障発作が引き起こされる可能性がある。

#### 5.6. 躁病／軽躁

大うつ病性障害患者、社会不安障害患者またはパニック障害患者を対象とした市販前試験において、躁病または軽躁がイフェクサーXR カプセル群の患者で報告された（Table 2 参照）。他の市販薬にて大うつ病性障害の治療を受け、気分障害のある一部の患者においても、躁病／軽躁が発現したとの報告がある。躁病または軽躁の既往がある患者にイフェクサーXR カプセルを使用する場合、慎重に投与すること。

**Table 2. 市販前試験においてイフェクサーXR カプセル群の患者で報告された躁病または軽躁の発現率（%）**

適応症	イフェクサーXR カプセル	プラセボ
大うつ病性障害	0.3	0.0
全般性不安障害	0.0	0.2
社会不安障害	0.2	0.0
パニック障害	0.1	0.0

## 5.7. 離脱症候群

全般性不安障害における臨床試験のプロスペクティブ解析および大うつ病性障害および社会不安障害における試験のレトロスペクティブ調査を含めて、ベンラファキシンを服用している患者において離脱症状が系統的に評価された。さまざまな投与量においてベンラファキシンの突然の中止または減量が、新しい症状の発現を伴い、投与量が多いほど、また治療期間が長くなるほど、その頻度が増すことが判明している。報告された症状には、激越、食欲不振、不安、錯乱、協調運動障害およびバランス障害、下痢、浮動性めまい、口内乾燥、不快気分、線維束性収縮、疲労、インフルエンザ様症状、頭痛、軽躁、不眠症、悪心、神経過敏、悪夢、感覚障害（電気ショック様感覚など）、傾眠、発汗、振戦、回転性めまい、嘔吐がある。

イフェクサーXR カプセル、他のSNRIおよびSSRIの市販後において、これらの薬剤の投与中止、特に突然の中止で、不快気分、易刺激性、激越、浮動性めまい、感覚障害（例えば、電気ショック様感覚などの知覚異常）、不安、錯乱、頭痛、嗜眠、情緒不安定、不眠症、軽躁、耳鳴および痙攣発作などの有害事象の自発的報告がある。これらの事象は通常コントロール可能であるが、重篤な離脱症状が報告されている。

イフェクサーXR カプセルによる治療を中止する際は、このような症状について患者を監視すべきである。突然中止するのではなく、可能な限り投与量を漸減することを推奨する。投与量の減量または治療中止後に耐え難い症状が発現する場合は、元の投与量に戻すことを考慮する。その後、医師はさらに緩やかに減量することが望まれる（**用法・用量**の項参照）。

## 5.8. 痙攣発作

ベンラファキシンの投与後に痙攣発作が認められている。他の多くの抗うつ薬と同様、痙攣発作の既往のある患者にイフェクサーXR カプセルを投与する時には、慎重に投与し、痙攣発作が発現した場合には投与を中止すること〔リスクを軽減すること：リスク因子、痙攣発作閾値を低下させる併用薬〕。

## 5.9. 低ナトリウム血症

イフェクサーXR カプセルを含むSSRIまたはSNRIの服用で、低ナトリウム血症が発現することがある。その多くは、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の結果として低ナトリウム血症が発現する。血清ナトリウムが110 mmol/L未満の症例が報告されている。高齢患者では、SSRIやSNRIの服用で低ナトリウム血症のリスクが高くなることがある（**特殊患者集団への投与**の項参照）。また、利尿剤を服用している患者、または尿量が少ない患者では低ナトリウム血症のリスクが高くなる。低ナトリウム血症の徴候のある患者では、イフェクサーXR カプセルの服用中止を検討し、適切な医療処置を行うこと。

低ナトリウム血症の徴候と症状には、頭痛、集中力低下、記憶障害、錯乱、脱力、転倒につながるおそれのある不安定な歩行などがある。より深刻かつ／あるいは急性の徴候と症状には、幻覚、失神、痙攣発作、昏睡、呼吸停止、死亡などがある。

## 5.10. 小児患者における体重および身長の変化

### 体重の変化

大うつ病性障害、全般性不安障害および社会不安障害の小児患者を対象としたプラセボ対照試験における体重の平均変化および体重減少の発現率（3.5%以上体重が減少した患者の割合）を Table 3 および Table 4 に示す。

**Table 3. イフェクサーXR カプセルの二重盲検プラセボ対照試験における小児患者の投与開始からの体重 (kg) の平均変化量**

適応症 (期間)	イフェクサーXR カプセル	プラセボ
大うつ病性障害および全般性不安障害 (4 試験併合, 8 週間)	-0.45 (n = 333)	+0.77 (n = 333)
社会不安障害 (16 週間)	-0.75 (n = 137)	+0.76 (n = 148)

**Table 4. イフェクサーXR カプセルの二重盲検プラセボ対照試験における小児患者の体重減少 (3.5%以上) の発現率 (%)**

適応症 (期間)	イフェクサーXR カプセル	プラセボ
大うつ病性障害および全般性不安障害 (4 試験併合, 8 週間)	18 <sup>a</sup> (n = 333)	3.6 (n = 333)
社会不安障害 (16 週間)	47 <sup>a</sup> (n = 137)	14 (n = 148)

<sup>a</sup> プラセボ群に対する p < 0.001

体重減少は治療により食欲不振を呈した患者に限らず認められた（警告および使用上の注意の項参照）。

大うつ病性障害を有する小児および青年患者を対象とした非盲検試験において、イフェクサーXR カプセルを最長 6 ヶ月間長期投与した際のリスクについて評価した。小児および青年患者に体重増加が認められたが、年齢・性別を一致させた集団のデータに基づいた予測値よりも少なかった。体重増加の実測値と予測値の差は、青年患者（12 歳以上）に比べて小児患者（12 歳未満）の方が大きかった。

#### 身長の変化

大うつ病性障害、全般性不安障害および社会不安障害の小児患者を対象とした短期プラセボ対照試験における身長の平均変化を Table 5 に示す。全般性不安障害および大うつ病性障害患者を対象とした試験では、12 歳未満の患者において、身長の変化に関し最も著しい差が認められた。

**Table 5. イフェクサーXR カプセルのプラセボ対照試験における小児患者の身長の変化**

適応症（期間）	イフェクサーXR カプセル	プラセボ
大うつ病性障害（8 週間）	0.8 (n = 146)	0.7 (n = 147)
全般性不安障害（8 週間）	0.3 <sup>a</sup> (n = 122)	1.0 (n = 132)
社会不安障害（16 週間）	1.0 (n = 109)	1.0 (n = 112)

<sup>a</sup> p = 0.041

6 ヶ月間にわたる大うつ病性障害患者を対象とした非盲検試験において、小児および青年患者に身長の変化が認められたが、年齢・性別を一致させた集団のデータに基づいた予測値よりも低かった。実際の成長率と予測成長率の差は、青年患者（12 歳以上）に比べて小児患者（12 歳未満）の方が大きかった。

### 5.11. 小児患者における食欲の変化

大うつ病性障害患者、全般性不安障害および社会不安障害患者を対象としたイフェクサーXR カプセルの市販前試験において、食欲減退（食欲不振として報告された）の発現はプラセボ群に比してイフェクサーXR カプセル群でより多く報告された（Table 6）。

**Table 6. イフェクサーXR カプセルのプラセボ対照試験における小児患者の食欲減退の発現率および食欲不振を理由とした投与中止率<sup>a</sup>（%）**

適応症 （期間）	イフェクサーXR カプセル		プラセボ	
	発現率	中止率	発現率	中止率
大うつ病性障害および全般性不安障害 （併合，8 週間）	10	0.0	3	—
社会不安障害 （16 週間）	22	0.7	3	0.0

<sup>a</sup> 体重減少を理由とした投与中止率はイフェクサーXR カプセル群およびプラセボ群いずれも 0.7%であった。

### 5.12. 間質性肺疾患および好酸球性肺炎

ベンラファキシンの投与により、まれに間質性肺炎や好酸球性肺炎の発現が報告されている。進行性呼吸困難、咳嗽または胸部不快感のある患者にベンラファキシンを投与する場合は、これらの有害事象が発現することがあるため、十分注意すること。症状が現れた場合には、直ちに医学的評価を実施し、ベンラファキシンの投与中止を検討すること。

## 6. 副作用

以下の副作用は、本添付文書の他の項でより詳細に考察している。

- 過敏症（**禁忌**の項参照）
- 小児，青年期，および成人における自殺念慮および自殺行為（**警告および使用上の注意**の項参照）

- セロトニン症候群（警告および使用上の注意の項参照）
- 血圧上昇（警告および使用上の注意の項参照）
- 異常出血（警告および使用上の注意の項参照）
- 閉塞隅角緑内障（警告および使用上の注意の項参照）
- 躁病／軽躁（警告および使用上の注意の項参照）
- 離脱症候群（警告および使用上の注意の項参照）
- 腎機能障害（用法・用量の項参照）
- 肝機能障害（用法・用量の項参照）
- 痙攣発作（警告および使用上の注意の項参照）
- 低ナトリウム血症（警告および使用上の注意の項参照）
- 小児患者における体重および身長の変化（警告および使用上の注意の項参照）
- 小児患者における食欲の変化（警告および使用上の注意の項参照）
- 間質性肺疾患および好酸球性肺炎（警告および使用上の注意の項参照）

### 6.1. 臨床試験での使用経験

臨床試験は多種多様な条件下で実施されているため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率と直接比較することはできず、臨床現場で認められている発現率を反映していない可能性がある。

#### 主な副作用

大うつ病性障害、全般性不安障害、社会不安障害、パニック障害の臨床試験において、イフェクサーXR カプセル投与患者に認められた主な副作用（発現率が5%以上かつプラセボ群の発現率の2倍以上）は悪心（30.0%）、傾眠（15.3%）、口内乾燥（14.8%）、発汗（11.4%）、射精異常（9.9%）、食欲不振（9.8%）、便秘（9.3%）、インポテンス（5.3%）およびリビドー減退（5.1%）であった。

#### 投与中止の理由として報告された副作用

全適応症を併合した短期市販前プラセボ対照試験において、イフェクサーXR カプセル（37.5～225 mg）投与患者 3558 例のうち 12%が有害事象のために投与を中止し、プラセボ投与患者では 2197 例のうち 4%が投与を中止した。

全適応症の短期試験（最長 12 週間）においてイフェクサーXR カプセル投与患者の 1%以上で投与中止に至った主な副作用を Table 7 に示す。

**Table 7. プラセボ対照試験（最長 12 週間）において投与中止に至った副作用が発現した患者の割合（%）**

体組織 基本語	イフェクサーXR カプセル n = 3558	プラセボ n = 2197
全身		
無力症	1.7	0.5
頭痛	1.5	0.8
消化器系		
悪心	4.3	0.4
神経系		
浮動性めまい	2.2	0.8
不眠症	2.1	0.6
傾眠	1.7	0.3
皮膚および付属器	1.5	0.6
発汗	1.0	0.2

プラセボ対照試験で発現した主な副作用

承認された各適応症の市販前試験期間中にイフェクサーXR カプセルを反復投与された患者数を Table 8 に示す。全開発プログラムにおけるベンラファキシンに対する曝露の条件および期間は異なり、開発プログラムには、非盲検および二重盲検試験、非対照および対照試験、入院患者（イフェクサーIR 錠のみ）および外来患者における試験、固定用量および可変用量試験が含まれた（重複カテゴリー）。

**Table 8. 市販前臨床試験においてイフェクサーXR カプセルを投与された患者**

適応症	イフェクサーXR カプセル
大うつ病性障害	705 <sup>a</sup>
全般性不安障害	1381
社会不安障害	819
パニック障害	1314

<sup>a</sup> イフェクサーIR 錠の市販前試験期間中には、大うつ病性障害患者を対象とした試験において、異なる用量のイフェクサーIR 錠が 2897 例に投与された。

短期、プラセボ対照、固定／可変用量（37.5～225 mg/日）試験においてイフェクサーXR カプセル投与患者（大うつ病性障害患者 357 例、全般性不安障害患者 1381 例、社会不安障害患者 819 例、パニック障害患者 1001 例）の 2%以上に発現し、プラセボ群よりイフェクサーXR カプセル群の方が多く発現した副作用の発現率を Table 9 に示す。

異なる患者集団間で、副作用プロファイルに大きな差は認められなかった。

**Table 9.** 主な副作用：全適応症のプラセボ対照試験（最長 12 週間）における副作用（イフェクサーXR カプセル投与患者の 2%以上に発現し、プラセボ群よりイフェクサーXR カプセル群の方が発現率が高かった副作用）の発現率

体組織 基本語	イフェクサーXR カプセル n = 3558	プラセボ n= 2197
全身		
無力症	12.6	7.8
心血管系		
高血圧	3.4	2.6
動悸	2.2	2.0
血管拡張	3.7	1.9
消化器系		
食欲不振	9.8	2.6
便秘	9.3	3.4
下痢	7.7	7.2
口内乾燥	14.8	5.3
悪心	30.0	11.8
嘔吐	4.3	2.7
神経系		
異常な夢	2.9	1.4
浮動性めまい	15.8	9.5
不眠症	17.8	9.5
リビドー減退	5.1	1.6
神経過敏	7.1	5.0
錯感覚	2.4	1.4
傾眠	15.3	7.5
振戦	4.7	1.6
呼吸器系		
あくび	3.7	0.2
皮膚および付属器		
発汗（寝汗を含む）	11.4	2.9
特殊感覚器		
視覚異常	4.2	1.6
泌尿生殖器系		
射精異常／異常オルガズム（男性） <sup>a</sup>	9.9	0.5
無オルガズム症（男性） <sup>a</sup>	3.6	0.1
無オルガズム症（女性） <sup>b</sup>	2.0	0.2
インポテンス（男性） <sup>a</sup>	5.3	1.0

<sup>a</sup> 発現率は男性患者数に基づく（イフェクサーXR カプセル n = 1440, プラセボ n = 923）

<sup>b</sup> 発現率は女性患者数に基づく（イフェクサーXR カプセル n = 2118, プラセボ n = 1274）

臨床試験で発現したその他の副作用

~~全身~~-光線過敏性反応

~~心血管系~~-体位性低血圧, 失神, 低血圧, 頻脈

~~消化器系~~—胃腸出血（警告および使用上の注意の項参照），歯ぎしり

~~血液およびリンパ系~~—斑状出血（警告および使用上の注意の項参照）

~~代謝／栄養~~—高コレステロール血症，体重増加（警告および使用上の注意の項参照），体重減少（警告および使用上の注意の項参照）

~~神経系~~—痙攣発作（警告および使用上の注意の項参照），躁的反応（警告および使用上の注意の項参照），激越，錯乱，アカシジア，幻覚，筋緊張亢進，ミオクロームス，離人症，無感情

~~皮膚および付属器~~—蕁麻疹，そう痒症，発疹，脱毛症

~~特殊感覚器~~—散瞳，調節衰弱，耳鳴，味覚倒錯

~~泌尿生殖器系~~—尿閉，排尿障害，尿失禁，頻尿，出血増加または不規則出血増加を伴う月経障害（月経過多，不正子宮出血など）

## 6.2. バイタルサインの変化

市販前プラセボ対照試験において，平均血圧の上昇が認められた（Table 10）。イフェクサーXRカプセルは，ほぼすべての適応症において用量依存的に仰臥位の収縮期および拡張期血圧を上昇させた。大うつ病性障害，全般性不安障害，社会不安障害，およびパニック障害の全臨床試験にわたり，イフェクサーXRカプセル群のうち，拡張期血圧 105 mm Hg 以上で仰臥位の拡張期血圧に 15 mm Hg 以上の上昇がみられた患者は 1.4%であったのに対し，プラセボ群では 0.9%であった。同様に，イフェクサーXRカプセル群のうち，収縮期血圧 180 mm Hg 以上で仰臥位の収縮期血圧に 20 mm Hg 以上の上昇がみられた患者は 1%であったのに対し，プラセボ群では 0.3%であった。

**Table 10. プラセボ対照試験における仰臥位収縮期および拡張期血圧のベースラインから最終観察日までの平均変化（mm Hg）**

適応症 (期間)	イフェクサーXR カプセル				プラセボ	
	75 mg/日以下		75 mg/日超		SSBP <sup>1</sup>	SDBP <sup>2</sup>
	SSBP <sup>1</sup>	SDBP <sup>2</sup>	SSBP <sup>1</sup>	SDBP <sup>2</sup>		
大うつ病性障害 (8～12 週間)	-0.28	0.37	2.93	3.56	-1.08	-0.10
全般性不安障害 (8 週間)	-0.28	0.02	2.40	1.68	-1.26	-0.92
(6 ヶ月間)	1.27	-0.69	2.06	1.28	-1.29	-0.74
社会不安障害 (12 週間)	-0.29	-1.26	1.18	1.34	-1.96	-1.22
(6 ヶ月間)	-0.98	-0.49	2.51	1.96	-1.84	-0.65
パニック障害 (10～12 週間)	-1.15	0.97	-0.36	0.16	-1.29	-0.99

<sup>1</sup> 仰臥位の収縮期血圧

<sup>2</sup> 仰臥位の拡張期血圧

イフェクサーXR カプセルの投与により持続的な血圧上昇(3回の連続する来院時において、SDBP 90 mm Hg 以上およびベースライン時よりも 10 mm Hg 以上上昇した場合と定義) がみられた (Table 11)。イフェクサーXR カプセル平均 300 mg/日以上の高用量投与による持続的な血圧上昇の発現率を詳細に評価するには患者数が不十分であった。

**Table 11. イフェクサーXR カプセルの市販前試験における仰臥位拡張期血圧の持続的な上昇**

適応症	用量範囲 (mg/日)	発現率 (%)
大うつ病性障害	75-375	19/705 (3)
全般性不安障害	37.5-225	5/1011 (0.5)
社会不安障害	75-225	5/771 (0.6)
パニック障害	75-225	9/973 (0.9)

市販前プラセボ対照試験において、イフェクサーXR カプセルの投与による脈拍数の平均増加値はプラセボ群よりも高かった (Table 12) (警告および使用上の注意の項参照)。

**Table 12. イフェクサーXR カプセルの市販前プラセボ対照試験 (最長 12 週間) における脈拍数 (bpm) の最終観察日までの平均増加値**

適応症 (期間)	イフェクサーXR カプセル	プラセボ
大うつ病性障害 (12 週間)	2	1
全般性不安障害 (8 週間)	2	<1
社会不安障害 (12 週間)	3	1
パニック障害 (12 週間)	1	<1

### 6.3. 臨床検査値の変化

#### 血清コレステロール

大うつ病性障害、全般性不安障害、社会不安障害、パニック障害の市販前臨床試験において、血清コレステロール濃度の最終観察日の平均値はイフェクサーXR カプセル群で上昇したのに対し、プラセボ群では低下した (Table 13)。

**Table 13. イフェクサーXR カプセルの市販前試験におけるコレステロール濃度 (mg/dL) の最終観察日までの平均変化**

適応症 (期間)	イフェクサーXR カプセル	プラセボ
大うつ病性障害 (12 週間)	+1.5	-7.4
全般性不安障害 (8 週間)	+1.0	-4.9
(6 ヶ月間)	+2.3	-7.7
社会不安障害 (12 週間)	+7.9	-2.9
(6 ヶ月間)	+5.6	-4.2
パニック障害 (12 週間)	+5.8	-3.7

大うつ病性障害患者を対象とした市販前プラセボ対照試験において、イフェクサーXR カプセルを最長 12 週間投与したとき、ベースラインから最終観察日までの血清コレステロール濃度の平均上昇値は約 1.5 mg/dL であったのに対し、プラセボ群では平均低下値が 7.4 mg/dL であった。全般性不安障害患者を対象とした市販前プラセボ対照試験において、イフェクサーXR カプセルを最長 8 週間および 6 ヶ月間投与したとき、ベースラインから最終観察日までの血清コレステロール濃度の平均上昇値はそれぞれ約 1.0 mg/dL, 2.3 mg/dL であったのに対し、プラセボ群ではそれぞれ平均低下値が 4.9 mg/dL, 7.7 mg/dL であった。社会不安障害患者を対象とした市販前プラセボ対照試験において、イフェクサーXR カプセルを最長 12 週間および 6 ヶ月間投与したとき、ベースラインから最終観察日までの血清コレステロール濃度の平均上昇値はそれぞれ約 7.9 mg/dL, 5.6 mg/dL であったのに対し、プラセボ群では平均低下値がそれぞれ 2.9 mg/dL, 4.2 mg/dL であった。パニック障害患者を対象とした市販前プラセボ対照試験において、イフェクサーXR カプセルを最長 12 週間投与したとき、ベースラインから最終観察日までの血清コレステロール濃度の平均上昇値は約 5.8 mg/dL であったのに対し、プラセボ群では平均低下値が 3.7 mg/dL であった。

12 ヶ月間のプラセボ対照延長試験において、イフェクサーXR 錠を 3 ヶ月以上投与したとき、ベースラインから最終観察日までの総コレステロール値の平均上昇値は 9.1 mg/dL であったのに対し、プラセボ群では平均低下値が 7.1 mg/dL であった。総コレステロール値は投与期間依存的に上昇し、高用量にて高値を示す傾向がみられた。ベンラファキシン投与群の 5.3%、プラセボ群の 0.0% に、臨床的に関連性のある血清コレステロールの上昇がみられた [ (1) ベースラインから最終観察日までのコレステロールの上昇が 50 mg/dL 以上で、コレステロール値が 261 mg/dL 以上に上昇または、(2) ベースラインからのコレステロールの上昇平均が 50 mg/dL 以上で、コレステロール値が 261 mg/dL 以上に上昇として定義される ]。

#### 血清トリグリセリド

最長 12 週間 (併合結果) および 6 ヶ月間の社会不安障害およびパニック障害の市販前臨床試験において、空腹時血清トリグリセリド濃度の最終観察日の平均値はイフェクサーXR カプセル群ではプラセボ群よりも上昇した (Table 14)。

**Table 14. イフェクサーXR カプセルの市販前試験におけるトリグリセリド濃度 (mg/dL) の最終観察日までの平均変化**

適応症 (期間)	イフェクサーXR カプセル	プラセボ
社会不安障害 (12 週間)	8.2	0.4
(6 カ月間)	11.8	1.8
パニック障害 (12 週間)	5.9	0.9
(6 カ月間)	9.3	0.3

#### 6.4. 小児患者

プラセボ対照臨床試験における小児および青年期 (6~17 歳) のベンラファキシンの副作用プロファイルは、概して成人と類似していた。成人と同様、食欲減退、体重減少、血圧上昇および血清コレステロール上昇が認められた (**警告および使用上の注意**, **特殊患者集団への投与**の項参照)。

小児を対象とした臨床試験では、自殺念慮の副作用が認められた。

特に、小児患者では以下の副作用が認められた：腹痛、激越、消化不良、斑状出血、鼻出血および筋肉痛。

#### 6.5. 承認後、投与中に特定された副作用

イフェクサーXR カプセルの承認後、本剤の投与中に以下の副作用が特定されている。これらの副作用は人数不明の集団から自発的に報告されたものであるため、発現頻度を正確に推定したり、薬物曝露との因果関係を明らかにしたりすることは必ずしもできない。

~~全身~~-アナフィラキシー、血管浮腫

~~心血管系~~-QT 延長、心室細動、心室性頻脈 (トルサード ド ポアントを含む)

~~消化器系~~-膵炎

~~血液およびリンパ系~~-粘膜出血 (**警告および使用上の注意**の項参照)、血液疾患 (無顆粒球症、再生不良性貧血、好中球減少症および汎血球減少症)、出血時間延長、血小板減少症

~~代謝および栄養~~-低ナトリウム血症 (**警告および使用上の注意**の項参照)、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (**警告および使用上の注意**の項参照)、肝機能検査異常、肝炎、プロラクチン増加

~~筋骨格系~~-横紋筋融解症

~~神経系~~-悪性症候群 (NMS) (**警告および使用上の注意**の項参照)、セロトニン症候群 (**警告および使用上の注意**の項参照)、譫妄、錐体外路系反応 (ジストニアおよびジスキネジア)、協調運動および平衡障害、遅発性ジスキネジア

~~呼吸器系~~—肺好酸球增多症

~~皮膚および付属器~~—スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症，多形紅斑

~~特殊感覚器~~—閉塞隅角緑内障（警告および使用上の注意の項参照）

## 7. 薬物相互作用

### 7.1. 中枢神経系に活性のある薬剤

ベンラファキシンと他の中枢神経系に作用する薬剤を併用投与した場合のリスクについて、これまでに系統的に評価されたことはない。したがって、イフェクサーXR カプセルとこれらの薬剤を併用する必要がある場合は注意を要する。

### 7.2. モノアミン酸化酵素阻害薬

直近で MAOI の投与を中止し、イフェクサーXR カプセルと同様の薬理作用を有する抗うつ薬（SNRI または SSRI）の投与を開始した患者または直近で SNRI または SSRI の投与を中止して MAOI の投与を開始した患者で、副作用（一部は重篤）が報告されている（用法・用量、禁忌、警告および使用上の注意の項参照）。

### 7.3. セロトニン作用薬

イフェクサーXR カプセルの作用機序およびセロトニン症候群が発現する可能性に基づき、イフェクサーXR カプセルとセロトニン作動性神経伝達物質系に影響を及ぼす他の薬 [トリプタン系薬剤，SSRI，その他の SNRI，リネゾリド（可逆的非選択的 MAOI の抗生物質），リチウム，トラマドール，セント・ジョーンズ・ワートを含む] を併用する際は、注意が必要である。イフェクサーXR カプセルと上記の薬剤との併用が臨床的に必要な場合，特に治療開始時および用量増量時に注意が必要である。イフェクサーXR カプセルとトリプトファン補給剤の併用投与は推奨されない（用法・用量，禁忌，警告および使用上の注意の項参照）。

### 7.4. 血液凝固を阻害する薬剤（非ステロイド性抗炎症薬，アスピリン，ワルファリンなど）

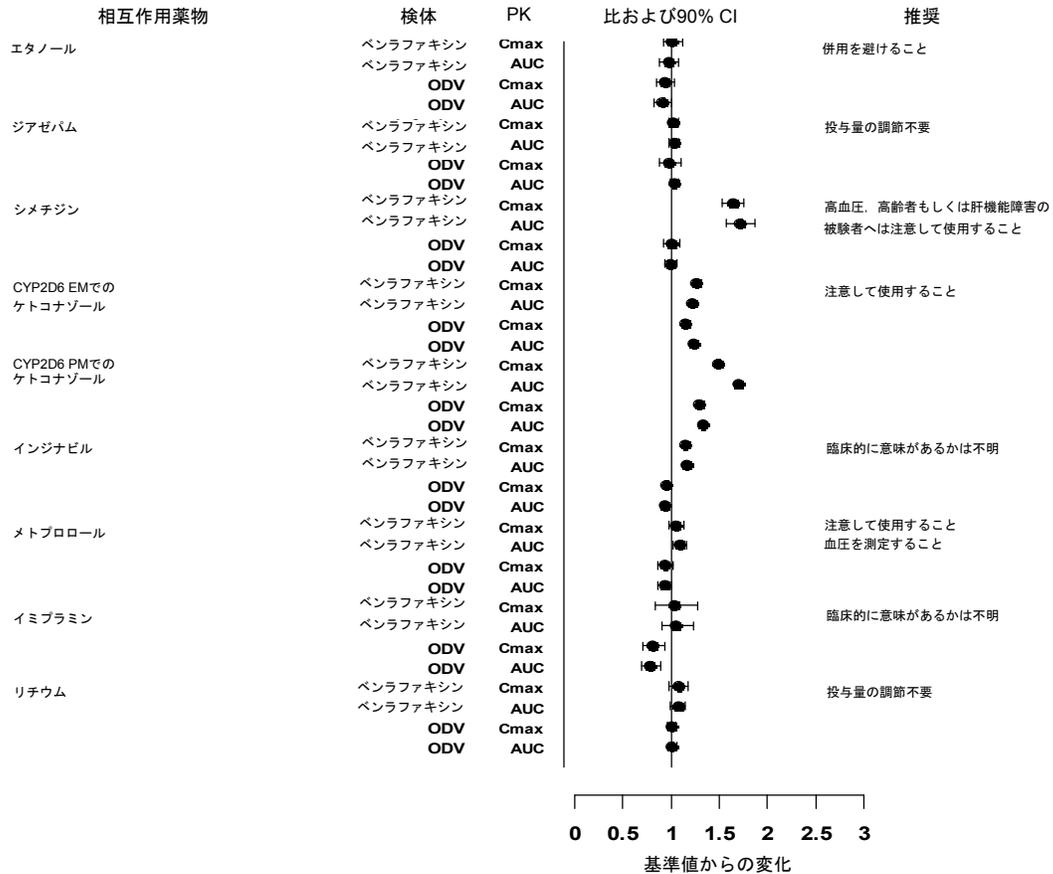
血小板から放出されたセロトニンは止血に重要な役割を果たす。セロトニン再取り込みを阻害する向精神薬の使用と上部消化管出血の発現との間には関連があり，非ステロイド性抗炎症薬あるいはアスピリンの併用投与が出血のリスクを上昇させるおそれがある（警告および使用上の注意の項参照）。SSRI および SNRI をワルファリンと併用投与した場合，出血の増加など，抗凝固作用に関する影響が報告されている。ワルファリンを服用している患者については，イフェクサーXR カプセルの投与開始時または中止時に十分注意する必要がある。

### 7.5. 減量薬

Phentermine を含む減量薬とベンラファキシンの併用療法の安全性および有効性は確立されていない。イフェクサーXR カプセルおよび減量薬の併用投与は推奨されない。イフェクサーXR カプセルを体重減量目的で単剤または他剤との併用で服用することは適用外である。

7.6. イフェクサーXR カプセルに及ぼす他剤の影響

Figure 1. ベンラファキシンおよび主活性代謝物 O-脱メチルベンラファキシンの薬物動態に及ぼす相互作用薬物の影響

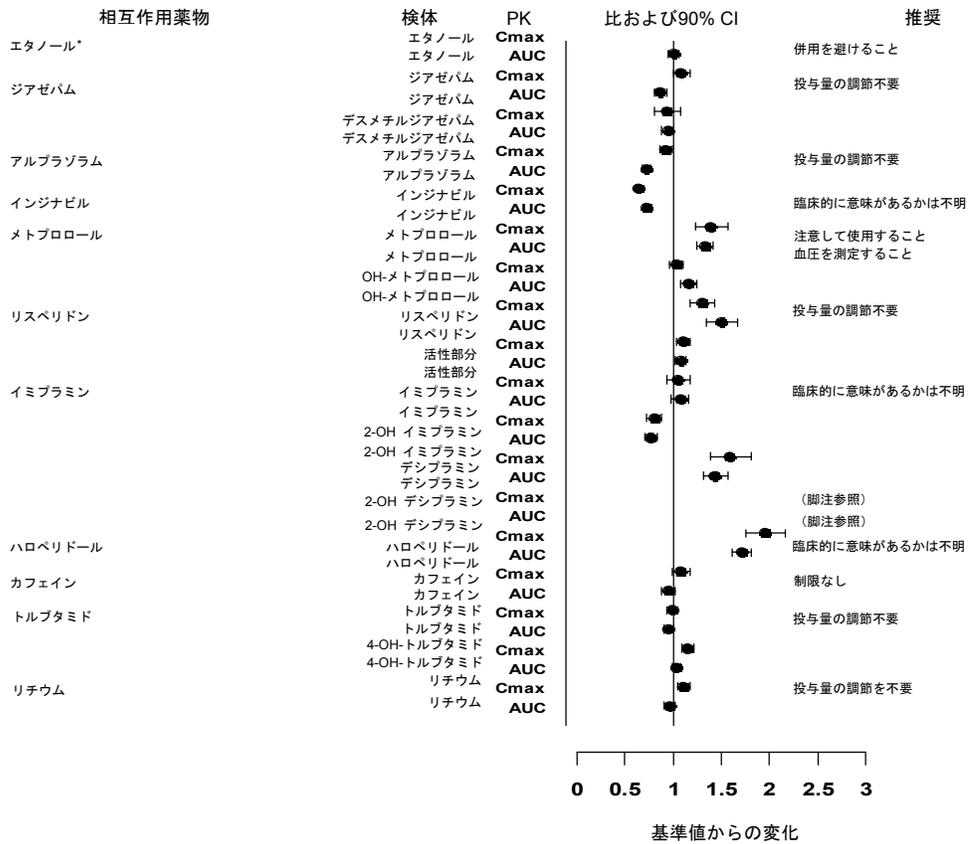


ODV : O-脱メチルベンラファキシン, CI : 信頼区間, C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度, AUC : 血漿中濃度曲線下面積, EM : extensive metabolizer, PM : poor metabolizer

\* CYP2D6 阻害薬との併用投与時は投与量の調節をしない (Figure 3 および 12.3 項)

7.7. 他剤に及ぼすイフェクサーXR カプセルの影響

Figure 2. 相互作用薬物およびその活性代謝物の薬物動態に及ぼすベンラファキシンの影響



AUC：血漿中濃度曲線下面積，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，CI：信頼区間，OH：ヒドロキシ基  
2-OH デシプラミンのデータは影響が大きいため図示していない。2-OH デシプラミンの C<sub>max</sub> および AUC の比および 90%CI はそれぞれ 6.6 (5.5, 7.9) および 4.4 (3.8, 5.0) であった。

\* 同一の被験者でベンラファキシンの投与を受けていないときにエタノールによって生じる精神運動および精神機能への影響を、ベンラファキシンの維持療法は増強しなかった。

7.8. 薬物と臨床検査値との相互作用

フェンシクリジン (PCP) およびアンフェタミンの免疫学的測定法によるスクリーニング尿検査で、ベンラファキシンを投与された患者において偽陽性の結果が報告されている。これは、スクリーニング検査の特異度が低いことによるものである。ベンラファキシンの投与中止後数日間にわたり偽陽性の試験結果を示すことがある。ガスクロマトグラフィー／質量分析法などの確認検査により、ベンラファキシンと PCP, アンフェタミンを区別することができる。

## 8. 特殊患者集団への投与

### 8.1. 妊娠

#### 催奇形性、薬剤胎児危険度分類 C:

ベンラファキシンをラットまたはウサギにヒトの1日最大推奨用量の2.5倍（ラット）、4倍（ウサギ）に相当する用量（mg/m<sup>2</sup>換算）で投与したところ、催奇形性は認められなかった。しかしながら、ラットに妊娠期から授乳期にかけて反復投与したとき、出生児の体重抑制、死産増加、授乳期の最初の5日間での出生児死亡数の増加がみられた。この出生児の死因は不明である。これら所見はヒトの1日最大推奨用量の2.5倍の用量（mg/m<sup>2</sup>換算）でみられた。ラット出生児の死亡率に関する無影響量は、ヒトにおける用量の0.25倍（mg/m<sup>2</sup>換算）であった。ベンラファキシンの主活性代謝物O-脱メチルベンラファキシン（ODV）をラットおよびウサギに投与したレトロスペクティブ生殖発生毒性試験において、曝露比13（ラット）および0.3（ウサギ）で催奇形性のエビデンスは認められなかった。妊婦を対象とした臨床試験は行われていない。イフェクサーXRカプセルの妊婦への投与は、潜在的利益が胎児への潜在的风险を上回ると判断された場合に限定するべきである。動物を用いた生殖発生毒性試験結果は必ずしもヒトに外挿されないことを考慮し、本剤の妊婦への投与は明らかに必要とされる場合に限定するべきである。

#### 催奇形性以外の影響

妊娠第3期後半にイフェクサーXRカプセルおよび他のSNRIあるいはSSRIに曝露された新生児において、入院延長、呼吸補助や経管栄養を必要とする合併症が認められた。このような合併症は分娩後直ぐ発現することがある。報告された臨床的な所見は、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、痙攣発作、体温不安定、栄養補給困難、嘔吐、低血糖、筋緊張低下、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、びくつき、易刺激性、および恒常的な泣きであった。これらの特徴はSSRIおよびSNRIの直接的な毒性の影響あるいは、薬剤の中止後にみられるような症状に一致している。臨床像がセロトニン症候群と一致している場合もあることに注意する必要がある（**警告および使用上の注意、薬物相互作用**の項参照）。妊娠第3期にイフェクサーXRカプセルを投与する場合には、医師は可能性のあるリスクとベネフィットを慎重に考慮すること。

### 8.2. 分娩と出産

ヒトの分娩と出産に対するベンラファキシンの影響はわかっていない。

### 8.3. 授乳婦への投与

ベンラファキシンおよびODVはヒト母乳中へ移行することが報告されている。乳児に対するイフェクサーXRカプセルの重篤な副作用の可能性があるため、授乳を中止するか、本剤の投与を中止するか、母親に対する本剤の重要性を考慮した上で、決定すべきである。

### 8.4. 小児等への投与

イフェクサーXRカプセルにおいて、大うつ病性障害を有する766名の小児患者を対象とした2つのプラセボ対照試験、および全般性不安障害を有する793名の小児患者を対象とした2つのプラセボ対照試験において、小児での本剤の使用を可能とするだけの十分なデータは得られなかった。

小児，青年期に対し，イフェクサーXR カプセルの使用を検討する場合，本剤のリスクと臨床的必要性のバランスを検討すべきである（**枠組み警告，警告および使用上の注意，副作用**の項参照）。

イフェクサーXR カプセルが小児と青年の成長，発達，成熟に与える影響を主要評価とする試験は設計されていないが，実施された試験から，イフェクサーXR カプセルは体重と身長に悪影響を及ぼす可能性があることが示された（**警告および使用上の注意**の項参照）。イフェクサーXR カプセルを投与する小児患者に対しては，特に治療が長期間にわたる場合，定期的に体重と身長を観察することが望ましい（**警告および使用上の注意**の項参照）。小児患者におけるイフェクサーXR カプセルによる6ヵ月以上の長期治療の安全性について，これまでに系統的に評価されたことはない。小児患者（6～17歳）を対象に実施された試験において，小児患者において発現した血圧およびコレステロールの上昇は，成人患者において観察された事象と臨床的に関連があると考えられた。したがって，成人患者における使用上の注意は，小児患者にも適用される（**警告および使用上の注意，副作用**の項参照）。

### 8.5. 高齢者への投与

大うつ病性障害，全般性不安障害，社会不安障害，パニック障害を対象としたイフェクサーXR カプセルの臨床試験における65歳以上の患者の割合をTable 15に示す。

**Table 15. 適応症別の65歳以上の患者の割合（および対象患者数）<sup>a</sup>**

適応症	イフェクサーXR カプセル
大うつ病性障害	4 (14/357)
全般性不安障害	6 (77/1381)
社会不安障害	1 (10/819)
パニック障害	2 (16/1001)

<sup>a</sup> イフェクサーIR錠の市販前試験では，患者の12%（357/2897）が65歳以上であった。

高齢患者と非高齢患者との間に安全性または有効性に全般的に差は認められず，報告された他の臨床経験からも高齢患者と非高齢患者との間の差が認められなかった。しかしながら，高齢者の場合，より高い感受性を示す可能性は否定できない。イフェクサーXR カプセルを含むSSRIおよびSNRIは，低ナトリウム血症のリスクが高い高齢者における臨床的に重大な低ナトリウム血症の発現と関連がある（**警告および使用上の注意**の項参照）。

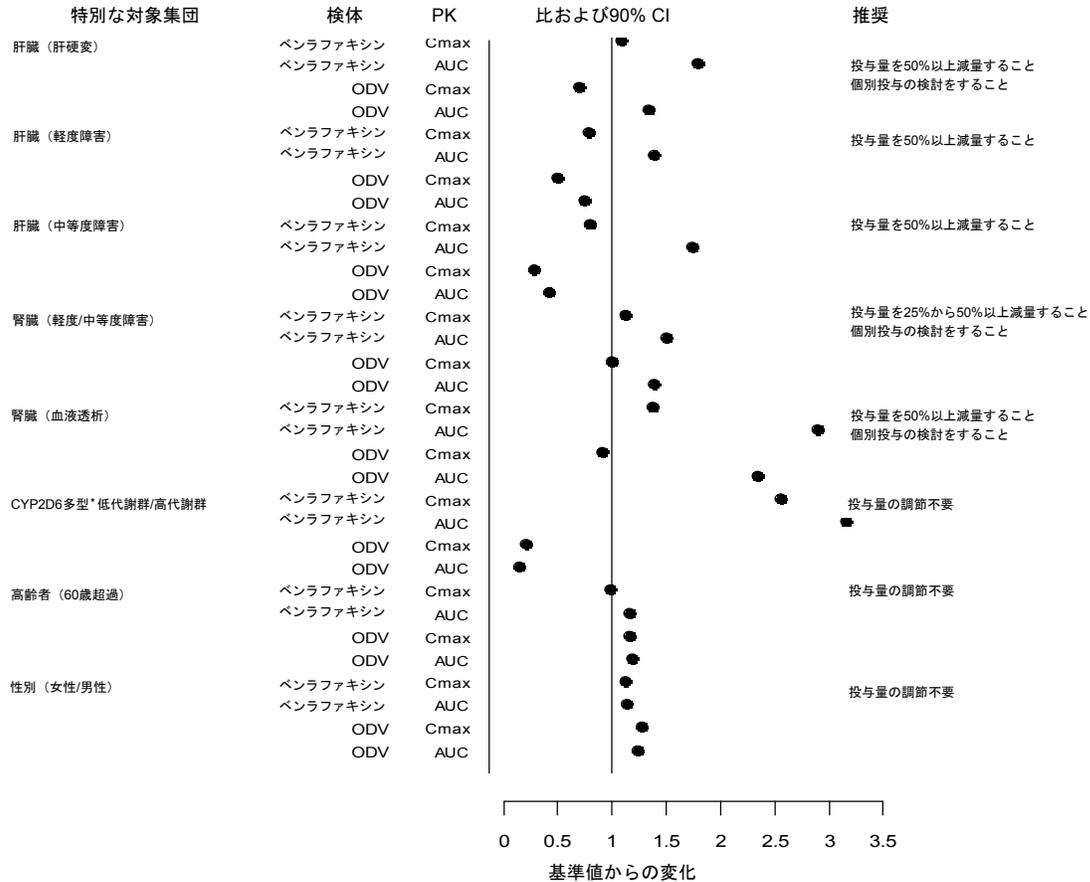
ベンラファキシンおよびODVの薬物動態は，高齢者において顕著な変化は認められない（**臨床薬理**の項およびFigure 3参照）。高齢者においては，年齢のみを考慮した用量調節は推奨されず，肝・腎機能の低下など，高齢者に多くみられる他の臨床的な状況によって投与量を減量することが必要である（**用法・用量**の項参照）。

### 8.6. 年齢および性別

2つの臨床試験（1日2回投与および1日3回投与）から得られたベンラファキシン投与患者404例を対象とした母集団薬物動態解析の結果，用量により調整したベンラファキシンおよびODVの血漿トラフ濃度は，年齢または性別による影響を受けないことが示された。通常，年齢または性別による用量調節は必要としない（**用法・用量**の項およびTable 15参照）。

## 8.7. 患者の部分集団への投与

Figure 3. 特殊患者集団におけるベンラファキシンおよび主活性代謝物 O-脱メチルベンラファキシンの薬物動態



ODV：O-脱メチルベンラファキシン，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，AUC：血漿中濃度曲線下面積，CI：信頼区間  
\* 強い CYP2D6 阻害薬でも同様の作用が予想される。

## 9. 薬物乱用および薬物依存性

### 9.1. 規制薬物分類

イフェクサーXR カプセルは規制薬物ではない。

### 9.2. 薬物乱用

臨床試験において、ベンラファキシンの乱用の可能性について、系統的に検討したことはないが、臨床試験の結果では、薬物を求める行動の傾向はみられていない。しかしながら、市販前の使用経験から中枢神経系に活性のある薬物が市販後に誤用され、流用され、乱用される程度を予測することは不可能である。したがって、医師は患者の薬物乱用歴を注意深く調査し、乱用歴のある

患者ではベンラファキシンの誤用あるいは乱用の徴候を注意深く観察すること（例えば、耐薬症候が生じること、用量の増加、薬物を求める行動）。

### 9.3. 薬物依存性

In vitro 試験において、ベンラファキシンは、オピオイド、ベンゾジアゼピン、PCP、またはN-メチル-D-アスパラギン酸受容体に対して、親和性をほとんど示さなかった。

ベンラファキシンはげっ歯類において明らかな中枢神経系刺激作用を示さなかった。霊長類を用いた薬物弁別試験では、明らかな刺激性または抑制性の乱用の兆候を示さなかった。

臨床ではベンラファキシン投与群において離脱症状が報告されている（用法・用量の項参照）。

## 10. 過量投与

### 10.1. ヒトでの経験

イフェクサーXR カプセル（大うつ病性障害患者，全般性不安障害患者，社会不安障害，パニック障害を対象）およびイフェクサーIR錠（大うつ病性障害患者を対象）の市販前試験において、20件の過量投与（イフェクサーXR カプセルおよびイフェクサーIR錠投与患者でそれぞれ6件および14件）が報告されている。これらの報告には本剤単独での過量投与および他剤および／またはアルコールとの併用による過量投与が含まれる。

最も多く報告された症状は、傾眠であった。報告されたその他の症状は、過量投与5日後の四肢の知覚障害、中等度の浮動性めまい、悪心、手足のしびれ、熱感・冷感であった。ほとんどのケースにおいて、過量投与に伴う徴候または症状はみられなかった。報告された過量投与のほとんどの場合、ベンラファキシンの摂取量は、通常の治療用量の数倍以下であったと推定される。ベンラファキシン2.75 gを摂取した患者は2回の全身性痙攣を発現し、QTc間隔がベースライン値の405 msec に対し、500 msec まで延長した。他の2例において、軽度の洞性頻脈が報告されている。

過量投与に対する処置は、特に行わなかったか、行った場合は入院および対症療法ならびに入院および活性炭投与であった。すべての患者が回復した。

市販後の使用経験から、ベンラファキシンの過量投与は主にアルコールおよび／または他剤との併用で発生した。本剤の過量投与に関連してよく報告される有害事象には、頻脈、意識レベルの変化（傾眠から昏睡まで）、散瞳、痙攣発作、嘔吐などがある。心電図の変化（例えば、QT間隔の延長、脚ブロック、QRSの延長）、心室性頻脈、徐脈、低血圧、横紋筋融解症、回転性めまい、肝臓壊死、セロトニン症候群、および死亡が報告されている。

公表されているレトロスペクティブ試験の報告では、ベンラファキシンはSSRI抗うつ薬と比較し、過量投与したときに致死転帰のリスクを上昇させる可能性があるが、三環系抗うつ薬と比較した場合、その可能性が低いことを示している。疫学的試験では、ベンラファキシン投与群ではSSRI投与群と比較して、既存の自殺リスク要因が高かったことが示された。ベンラファキシン投与群の特性とは対照的に、過量投与におけるベンラファキシンの毒性により、致死転帰のリスクがどの程度高まるかについては不明である。過量投与のリスクを軽減するため、患者を良好に管理する最低量（カプセル）のイフェクサーXRカプセルを処方すべきである。

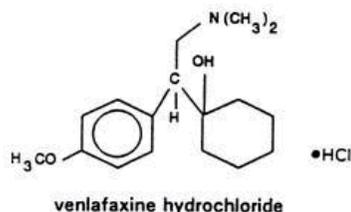
## 10.2. 過量投与の処置

Certified Poison Control Center に連絡をとって、最新のガイダンスおよび助言を得ること（1-800-222-1222 または [www.poison.org](http://www.poison.org)）。過量投与に対しては、注意深い医学的管理および観察を含め、支持療法を行うこと。他の薬剤の過量投与の処置に用いられる一般的な方法と同じ治療を行うこと。他剤の関与の可能性を考慮すること。気道を確保し、適切に酸素を供給し、換気を行うこと。心律動およびバイタルサインをモニターすること。通常的支持療法および症状の処置も行うこと。

## 11. 組成・性状

イフェクサーXR カプセルはベンラファキシン塩酸塩を含有する1日1回経口投与用の徐放カプセルで、SNRIである。

化学名は(R/S)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl] cyclohexanol hydrochloride or (±)-1-[α-[(dimethylamino)methyl]-p-methoxybenzyl] cyclohexanol hydrochloride, 実験式は  $C_{17}H_{27}NO_2HCl$ 。分子量は 313.86 であり、化学構造式は以下のとおりである。



ベンラファキシン塩酸塩は、水（塩化ナトリウムによって 0.2 mol/L のイオン強度に調整された）中で 572 mg/mL の溶解度を有する、白色の結晶性固体である。オクタノール：水（0.2 mol/L 塩化ナトリウム）の分配係数は 0.43 である。

薬物の放出速度は顆粒のコーティング皮膜からの拡散速度によって制御され、pH に依存しない。カプセルは、ベンラファキシンとして 37.5 mg, 75 mg または 150 mg に相当する量のベンラファキシン塩酸塩を含む。医薬品添加物は結晶セルロース、エチルセルロース、ゼラチン、ヒプロメロース、酸化鉄、酸化チタンからなる。

## 12. 臨床薬理

### 12.1. 作用機序

ヒトにおけるベンラファキシンの抗うつ薬としての正確な作用機序は不明であるが、セロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込みを阻害することにより、中枢神経系におけるセロトニンおよびノルアドレナリンの活性増強作用に関連していると考えられている。非臨床試験において、ベンラファキシンおよびその活性代謝物 ODV は神経細胞におけるセロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込みに対する強力かつ選択的な阻害薬であり、かつドパミンの再取り込みに対する弱い阻害薬であることが示されている。

## 12.2. 薬力学

ベンラファキシンおよび ODV は、*in vitro* においてムスカリン性アセチルコリン受容体、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体およびアドレナリン α<sub>1</sub> 受容体に対してほとんど親和性を有さない。これらの受容体を介した薬理活性は、他の向精神薬でみられる様々な抗コリン作用、鎮静作用および心血管系作用と関連していると考えられている。ベンラファキシンおよび ODV は、モノアミンオキシダーゼ (MAO) 阻害活性を有さない。

## 12.3. 薬物動態

ベンラファキシンおよび ODV の血漿中濃度は、反復経口投与開始から 3 日以内に定常状態に達する。ベンラファキシンおよび ODV は 1 日投与量 75~450 mg の範囲において、線形性を示した。定常状態における血漿中濃度から算出したベンラファキシンおよび ODV のクリアランスは、それぞれ 1.3 ± 0.6 L/h/kg および 0.4 ± 0.2 L/h/kg、見かけの消失半減期はそれぞれ 5 ± 2 時間および 11 ± 2 時間、見かけの (定常状態における) 分布容積はそれぞれ 7.5 ± 3.7 L/kg および 5.7 ± 1.8 L/kg である (平均値 ± 標準偏差)。ベンラファキシンおよび ODV は治療濃度域にて血漿蛋白に軽微に結合する (それぞれ 27% および 30%)。

### 吸収および分布

ベンラファキシンは消化管から良好に吸収されるが、その多くは全身循環到達前に肝臓で代謝される。ODV が主活性代謝物である。マスバランス試験では、単回経口投与したベンラファキシンの投与量の少なくとも 92% が吸収された。ベンラファキシンの絶対バイオアベイラビリティは約 45% である。

イフェクサーXR カプセルの投与 (150 mg, 1 日 1 回) では、イフェクサーIR 錠の 1 日 2 回投与と比較して、C<sub>max</sub> が低下し、T<sub>max</sub> は遅延した (Table 16)。ベンラファキシンの IR 錠または XR カプセルにて同じ 1 日量を投与した場合、ベンラファキシンと ODV の曝露量は 2 つの製剤間で同様であり、血漿中濃度の変動はイフェクサーXR カプセルの方がわずかに低かった。このことから、IR 錠と比べてイフェクサーXR カプセルの吸収速度はより緩徐であるが、ほぼ同じ吸収量を供する。

**Table 16. イフェクサーXR カプセルおよびイフェクサーIR 錠の経口投与後のベンラファキシンおよび ODV の C<sub>max</sub> および T<sub>max</sub> の比較**

	ベンラファキシン		ODV	
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)
イフェクサーXR (150 mg 1 日 1 回投与)	150	5.5	260	9
イフェクサーIR (75 mg 1 日 2 回投与)	225	2	290	3

食事はベンラファキシンまたはその活性代謝物 ODV のバイオアベイラビリティに影響を及ぼさなかった。投与時間 (午前・午後) は、イフェクサーXR 75 mg カプセル投与後のベンラファキシンおよび ODV の薬物動態に影響しなかった。

ベンラファキシンは血漿蛋白に対する結合率は高くないため、血漿蛋白結合率の高い他の薬剤の投与を受けている患者にイフェクサーXR カプセルを投与した場合でも、他の薬剤の遊離型濃度を増加させる可能性は低い。

### 代謝および排泄

吸収されたのち、ベンラファキシンは肝臓において、その多くが初回通過効果により、主に ODV に代謝され、また N-脱メチルベンラファキシン、N,O-ジ脱メチルベンラファキシンおよびその他の副代謝物にも代謝される。In vitro 試験において、ODV への代謝は CYP2D6 によることが示されている。これは臨床試験においても、高い CYP2D6 活性を有する患者集団 (extensive metabolizers ; EM) に比べて低い CYP2D6 活性の患者集団 (poor metabolizers ; PM) では、ベンラファキシンの曝露量が増大し、ODV の曝露量が低下していることにより確認できる (特殊患者集団への投与の項参照)。

投与したベンラファキシンの約 87%は 48 時間以内に尿中に回収され、その内訳は、未変化体のベンラファキシン (5%)、ODV (29%)、ODV の抱合体 (26%)、その他の不活性副代謝物 (27%) である。腎排泄がベンラファキシンおよび代謝物の主な排泄経路である。

## 13. 非臨床毒性

### 13.1. がん原性, 変異原性, 受胎能

#### がん原性

マウスまたはラットにおいて、ベンラファキシン投与による腫瘍発現率の上昇はみられなかった。マウスに最大 120 mg/kg/日のベンラファキシン (mg/m<sup>2</sup> 換算でヒト最大推奨用量の 1.7 倍に相当) を 18 ヶ月間強制経口投与した。また、ラットに最大 120 mg/kg/日のベンラファキシンを 24 ヶ月間強制経口投与した。雌雄ラットに 120 mg/kg を投与したとき、剖検時における血漿中ベンラファキシン濃度は、最大推奨用量を投与した患者の血漿中濃度のそれぞれ 1 倍 (雄) および 6 倍 (雌) であった。ラットの血漿中 ODV 濃度は、最大推奨用量を投与した患者よりも低値を示した。マウスおよびラットにベンラファキシンの主活性代謝物 ODV を 2 年間強制経口投与したが、いずれの試験でも腫瘍発現率の上昇はみられなかった。マウスに最大 500/300 mg/kg/日の ODV を投与した (45 週投与後に減量)。300 mg/kg/日を投与したとき、曝露量は臨床用量 (225 mg/日) の 9 倍である。ラットに最大 300 mg/kg/日 (雄) または 500 mg/kg/日 (雌) の ODV を投与した。最大用量を投与したとき、曝露量は臨床用量 (225 mg/日) の約 8 倍 (雄) または 11 倍 (雌) である。

#### 変異原性

ベンラファキシンおよびヒト主代謝物である ODV は、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、またはチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いたヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HGPRT) 座位における前進突然変異試験において変異原性を示さなかった。ベンラファキシンは、in vitro でのマウス由来の BALB/c-3T3 細胞を用いた形質転換試験、CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験、ラット骨髄細胞を用いた in vivo 染色体異常試験においても変異原性または染色体異常を示さなかった。ODV は in vitro での CHO 細胞を用いた染色体異常試験またはラットにおける染色体異常を検討した in vivo 試験において、染色体異常を示さなかった。

## 受胎能

ラットにおける受胎能試験では、ベンラファキシンをヒト最大推奨用量 225 mg/日の 2 倍に相当する用量 (mg/m<sup>2</sup> 換算) で経口投与したとき、雌雄ラットの受胎能に影響はみられなかった。しかしながら、雌雄ラットにヒト主代謝物である ODV を交配前および妊娠期間中に投与したところ、受胎能の低下が認められた。このときの曝露量は、ヒトにベンラファキシンを 225 mg/日投与したときの ODV の曝露量の約 2~3 倍 (AUC 換算) であった。

## 14. 臨床試験

### 14.1. 大うつ病性障害

大うつ病性障害の DSM-III-R または DSM-IV 基準を満たす成人外来患者を対象とした 2 つのプラセボ対照短期 (75~225 mg/日の用量範囲で 8 週間投与した試験 1, 12 週間投与した試験 2) 可変用量試験において、イフェクサーXR カプセルの大うつ病性障害の治療薬としての有効性が確立された。中等度のうつ病外来患者に対するベンラファキシンの初回投与量は、75 mg/日であった。いずれの試験においても、イフェクサーXR カプセルは、有効性の主要評価項目 (HAM-D-21 合計スコアのベースラインから最終来院までの平均変化量と定義) および主な副次評価項目である概括 (CGI) 重症度についてプラセボに対し優越性を示した。母集団における性別の検討では、性別に基づいた特異的反応性は示されなかった。

DSM-III-R 基準を満たす大うつ病性障害 (メランコリー型の特徴を伴うもの) を有する入院患者を対象とした 4 週間の試験において、イフェクサーIR 錠を 150~375 mg/日 (1 日 3 回) の用量範囲で投与した際、HAM-D-21 合計スコアに基づき、イフェクサーIR 錠はプラセボに対し優越性を示した。試験終了時の平均用量は 350 mg/日であった (試験 3)。

8 週間の非盲検試験期間中にイフェクサーXR カプセル (75, 150, または 225 mg, 毎朝) による治療に反応を示した大うつ病性障害の成人外来患者は、より長期の試験において 8 週終了時点と同用量のイフェクサーXR カプセル服用群、あるいはプラセボ服用群にランダムに割り付け、再燃・再発に関し最長 26 週間にわたり経過観察が行われた。非盲検試験期間のうち、56 日目の評価日において CGI 重症度が 3 以下、および HAM-D-21 合計スコアが 10 以下となった症例を治療反応者と定義した。二重盲検期間中の再燃・再発は次のように定義された：(1) DSM-IV の診断基準を満たし、CGI 重症度スコア 4 (中等度の精神疾患) 以上の大うつ病性障害の再燃・再発、(2) CGI 重症度が 2 回の評価において連続して 4 以上、または (3) 理由を問わず試験への参加を中止した患者のうち、最終評価時の CGI 重症度スコアが 4 以上。その後 26 週にわたってイフェクサーXR カプセルの継続投与を受けた患者において、プラセボ群に対し再燃・再発率が有意に低下した (試験 4)。

2 番目の長期試験では、最初の 26 週間の投与期間中に、イフェクサー (100~200 mg/日, 1 日 2 回) による治療に反応し (第 56 日目の評価時における HAM-D-21 合計スコアが 12 以下)、継続的な改善 [56~180 日目の期間中に次の基準を満たすものと定義される：(1) HAM-D-21 合計スコア 20 以上がないこと、(2) HAM-D-21 合計スコア 10 超が 2 回を超えないこと、(3) CGI 重症度スコア 4 以上が 1 つもないこと (中等度の精神疾患)] を示した、大うつ病性障害の成人外来再発患者が、同用量のイフェクサー服用群、あるいはプラセボ服用群にランダムに割り付けられた。再燃・再発 (CGI 重症度スコア 4 以上として定義される) に関する追跡調査期間は最長で

52週であった。その後52週にわたってイフェクサーIR錠の継続投与を受けた患者では、プラセボ群に対し再燃・再発率が有意に低下した（試験5）。

**Table 17. 大うつ病性障害を対象とした試験**

試験 番号	投与群	有効性の主要評価項目：HAM-D-21 スコア		
		平均ベースラインスコア (SD)	ベースラインからの変化量の最小二乗平均	プラセボとの差 <sup>a</sup> (95%CI)
試験 1	イフェクサーXR 75-225 mg/日*	24.5	-11.7	-4.45 (-6.66, -2.25)
	プラセボ	23.6	-7.24	-
試験 2	イフェクサーXR 75-225 mg/日*	24.5	-15.11	-6.40 (-8.45, -4.34)
	プラセボ	24.9	-8.71	-
試験 3	イフェクサーIR 150-375 mg/日*	28.2 (0.5)	-14.9	-10.2 (-14.4, -6.0)
	プラセボ	28.6 (0.6)	-4.7	-

SD：標準偏差，CI：信頼区間

<sup>a</sup> ベースラインからの変化量の最小二乗平均の差（本剤群－プラセボ群）

\* プラセボに対し統計的に有意な優越性を示した用量

## 14.2. 全般性不安障害

全般性不安障害のDSM-IV基準を満たす成人外来患者を対象とした、2つの8週間のプラセボ対照固定用量（75～225 mg/日）試験、1つの6ヵ月間のプラセボ対照可変用量（75～225 mg/日）試験、1つの6ヵ月のプラセボ対照固定用量（37.5, 75 および 150 mg/日）試験にて、イフェクサーXRカプセルの全般性不安障害の治療薬としての有効性が確立されている。

1番目の8週間の試験では、ハミルトン不安評価尺度（HAM-A）合計スコア、HAM-A不安および緊張、CGIで、イフェクサーXRカプセルの75, 150 および 225 mg/日群はプラセボ群に対して優れた効果を示した。ただし、75 mg/日群および150 mg/日群では、有効性が示されなかった（試験1）。イフェクサーXRカプセルの75 mg/日群および150 mg/日群について評価した2番目の8週間の試験では、同じ評価項目の一部についていずれの用量でもプラセボに対し高い有効性が示された。ただし、75 mg/日群では、150 mg/日群に比べ、高い有効性が示された（試験2）。全般性不安障害患者における有効性の用量反応関係は、検討した75～225 mg/日の用量範囲において明確ではなかった。

2つの6ヵ月間の試験において（イフェクサーXRカプセルの37.5, 75 および 150 mg/日进行评估した試験（試験3）およびイフェクサーXRカプセルの75～225 mg/日进行评估した試験（試験4））、HAM-A合計スコア、HAM-A不安および緊張ならびにCGI尺度に関し、75 mg以上/日群の方がプラセボ群よりもより有効性が高いことが示された。37.5 mg/日群においてもプラセボ群に対し優越性を示すエビデンスが得られたが、この用量は高用量と比べ、一貫した有効性が示されなかった。

母集団における性別の検討では、性別に基づいた特異的反応性は示されなかった。

**Table 18. 全般性不安障害の試験：**

試験番号	投与群	有効性の主要評価項目：HAM-A スコア		
		平均ベースラインスコア (SD)	ベースラインからの変化量の最小二乗平均 (SE)	プラセボとの差 <sup>a</sup> (95%CI)
試験 1	ベンラファキシン XR 75 mg	24.7	-11.1 (0.95)	-1.5 (-3.8, 0.8)
	ベンラファキシン XR 150 mg	24.5	-11.7 (0.87)	-2.2 (-4.5, 0.1)
	イフェクサー XR 225 mg	23.6	-12.1 (0.81)	-2.6 (-4.9, -0.3)
	プラセボ	24.1	-9.5 (0.85)	
試験 2	ベンラファキシン XR 75 mg	23.7	-10.6 (0.82)	-2.6 (-4.6, -0.5)
	ベンラファキシン XR 150 mg	23.0	-9.8 (0.86)	-1.7 (-3.8, 0.3)
	プラセボ	23.7	-8.0 (0.73)	
試験 3	ベンラファキシン XR 37.5 mg	26.6 (0.4)	-13.8	-2.8 (-5.1, -0.6)
	ベンラファキシン XR 75 mg	26.3 (0.4)	-15.5	-4.6 (-6.9, -2.3)
	ベンラファキシン XR 150 mg	26.3 (0.4)	-16.4	-5.5 (-7.8, -3.1)
	プラセボ	26.7 (0.5)	-11.0	
試験 4	ベンラファキシン XR 75-225 mg	25.0	-13.4 (0.79)	-4.7 (-6.6, -2.9)
	プラセボ	24.9	-8.7 (0.70)	

SD：標準偏差，SE：標準誤差，CI：信頼区間

<sup>a</sup> ベースラインからの変化量の最小二乗平均の差（本剤群 - プラセボ群）

#### 14.3. 社会不安障害（別称，社会恐怖症）

社会不安障害の DSM-IV 基準を満たす成人外来患者を対象とした，4つの二重盲検，並行群間比較，12週間，多施設共同，プラセボ対照，固定用量試験（試験1～4），および1つの二重盲検，並行群間比較，6ヵ月間，プラセボ対照，固定/可変用量試験（試験5）にて，イフェクサーXRカプセルの社会不安障害の治療薬としての有効性が確立されている。患者への用量範囲は75～225 mg/日であった。

これら5つの試験では，ベースラインから最終評価時の Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) 合計スコアの変化において，イフェクサーXRカプセル群の方がプラセボ群より統計的に有意に有効性が高かった。6ヵ月間試験において，150～225 mg/日群の方が75 mg/日群に比べてより有効性が高いことを示すエビデンスは認められなかった。

母集団における性別の検討では，性別に基づいた特異的反応性は示されなかった。年齢または人種が試験結果に与えた影響を判断するための情報が不十分であった。

**Table 19. 社会不安障害の試験：**

試験番号	投与群	有効性の主要評価項目：LSAS スコア		
		平均ベースラインスコア (SD)	ベースラインからの変化量の最小二乗平均 (SE)	プラセボとの差 <sup>a</sup> (95%CI)
試験 1	ベンラファキシン XR 75-225 mg	91.1	-31.0 (2.22)	11.2 (-5.3, -17.1)
	プラセボ	86.7	-19.9 (2.22)	-
試験 2	ベンラファキシン XR 75-225 mg	90.8	-32.8 (2.69)	-10.7 (-3.7, -17.6)
	プラセボ	87.4	-22.1 (2.66)	-
試験 3	ベンラファキシン XR 75-225 mg	83.2	-36.0 (2.35)	-16.9 (-22.6, -11.2)
	プラセボ	83.6	-19.1 (2.40)	-12.7 (-6.5, -19.0)
試験 4	ベンラファキシン XR 75-225 mg	86.2	-35.0 (2.64)	-14.6 (-21.8, -7.4)
	プラセボ	86.1	-22.2 (2.47)	-
試験 5	ベンラファキシン XR 75 mg	91.8	-38.1 (3.16)	-14.6 (-21.8, -7.4)
	ベンラファキシン XR 150-225 mg	86.2	-37.6 (3.05)	-14.1 (-21.3, -6.9)
	プラセボ	89.3	-23.5 (3.08)	-

LSAS : Liebowitz Social Anxiety Scale, SD : 標準偏差, SE : 標準誤差, CI : 信頼区間

<sup>a</sup> ベースラインからの変化量の最小二乗平均の差 (本剤群-プラセボ群)

#### 14.4. パニック障害

広場恐怖症を伴う、または伴わないパニック障害の DSM-IV 基準を満たす成人外来患者を対象とした、2つの二重盲検、12週間、多施設共同、プラセボ対照試験において、パニック障害の治療薬としてのイフェクサーXR カプセルの有効性が確立されている。一方の試験（試験1）において75 mg/日または150 mg/日、もう一方の試験（試験2）において75 mg/日または225 mg/日の固定用量を患者に投与した。

次の3つの変数におけるアウトカムに基づき有効性を評価した：(1) パニックおよび予期神経症尺度 (PAAS) に基づいた完全なパニック発作のない患者の割合 (2) ベースラインから最終評価時の、パニック障害重症度評価尺度 (PDSS) 合計点の平均値の変化、および (3) CGI 改善度に基づき治療反応者（良く改善した、または非常に良く改善した）と評価された患者の割合。これら2つの試験では、3つのすべての変数において、イフェクサーXR カプセル群の方がプラセボ群より統計的に有意に有効性が高かったが、用量反応関係は明確でなかった。

母集団における性別の検討では、性別に基づいた特異的反応性は示されなかった。年齢または人種が試験結果に与えた影響を判断するための情報が不十分であった。

パニック障害の DSM-IV 基準を満たし、12週間の非盲検試験期間中にイフェクサーXR カプセル (75~225 mg/日) による治療に反応を示した成人外来患者が、より長期の試験 (試験3) において12週終了時点と同用量のイフェクサーXR カプセル服用群 (75, 150 または 225 mg) , あるいは

はプラセボ服用群に二重盲検下でランダムに割り付けられ、再発に関し経過観察が行われた。非盲検試験最終2週間のうち、完全なパニック発作の発現が週1回以下、およびCGI改善度スコア1（非常に良く改善した）または2（良く改善した）となった症例を治療反応者と定義した。二重盲検期間中の再発は、1週間に2回以上の完全なパニック発作が連続2週間発現する、または治験責任医師により有効性が消失したと判断され、治験期間中に治療を中止する場合と定義された。ランダム割付け前に、患者が反応を示した期間の中央値は34日であった。12週間の非盲検試験に続くランダム化試験期間において、イフェクサーXRカプセルの継続投与を受けた患者では再発までの期間が統計的に有意に延長した。

**Table 20. パニック障害の試験**

試験番号	投与群	有効性の主要評価項目：完全なパニック発作がないこと		
		完全なパニック発作のない患者の割合	プラセボに対する調整オッズ比 <sup>a</sup>	調整オッズ比 <sup>a</sup> 95%CI
試験 1	ベンラファキシン XR 75 mg*	54.1% (85/157)	2.268	(1.43, 3.59)
	ベンラファキシン XR 150 mg*	61.4% (97/158)	3.035	(1.91, 4.82)
	プラセボ	34.4% (53/154)	--	--
試験 2	ベンラファキシン XR 75 mg*	64.1% (100/156)	2.350	(1.46, 3.78)
	ベンラファキシン XR 225 mg*	70.0% (112/160)	2.890	(1.80, 4.64)
	プラセボ	46.5% (73/157)	--	--

95%CI：反復投与群で調整していない95%信頼区間

<sup>a</sup> ロジスティック回帰モデルに基づく完全なパニック発作のない確率に関するオッズ比（本剤群 - プラセボ群）

\* プラセボに対し統計的に有意な優越性を示した用量

#### 14.5. 小児患者

イフェクサーXRカプセルにおいて、大うつ病性障害を有する766名の小児患者を対象とした2つのプラセボ対照試験、および全般性不安障害を有する793名の小児患者を対象とした2つのプラセボ対照試験において、小児での本剤の使用を可能とするだけの十分なデータは得られなかった。

#### 16. 供給形態／貯法および取扱い上の注意

イフェクサーXRカプセルは次の形態で供給される。

- 37.5 mg（キャップ：淡灰色，「W」，「Effexor XR」と印字／ボディ：淡紅色，「37.5」と印字）。  
NDC 0008-0837-20, 1 ボトル 15 カプセル入り。  
NDC 0008-0837-21, 1 ボトル 30 カプセル入り。  
NDC 0008-0837-22, 1 ボトル 90 カプセル入り。  
NDC 0008-0837-03, 1 箱 10 カプセル入りの Redipak<sup>®</sup> PTP シート×10 シート入り。

- 75 mg (キャップ：淡紅色，「W」，「Effexor XR」と印字／ボディ：淡紅色，「75」と印字)。  
NDC 0008-0833-20, 1 ボトル 15 カプセル入り。  
NDC 0008-0833-21, 1 ボトル 30 カプセル入り。  
NDC 0008-0833-22, 1 ボトル 90 カプセル入り。  
NDC 0008-0833-03, 1 箱 10 カプセル入りの Redipak<sup>®</sup> PTP シート×10 シート入り。
- 150 mg (キャップ：赤褐色，「W」，「Effexor XR」と印字／ボディ：赤褐色，「150」と印字)。  
NDC 0008-0836-20, 1 ボトル 15 カプセル入り。  
NDC 0008-0836-21, 1 ボトル 30 カプセル入り。  
NDC 0008-0836-22, 1 ボトル 90 カプセル入り。  
NDC 0008-0836-03, 1 箱 10 カプセル入りの Redipak<sup>®</sup> PTP シート×10 シート入り。

**20°C～25°C (68°F～77°F) の恒温で貯蔵すること。**

包装単位は1つの単位として処方されることを目的としている。

カプセルの外観は Wyeth Pharmaceuticals の登録商標である。

## 17. 患者に伝えるべき情報

### FDA が承認した患者向けの添付文書（医薬品ガイド）参照

処方者または医療従事者は、患者、患者の家族、介護者にイフェクサーXR カプセル投与に伴うベネフィットとリスクについて伝え、適正使用のための助言をすること。イフェクサーXR カプセルでは、患者向医薬品ガイド「抗うつ薬，うつ病および他の深刻な精神疾患，自殺念慮または自殺行為」がある。処方者または医療従事者は、患者および患者の家族、介護者に患者向医薬品ガイドを読むよう指導し、その内容が理解できるよう支援すること。患者と患者向け医薬品ガイドの内容について話し合い、彼らの疑問に答える機会を提供すること。医薬品ガイドの全文は本文書の末尾に記載されている。

イフェクサーXR カプセルの投与中に以下の事象が発現した場合は、処方者へ報告するよう指導すること。

### 自殺念慮および自殺行為

自殺傾向，うつ病の悪化およびその他の精神症状（不安，激越，パニック発作，不眠症，易刺激性，敵意，攻撃性，衝動性，アカシジア，精神運動不穏，軽躁，躁病，その他の異常な行動変化）が，特に治療開始時および用量増減時にみられることについて患者，患者の家族，介護者に注意を促すこと。このような症状が現れた場合には，特に症状が重篤な場合，突然発現した場合，患者の主症状と異なる場合，患者の処方者または医療従事者に報告すること。これらの症状を来した症例において，自殺念慮，自殺行為のリスクが高まることもあり，患者を注意深く観察することが必要となる場合もある（**枠組み警告**および**警告**および**使用上の注意**の項参照）。

## 併用薬

イフェクサーXR カプセルをベンラファキシンまたはデスベンラファキシンを含有する他の薬剤と併用しないよう患者に指示すること。医療従事者は、イフェクサーXR カプセルをMAOIと併用しない、またはMAOIの投与中止から14日以内にはイフェクサーXR カプセルを用いないこと、また、イフェクサーXR カプセルの投与中止後少なくとも7日間において、MAOIの投与を開始するよう患者に指示すること（**禁忌**の項参照）。

## セロトニン症候群

イフェクサーXR カプセルとトリプタン系薬剤、トラマドール、トリプトファン補助剤、抗精神病薬、他のドパミン拮抗薬、他のセロトニン作動薬等との併用による、セロトニン症候群のリスクについて患者に注意を促すこと（**警告および使用上の注意**および**薬物相互作用**の項参照）。

## 血圧上昇

イフェクサーXR カプセルを服用する際、定期的に血圧を観察するよう患者に指示すること（**警告および使用上の注意**の項参照）。

## 異常出血

セロトニン再取り込みを阻害する向精神薬の使用は、出血リスクの増大と関連性があるため、イフェクサーXR カプセルと非ステロイド性抗炎症薬、アスピリン、ワルファリンまたは血液凝固に影響を及ぼすような他の薬剤との併用について患者に注意を促すこと（**警告および使用上の注意**の項参照）。

## 閉塞隅角緑内障

イフェクサーXR カプセルの投与により軽度の瞳孔散大が起こる可能性があり、影響を受けやすい患者では閉塞隅角緑内障の発症に至る可能性があることを患者に説明すべきである。閉塞隅角緑内障と診断されている場合は虹彩切除術で根治可能であるため、既に緑内障を有する場合はほぼ確実に開放隅角緑内障である。開放隅角緑内障は閉塞隅角緑内障のリスク因子ではない。患者の希望に応じて、閉塞隅角の影響を受けやすいかどうかを検査し、影響を受けやすい場合は予防的処置（例えば、虹彩切除術）を実施する（**警告および使用上の注意**の項参照）。

## 躁病／軽躁

患者、患者の家族、介護者に躁病／軽躁の徴候について観察するよう指示すること（**警告および使用上の注意**の項参照）。

## 心血管／脳血管疾患

心血管疾患、脳血管疾患または脂質代謝障害を有する患者にイフェクサーXR カプセルを投与する際は、注意が必要である（**副作用**の項参照）。

## 血清コレステロールおよびトリグリセリドの上昇

総コレステロール、LDL およびトリグリセリドが上昇する可能性があるため、血清脂質の測定を検討する必要があることを患者に説明すること（**警告および使用上の注意**の項参照）。

## 離脱（症状）

医療従事者に相談することなくイフェクサーXR カプセルの服用を中止しないよう患者に指示すること。イフェクサーXR カプセルの投与を中止すると、離脱症状が発現する可能性があることについて患者に注意を促すこと（**警告および使用上の注意**および**副作用**の項参照）。

## 認知および運動機能への影響

自動車の運転など危険を伴う機械の操作に、イフェクサーXR カプセルが影響を与えないと確認されるまで、十分注意するよう患者に指示すること。

## アルコール

イフェクサーXR カプセル服用中はアルコール摂取を避けるよう患者に指示すること（**薬物相互作用**の項参照）。

## アレルギー反応

発疹、蕁麻疹、腫脹または呼吸困難などのアレルギー症状が現れた場合には、担当医師にその旨を知らせるよう患者に指示すること。

## 妊娠

患者が治療中に妊娠または妊娠する意思がある場合は、担当医師にその旨を知らせるよう指示すること（**特殊患者集団への投与**の項参照）。

## 授乳

患者が乳児に母乳を与える場合は、担当医師にその旨を知らせるよう指示すること（**特殊患者集団への投与**の項参照）。

## 残留顆粒

イフェクサーXR カプセルは、医薬品を消化管に徐々に放出させるための顆粒を含有している。この顆粒の不溶分はそのまま排泄されるため、患者が便中や人工肛門に排泄された顆粒に気づく場合がある。患者が顆粒に気づく前に、顆粒の中の有効成分は既に吸収されていることを説明しておくこと。



LAB-0466-12.0

## SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Efexor XL 75 mg hard prolonged-release capsules

### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each prolonged-release capsule contains 84.85 mg of venlafaxine hydrochloride, equivalent to 75 mg of venlafaxine free base.

For a full list of excipients, see [section 6.1](#).

### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard prolonged-release capsule.

Opaque peach capsules printed in red with 'W' and '75' hard gelatin capsule, size 1.

### 4. CLINICAL PARTICULARS

#### 4.1 Therapeutic indications

Treatment of major depressive episodes.

For prevention of recurrence of major depressive episodes.

Treatment of generalised anxiety disorder.

Treatment of social anxiety disorder.

Treatment of panic disorder, with or without agoraphobia.

#### 4.2 Posology and method of administration

##### Major depressive episodes

The recommended starting dose for prolonged-release venlafaxine is 75 mg given once daily. Patients not responding to the initial 75 mg/day dose may benefit from dose increases up to a maximum dose of 375 mg/day. Dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more. If clinically warranted due to symptom severity, dose increases can be made at more frequent intervals, but not less than 4 days.

Because of the risk of dose-related adverse effects, dose increments should be made only after a clinical evaluation (see [section 4.4](#)). The lowest effective dose should be maintained.

Patients should be treated for a sufficient period of time, usually several months or longer. Treatment should be reassessed regularly on a case-by-case basis. Longer-term treatment may also be appropriate for prevention of recurrence of major depressive episodes (MDE). In most of the cases,

the recommended dose in prevention of recurrence of MDE is the same as the one used during the current episode.

Antidepressive medicinal products should continue for at least six months following remission.

#### Generalised anxiety disorder

The recommended starting dose for prolonged-release venlafaxine is 75 mg given once daily. Patients not responding to the initial 75 mg/day dose may benefit from dose increases up to a maximum dose of 225 mg/day. Dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more.

Because of the risk of dose-related adverse effects, dose increments should be made only after a clinical evaluation (see [section 4.4](#)). The lowest effective dose should be maintained.

Patients should be treated for a sufficient period of time, usually several months or longer. Treatment should be reassessed regularly, on a case-by-case basis.

#### Social anxiety disorder

The recommended dose for prolonged-release venlafaxine is 75 mg given once daily. There is no evidence that higher doses confer any additional benefit.

However, in individual patients not responding to the initial 75 mg/day, increases up to a maximum dose of 225 mg/day may be considered. Dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more.

Because of the risk of dose-related adverse effects, dose increments should be made only after a clinical evaluation (see [section 4.4](#)). The lowest effective dose should be maintained.

Patients should be treated for a sufficient period of time, usually several months or longer. Treatment should be reassessed regularly, on a case-by-case basis.

#### Panic disorder

It is recommended that a dose of 37.5 mg/day of prolonged-release venlafaxine be used for 7 days. Dosage should then be increased to 75 mg/day. Patients not responding to the 75 mg/day dose may benefit from dose increases up to a maximum dose of 225 mg/day. Dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more.

Because of the risk of dose-related adverse effects, dose increments should be made only after a clinical evaluation (see [section 4.4](#)). The lowest effective dose should be maintained.

Patients should be treated for a sufficient period of time, usually several months or longer. Treatment should be reassessed regularly, on a case-by-case basis.

#### Use in elderly patients

No specific dose adjustments of venlafaxine are considered necessary based on patient age alone. However, caution should be exercised in treating the elderly (e.g., due to the possibility of renal impairment, the potential for changes in neurotransmitter sensitivity and affinity occurring with aging). The lowest effective dose should always be used, and patients should be carefully monitored when an increase in the dose is required.

#### Use in children and adolescents under the age of 18 years

Venlafaxine is not recommended for use in children and adolescents.

Controlled clinical studies in children and adolescents with major depressive disorder failed to demonstrate efficacy and do not support the use of venlafaxine in these patients (see [sections 4.4](#) and [4.8](#)).

The efficacy and safety of venlafaxine for other indications in children and adolescents under the age of 18 have not been established.

#### Use in patients with hepatic impairment

In patients with mild and moderate hepatic impairment, in general a 50% dose reduction should be considered. However, due to inter-individual variability in clearance, individualisation of dosage may be desirable.

There are limited data in patients with severe hepatic impairment. Caution is advised, and a dose reduction by more than 50% should be considered. The potential benefit should be weighed against the risk in the treatment of patients with severe hepatic impairment.

#### Use in patients with renal impairment

Although no change in dosage is necessary for patients with glomerular filtration rate (GFR) between 30-70 ml/minute, caution is advised. For patients that require haemodialysis and in patients with severe renal impairment (GFR < 30 ml/min), the dose should be reduced by 50%. Because of inter-individual variability in clearance in these patients, individualisation of dosage may be desirable.

#### Withdrawal symptoms seen on discontinuation of venlafaxine

Abrupt discontinuation should be avoided. When stopping treatment with venlafaxine, the dose should be gradually reduced over a period of at least one to two weeks in order to reduce the risk of withdrawal reactions (see [sections 4.4](#) and [4.8](#)). If intolerable symptoms occur following a decrease in the dose or upon discontinuation of treatment, then resuming the previously prescribed dose may be considered. Subsequently, the physician may continue decreasing the dose, but at a more gradual rate.

For oral use.

It is recommended that venlafaxine prolonged-release capsules be taken with food, at approximately the same time each day. Capsules must be swallowed whole with fluid and not divided, crushed, chewed, or dissolved.

Patients treated with venlafaxine immediate-release tablets may be switched to venlafaxine prolonged-release capsules at the nearest equivalent daily dosage. For example, venlafaxine immediate-release tablets 37.5 mg twice daily may be switched to venlafaxine prolonged-release capsules 75 mg once daily. Individual dosage adjustments may be necessary.

Venlafaxine prolonged-release capsules contain spheroids, which release the active substance slowly into the digestive tract. The insoluble portion of these spheroids is eliminated and may be seen in faeces.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Concomitant treatment with irreversible monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) is contraindicated due to the risk of serotonin syndrome with symptoms such as agitation, tremor and hyperthermia.

Venlafaxine must not be initiated for at least 14 days after discontinuation of treatment with an irreversible MAOI.

Venlafaxine must be discontinued for at least 7 days before starting treatment with an irreversible MAOI (see sections 4.4 and 4.5).

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

##### Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening

Depression is associated with an increased risk of suicidal thoughts, self-harm and suicide (suicide-related events). This risk persists until significant remission occurs. As improvement may not occur during the first few weeks or more of treatment, patients should be closely monitored until such improvement occurs. It is general clinical experience that the risk of suicide may increase in the early stages of recovery.

Other psychiatric conditions for which venlafaxine is prescribed can also be associated with an increased risk of suicide-related events. In addition, these conditions may be co-morbid with major depressive disorder. The same precautions observed when treating patients with major depressive disorder should therefore be observed when treating patients with other psychiatric disorders.

Patients with a history of suicide-related events, or those exhibiting a significant degree of suicidal ideation prior to commencement of treatment, are known to be at greater risk of suicidal thoughts or suicide attempts, and should receive careful monitoring during treatment. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials of antidepressant drugs in adult patients with psychiatric disorders showed an increased risk of suicidal behaviour with antidepressants compared to placebo in patients less than 25 years old.

Close supervision of patients, and in particular those at high risk, should accompany drug therapy, especially in early treatment and following dose changes. Patients (and caregivers of patients) should be alerted about the need to monitor for any clinical worsening, suicidal behaviour or thoughts and unusual changes in behaviour, and to seek medical advice immediately if these symptoms present.

##### Use in children and adolescents under 18 years of age

Efexor XL should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years. Suicide-related behaviours (suicide attempt and suicidal thoughts) and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger) were more frequently observed in clinical trials among children and adolescents treated with antidepressants compared to those treated with placebo. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken, the patient should be carefully monitored for the appearance of suicidal symptoms. In addition, long-term safety data in children and adolescents concerning growth, maturation and cognitive and behavioural development are lacking.

##### Serotonin syndrome

As with other serotonergic agents, serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition may occur with venlafaxine treatment, particularly with concomitant use of other agents that may affect the serotonergic neurotransmitter system (including triptans, SSRIs, SNRIs, lithium, sibutramine, St. John's Wort [*Hypericum perforatum*], fentanyl and its analogues, tramadol, dextromethorphan, tapentadol, pethidine, methadone and pentazocine), with medicinal agents that impair metabolism of serotonin such as MAOIs e.g. methylene blue, with serotonin precursors (such as tryptophan supplements) or with antipsychotics or other dopamine antagonists (see sections 4.3 and 4.5).

Serotonin syndrome symptoms may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia), neuromuscular

aberrations (e.g., hyperreflexia, incoordination) and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhoea). Serotonin syndrome in its most severe form, can resemble NMS, which includes hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability with possible rapid fluctuation of vital signs and mental status changes.

If concomitant treatment with venlafaxine and other agents that may affect the serotonergic and/or dopaminergic neurotransmitter systems is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases.

The concomitant use of venlafaxine with serotonin precursors (such as tryptophan supplements) is not recommended.

#### Narrow-angle glaucoma

Mydriasis may occur in association with venlafaxine. It is recommended that patients with raised intraocular pressure or patients at risk for acute narrow-angle glaucoma (angle-closure glaucoma) be closely monitored.

#### Blood pressure

Dose-related increases in blood pressure have been commonly reported with venlafaxine. In some cases, severely elevated blood pressure requiring immediate treatment has been reported in postmarketing experience. All patients should be carefully screened for high blood pressure and pre-existing hypertension should be controlled before initiation of treatment. Blood pressure should be reviewed periodically, after initiation of treatment and after dose increases. Caution should be exercised in patients whose underlying conditions might be compromised by increases in blood pressure, e.g., those with impaired cardiac function.

#### Heart rate

Increases in heart rate can occur, particularly with higher doses. Caution should be exercised in patients whose underlying conditions might be compromised by increases in heart rate.

#### Cardiac disease and risk of arrhythmia

Venlafaxine has not been evaluated in patients with a recent history of myocardial infarction or unstable heart disease. Therefore, it should be used with caution in these patients.

In postmarketing experience, cases of QTc prolongation, Torsade de Pointes (TdP), ventricular tachycardia, and fatal cardiac arrhythmias have been reported with the use of venlafaxine, especially in overdose or in patients with other risk factors for QTc prolongation/TdP. The balance of risks and benefits should be considered before prescribing venlafaxine to patients at high risk of serious cardiac arrhythmia or QTc prolongation.

#### Convulsions

Convulsions may occur with venlafaxine therapy. As with all antidepressants, venlafaxine should be introduced with caution in patients with a history of convulsions, and concerned patients should be closely monitored. Treatment should be discontinued in any patient who develops seizures.

#### Hyponatraemia

Cases of hyponatraemia and/or the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) secretion may occur with venlafaxine. This has most frequently been reported in volume-depleted or

dehydrated patients. Elderly patients, patients taking diuretics, and patients who are otherwise volume-depleted may be at greater risk for this event.

### Abnormal bleeding

Medicinal products that inhibit serotonin uptake may lead to reduced platelet function. Bleeding events related to SSRI and SNRI use have ranged from ecchymoses, hematomas, epistaxis, and petechiae to gastrointestinal and life-threatening haemorrhages. The risk of haemorrhage may be increased in patients taking venlafaxine. As with other serotonin-reuptake inhibitors, venlafaxine should be used cautiously in patients predisposed to bleeding, including patients on anticoagulants and platelet inhibitors.

### Serum cholesterol

Clinically relevant increases in serum cholesterol were recorded in 5.3% of venlafaxine-treated patients and 0.0% of placebo-treated patients treated for at least 3 months in placebo-controlled clinical trials. Measurement of serum cholesterol levels should be considered during long-term treatment.

### Co-administration with weight loss agents

The safety and efficacy of venlafaxine therapy in combination with weight loss agents, including phentermine, have not been established. Co-administration of venlafaxine and weight loss agents is not recommended. Venlafaxine is not indicated for weight loss alone or in combination with other products.

### Mania/hypomania

Mania/hypomania may occur in a small proportion of patients with mood disorders who have received antidepressants, including venlafaxine. As with other antidepressants, venlafaxine should be used cautiously in patients with a history or family history of bipolar disorder.

### Aggression

Aggression may occur in a small number of patients who have received antidepressants, including venlafaxine. This has been reported under initiation, dose changes and discontinuation of treatment.

As with other antidepressants, venlafaxine should be used cautiously in patients with a history of aggression.

### Discontinuation of treatment

Withdrawal symptoms, when treatment is discontinued, are common, particularly if discontinuation is abrupt (see [section 4.8](#)). In clinical trials, adverse events seen on treatment discontinuation (tapering and post-tapering) occurred in approximately 31% of patients treated with venlafaxine and 17% of patients taking placebo.

The risk of withdrawal symptoms may be dependent on several factors, including the duration and dose of therapy and the rate of dose reduction. Dizziness, sensory disturbances (including paraesthesia), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), agitation or anxiety, nausea and/or vomiting, tremor and headache are the most commonly reported reactions. Generally, these symptoms are mild to moderate; however, in some patients they may be severe in intensity. They usually occur within the first few days of discontinuing treatment, but there have been very rare reports of such symptoms in patients who have inadvertently missed a dose. Generally, these symptoms are self-limiting and usually resolve within 2 weeks, though in some individuals they may

be prolonged (2-3 months or more). It is therefore advised that venlafaxine should be gradually tapered when discontinuing treatment over a period of several weeks or months, according to the patient's needs (see [section 4.2](#)).

#### Akathisia/psychomotor restlessness

The use of venlafaxine has been associated with the development of akathisia, characterised by a subjectively unpleasant or distressing restlessness and need to move often accompanied by an inability to sit or stand still. This is most likely to occur within the first few weeks of treatment. In patients who develop these symptoms, increasing the dose may be detrimental.

#### Dry mouth

Dry mouth is reported in 10% of patients treated with venlafaxine. This may increase the risk of caries, and patients should be advised upon the importance of dental hygiene.

#### Diabetes

In patients with diabetes, treatment with an SSRI or venlafaxine may alter glycaemic control. Insulin and/or oral antidiabetic dosage may need to be adjusted.

#### *Drug-Laboratory Test Interactions*

False-positive urine immunoassay screening tests for phencyclidine (PCP) and amphetamine have been reported in patients taking venlafaxine. This is due to lack of specificity of the screening tests. False positive test results may be expected for several days following discontinuation of venlafaxine therapy. Confirmatory tests, such as gas chromatography/mass spectrometry, will distinguish venlafaxine from PCP and amphetamine.

## **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

### Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI)

#### *Irreversible non-selective MAOIs*

Venlafaxine must not be used in combination with irreversible non-selective MAOIs. Venlafaxine must not be initiated for at least 14 days after discontinuation of treatment with an irreversible non-selective MAOI. Venlafaxine must be discontinued for at least 7 days before starting treatment with an irreversible non-selective MAOI (see [sections 4.3](#) and [4.4](#)).

#### *Reversible, selective MAO-A inhibitor (moclobemide)*

Due to the risk of serotonin syndrome, the combination of venlafaxine with a reversible and selective MAOI, such as moclobemide, is not recommended. Following treatment with a reversible MAO-inhibitor, a shorter withdrawal period than 14 days may be used before initiation of venlafaxine treatment. It is recommended that venlafaxine should be discontinued for at least 7 days before starting treatment with a reversible MAOI (see [section 4.4](#)).

#### *Reversible, non-selective MAOI (linezolid)*

The antibiotic linezolid is a weak reversible and non-selective MAOI and should not be given to patients treated with venlafaxine (see [section 4.4](#)).

Severe adverse reactions have been reported in patients who have recently been discontinued from an MAOI and started on venlafaxine, or have recently had venlafaxine therapy discontinued prior to initiation of an MAOI. These reactions have included tremor, myoclonus, diaphoresis, nausea,

vomiting, flushing, dizziness, and hyperthermia with features resembling neuroleptic malignant syndrome, seizures, and death.

### Serotonin syndrome

As with other serotonergic agents, serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition, may occur with venlafaxine treatment, particularly with concomitant use of other agents that may affect the serotonergic neurotransmitter system (including triptans, SSRIs, SNRIs, lithium, sibutramine, tramadol, or St. John's Wort [*Hypericum perforatum*], fentanyl and its analogues, tramadol, dextromethorphan, tapentadol, pethidine, methadone and pentazocine), with medicinal agents that impair metabolism of serotonin (such as MAOIs e.g. methylene blue), with serotonin precursors (such as tryptophan supplements) or with antipsychotics or other dopamine antagonists (see sections 4.3 and 4.4).

If concomitant treatment with venlafaxine and an SSRI, an SNRI or a serotonin receptor agonist (triptan) is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases. The concomitant use of venlafaxine with serotonin precursors (such as tryptophan supplements) is not recommended (see [section 4.4](#)).

### CNS-active substances

The risk of using venlafaxine in combination with other CNS-active substances has not been systematically evaluated. Consequently, caution is advised when venlafaxine is taken in combination with other CNS-active substances.

### Ethanol

Venlafaxine has been shown not to increase the impairment of mental and motor skills caused by ethanol. However, as with all CNS-active substances, patients should be advised to avoid alcohol consumption.

### Drugs that Prolong the QT Interval

The risk of QTc prolongation and/or ventricular arrhythmias (e.g., TdP) is increased with concomitant use of other medicinal products which prolong the QTc interval. Co-administration of such medicinal products should be avoided (see section 4.4).

Relevant classes include:

- class Ia and III antiarrhythmics (e.g. quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide)
- some antipsychotics (e.g. thioridazine)
- some macrolides (e.g. erythromycin)
- some antihistamines
- some quinolone antibiotics (e.g. moxifloxacin)

The above list is not exhaustive and other individual medicinal products known to significantly increase QT interval should be avoided.

### Effect of other medicinal products on venlafaxine

#### *Ketoconazole (CYP3A4 inhibitor)*

A pharmacokinetic study with ketoconazole in CYP2D6 extensive (EM) and poor metabolisers (PM) resulted in higher AUC of venlafaxine (70% and 21% in CYP2D6 PM and EM subjects, respectively) and O-desmethylvenlafaxine (33% and 23% in CYP2D6 PM and EM subjects, respectively)

following administration of ketoconazole. Concomitant use of CYP3A4 inhibitors (e.g., atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ketoconazole, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin) and venlafaxine may increase levels of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine. Therefore, caution is advised if a patient's therapy includes a CYP3A4 inhibitor and venlafaxine concomitantly.

#### Effect of venlafaxine on other medicinal products

##### *Lithium*

Serotonin syndrome may occur with the concomitant use of venlafaxine and lithium (see [Serotonin syndrome](#)).

##### *Diazepam*

Venlafaxine has no effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of diazepam and its active metabolite, desmethyldiazepam. Diazepam does not appear to affect the pharmacokinetics of either venlafaxine or O-desmethylvenlafaxine. It is unknown whether a pharmacokinetic and/or pharmacodynamic interaction with other benzodiazepines exists.

##### *Imipramine*

Venlafaxine did not affect the pharmacokinetics of imipramine and 2-OH-imipramine. There was a dose-dependent increase of 2-OH-desipramine AUC by 2.5 to 4.5-fold when venlafaxine 75 mg to 150 mg daily was administered. Imipramine did not affect the pharmacokinetics of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine. The clinical significance of this interaction is unknown. Caution should be exercised with co-administration of venlafaxine and imipramine.

##### *Haloperidol*

A pharmacokinetic study with haloperidol has shown a 42% decrease in total oral clearance, a 70% increase in AUC, an 88% increase in  $C_{max}$ , but no change in half-life for haloperidol. This should be taken into account in patients treated with haloperidol and venlafaxine concomitantly. The clinical significance of this interaction is unknown.

##### *Risperidone*

Venlafaxine increased the risperidone AUC by 50%, but did not significantly alter the pharmacokinetic profile of the total active moiety (risperidone plus 9-hydroxyrisperidone). The clinical significance of this interaction is unknown.

##### *Metoprolol*

Concomitant administration of venlafaxine and metoprolol to healthy volunteers in a pharmacokinetic interaction study for both medicinal products resulted in an increase of plasma concentrations of metoprolol by approximately 30-40% without altering the plasma concentrations of its active metabolite,  $\alpha$ -hydroxymetoprolol. The clinical relevance of this finding in hypertensive patients is unknown. Metoprolol did not alter the pharmacokinetic profile of venlafaxine or its active metabolite, O-desmethylvenlafaxine. Caution should be exercised with co-administration of venlafaxine and metoprolol.

##### *Indinavir*

A pharmacokinetic study with indinavir has shown a 28% decrease in AUC and a 36% decrease in  $C_{max}$  for indinavir. Indinavir did not affect the pharmacokinetics of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine. The clinical significance of this interaction is unknown.

## **4.6 Pregnancy and lactation**

### Pregnancy

There are no adequate data from the use of venlafaxine in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see [section 5.3](#)). The potential risk for humans is unknown. Venlafaxine must only be administered to pregnant women if the expected benefits outweigh any possible risk.

As with other serotonin reuptake inhibitors (SSRIs/SNRIs), discontinuation symptoms may occur in the newborns if venlafaxine is used until or shortly before birth. Some newborns exposed to venlafaxine late in the third trimester have developed complications requiring tube-feeding, respiratory support or prolonged hospitalisation. Such complications can arise immediately upon delivery.

Epidemiological data have suggested that the use of SSRIs in pregnancy, particularly in late pregnancy, may increase the risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn (PPHN). Although no studies have investigated an association of PPHN to SNRI treatment, this potential risk cannot be ruled out with venlafaxine taking into account the related mechanism of action (inhibition of the re-uptake of serotonin).

The following symptoms may be observed in neonates if the mother has used an SSRI/SNRI late in pregnancy: irritability, tremor, hypotonia, persistent crying, and difficulty in sucking or in sleeping. These symptoms may be due to either serotonergic effects or exposure symptoms. In the majority of cases, these complications are observed immediately or within 24 hours after partus.

#### Lactation

Venlafaxine and its active metabolite, O-desmethylvenlafaxine, are excreted in breast milk. There have been post-marketing reports of breast-fed infants who experienced crying, irritability, and abnormal sleep patterns. Symptoms consistent with venlafaxine drug discontinuation have also been reported after stopping breast-feeding. A risk to the suckling child cannot be excluded. Therefore, a decision to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with Efexor XL should be made, taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of Efexor XL therapy to the woman.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Any psychoactive medicinal product may impair judgment, thinking, and motor skills. Therefore, any patient receiving venlafaxine should be cautioned about their ability to drive or operate hazardous machinery.

#### **4.8 Undesirable effects**

The most commonly (>1/10) reported adverse reactions in clinical studies were nausea, dry mouth, headache and sweating (including night sweats).

Adverse reactions are listed below by system organ class and frequency.

Frequencies are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data).

<b>Body System</b>	<b>Very Common</b>	<b>Common</b>	<b>Uncommon</b>	<b>Rare</b>	<b>Not Known</b>
Blood and lymphatic system disorders					Thrombocytopenia, Blood disorder, (including agranulocytosis, aplastic anaemia, neutropenia, pancytopenia)
Immune system disorders					Anaphylactic reaction
Endocrine disorders					Syndrome of Inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)
Metabolism and nutrition disorders		Decreased appetite			Hyponatraemia,
Psychiatric disorders		Confusional state, Depersonalization, Anorgasmia, Libido decreased, Nervousness, Insomnia, Abnormal dreams	Hallucination, Derealization, Agitation, Orgasm abnormal (female), Apathy, Hypomania, Bruxism	Mania	Suicidal ideation and suicidal behaviours*, Delirium, Aggression**
Nervous system disorders	Dizziness Headache ***	Somnolence, Tremor, Paraesthesia, Hypertonia	Akathisia/ Psychomotor restlessness, Syncope, Myoclonus, Coordination abnormal, Balance disorder, Dysgeusia	Convulsion,	Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), Serotonergic syndrome, Extrapyrmidal disorder, including dystonia and dyskinesia, Tardive dyskinesia
Eye disorders		Visual impairment, including vision blurred, Mydriasis, Accommodation disorder			Angle-closure glaucoma
Ear and labyrinth disorders		Tinnitus			Vertigo

<b>Body System</b>	<b>Very Common</b>	<b>Common</b>	<b>Uncommon</b>	<b>Rare</b>	<b>Not Known</b>
Cardiac disorders		Palpitations	Tachycardia		Ventricular fibrillation, Ventricular tachycardia (including Torsade de Pointes)
Vascular disorders		Hypertension, Vasodilatation (mostly flush)	Orthostatic hypotension,		Hypotension, Bleeding (mucous membrane bleeding)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Yawning	Dyspnoea		Pulmonary eosinophilia
Gastrointestinal disorders	Nausea, Dry mouth	Vomiting, Diarrhoea, Constipation	Gastrointestinal haemorrhage		Pancreatitis
Hepatobiliary disorders					Hepatitis, Liver function test abnormal
Skin and subcutaneous tissue disorders	Hyperhidrosis (including night sweats)		Angioedema, Photosensitivity reaction, Ecchymosis, Rash, Alopecia		Erythema multiforme, Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, Pruritus, Urticaria
Musculoskeletal and connective tissue disorders					Rhabdomyolysis
Renal and urinary disorders		Dysuria (mostly urinary hesitation), Pollakiuria	Urinary retention	Urinary incontinence	
Reproductive system and breast disorders		Menstrual disorders associated with increased bleeding or irregular bleeding (e.g. menorrhagia, metrorrhagia), Ejaculation disorder, Erectile dysfunction			

Body System	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Not Known
General disorders and administration site conditions		Asthenia, Fatigue, Chills			
Investigations		Blood cholesterol increased	Weight increased, Weight decreased		Electrocardiogram QT prolonged, Bleeding time prolonged, Blood prolactin increased

\*In pooled clinical trials, the incidence of headache was 30.3% with venlafaxine versus 31.3% with placebo.

\*\*Cases of suicidal ideation and suicidal behaviours have been reported during venlafaxine therapy or early after treatment discontinuation (see [section 4.4](#)).

\*\*\*In pooled clinical trials, the incidence of headache with venlafaxine and placebo were similar.

Discontinuation of venlafaxine (particularly when abrupt) commonly leads to withdrawal symptoms. Dizziness, sensory disturbances (including paraesthesia), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), agitation or anxiety, nausea and/or vomiting, tremor, vertigo, headache and flu syndrome are the most commonly reported reactions. Generally, these events are mild to moderate and are self-limiting; however, in some patients, they may be severe and/or prolonged. It is therefore advised that when venlafaxine treatment is no longer required, gradual discontinuation by dose tapering should be carried out (see [sections 4.2](#) and [4.4](#)).

#### Paediatric patients

In general, the adverse reaction profile of venlafaxine (in placebo-controlled clinical trials) in children and adolescents (ages 6 to 17) was similar to that seen for adults. As with adults, decreased appetite, weight loss, increased blood pressure, and increased serum cholesterol were observed (see [section 4.4](#)).

In paediatric clinical trials the adverse reaction suicidal ideation was observed. There were also increased reports of hostility and, especially in major depressive disorder, self-harm.

Particularly, the following adverse reactions were observed in paediatric patients: abdominal pain, agitation, dyspepsia, ecchymosis, epistaxis, and myalgia.

#### **4.9 Overdose**

In postmarketing experience, overdose with venlafaxine was reported predominantly in combination with alcohol and/or other medicinal products. The most commonly reported events in overdose include tachycardia, changes in level of consciousness (ranging from somnolence to coma), mydriasis, convulsion, and vomiting. Other reported events include electrocardiographic changes (e.g., prolongation of QT interval, bundle branch block, QRS prolongation), ventricular tachycardia, bradycardia, hypotension, vertigo, and death.

Published retrospective studies report that venlafaxine overdosage may be associated with an increased risk of fatal outcomes compared to that observed with SSRI antidepressant products, but lower than that for tricyclic antidepressants. Epidemiological studies have shown that venlafaxine-treated patients have a higher burden of suicide risk factors than SSRI patients. The extent to which the finding of an increased risk of fatal outcomes can be attributed to the toxicity of venlafaxine in

overdosage, as opposed to some characteristics of venlafaxine-treated patients, is not clear. Prescriptions for venlafaxine should be written for the smallest quantity of the medicinal product consistent with good patient management in order to reduce the risk of overdose.

### Recommended treatment

General supportive and symptomatic measures are recommended; cardiac rhythm and vital signs must be monitored. When there is a risk of aspiration, induction of emesis is not recommended. Gastric lavage may be indicated if performed soon after ingestion or in symptomatic patients. Administration of activated charcoal may also limit absorption of the active substance. Forced diuresis, dialysis, hemoperfusion and exchange transfusion are unlikely to be of benefit. No specific antidotes for venlafaxine are known.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Other antidepressants - ATC code: NO6A X16.

The mechanism of venlafaxine's antidepressant action in humans is believed to be associated with its potentiation of neurotransmitter activity in the central nervous system. Preclinical studies have shown that venlafaxine and its major metabolite, O-desmethylvenlafaxine (ODV), are inhibitors of serotonin and noradrenaline reuptake. Venlafaxine also weakly inhibits dopamine uptake. Venlafaxine and its active metabolite reduce  $\beta$ -adrenergic responsiveness after both acute (single dose) and chronic administration. Venlafaxine and ODV are very similar with respect to their overall action on neurotransmitter reuptake and receptor binding.

Venlafaxine has virtually no affinity for rat brain muscarinic, cholinergic, H<sub>1</sub>-histaminergic or  $\alpha_1$ -adrenergic receptors *in vitro*. Pharmacological activity at these receptors may be related to various side effects seen with other antidepressant medicinal products, such as anticholinergic, sedative and cardiovascular side effects.

Venlafaxine does not possess monoamine oxidase (MAO) inhibitory activity.

*In vitro* studies revealed that venlafaxine has virtually no affinity for opiate or benzodiazepine sensitive receptors.

### Major depressive episodes

The efficacy of venlafaxine immediate-release as a treatment for major depressive episodes was demonstrated in five randomised, double-blind, placebo-controlled, short-term trials ranging from 4 to 6 weeks duration, for doses up to 375 mg/day. The efficacy of venlafaxine prolonged-release as a treatment for major depressive episodes was established in two placebo-controlled, short-term studies for 8 and 12 weeks duration, which included a dose range of 75 to 225 mg/day.

In one longer-term study, adult outpatients who had responded during an 8-week open trial on venlafaxine prolonged-release (75, 150, or 225 mg) were randomised to continuation of their same venlafaxine prolonged-release dose or to placebo, for up to 26 weeks of observation for relapse.

In a second longer-term study, the efficacy of venlafaxine in prevention of recurrent depressive episodes for a 12-month period was established in a placebo-controlled double-blind clinical trial in adult outpatients with recurrent major depressive episodes who had responded to venlafaxine treatment (100 to 200 mg/day, on a b.i.d. schedule) on the last episode of depression.

### Generalised anxiety disorder

The efficacy of venlafaxine prolonged-release capsules as a treatment for generalised anxiety disorder (GAD) was established in two 8-week, placebo-controlled, fixed-dose studies (75 to 225 mg/day), one 6-month, placebo-controlled, fixed-dose study (75 to 225 mg/day), and one 6-month, placebo-controlled, flexible-dose study (37.5, 75, and 150 mg/day) in adult outpatients.

While there was also evidence for superiority over placebo for the 37.5 mg/day dose, this dose was not as consistently effective as the higher doses.

### Social anxiety disorder

The efficacy of venlafaxine prolonged-release capsules as a treatment for social anxiety disorder was established in four double-blind, parallel-group, 12-week, multi-center, placebo-controlled, flexible-dose studies and one double-blind, parallel-group, 6-month, placebo-controlled, fixed/flexible-dose study in adult outpatients. Patients received doses in a range of 75 to 225 mg/day. There was no evidence for any greater effectiveness of the 150 to 225 mg/day group compared to the 75 mg/day group in the 6-month study.

### Panic disorder

The efficacy of venlafaxine prolonged-release capsules as a treatment for panic disorder was established in two double-blind, 12-week, multi-center, placebo-controlled studies in adult outpatients with panic disorder, with or without agoraphobia. The initial dose in panic disorder studies was 37.5 mg/day for 7 days. Patients then received fixed doses of 75 or 150 mg/day in one study and 75 or 225 mg/day in the other study.

Efficacy was also established in one long-term double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the long-term safety, efficacy, and prevention of relapse in adult outpatients who responded to open-label treatment. Patients continued to receive the same dose of venlafaxine prolonged-release that they had taken at the end of the open-label phase (75, 150, or 225 mg).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

Venlafaxine is extensively metabolised, primarily to the active metabolite, O-desmethylvenlafaxine (ODV). Mean  $\pm$  SD plasma half-lives of venlafaxine and ODV are  $5\pm 2$  hours and  $11\pm 2$  hours, respectively. Steady-state concentrations of venlafaxine and ODV are attained within 3 days of oral multiple-dose therapy. Venlafaxine and ODV exhibit linear kinetics over the dose range of 75 mg to 450 mg/day.

### Absorption

At least 92% of venlafaxine is absorbed following single oral doses of immediate-release venlafaxine. Absolute bioavailability is 40% to 45% due to presystemic metabolism. After immediate-release venlafaxine administration, the peak plasma concentrations of venlafaxine and ODV occur in 2 and 3 hours, respectively. Following the administration of venlafaxine prolonged-release capsules, peak plasma concentrations of venlafaxine and ODV are attained within 5.5 hours and 9 hours, respectively. When equal daily doses of venlafaxine are administered as either an immediate-release tablet or prolonged-release capsule, the prolonged-release capsule provides a slower rate of absorption, but the same extent of absorption compared with the immediate-release tablet. Food does not affect the bioavailability of venlafaxine and ODV.

## Distribution

Venlafaxine and ODV are minimally bound at therapeutic concentrations to human plasma proteins (27% and 30%, respectively). The volume of distribution for venlafaxine at steady-state is  $4.4 \pm 1.6$  L/kg following intravenous administration.

## Metabolism

Venlafaxine undergoes extensive hepatic metabolism. *In vitro* and *in vivo* studies indicate that venlafaxine is biotransformed to its major active metabolite, ODV, by CYP2D6. *In vitro* and *in vivo* studies indicate that venlafaxine is metabolised to a minor, less active metabolite, N-desmethylvenlafaxine, by CYP3A4. *In vitro* and *in vivo* studies indicate that venlafaxine is a weak inhibitor of CYP2D6. Venlafaxine did not inhibit CYP1A2, CYP2C9, or CYP3A4.

## Elimination

Venlafaxine and its metabolites are excreted primarily through the kidneys. Approximately 87% of a venlafaxine dose is recovered in the urine within 48 hours as either unchanged venlafaxine (5%), unconjugated ODV (29%), conjugated ODV (26%), or other minor inactive metabolites (27%). Mean  $\pm$  SD plasma steady-state clearances of venlafaxine and ODV are  $1.3 \pm 0.6$  L/h/kg and  $0.4 \pm 0.2$  L/h/kg, respectively.

## Special populations

### *Age and gender*

Subject age and gender do not significantly affect the pharmacokinetics of venlafaxine and ODV.

### *CYP2D6 extensive/poor metabolisers*

Plasma concentrations of venlafaxine are higher in CYP2D6 poor metabolisers than extensive metabolisers. Because the total exposure (AUC) of venlafaxine and ODV is similar in poor and extensive metabolisers, there is no need for different venlafaxine dosing regimens for these two groups.

### *Patients with hepatic impairment*

In Child-Pugh A (mildly hepatically impaired) and Child-Pugh B (moderately hepatically impaired) subjects, venlafaxine and ODV half-lives were prolonged compared to normal subjects. The oral clearance of both venlafaxine and ODV was reduced. A large degree of intersubject variability was noted. There are limited data in patients with severe hepatic impairment (see [section 4.2](#)).

### *Patients with renal impairment*

In dialysis patients, venlafaxine elimination half-life was prolonged by about 180% and clearance reduced by about 57% compared to normal subjects, while ODV elimination half-life was prolonged by about 142% and clearance reduced by about 56%. Dosage adjustment is necessary in patients with severe renal impairment and in patients that require haemodialysis (see [section 4.2](#)).

## **5.3 Preclinical safety data**

Studies with venlafaxine in rats and mice revealed no evidence of carcinogenesis. Venlafaxine was not mutagenic in a wide range of *in vitro* and *in vivo* tests.

Animal studies regarding reproductive toxicity have found in rats a decrease in pup weight, an increase in stillborn pups, and an increase in pup deaths during the first 5 days of lactation. The cause of these deaths is unknown. These effects occurred at 30 mg/kg/day, 4 times the human daily dose of 375 mg of venlafaxine (on an mg/kg basis). The no-effect dose for these findings was 1.3 times the human dose. The potential risk for humans is unknown.

Reduced fertility was observed in a study in which both male and female rats were exposed to ODV. This exposure was approximately 1 to 2 times that of a human venlafaxine dose of 375 mg/day. The human relevance of this finding is unknown.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### *Capsule contents:*

Microcrystalline cellulose  
Ethylcellulose  
Hypromellose  
Talc

#### *Capsule shell:*

Gelatin  
Red and yellow iron oxides (E172)  
Titanium dioxide (E171)

#### *Capsule printing ink:*

Shellac  
Red iron oxide (E172)  
Ammonium hydroxide  
Simethicone  
Propylene glycol

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable

### **6.3 Shelf life**

3 years

### **6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 30°C.

### **6.5 Nature and contents of container**

#### Efexor XL 75 mg:

Clear or opaque PVC/Aluminium foil blister packs of 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100;  
Hospital packs of 500 (10x50), 1000 (10x100)  
PVC/ Aluminium foil blister unit dose packs of 14, 28, 84, 100  
High-density polyethylene (HDPE) bottles of 14, 20, 50, 100; Hospital packs of 500, 1000

Not all pack sizes may be marketed.

**6.6 Special precautions for disposal**

No special requirements.

**7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
United Kingdom

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

PL 00057/1280

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

5 August 1997

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

January 2015

Ref: EF 8\_0

## SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Efexor XL 150 mg hard prolonged-release capsules

### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each prolonged-release capsule contains 169.7 mg of venlafaxine hydrochloride, equivalent to 150 mg of venlafaxine free base.

For a full list of excipients, see [section 6.1](#).

### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard prolonged-release capsule.

Opaque dark orange capsules printed in white with 'W' and '150', hard gelatin capsule, size 0.

### 4. CLINICAL PARTICULARS

#### 4.1 Therapeutic indications

Treatment of major depressive episodes.

For prevention of recurrence of major depressive episodes.

Treatment of generalised anxiety disorder.

Treatment of social anxiety disorder.

Treatment of panic disorder, with or without agoraphobia.

#### 4.2 Posology and method of administration

##### Major depressive episodes

The recommended starting dose for prolonged-release venlafaxine is 75 mg given once daily. Patients not responding to the initial 75 mg/day dose may benefit from dose increases up to a maximum dose of 375 mg/day. Dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more. If clinically warranted due to symptom severity, dose increases can be made at more frequent intervals, but not less than 4 days.

Because of the risk of dose-related adverse effects, dose increments should be made only after a clinical evaluation (see [section 4.4](#)). The lowest effective dose should be maintained.

Patients should be treated for a sufficient period of time, usually several months or longer. Treatment should be reassessed regularly on a case-by-case basis. Longer-term treatment may also be appropriate for prevention of recurrence of major depressive episodes (MDE). In most of the cases, the recommended dose in prevention of recurrence of MDE is the same as the one used during the current episode.

Antidepressive medicinal products should continue for at least six months following remission.

### Generalised anxiety disorder

The recommended starting dose for prolonged-release venlafaxine is 75 mg given once daily. Patients not responding to the initial 75 mg/day dose may benefit from dose increases up to a maximum dose of 225 mg/day. Dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more.

Because of the risk of dose-related adverse effects, dose increments should be made only after a clinical evaluation (see [section 4.4](#)). The lowest effective dose should be maintained.

Patients should be treated for a sufficient period of time, usually several months or longer. Treatment should be reassessed regularly, on a case-by-case basis.

### Social anxiety disorder

The recommended dose for prolonged-release venlafaxine is 75 mg given once daily. There is no evidence that higher doses confer any additional benefit.

However, in individual patients not responding to the initial 75 mg/day, increases up to a maximum dose of 225 mg/day may be considered. Dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more.

Because of the risk of dose-related adverse effects, dose increments should be made only after a clinical evaluation (see [section 4.4](#)). The lowest effective dose should be maintained.

Patients should be treated for a sufficient period of time, usually several months or longer. Treatment should be reassessed regularly, on a case-by-case basis.

### Panic disorder

It is recommended that a dose of 37.5 mg/day of prolonged-release venlafaxine be used for 7 days. Dosage should then be increased to 75 mg/day. Patients not responding to the 75 mg/day dose may benefit from dose increases up to a maximum dose of 225 mg/day. Dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more.

Because of the risk of dose-related adverse effects, dose increments should be made only after a clinical evaluation (see [section 4.4](#)). The lowest effective dose should be maintained.

Patients should be treated for a sufficient period of time, usually several months or longer. Treatment should be reassessed regularly, on a case-by-case basis.

### Use in elderly patients

No specific dose adjustments of venlafaxine are considered necessary based on patient age alone. However, caution should be exercised in treating the elderly (e.g., due to the possibility of renal impairment, the potential for changes in neurotransmitter sensitivity and affinity occurring with aging). The lowest effective dose should always be used, and patients should be carefully monitored when an increase in the dose is required.

#### Use in children and adolescents under the age of 18 years

Venlafaxine is not recommended for use in children and adolescents.

Controlled clinical studies in children and adolescents with major depressive disorder failed to demonstrate efficacy and do not support the use of venlafaxine in these patients (see [sections 4.4](#) and [4.8](#)).

The efficacy and safety of venlafaxine for other indications in children and adolescents under the age of 18 have not been established.

#### Use in patients with hepatic impairment

In patients with mild and moderate hepatic impairment, in general a 50% dose reduction should be considered. However, due to inter-individual variability in clearance, individualisation of dosage may be desirable.

There are limited data in patients with severe hepatic impairment. Caution is advised, and a dose reduction by more than 50% should be considered. The potential benefit should be weighed against the risk in the treatment of patients with severe hepatic impairment.

#### Use in patients with renal impairment

Although no change in dosage is necessary for patients with glomerular filtration rate (GFR) between 30-70 ml/minute, caution is advised. For patients that require haemodialysis and in patients with severe renal impairment (GFR < 30 ml/min), the dose should be reduced by 50%. Because of inter-individual variability in clearance in these patients, individualisation of dosage may be desirable.

#### Withdrawal symptoms seen on discontinuation of venlafaxine

Abrupt discontinuation should be avoided. When stopping treatment with venlafaxine, the dose should be gradually reduced over a period of at least one to two weeks in order to reduce the risk of withdrawal reactions (see [sections 4.4](#) and [4.8](#)). If intolerable symptoms occur following a decrease in the dose or upon discontinuation of treatment, then resuming the previously prescribed dose may be considered. Subsequently, the physician may continue decreasing the dose, but at a more gradual rate.

For oral use.

It is recommended that venlafaxine prolonged-release capsules be taken with food, at approximately the same time each day. Capsules must be swallowed whole with fluid and not divided, crushed, chewed, or dissolved.

Patients treated with venlafaxine immediate-release tablets may be switched to venlafaxine prolonged-release capsules at the nearest equivalent daily dosage. For example, venlafaxine immediate-release tablets 37.5 mg twice daily may be switched to venlafaxine prolonged-release capsules 75 mg once daily. Individual dosage adjustments may be necessary.

Venlafaxine prolonged-release capsules contain spheroids, which release the active substance slowly into the digestive tract. The insoluble portion of these spheroids is eliminated and may be seen in faeces.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Concomitant treatment with irreversible monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) is contraindicated due to the risk of serotonin syndrome with symptoms such as agitation, tremor and hyperthermia. Venlafaxine must not be initiated for at least 14 days after discontinuation of treatment with an irreversible MAOI.

Venlafaxine must be discontinued for at least 7 days before starting treatment with an irreversible MAOI (see sections 4.4 and 4.5).

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening

Depression is associated with an increased risk of suicidal thoughts, self-harm and suicide (suicide-related events). This risk persists until significant remission occurs. As improvement may not occur during the first few weeks or more of treatment, patients should be closely monitored until such improvement occurs. It is general clinical experience that the risk of suicide may increase in the early stages of recovery.

Other psychiatric conditions for which venlafaxine is prescribed can also be associated with an increased risk of suicide-related events. In addition, these conditions may be co-morbid with major depressive disorder. The same precautions observed when treating patients with major depressive disorder should therefore be observed when treating patients with other psychiatric disorders.

Patients with a history of suicide-related events, or those exhibiting a significant degree of suicidal ideation prior to commencement of treatment, are known to be at greater risk of suicidal thoughts or suicide attempts, and should receive careful monitoring during treatment. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials of antidepressant drugs in adult patients with psychiatric disorders showed an increased risk of suicidal behaviour with antidepressants compared to placebo in patients less than 25 years old.

Close supervision of patients, and in particular those at high risk, should accompany drug therapy, especially in early treatment and following dose changes. Patients (and caregivers of patients) should be alerted about the need to monitor for any clinical worsening, suicidal behaviour or thoughts and unusual changes in behaviour, and to seek medical advice immediately if these symptoms present.

#### Use in children and adolescents under 18 years of age

Efexor XL should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years. Suicide-related behaviours (suicide attempt and suicidal thoughts) and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger) were more frequently observed in clinical trials among children and adolescents treated with antidepressants compared to those treated with placebo. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken, the patient should be carefully monitored for the appearance of suicidal symptoms. In addition, long-term safety data in children and adolescents concerning growth, maturation and cognitive and behavioural development are lacking.

### Serotonin syndrome

As with other serotonergic agents, serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition may occur with venlafaxine treatment, particularly with concomitant use of other agents that may affect the serotonergic neurotransmitter system (including triptans, SSRIs, SNRIs, lithium, sibutramine, St. John's Wort [*Hypericum perforatum*], fentanyl and its analogues, tramadol, dextromethorphan, tapentadol, pethidine, methadone and pentazocine), with medicinal agents that impair metabolism of serotonin such as MAOIs e.g. methylene blue, with serotonin precursors (such as tryptophan supplements) or with antipsychotics or other dopamine antagonists (see [sections 4.3](#) and [4.5](#)).

Serotonin syndrome symptoms may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia), neuromuscular aberrations (e.g., hyperreflexia, incoordination) and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhoea). Serotonin syndrome in its most severe form, can resemble NMS, which includes hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability with possible rapid fluctuation of vital signs and mental status changes.

If concomitant treatment with venlafaxine and other agents that may affect the serotonergic and/or dopaminergic neurotransmitter systems is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases.

The concomitant use of venlafaxine with serotonin precursors (such as tryptophan supplements) is not recommended.

### Narrow-angle glaucoma

Mydriasis may occur in association with venlafaxine. It is recommended that patients with raised intraocular pressure or patients at risk for acute narrow-angle glaucoma (angle-closure glaucoma) be closely monitored.

### Blood pressure

Dose-related increases in blood pressure have been commonly reported with venlafaxine. In some cases, severely elevated blood pressure requiring immediate treatment has been reported in postmarketing experience. All patients should be carefully screened for high blood pressure and pre-existing hypertension should be controlled before initiation of treatment. Blood pressure should be reviewed periodically, after initiation of treatment and after dose increases. Caution should be exercised in patients whose underlying conditions might be compromised by increases in blood pressure, e.g., those with impaired cardiac function.

### Heart rate

Increases in heart rate can occur, particularly with higher doses. Caution should be exercised in patients whose underlying conditions might be compromised by increases in heart rate.

### Cardiac disease and risk of arrhythmia

Venlafaxine has not been evaluated in patients with a recent history of myocardial infarction or unstable heart disease. Therefore, it should be used with caution in these patients.

In postmarketing experience, cases of QTc prolongation, Torsade de Pointes (TdP), ventricular tachycardia, and fatal cardiac arrhythmias have been reported with the use of venlafaxine, especially in overdose or in patients with other risk factors for QTc prolongation/TdP. The balance of risks and benefits should be considered before prescribing venlafaxine to patients at high risk of serious cardiac arrhythmia or QTc prolongation.

### Convulsions

Convulsions may occur with venlafaxine therapy. As with all antidepressants, venlafaxine should be introduced with caution in patients with a history of convulsions, and concerned patients should be closely monitored. Treatment should be discontinued in any patient who develops seizures.

### Hyponatraemia

Cases of hyponatraemia and/or the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) secretion may occur with venlafaxine. This has most frequently been reported in volume-depleted or dehydrated patients. Elderly patients, patients taking diuretics, and patients who are otherwise volume-depleted may be at greater risk for this event.

### Abnormal bleeding

Medicinal products that inhibit serotonin uptake may lead to reduced platelet function. Bleeding events related to SSRI and SNRI use have ranged from ecchymoses, hematomas, epistaxis, and petechiae to gastrointestinal and life-threatening haemorrhages. The risk of haemorrhage may be increased in patients taking venlafaxine. As with other serotonin-reuptake inhibitors, venlafaxine should be used cautiously in patients predisposed to bleeding, including patients on anticoagulants and platelet inhibitors.

### Serum cholesterol

Clinically relevant increases in serum cholesterol were recorded in 5.3% of venlafaxine-treated patients and 0.0% of placebo-treated patients treated for at least 3 months in placebo-controlled clinical trials. Measurement of serum cholesterol levels should be considered during long-term treatment.

### Co-administration with weight loss agents

The safety and efficacy of venlafaxine therapy in combination with weight loss agents, including phentermine, have not been established. Co-administration of venlafaxine and weight loss agents is not recommended. Venlafaxine is not indicated for weight loss alone or in combination with other products.

### Mania/hypomania

Mania/hypomania may occur in a small proportion of patients with mood disorders who have received antidepressants, including venlafaxine. As with other antidepressants, venlafaxine should be used cautiously in patients with a history or family history of bipolar disorder.

### Aggression

Aggression may occur in a small number of patients who have received antidepressants, including venlafaxine. This has been reported under initiation, dose changes and discontinuation of treatment.

As with other antidepressants, venlafaxine should be used cautiously in patients with a history of aggression.

#### Discontinuation of treatment

Withdrawal symptoms, when treatment is discontinued, are common, particularly if discontinuation is abrupt (see [section 4.8](#)). In clinical trials, adverse events seen on treatment discontinuation (tapering and post-tapering) occurred in approximately 31% of patients treated with venlafaxine and 17% of patients taking placebo.

The risk of withdrawal symptoms may be dependent on several factors, including the duration and dose of therapy and the rate of dose reduction. Dizziness, sensory disturbances (including paraesthesia), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), agitation or anxiety, nausea and/or vomiting, tremor and headache are the most commonly reported reactions. Generally, these symptoms are mild to moderate; however, in some patients they may be severe in intensity. They usually occur within the first few days of discontinuing treatment, but there have been very rare reports of such symptoms in patients who have inadvertently missed a dose. Generally, these symptoms are self-limiting and usually resolve within 2 weeks, though in some individuals they may be prolonged (2-3 months or more). It is therefore advised that venlafaxine should be gradually tapered when discontinuing treatment over a period of several weeks or months, according to the patient's needs (see [section 4.2](#)).

#### Akathisia/psychomotor restlessness

The use of venlafaxine has been associated with the development of akathisia, characterised by a subjectively unpleasant or distressing restlessness and need to move often accompanied by an inability to sit or stand still. This is most likely to occur within the first few weeks of treatment. In patients who develop these symptoms, increasing the dose may be detrimental.

#### Dry mouth

Dry mouth is reported in 10% of patients treated with venlafaxine. This may increase the risk of caries, and patients should be advised upon the importance of dental hygiene.

#### Diabetes

In patients with diabetes, treatment with an SSRI or venlafaxine may alter glycaemic control. Insulin and/or oral antidiabetic dosage may need to be adjusted.

#### *Drug-Laboratory Test Interactions*

False-positive urine immunoassay screening tests for phencyclidine (PCP) and amphetamine have been reported in patients taking venlafaxine. This is due to lack of specificity of the screening tests. False positive test results may be expected for several days following discontinuation of venlafaxine therapy. Confirmatory tests, such as gas chromatography/mass spectrometry, will distinguish venlafaxine from PCP and amphetamine.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

##### Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI)

###### *Irreversible non-selective MAOIs*

Venlafaxine must not be used in combination with irreversible non-selective MAOIs. Venlafaxine must not be initiated for at least 14 days after discontinuation of treatment with an irreversible non-selective MAOI. Venlafaxine must be discontinued for at least 7 days before starting treatment with an irreversible non-selective MAOI (see [sections 4.3](#) and [4.4](#)).

###### *Reversible, selective MAO-A inhibitor (moclobemide)*

Due to the risk of serotonin syndrome, the combination of venlafaxine with a reversible and selective MAOI, such as moclobemide, is not recommended. Following treatment with a reversible MAO-inhibitor, a shorter withdrawal period than 14 days may be used before initiation of venlafaxine treatment. It is recommended that venlafaxine should be discontinued for at least 7 days before starting treatment with a reversible MAOI (see [section 4.4](#)).

###### *Reversible, non-selective MAOI (linezolid)*

The antibiotic linezolid is a weak reversible and non-selective MAOI and should not be given to patients treated with venlafaxine (see [section 4.4](#)).

Severe adverse reactions have been reported in patients who have recently been discontinued from an MAOI and started on venlafaxine, or have recently had venlafaxine therapy discontinued prior to initiation of an MAOI. These reactions have included tremor, myoclonus, diaphoresis, nausea, vomiting, flushing, dizziness, and hyperthermia with features resembling neuroleptic malignant syndrome, seizures, and death.

##### Serotonin syndrome

As with other serotonergic agents, serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition, may occur with venlafaxine treatment, particularly with concomitant use of other agents that may affect the serotonergic neurotransmitter system (including triptans, SSRIs, SNRIs, lithium, sibutramine, St. John's Wort [*Hypericum perforatum*], fentanyl and its analogues, tramadol, dextromethorphan, tapentadol, pethidine, methadone and pentazocine), with medicinal agents that impair metabolism of serotonin (such as MAOIs e.g. methylene blue), with serotonin precursors (such as tryptophan supplements) or with antipsychotics or other dopamine antagonists (see [sections 4.3](#) and [4.4](#)).

If concomitant treatment with venlafaxine and an SSRI, an SNRI or a serotonin receptor agonist (triptan) is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases. The concomitant use of venlafaxine with serotonin precursors (such as tryptophan supplements) is not recommended (see [section 4.4](#)).

## CNS-active substances

The risk of using venlafaxine in combination with other CNS-active substances has not been systematically evaluated. Consequently, caution is advised when venlafaxine is taken in combination with other CNS-active substances.

## Ethanol

Venlafaxine has been shown not to increase the impairment of mental and motor skills caused by ethanol. However, as with all CNS-active substances, patients should be advised to avoid alcohol consumption.

## Drugs that Prolong the QT Interval

The risk of QTc prolongation and/or ventricular arrhythmias (e.g., TdP) is increased with concomitant use of other medicinal products which prolong the QTc interval. Co-administration of such medicinal products should be avoided (see section 4.4).

Relevant classes include:

- class Ia and III antiarrhythmics (e.g. quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide)
- some antipsychotics (e.g. thioridazine)
- some macrolides (e.g. erythromycin)
- some antihistamines
- some quinolone antibiotics (e.g. moxifloxacin)

The above list is not exhaustive and other individual medicinal products known to significantly increase QT interval should be avoided.

## Effect of other medicinal products on venlafaxine

### *Ketoconazole (CYP3A4 inhibitor)*

A pharmacokinetic study with ketoconazole in CYP2D6 extensive (EM) and poor metabolisers (PM) resulted in higher AUC of venlafaxine (70% and 21% in CYP2D6 PM and EM subjects, respectively) and O-desmethylvenlafaxine (33% and 23% in CYP2D6 PM and EM subjects, respectively) following administration of ketoconazole. Concomitant use of CYP3A4 inhibitors (e.g., atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ketoconazole, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin) and venlafaxine may increase levels of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine. Therefore, caution is advised if a patient's therapy includes a CYP3A4 inhibitor and venlafaxine concomitantly.

## Effect of venlafaxine on other medicinal products

### *Lithium*

Serotonin syndrome may occur with the concomitant use of venlafaxine and lithium (see [Serotonin syndrome](#)).

### *Diazepam*

Venlafaxine has no effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of diazepam and its active metabolite, desmethyldiazepam. Diazepam does not appear to affect the pharmacokinetics of either

venlafaxine or O-desmethylvenlafaxine. It is unknown whether a pharmacokinetic and/or pharmacodynamic interaction with other benzodiazepines exists.

#### *Imipramine*

Venlafaxine did not affect the pharmacokinetics of imipramine and 2-OH-imipramine. There was a dose-dependent increase of 2-OH-desipramine AUC by 2.5 to 4.5-fold when venlafaxine 75 mg to 150 mg daily was administered. Imipramine did not affect the pharmacokinetics of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine. The clinical significance of this interaction is unknown. Caution should be exercised with co-administration of venlafaxine and imipramine.

#### *Haloperidol*

A pharmacokinetic study with haloperidol has shown a 42% decrease in total oral clearance, a 70% increase in AUC, an 88% increase in  $C_{max}$ , but no change in half-life for haloperidol. This should be taken into account in patients treated with haloperidol and venlafaxine concomitantly. The clinical significance of this interaction is unknown.

#### *Risperidone*

Venlafaxine increased the risperidone AUC by 50%, but did not significantly alter the pharmacokinetic profile of the total active moiety (risperidone plus 9-hydroxyrisperidone). The clinical significance of this interaction is unknown.

#### *Metoprolol*

Concomitant administration of venlafaxine and metoprolol to healthy volunteers in a pharmacokinetic interaction study for both medicinal products resulted in an increase of plasma concentrations of metoprolol by approximately 30-40% without altering the plasma concentrations of its active metabolite,  $\alpha$ -hydroxymetoprolol. The clinical relevance of this finding in hypertensive patients is unknown. Metoprolol did not alter the pharmacokinetic profile of venlafaxine or its active metabolite, O-desmethylvenlafaxine. Caution should be exercised with co-administration of venlafaxine and metoprolol.

#### *Indinavir*

A pharmacokinetic study with indinavir has shown a 28% decrease in AUC and a 36% decrease in  $C_{max}$  for indinavir. Indinavir did not affect the pharmacokinetics of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine. The clinical significance of this interaction is unknown.

## **4.6 Pregnancy and lactation**

### Pregnancy

There are no adequate data from the use of venlafaxine in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see [section 5.3](#)). The potential risk for humans is unknown. Venlafaxine must only be administered to pregnant women if the expected benefits outweigh any possible risk.

As with other serotonin reuptake inhibitors (SSRIs/SNRIs), discontinuation symptoms may occur in the newborns if venlafaxine is used until or shortly before birth. Some newborns exposed to venlafaxine late in the third trimester have developed complications requiring tube-feeding, respiratory support or prolonged hospitalisation. Such complications can arise immediately upon delivery.

Epidemiological data have suggested that the use of SSRIs in pregnancy, particularly in late pregnancy, may increase the risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn (PPHN). Although no studies have investigated an association of PPHN to SNRI treatment, this potential risk cannot be ruled out with venlafaxine taking into account the related mechanism of action (inhibition of the re-uptake of serotonin).

The following symptoms may be observed in neonates if the mother has used an SSRI/SNRI late in pregnancy: irritability, tremor, hypotonia, persistent crying, and difficulty in sucking or in sleeping. These symptoms may be due to either serotonergic effects or exposure symptoms. In the majority of cases, these complications are observed immediately or within 24 hours after partus.

### Lactation

Venlafaxine and its active metabolite, O-desmethylvenlafaxine, are excreted in breast milk. There have been post-marketing reports of breast-fed infants who experienced crying, irritability, and abnormal sleep patterns. Symptoms consistent with venlafaxine drug discontinuation have also been reported after stopping breast-feeding. A risk to the suckling child cannot be excluded. Therefore, a decision to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with Efexor XL should be made, taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of Efexor XL therapy to the woman.

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Any psychoactive medicinal product may impair judgment, thinking, and motor skills. Therefore, any patient receiving venlafaxine should be cautioned about their ability to drive or operate hazardous machinery.

### **4.8 Undesirable effects**

The most commonly (>1/10) reported adverse reactions in clinical studies were nausea, dry mouth, headache and sweating (including night sweats).

Adverse reactions are listed below by system organ class and frequency.

Frequencies are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data).

<b>Body System</b>	<b>Very Common</b>	<b>Common</b>	<b>Uncommon</b>	<b>Rare</b>	<b>Not Known</b>
Blood and lymphatic system disorders					Thrombocytopaenia, Blood disorder, including agranulocytosis, aplastic anaemia, neutropaenia, pancytopaenia
Immune system disorders					Anaphylactic reaction

<b>Body System</b>	<b>Very Common</b>	<b>Common</b>	<b>Uncommon</b>	<b>Rare</b>	<b>Not Known</b>
Endocrine disorders					Syndrome of Inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)
Metabolism and nutrition disorders		Decreased appetite			Hyponatraemia
Psychiatric disorders		Confusional state, Depersonalization, Anorgasmia, Libido decreased, Nervousness, Insomnia, Abnormal dreams	Hallucination, Derealization, Agitation, Orgasm abnormal (female), Apathy, Hypomania, Bruxism	Mania	Suicidal ideation and suicidal behaviours*, Delirium, Aggression**
Nervous system disorders	Dizziness Headache**	Somnolence, Tremor, Paraesthesia, Hypertonia	Akathisia/ Psychomotor restlessness, Syncope, Myoclonus, Coordination abnormal, Balance disorder, Dysgeusia	Convulsion,	Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), Serotonergic syndrome, Extrapyramidal disorder, including dystonia and dyskinesia, Tardive dyskinesia,
Eye disorders		Visual impairment, including vision blurred, Mydriasis, Accommodation disorder			Angle-closure glaucoma
Ear and labyrinth disorders		Tinnitus			Vertigo
Cardiac disorders		Palpitations	Tachycardia		Ventricular fibrillation, Ventricular tachycardia (including Torsade de Pointes)

<b>Body System</b>	<b>Very Common</b>	<b>Common</b>	<b>Uncommon</b>	<b>Rare</b>	<b>Not Known</b>
Vascular disorders		Hypertension , Vasodilatation (mostly flush)	Orthostatic hypotension		Hypotension, Bleeding (mucous membrane bleeding)
Respiratory , thoracic and mediastinal disorders		Yawning	Dyspnoea		Pulmonary eosinophilia
Gastrointestinal disorders	Nausea, Dry mouth	Vomiting, Diarrhoea, Constipation	Gastrointestinal haemorrhage		Pancreatitis
Hepatobiliary disorders					Hepatitis, Liver function test abnormal
Skin and subcutaneous tissue disorders	Hyperhidrosis (including night sweats)		Angioedema, Photosensitivity reaction, Ecchymosis, Rash, Alopecia		Erythema multiforme, Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, Pruritus, Urticaria
Musculoskeletal and connective tissue disorders					Rhabdomyolysis
Renal and urinary		Dysuria (mostly urinary hesitation), Pollakiuria	Urinary retention	Urinary incontinence	
Reproductive system and breast disorders		Menstrual disorders associated with increased bleeding or irregular bleeding (e.g. menorrhagia, metrorrhagia ), Ejaculation disorder, Erectile dysfunction			

Body System	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Not Known
General disorders and administration site conditions		Asthenia, Fatigue, Chills			Anaphylaxis
Investigations		Blood cholesterol increased	Weight increased, Weight decreased		

\*In pooled clinical trials, the incidence of headache was 30.3% with venlafaxine versus 31.3% with placebo.

\*\*Cases of suicidal ideation and suicidal behaviours have been reported during venlafaxine therapy or early after treatment discontinuation (see [section 4.4](#)).

\*\*\*In pooled clinical trials, the incidence of headache with venlafaxine and placebo were similar.

Discontinuation of venlafaxine (particularly when abrupt) commonly leads to withdrawal symptoms. Dizziness, sensory disturbances (including paraesthesia), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), agitation or anxiety, nausea and/or vomiting, tremor, vertigo, headache and flu syndrome are the most commonly reported reactions. Generally, these events are mild to moderate and are self-limiting; however, in some patients, they may be severe and/or prolonged. It is therefore advised that when venlafaxine treatment is no longer required, gradual discontinuation by dose tapering should be carried out (see [sections 4.2](#) and [4.4](#)).

#### Paediatric patients

In general, the adverse reaction profile of venlafaxine (in placebo-controlled clinical trials) in children and adolescents (ages 6 to 17) was similar to that seen for adults. As with adults, decreased appetite, weight loss, increased blood pressure, and increased serum cholesterol were observed (see [section 4.4](#)).

In paediatric clinical trials the adverse reaction suicidal ideation was observed. There were also increased reports of hostility and, especially in major depressive disorder, self-harm.

Particularly, the following adverse reactions were observed in paediatric patients: abdominal pain, agitation, dyspepsia, ecchymosis, epistaxis, and myalgia.

#### **4.9 Overdose**

In postmarketing experience, overdose with venlafaxine was reported predominantly in combination with alcohol and/or other medicinal products. The most commonly reported events in overdose include tachycardia, changes in level of consciousness (ranging from somnolence to coma), mydriasis, convulsion, and vomiting. Other reported events include electrocardiographic changes (e.g., prolongation of QT interval, bundle branch block, QRS prolongation), ventricular tachycardia, bradycardia, hypotension, vertigo, and death.

Published retrospective studies report that venlafaxine overdosage may be associated with an increased risk of fatal outcomes compared to that observed with SSRI antidepressant products, but lower than that for tricyclic antidepressants. Epidemiological studies have shown that venlafaxine-treated patients have a higher burden of suicide risk factors than SSRI patients. The extent to which the finding of an increased risk of fatal outcomes can be attributed to the toxicity of venlafaxine in overdosage, as opposed to some characteristics of venlafaxine-treated patients, is not clear. Prescriptions for venlafaxine should be written

for the smallest quantity of the medicinal product consistent with good patient management in order to reduce the risk of overdose.

### Recommended treatment

General supportive and symptomatic measures are recommended; cardiac rhythm and vital signs must be monitored. When there is a risk of aspiration, induction of emesis is not recommended. Gastric lavage may be indicated if performed soon after ingestion or in symptomatic patients. Administration of activated charcoal may also limit absorption of the active substance. Forced diuresis, dialysis, hemoperfusion and exchange transfusion are unlikely to be of benefit. No specific antidotes for venlafaxine are known.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Other antidepressants - ATC code: NO6A X16.

The mechanism of venlafaxine's antidepressant action in humans is believed to be associated with its potentiation of neurotransmitter activity in the central nervous system. Preclinical studies have shown that venlafaxine and its major metabolite, O-desmethylvenlafaxine (ODV), are inhibitors of serotonin and noradrenaline reuptake. Venlafaxine also weakly inhibits dopamine uptake. Venlafaxine and its active metabolite reduce  $\beta$ -adrenergic responsiveness after both acute (single dose) and chronic administration. Venlafaxine and ODV are very similar with respect to their overall action on neurotransmitter reuptake and receptor binding.

Venlafaxine has virtually no affinity for rat brain muscarinic, cholinergic, H<sub>1</sub>-histaminergic or  $\alpha_1$ -adrenergic receptors *in vitro*. Pharmacological activity at these receptors may be related to various side effects seen with other antidepressant medicinal products, such as anticholinergic, sedative and cardiovascular side effects.

Venlafaxine does not possess monoamine oxidase (MAO) inhibitory activity.

*In vitro* studies revealed that venlafaxine has virtually no affinity for opiate or benzodiazepine sensitive receptors.

### Major depressive episodes

The efficacy of venlafaxine immediate-release as a treatment for major depressive episodes was demonstrated in five randomised, double-blind, placebo-controlled, short-term trials ranging from 4 to 6 weeks duration, for doses up to 375 mg/day. The efficacy of venlafaxine prolonged-release as a treatment for major depressive episodes was established in two placebo-controlled, short-term studies for 8 and 12 weeks duration, which included a dose range of 75 to 225 mg/day.

In one longer-term study, adult outpatients who had responded during an 8-week open trial on venlafaxine prolonged-release (75, 150, or 225 mg) were randomised to continuation of their same venlafaxine prolonged-release dose or to placebo, for up to 26 weeks of observation for relapse.

In a second longer-term study, the efficacy of venlafaxine in prevention of recurrent depressive episodes for a 12-month period was established in a placebo-controlled double-blind clinical trial in adult

outpatients with recurrent major depressive episodes who had responded to venlafaxine treatment (100 to 200 mg/day, on a b.i.d. schedule) on the last episode of depression.

### Generalised anxiety disorder

The efficacy of venlafaxine prolonged-release capsules as a treatment for generalised anxiety disorder (GAD) was established in two 8-week, placebo-controlled, fixed-dose studies (75 to 225 mg/day), one 6-month, placebo-controlled, fixed-dose study (75 to 225 mg/day), and one 6-month, placebo-controlled, flexible-dose study (37.5, 75, and 150 mg/day) in adult outpatients.

While there was also evidence for superiority over placebo for the 37.5 mg/day dose, this dose was not as consistently effective as the higher doses.

### Social anxiety disorder

The efficacy of venlafaxine prolonged-release capsules as a treatment for social anxiety disorder was established in four double-blind, parallel-group, 12-week, multi-center, placebo-controlled, flexible-dose studies and one double-blind, parallel-group, 6-month, placebo-controlled, fixed/flexible-dose study in adult outpatients. Patients received doses in a range of 75 to 225 mg/day. There was no evidence for any greater effectiveness of the 150 to 225 mg/day group compared to the 75 mg/day group in the 6-month study.

### Panic disorder

The efficacy of venlafaxine prolonged-release capsules as a treatment for panic disorder was established in two double-blind, 12-week, multi-center, placebo-controlled studies in adult outpatients with panic disorder, with or without agoraphobia. The initial dose in panic disorder studies was 37.5 mg/day for 7 days. Patients then received fixed doses of 75 or 150 mg/day in one study and 75 or 225 mg/day in the other study.

Efficacy was also established in one long-term double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the long-term safety, efficacy, and prevention of relapse in adult outpatients who responded to open-label treatment. Patients continued to receive the same dose of venlafaxine prolonged-release that they had taken at the end of the open-label phase (75, 150, or 225 mg).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

Venlafaxine is extensively metabolised, primarily to the active metabolite, O-desmethylvenlafaxine (ODV). Mean  $\pm$  SD plasma half-lives of venlafaxine and ODV are  $5\pm 2$  hours and  $11\pm 2$  hours, respectively. Steady-state concentrations of venlafaxine and ODV are attained within 3 days of oral multiple-dose therapy. Venlafaxine and ODV exhibit linear kinetics over the dose range of 75 mg to 450 mg/day.

### Absorption

At least 92% of venlafaxine is absorbed following single oral doses of immediate-release venlafaxine. Absolute bioavailability is 40% to 45% due to presystemic metabolism. After immediate-release venlafaxine administration, the peak plasma concentrations of venlafaxine and ODV occur in 2 and 3 hours, respectively. Following the administration of venlafaxine prolonged-release capsules, peak plasma concentrations of venlafaxine and ODV are attained within 5.5 hours and 9 hours, respectively. When equal daily doses of venlafaxine are administered as either an immediate-release tablet or

prolonged-release capsule, the prolonged-release capsule provides a slower rate of absorption, but the same extent of absorption compared with the immediate-release tablet. Food does not affect the bioavailability of venlafaxine and ODV.

### Distribution

Venlafaxine and ODV are minimally bound at therapeutic concentrations to human plasma proteins (27% and 30%, respectively). The volume of distribution for venlafaxine at steady-state is  $4.4 \pm 1.6$  L/kg following intravenous administration.

### Metabolism

Venlafaxine undergoes extensive hepatic metabolism. *In vitro* and *in vivo* studies indicate that venlafaxine is biotransformed to its major active metabolite, ODV, by CYP2D6. *In vitro* and *in vivo* studies indicate that venlafaxine is metabolised to a minor, less active metabolite, N-desmethylvenlafaxine, by CYP3A4. *In vitro* and *in vivo* studies indicate that venlafaxine is a weak inhibitor of CYP2D6. Venlafaxine did not inhibit CYP1A2, CYP2C9, or CYP3A4.

### Elimination

Venlafaxine and its metabolites are excreted primarily through the kidneys. Approximately 87% of a venlafaxine dose is recovered in the urine within 48 hours as either unchanged venlafaxine (5%), unconjugated ODV (29%), conjugated ODV (26%), or other minor inactive metabolites (27%). Mean  $\pm$  SD plasma steady-state clearances of venlafaxine and ODV are  $1.3 \pm 0.6$  L/h/kg and  $0.4 \pm 0.2$  L/h/kg, respectively.

### Special populations

#### *Age and gender*

Subject age and gender do not significantly affect the pharmacokinetics of venlafaxine and ODV.

#### *CYP2D6 extensive/poor metabolisers*

Plasma concentrations of venlafaxine are higher in CYP2D6 poor metabolisers than extensive metabolisers. Because the total exposure (AUC) of venlafaxine and ODV is similar in poor and extensive metabolisers, there is no need for different venlafaxine dosing regimens for these two groups.

#### *Patients with hepatic impairment*

In Child-Pugh A (mildly hepatically impaired) and Child-Pugh B (moderately hepatically impaired) subjects, venlafaxine and ODV half-lives were prolonged compared to normal subjects. The oral clearance of both venlafaxine and ODV was reduced. A large degree of intersubject variability was noted. There are limited data in patients with severe hepatic impairment (see [section 4.2](#)).

#### *Patients with renal impairment*

In dialysis patients, venlafaxine elimination half-life was prolonged by about 180% and clearance reduced by about 57% compared to normal subjects, while ODV elimination half-life was prolonged by about 142% and clearance reduced by about 56%. Dosage adjustment is necessary in patients with severe renal impairment and in patients that require haemodialysis (see [section 4.2](#)).

## **5.3 Preclinical safety data**

Studies with venlafaxine in rats and mice revealed no evidence of carcinogenesis. Venlafaxine was not mutagenic in a wide range of *in vitro* and *in vivo* tests.

Animal studies regarding reproductive toxicity have found in rats a decrease in pup weight, an increase in stillborn pups, and an increase in pup deaths during the first 5 days of lactation. The cause of these deaths is unknown. These effects occurred at 30 mg/kg/day, 4 times the human daily dose of 375 mg of venlafaxine (on an mg/kg basis). The no-effect dose for these findings was 1.3 times the human dose. The potential risk for humans is unknown.

Reduced fertility was observed in a study in which both male and female rats were exposed to ODV. This exposure was approximately 1 to 2 times that of a human venlafaxine dose of 375 mg/day. The human relevance of this finding is unknown.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

*Capsule contents:*

Microcrystalline cellulose  
Ethylcellulose  
Hypromellose  
Talc

*Capsule shell :*

Gelatin  
Red and yellow iron oxides (E172)  
Titanium dioxide (E171)

*Capsule printing ink :*

Shellac  
Propylene glycol  
Sodium hydroxide  
Povidone  
Titanium dioxide (E171)

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable

### **6.3 Shelf life**

3 years

### **6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 30°C.

#### **6.5 Nature and contents of container**

Efexor XL 150 mg:

Clear or opaque PVC/Aluminium foil blister packs of 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100;

Hospital packs of 500 (10x50), 1000 (10x100)

PVC/ Aluminium foil blister unit dose packs of 14, 28, 84, 100

High-density polyethylene (HDPE) bottles of 14, 20, 50, 100; Hospital packs of 500, 1000

Not all pack sizes may be marketed.

#### **6.6 Special precautions for disposal**

No special requirements.

### **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
United Kingdom

### **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

PL 00057/1281

### **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

5 August 1997

### **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

January 2015

Ref: EF 8\_0

## SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Efexor XL 225 mg hard prolonged-release capsules

### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each prolonged-release capsule contains 254.52 mg of venlafaxine hydrochloride, equivalent to 225 mg of venlafaxine free base.

For the full list of excipients, see [section 6.1](#).

### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard prolonged-release capsule.

Light grey opaque cap and dark orange opaque body capsules printed in white with 'W' and '225', hard gelatin capsule, size 00el (25.3 mm x 8.53 mm).

### 4. CLINICAL PARTICULARS

#### 4.1 Therapeutic indications

Treatment of major depressive episodes.

For prevention of recurrence of major depressive episodes.

Treatment of generalised anxiety disorder.

Treatment of social anxiety disorder.

Treatment of panic disorder, with or without agoraphobia.

#### 4.2 Posology and method of administration

##### **Posology**

##### **Major depressive episodes**

The recommended starting dose for prolonged-release venlafaxine is 75 mg given once daily. Patients not responding to the initial 75 mg/day dose may benefit from dose increases up to a maximum dose of 375 mg/day. Dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more. If clinically warranted due to symptom severity, dose increases can be made at more frequent intervals, but not less than 4 days.

Because of the risk of dose-related adverse effects, dose increments should be made only after a clinical evaluation (see [section 4.4](#)). The lowest effective dose should be maintained.

Patients should be treated for a sufficient period of time, usually several months or longer. Treatment should be reassessed regularly on a case-by-case basis. Longer-term treatment may also be appropriate for prevention of recurrence of major depressive episodes (MDE). In most of the cases, the recommended dose in prevention of recurrence of MDE is the same as the one used during the current episode.

Antidepressive medicinal products should continue for at least six months following remission.

#### Generalised anxiety disorder

The recommended starting dose for prolonged-release venlafaxine is 75 mg given once daily. Patients not responding to the initial 75 mg/day dose may benefit from dose increases up to a maximum dose of 225 mg/day. Dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more.

Because of the risk of dose-related adverse effects, dose increments should be made only after a clinical evaluation (see [section 4.4](#)). The lowest effective dose should be maintained.

Patients should be treated for a sufficient period of time, usually several months or longer. Treatment should be reassessed regularly, on a case-by-case basis.

#### Social anxiety disorder

The recommended dose for prolonged-release venlafaxine is 75 mg given once daily. There is no evidence that higher doses confer any additional benefit.

However, in individual patients not responding to the initial 75 mg/day, increases up to a maximum dose of 225 mg/day may be considered. Dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more.

Because of the risk of dose-related adverse effects, dose increments should be made only after a clinical evaluation (see [section 4.4](#)). The lowest effective dose should be maintained.

Patients should be treated for a sufficient period of time, usually several months or longer. Treatment should be reassessed regularly, on a case-by-case basis.

#### Panic disorder

It is recommended that a dose of 37.5 mg/day of prolonged-release venlafaxine be used for 7 days. Dosage should then be increased to 75 mg/day. Patients not responding to the 75 mg/day dose may benefit from dose increases up to a maximum dose of 225 mg/day. Dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more.

Because of the risk of dose-related adverse effects, dose increments should be made only after a clinical evaluation (see [section 4.4](#)). The lowest effective dose should be maintained.

Patients should be treated for a sufficient period of time, usually several months or longer. Treatment should be reassessed regularly, on a case-by-case basis.

### Elderly patients

No specific dose adjustments of venlafaxine are considered necessary based on patient age alone. However, caution should be exercised in treating the elderly (e.g., due to the possibility of renal impairment, the potential for changes in neurotransmitter sensitivity and affinity occurring with aging). The lowest effective dose should always be used, and patients should be carefully monitored when an increase in the dose is required.

### Paediatric population

Venlafaxine is not recommended for use in children and adolescents.

Controlled clinical studies in children and adolescents with major depressive disorder failed to demonstrate efficacy and do not support the use of venlafaxine in these patients (see [sections 4.4](#) and [4.8](#)).

The efficacy and safety of venlafaxine for other indications in children and adolescents under the age of 18 have not been established.

### Patients with hepatic impairment

In patients with mild and moderate hepatic impairment, in general a 50% dose reduction should be considered. However, due to inter-individual variability in clearance, individualisation of dosage may be desirable.

There are limited data in patients with severe hepatic impairment. Caution is advised, and a dose reduction by more than 50% should be considered. The potential benefit should be weighed against the risk in the treatment of patients with severe hepatic impairment.

### Patients with renal impairment

Although no change in dosage is necessary for patients with glomerular filtration rate (GFR) between 30-70 ml/minute, caution is advised. For patients that require haemodialysis and in patients with severe renal impairment (GFR < 30 ml/min), the dose should be reduced by 50%. Because of inter-individual variability in clearance in these patients, individualisation of dosage may be desirable.

### Withdrawal symptoms seen on discontinuation of venlafaxine

Abrupt discontinuation should be avoided. When stopping treatment with venlafaxine, the dose should be gradually reduced over a period of at least one to two weeks in order to reduce the risk of withdrawal reactions (see [sections 4.4](#) and [4.8](#)). If intolerable symptoms occur following a decrease in the dose or upon discontinuation of treatment, then resuming the previously prescribed dose may be considered. Subsequently, the physician may continue decreasing the dose, but at a more gradual rate.

### **Method of administration**

For oral use.

It is recommended that venlafaxine prolonged-release capsules be taken with food, at approximately the same time each day. Capsules must be swallowed whole with fluid and not divided, crushed, chewed, or dissolved.

Patients treated with venlafaxine immediate-release tablets may be switched to venlafaxine prolonged-release capsules at the nearest equivalent daily dosage. For example, venlafaxine immediate-release tablets 37.5 mg twice daily may be switched to venlafaxine prolonged-release capsules 75 mg once daily. Individual dosage adjustments may be necessary.

Venlafaxine prolonged-release capsules contain spheroids, which release the active substance slowly into the digestive tract. The insoluble portion of these spheroids is eliminated and may be seen in faeces.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Concomitant treatment with irreversible monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) is contraindicated due to the risk of serotonin syndrome with symptoms such as agitation, tremor and hyperthermia. Venlafaxine must not be initiated for at least 14 days after discontinuation of treatment with an irreversible MAOI.

Venlafaxine must be discontinued for at least 7 days before starting treatment with an irreversible MAOI (see sections 4.4 and 4.5).

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening

Depression is associated with an increased risk of suicidal thoughts, self-harm and suicide (suicide-related events). This risk persists until significant remission occurs. As improvement may not occur during the first few weeks or more of treatment, patients should be closely monitored until such improvement occurs. It is general clinical experience that the risk of suicide may increase in the early stages of recovery.

Other psychiatric conditions for which venlafaxine is prescribed can also be associated with an increased risk of suicide-related events. In addition, these conditions may be co-morbid with major depressive disorder. The same precautions observed when treating patients with major depressive disorder should therefore be observed when treating patients with other psychiatric disorders.

Patients with a history of suicide-related events, or those exhibiting a significant degree of suicidal ideation prior to commencement of treatment, are known to be at greater risk of suicidal thoughts or suicide attempts, and should receive careful monitoring during treatment. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials of antidepressant drugs in adult patients with psychiatric disorders showed an increased risk of suicidal behaviour with antidepressants compared to placebo in patients less than 25 years old.

Close supervision of patients, and in particular those at high risk, should accompany drug therapy, especially in early treatment and following dose changes. Patients (and caregivers of patients) should be alerted about the need to monitor for any clinical worsening, suicidal behaviour or thoughts and unusual changes in behaviour, and to seek medical advice immediately if these symptoms present.

#### Paediatric population

Efexor XL should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years. Suicide-related behaviours (suicide attempt and suicidal thoughts) and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger) were more frequently observed in clinical trials among

children and adolescents treated with antidepressants compared to those treated with placebo. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken, the patient should be carefully monitored for the appearance of suicidal symptoms. In addition, long-term safety data in children and adolescents concerning growth, maturation and cognitive and behavioural development are lacking.

### Serotonin syndrome

As with other serotonergic agents, serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition may occur with venlafaxine treatment, particularly with concomitant use of other agents that may affect the serotonergic neurotransmitter system (including triptans, SSRIs, SNRIs, lithium, sibutramine, St. John's Wort [*Hypericum perforatum*], fentanyl and its analogues, tramadol, dextromethorphan, tapentadol, pethidine, methadone and pentazocine), with medicinal agents that impair metabolism of serotonin (such as MAOIs e.g. methylene blue), with serotonin precursors (such as tryptophan supplements) or with antipsychotics or other dopamine antagonists (see [sections 4.3](#) and [4.5](#)).

Serotonin syndrome symptoms may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia), neuromuscular aberrations (e.g., hyperreflexia, incoordination) and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhoea). Serotonin syndrome in its most severe form, can resemble NMS, which includes hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability with possible rapid fluctuation of vital signs and mental status changes.

If concomitant treatment with venlafaxine and other agents that may affect the serotonergic and/or dopaminergic neurotransmitter systems is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases.

The concomitant use of venlafaxine with serotonin precursors (such as tryptophan supplements) is not recommended.

### Narrow-angle glaucoma

Mydriasis may occur in association with venlafaxine. It is recommended that patients with raised intraocular pressure or patients at risk for acute narrow-angle glaucoma (angle-closure glaucoma) be closely monitored.

### Blood pressure

Dose-related increases in blood pressure have been commonly reported with venlafaxine. In some cases, severely elevated blood pressure requiring immediate treatment has been reported in postmarketing experience. All patients should be carefully screened for high blood pressure and pre-existing hypertension should be controlled before initiation of treatment. Blood pressure should be reviewed periodically, after initiation of treatment and after dose increases. Caution should be exercised in patients whose underlying conditions might be compromised by increases in blood pressure, e.g., those with impaired cardiac function.

### Heart rate

Increases in heart rate can occur, particularly with higher doses. Caution should be exercised in patients whose underlying conditions might be compromised by increases in heart rate.

### Cardiac disease and risk of arrhythmia

Venlafaxine has not been evaluated in patients with a recent history of myocardial infarction or unstable heart disease. Therefore, it should be used with caution in these patients.

In postmarketing experience, cases of QTc prolongation, Torsade de Pointes (TdP), ventricular tachycardia, and fatal cardiac arrhythmias have been reported with the use of venlafaxine, especially in overdose or in patients with other risk factors for QTc prolongation/TdP. The balance of risks and benefits should be considered before prescribing venlafaxine to patients at high risk of serious cardiac arrhythmia or QTc prolongation.

### Convulsions

Convulsions may occur with venlafaxine therapy. As with all antidepressants, venlafaxine should be introduced with caution in patients with a history of convulsions, and concerned patients should be closely monitored. Treatment should be discontinued in any patient who develops seizures.

### Hyponatraemia

Cases of hyponatraemia and/or the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) secretion may occur with venlafaxine. This has most frequently been reported in volume-depleted or dehydrated patients. Elderly patients, patients taking diuretics, and patients who are otherwise volume-depleted may be at greater risk for this event.

### Abnormal bleeding

Medicinal products that inhibit serotonin uptake may lead to reduced platelet function. Bleeding events related to SSRI and SNRI use have ranged from ecchymoses, hematomas, epistaxis, and petechiae to gastrointestinal and life-threatening haemorrhages. The risk of haemorrhage may be increased in patients taking venlafaxine. As with other serotonin-reuptake inhibitors, venlafaxine should be used cautiously in patients predisposed to bleeding, including patients on anticoagulants and platelet inhibitors.

### Serum cholesterol

Clinically relevant increases in serum cholesterol were recorded in 5.3% of venlafaxine-treated patients and 0.0% of placebo-treated patients treated for at least 3 months in placebo-controlled clinical trials. Measurement of serum cholesterol levels should be considered during long-term treatment.

### Co-administration with weight loss agents

The safety and efficacy of venlafaxine therapy in combination with weight loss agents, including phentermine, have not been established. Co-administration of venlafaxine and weight loss agents is not recommended. Venlafaxine is not indicated for weight loss alone or in combination with other products.

### Mania/hypomania

Mania/hypomania may occur in a small proportion of patients with mood disorders who have received antidepressants, including venlafaxine. As with other antidepressants, venlafaxine should be used cautiously in patients with a history or family history of bipolar disorder.

### Aggression

Aggression may occur in a small number of patients who have received antidepressants, including venlafaxine. This has been reported under initiation, dose changes and discontinuation of treatment.

As with other antidepressants, venlafaxine should be used cautiously in patients with a history of aggression.

#### Discontinuation of treatment

Withdrawal symptoms, when treatment is discontinued, are common, particularly if discontinuation is abrupt (see [section 4.8](#)). In clinical trials, adverse events seen on treatment discontinuation (tapering and post-tapering) occurred in approximately 31% of patients treated with venlafaxine and 17% of patients taking placebo.

The risk of withdrawal symptoms may be dependent on several factors, including the duration and dose of therapy and the rate of dose reduction. Dizziness, sensory disturbances (including paraesthesia), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), agitation or anxiety, nausea and/or vomiting, tremor and headache are the most commonly reported reactions. Generally, these symptoms are mild to moderate; however, in some patients they may be severe in intensity. They usually occur within the first few days of discontinuing treatment, but there have been very rare reports of such symptoms in patients who have inadvertently missed a dose. Generally, these symptoms are self-limiting and usually resolve within 2 weeks, though in some individuals they may be prolonged (2-3 months or more). It is therefore advised that venlafaxine should be gradually tapered when discontinuing treatment over a period of several weeks or months, according to the patient's needs (see [section 4.2](#)).

#### Akathisia/psychomotor restlessness

The use of venlafaxine has been associated with the development of akathisia, characterised by a subjectively unpleasant or distressing restlessness and need to move often accompanied by an inability to sit or stand still. This is most likely to occur within the first few weeks of treatment. In patients who develop these symptoms, increasing the dose may be detrimental.

#### Dry mouth

Dry mouth is reported in 10% of patients treated with venlafaxine. This may increase the risk of caries, and patients should be advised upon the importance of dental hygiene.

#### Diabetes

In patients with diabetes, treatment with an SSRI or venlafaxine may alter glycaemic control. Insulin and/or oral antidiabetic dosage may need to be adjusted.

#### *Drug-Laboratory Test Interactions*

False-positive urine immunoassay screening tests for phencyclidine (PCP) and amphetamine have been reported in patients taking venlafaxine. This is due to lack of specificity of the screening tests. False positive test results may be expected for several days following discontinuation of venlafaxine therapy. Confirmatory tests, such as gas chromatography/mass spectrometry, will distinguish venlafaxine from PCP and amphetamine.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

##### Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI)

###### *Irreversible non-selective MAOIs*

Venlafaxine must not be used in combination with irreversible non-selective MAOIs. Venlafaxine must not be initiated for at least 14 days after discontinuation of treatment with an irreversible non-selective MAOI. Venlafaxine must be discontinued for at least 7 days before starting treatment with an irreversible non-selective MAOI (see [sections 4.3](#) and [4.4](#)).

###### *Reversible, selective MAO-A inhibitor (moclobemide)*

Due to the risk of serotonin syndrome, the combination of venlafaxine with a reversible and selective MAOI, such as moclobemide, is not recommended. Following treatment with a reversible MAO-inhibitor, a shorter withdrawal period than 14 days may be used before initiation of venlafaxine treatment. It is recommended that venlafaxine should be discontinued for at least 7 days before starting treatment with a reversible MAOI (see [section 4.4](#)).

###### *Reversible, non-selective MAOI (linezolid)*

The antibiotic linezolid is a weak reversible and non-selective MAOI and should not be given to patients treated with venlafaxine (see [section 4.4](#)).

Severe adverse reactions have been reported in patients who have recently been discontinued from an MAOI and started on venlafaxine, or have recently had venlafaxine therapy discontinued prior to initiation of an MAOI. These reactions have included tremor, myoclonus, diaphoresis, nausea, vomiting, flushing, dizziness, and hyperthermia with features resembling neuroleptic malignant syndrome, seizures, and death.

##### Serotonin syndrome

As with other serotonergic agents, serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition, may occur with venlafaxine treatment, particularly with concomitant use of other agents that may affect the serotonergic neurotransmitter system (including triptans, SSRIs, SNRIs, lithium, sibutramine, St. John's Wort [*Hypericum perforatum*], fentanyl and its analogues, tramadol, dextromethorphan, tapentadol, pethidine, methadone and pentazocine), with medicinal agents that impair metabolism of serotonin (such as MAOIs e.g. methylene blue), with serotonin precursors (such as tryptophan supplements) or with antipsychotics or other dopamine antagonists (see [sections 4.3](#) and [4.4](#)).

If concomitant treatment with venlafaxine and an SSRI, an SNRI or a serotonin receptor agonist (triptan) is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases. The concomitant use of venlafaxine with serotonin precursors (such as tryptophan supplements) is not recommended (see [section 4.4](#)).

## CNS-active substances

The risk of using venlafaxine in combination with other CNS-active substances has not been systematically evaluated. Consequently, caution is advised when venlafaxine is taken in combination with other CNS-active substances.

## Ethanol

Venlafaxine has been shown not to increase the impairment of mental and motor skills caused by ethanol. However, as with all CNS-active substances, patients should be advised to avoid alcohol consumption.

## Drugs that Prolong the QT Interval

The risk of QTc prolongation and/or ventricular arrhythmias (e.g., TdP) is increased with concomitant use of other medicinal products which prolong the QTc interval. Co-administration of such medicinal products should be avoided (see section 4.4).

Relevant classes include:

- class Ia and III antiarrhythmics (e.g. quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide)
- some antipsychotics (e.g. thioridazine)
- some macrolides (e.g. erythromycin)
- some antihistamines
- some quinolone antibiotics (e.g. moxifloxacin)

The above list is not exhaustive and other individual medicinal products known to significantly increase QT interval should be avoided.

## Effect of other medicinal products on venlafaxine

### *Ketoconazole (CYP3A4 inhibitor)*

A pharmacokinetic study with ketoconazole in CYP2D6 extensive (EM) and poor metabolisers (PM) resulted in higher AUC of venlafaxine (70% and 21% in CYP2D6 PM and EM subjects, respectively) and O-desmethylvenlafaxine (33% and 23% in CYP2D6 PM and EM subjects, respectively) following administration of ketoconazole. Concomitant use of CYP3A4 inhibitors (e.g., atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ketoconazole, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin) and venlafaxine may increase levels of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine. Therefore, caution is advised if a patient's therapy includes a CYP3A4 inhibitor and venlafaxine concomitantly.

## Effect of venlafaxine on other medicinal products

### *Lithium*

Serotonin syndrome may occur with the concomitant use of venlafaxine and lithium (see [Serotonin syndrome](#)).

### *Diazepam*

Venlafaxine has no effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of diazepam and its active metabolite, desmethyldiazepam. Diazepam does not appear to affect the pharmacokinetics of either

venlafaxine or O-desmethylvenlafaxine. It is unknown whether a pharmacokinetic and/or pharmacodynamic interaction with other benzodiazepines exists.

#### *Imipramine*

Venlafaxine did not affect the pharmacokinetics of imipramine and 2-OH-imipramine. There was a dose-dependent increase of 2-OH-desipramine AUC by 2.5 to 4.5-fold when venlafaxine 75 mg to 150 mg daily was administered. Imipramine did not affect the pharmacokinetics of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine. The clinical significance of this interaction is unknown. Caution should be exercised with co-administration of venlafaxine and imipramine.

#### *Haloperidol*

A pharmacokinetic study with haloperidol has shown a 42% decrease in total oral clearance, a 70% increase in AUC, an 88% increase in  $C_{max}$ , but no change in half-life for haloperidol. This should be taken into account in patients treated with haloperidol and venlafaxine concomitantly. The clinical significance of this interaction is unknown.

#### *Risperidone*

Venlafaxine increased the risperidone AUC by 50%, but did not significantly alter the pharmacokinetic profile of the total active moiety (risperidone plus 9-hydroxyrisperidone). The clinical significance of this interaction is unknown.

#### *Metoprolol*

Concomitant administration of venlafaxine and metoprolol to healthy volunteers in a pharmacokinetic interaction study for both medicinal products resulted in an increase of plasma concentrations of metoprolol by approximately 30-40% without altering the plasma concentrations of its active metabolite,  $\alpha$ -hydroxymetoprolol. The clinical relevance of this finding in hypertensive patients is unknown. Metoprolol did not alter the pharmacokinetic profile of venlafaxine or its active metabolite, O-desmethylvenlafaxine. Caution should be exercised with co-administration of venlafaxine and metoprolol.

#### *Indinavir*

A pharmacokinetic study with indinavir has shown a 28% decrease in AUC and a 36% decrease in  $C_{max}$  for indinavir. Indinavir did not affect the pharmacokinetics of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine. The clinical significance of this interaction is unknown.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### Pregnancy

There are no adequate data from the use of venlafaxine in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see [section 5.3](#)). The potential risk for humans is unknown. Venlafaxine must only be administered to pregnant women if the expected benefits outweigh any possible risk.

As with other serotonin reuptake inhibitors (SSRIs/SNRIs), discontinuation symptoms may occur in the newborns if venlafaxine is used until or shortly before birth. Some newborns exposed to venlafaxine late in the third trimester have developed complications requiring tube-feeding, respiratory support or prolonged hospitalisation. Such complications can arise immediately upon delivery.

Epidemiological data have suggested that the use of SSRIs in pregnancy, particularly in late pregnancy, may increase the risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn (PPHN). Although no studies have investigated an association of PPHN to SNRI treatment, this potential risk cannot be ruled out with venlafaxine taking into account the related mechanism of action (inhibition of the re-uptake of serotonin).

The following symptoms may be observed in neonates if the mother has used an SSRI/SNRI late in pregnancy: irritability, tremor, hypotonia, persistent crying, and difficulty in sucking or in sleeping. These symptoms may be due to either serotonergic effects or exposure symptoms. In the majority of cases, these complications are observed immediately or within 24 hours after partus.

### Breastfeeding

Venlafaxine and its active metabolite, O-desmethylvenlafaxine, are excreted in breast milk. There have been post-marketing reports of breast-fed infants who experienced crying, irritability, and abnormal sleep patterns. Symptoms consistent with venlafaxine drug discontinuation have also been reported after stopping breast-feeding. A risk to the suckling child cannot be excluded. Therefore, a decision to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with Efexor XL should be made, taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of Efexor XL therapy to the woman.

### Fertility

Reduced fertility was observed in a study in which both male and female rats were exposed to O-desmethylvenlafaxine. The human relevance of this finding is unknown (see section 5.3).

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Any psychoactive medicinal product may impair judgment, thinking, and motor skills. Therefore, any patient receiving venlafaxine should be cautioned about their ability to drive or operate hazardous machinery.

## **4.8 Undesirable effects**

### Summary of the safety profile

The most commonly (>1/10) reported adverse reactions in clinical studies were nausea, dry mouth, headache and sweating (including night sweats).

### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed below by system organ class and frequency.

Frequencies are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data).

<b>Body System</b>	<b>Very Common</b>	<b>Common</b>	<b>Uncommon</b>	<b>Rare</b>	<b>Not Known</b>
Blood and lymphatic system disorders					Thrombocytopaenia, Blood disorder, including agranulocytosis, aplastic anaemia, neutropaenia, pancytopaenia
Immune system disorders					Anaphylactic reaction
Endocrine disorders					Syndrome of Inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)
Metabolism and nutrition disorders		Decreased appetite			Hyponatraemia
Psychiatric disorders		Confusional state, Depersonalization, Anorgasmia, Libido decreased, Nervousness, Insomnia, Abnormal dreams	Hallucination, Derealization, Agitation, Orgasm abnormal (female), Apathy, Hypomania, Bruxism	Mania	Suicidal ideation and suicidal behaviours*, Delirium, Aggression**
Nervous system disorders	Dizziness, Headache**	Somnolence, Tremor, Paraesthesia, Hypertonia	Akathisia/ Psychomotor restlessness, Syncope, Myoclonus, Coordination abnormal, Balance disorder, Dysgeusia	Convulsion,	Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), Serotonergic syndrome, Extrapyrarnidal disorder, including dystonia and dyskinesia, Tardive dyskinesia
Eye disorders		Visual impairment, including vision blurred, Mydriasis, Accommodation disorder			Angle-closure glaucoma

<b>Body System</b>	<b>Very Common</b>	<b>Common</b>	<b>Uncommon</b>	<b>Rare</b>	<b>Not Known</b>
Ear and labyrinth disorders		Tinnitus			Vertigo
Cardiac disorders		Palpitations	Tachycardia		Ventricular fibrillation, Ventricular tachycardia (including Torsade de Pointes)
Vascular disorders		Hypertension, Vasodilatation (mostly flush)	Orthostatic hypotension		Hypotension, Bleeding (mucous membrane bleeding)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Yawning	Dyspnoea		Pulmonary eosinophilia
Gastrointestinal disorders	Nausea, Dry mouth	Vomiting, Diarrhoea, Constipation	Gastrointestinal haemorrhage		Pancreatitis
Hepatobiliary disorders					Hepatitis, Liver function test abnormal
Skin and subcutaneous tissue disorders	Hyperhidrosis (including night sweats)		Angioedema, Photosensitivity reaction, Ecchymosis, Rash, Alopecia		Erythema multiforme, Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, Pruritus, Urticaria
Musculoskeletal and connective tissue disorders					Rhabdomyolysis
Renal and urinary disorders		Dysuria (mostly urinary hesitation), Pollakiuria	Urinary retention	Urinary incontinence	

Body System	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Not Known
Reproductive system and breast disorders		Menstrual disorders associated with increased bleeding or irregular bleeding (e.g. menorrhagia, metrorrhagia), Ejaculation disorder, Erectile dysfunction			
General disorders and administration site conditions		Asthenia, Fatigue, Chills			
Investigations		Blood cholesterol increased	Weight increased, Weight decreased		Electrocardiogram QT prolonged, Bleeding time prolonged, Blood prolactin increased

\*Cases of suicidal ideation and suicidal behaviours have been reported during venlafaxine therapy or early after treatment discontinuation (see section 4.4).

\*\*See section 4.4

\*\*\*In pooled clinical trials, the incidence of headache with venlafaxine and placebo were similar.

#### Discontinuation of treatment

Discontinuation of venlafaxine (particularly when abrupt) commonly leads to withdrawal symptoms. Dizziness, sensory disturbances (including paraesthesia), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), agitation or anxiety, nausea and/or vomiting, tremor, vertigo, headache and flu syndrome are the most commonly reported reactions. Generally, these events are mild to moderate and are self-limiting; however, in some patients, they may be severe and/or prolonged. It is therefore advised that when venlafaxine treatment is no longer required, gradual discontinuation by dose tapering should be carried out (see sections 4.2 and 4.4).

#### Paediatric population

In general, the adverse reaction profile of venlafaxine (in placebo-controlled clinical trials) in children and adolescents (ages 6 to 17) was similar to that seen for adults. As with adults, decreased appetite, weight loss, increased blood pressure, and increased serum cholesterol were observed (see section 4.4).

In paediatric clinical trials the adverse reaction suicidal ideation was observed. There were also increased reports of hostility and, especially in major depressive disorder, self-harm.

Particularly, the following adverse reactions were observed in paediatric patients: abdominal pain, agitation, dyspepsia, ecchymosis, epistaxis, and myalgia.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard).

## **4.9 Overdose**

In postmarketing experience, overdose with venlafaxine was reported predominantly in combination with alcohol and/or other medicinal products. The most commonly reported events in overdose include tachycardia, changes in level of consciousness (ranging from somnolence to coma), mydriasis, convulsion, and vomiting. Other reported events include electrocardiographic changes (e.g., prolongation of QT interval, bundle branch block, QRS prolongation), ventricular tachycardia, bradycardia, hypotension, vertigo, and death.

Published retrospective studies report that venlafaxine overdosage may be associated with an increased risk of fatal outcomes compared to that observed with SSRI antidepressant products, but lower than that for tricyclic antidepressants. Epidemiological studies have shown that venlafaxine-treated patients have a higher burden of suicide risk factors than SSRI patients. The extent to which the finding of an increased risk of fatal outcomes can be attributed to the toxicity of venlafaxine in overdosage, as opposed to some characteristics of venlafaxine-treated patients, is not clear. Prescriptions for venlafaxine should be written for the smallest quantity of the medicinal product consistent with good patient management in order to reduce the risk of overdose.

#### Recommended treatment

General supportive and symptomatic measures are recommended; cardiac rhythm and vital signs must be monitored. When there is a risk of aspiration, induction of emesis is not recommended. Gastric lavage may be indicated if performed soon after ingestion or in symptomatic patients. Administration of activated charcoal may also limit absorption of the active substance. Forced diuresis, dialysis, hemoperfusion and exchange transfusion are unlikely to be of benefit. No specific antidotes for venlafaxine are known.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Other antidepressants - ATC code: NO6A X16.

#### Mechanism of action

The mechanism of venlafaxine's antidepressant action in humans is believed to be associated with its potentiation of neurotransmitter activity in the central nervous system. Preclinical studies have shown that venlafaxine and its major metabolite, O-desmethylvenlafaxine (ODV), are inhibitors of serotonin and noradrenaline reuptake. Venlafaxine also weakly inhibits dopamine uptake. Venlafaxine and its active

metabolite reduce  $\beta$ -adrenergic responsiveness after both acute (single dose) and chronic administration. Venlafaxine and ODV are very similar with respect to their overall action on neurotransmitter reuptake and receptor binding.

Venlafaxine has virtually no affinity for rat brain muscarinic, cholinergic, H<sub>1</sub>-histaminergic or  $\alpha_1$ -adrenergic receptors *in vitro*. Pharmacological activity at these receptors may be related to various side effects seen with other antidepressant medicinal products, such as anticholinergic, sedative and cardiovascular side effects.

Venlafaxine does not possess monoamine oxidase (MAO) inhibitory activity.

*In vitro* studies revealed that venlafaxine has virtually no affinity for opiate or benzodiazepine sensitive receptors.

### Clinical efficacy and safety

#### Major depressive episodes

The efficacy of venlafaxine immediate-release as a treatment for major depressive episodes was demonstrated in five randomised, double-blind, placebo-controlled, short-term trials ranging from 4 to 6 weeks duration, for doses up to 375 mg/day. The efficacy of venlafaxine prolonged-release as a treatment for major depressive episodes was established in two placebo-controlled, short-term studies for 8 and 12 weeks duration, which included a dose range of 75 to 225 mg/day.

In one longer-term study, adult outpatients who had responded during an 8-week open trial on venlafaxine prolonged-release (75, 150, or 225 mg) were randomised to continuation of their same venlafaxine prolonged-release dose or to placebo, for up to 26 weeks of observation for relapse.

In a second longer-term study, the efficacy of venlafaxine in prevention of recurrent depressive episodes for a 12-month period was established in a placebo-controlled double-blind clinical trial in adult outpatients with recurrent major depressive episodes who had responded to venlafaxine treatment (100 to 200 mg/day, on a b.i.d. schedule) on the last episode of depression.

#### Generalised anxiety disorder

The efficacy of venlafaxine prolonged-release capsules as a treatment for generalised anxiety disorder (GAD) was established in two 8-week, placebo-controlled, fixed-dose studies (75 to 225 mg/day), one 6-month, placebo-controlled, fixed-dose study (75 to 225 mg/day), and one 6-month, placebo-controlled, flexible-dose study (37.5, 75, and 150 mg/day) in adult outpatients.

While there was also evidence for superiority over placebo for the 37.5 mg/day dose, this dose was not as consistently effective as the higher doses.

## Social anxiety disorder

The efficacy of venlafaxine prolonged-release capsules as a treatment for social anxiety disorder was established in four double-blind, parallel-group, 12-week, multi-center, placebo-controlled, flexible-dose studies and one double-blind, parallel-group, 6-month, placebo-controlled, fixed/flexible-dose study in adult outpatients. Patients received doses in a range of 75 to 225 mg/day. There was no evidence for any greater effectiveness of the 150 to 225 mg/day group compared to the 75 mg/day group in the 6-month study.

## Panic disorder

The efficacy of venlafaxine prolonged-release capsules as a treatment for panic disorder was established in two double-blind, 12-week, multi-center, placebo-controlled studies in adult outpatients with panic disorder, with or without agoraphobia. The initial dose in panic disorder studies was 37.5 mg/day for 7 days. Patients then received fixed doses of 75 or 150 mg/day in one study and 75 or 225 mg/day in the other study.

Efficacy was also established in one long-term double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the long-term safety, efficacy, and prevention of relapse in adult outpatients who responded to open-label treatment. Patients continued to receive the same dose of venlafaxine prolonged-release that they had taken at the end of the open-label phase (75, 150, or 225 mg).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

Venlafaxine is extensively metabolised, primarily to the active metabolite, O-desmethylvenlafaxine (ODV). Mean  $\pm$  SD plasma half-lives of venlafaxine and ODV are 5 $\pm$ 2 hours and 11 $\pm$ 2 hours, respectively. Steady-state concentrations of venlafaxine and ODV are attained within 3 days of oral multiple-dose therapy. Venlafaxine and ODV exhibit linear kinetics over the dose range of 75 mg to 450 mg/day.

### Absorption

At least 92% of venlafaxine is absorbed following single oral doses of immediate-release venlafaxine. Absolute bioavailability is 40% to 45% due to presystemic metabolism. After immediate-release venlafaxine administration, the peak plasma concentrations of venlafaxine and ODV occur in 2 and 3 hours, respectively. Following the administration of venlafaxine prolonged-release capsules, peak plasma concentrations of venlafaxine and ODV are attained within 5.5 hours and 9 hours, respectively. When equal daily doses of venlafaxine are administered as either an immediate-release tablet or prolonged-release capsule, the prolonged-release capsule provides a slower rate of absorption, but the same extent of absorption compared with the immediate-release tablet. Food does not affect the bioavailability of venlafaxine and ODV.

### Distribution

Venlafaxine and ODV are minimally bound at therapeutic concentrations to human plasma proteins (27% and 30%, respectively). The volume of distribution for venlafaxine at steady-state is 4.4 $\pm$ 1.6 L/kg following intravenous administration.

## Biotransformation

Venlafaxine undergoes extensive hepatic metabolism. *In vitro* and *in vivo* studies indicate that venlafaxine is biotransformed to its major active metabolite, ODV, by CYP2D6. *In vitro* and *in vivo* studies indicate that venlafaxine is metabolised to a minor, less active metabolite, N-desmethylvenlafaxine, by CYP3A4. *In vitro* and *in vivo* studies indicate that venlafaxine is a weak inhibitor of CYP2D6. Venlafaxine did not inhibit CYP1A2, CYP2C9, or CYP3A4.

## Elimination

Venlafaxine and its metabolites are excreted primarily through the kidneys. Approximately 87% of a venlafaxine dose is recovered in the urine within 48 hours as either unchanged venlafaxine (5%), unconjugated ODV (29%), conjugated ODV (26%), or other minor inactive metabolites (27%). Mean  $\pm$  SD plasma steady-state clearances of venlafaxine and ODV are  $1.3 \pm 0.6$  L/h/kg and  $0.4 \pm 0.2$  L/h/kg, respectively.

## Special populations

### *Age and gender*

Subject age and gender do not significantly affect the pharmacokinetics of venlafaxine and ODV.

### *CYP2D6 extensive/poor metabolisers*

Plasma concentrations of venlafaxine are higher in CYP2D6 poor metabolisers than extensive metabolisers. Because the total exposure (AUC) of venlafaxine and ODV is similar in poor and extensive metabolisers, there is no need for different venlafaxine dosing regimens for these two groups.

### *Hepatic impairment*

In Child-Pugh A (mildly hepatically impaired) and Child-Pugh B (moderately hepatically impaired) subjects, venlafaxine and ODV half-lives were prolonged compared to normal subjects. The oral clearance of both venlafaxine and ODV was reduced. A large degree of intersubject variability was noted. There are limited data in patients with severe hepatic impairment (see [section 4.2](#)).

### *Renal impairment*

In dialysis patients, venlafaxine elimination half-life was prolonged by about 180% and clearance reduced by about 57% compared to normal subjects, while ODV elimination half-life was prolonged by about 142% and clearance reduced by about 56%. Dosage adjustment is necessary in patients with severe renal impairment and in patients that require haemodialysis (see [section 4.2](#)).

## **5.3 Preclinical safety data**

Studies with venlafaxine in rats and mice revealed no evidence of carcinogenesis. Venlafaxine was not mutagenic in a wide range of *in vitro* and *in vivo* tests.

Animal studies regarding reproductive toxicity have found in rats a decrease in pup weight, an increase in stillborn pups, and an increase in pup deaths during the first 5 days of lactation. The cause of these deaths is unknown. These effects occurred at 30 mg/kg/day, 4 times the human daily dose of 375 mg of venlafaxine (on an mg/kg basis). The no-effect dose for these findings was 1.3 times the human dose. The potential risk for humans is unknown.

Reduced fertility was observed in a study in which both male and female rats were exposed to ODV. This exposure was approximately 1 to 2 times that of a human venlafaxine dose of 375 mg/day. The human relevance of this finding is unknown.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

*Capsule contents:*

Microcrystalline cellulose  
Ethylcellulose  
Hypromellose  
Talc

*Capsule shell:*

Gelatin  
Black, red and yellow iron oxides (E172)  
Titanium dioxide (E171)

*Capsule printing ink:*

Shellac  
Propylene glycol  
Sodium hydroxide  
Povidone  
Titanium dioxide (E171)

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable

### **6.3 Shelf life**

3 years

### **6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 30°C.

### **6.5 Nature and contents of container**

Efexor XL 225 mg:

Clear or opaque PVC/Aluminium foil blister packs of 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100;  
Hospital packs of 500 (10x50), 1000 (10x100)  
PVC/ Aluminium foil blister unit dose packs of 14, 28, 84, 100

Not all pack sizes may be marketed.

**6.6 Special precautions for disposal**

No special requirements.

**7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
United Kingdom

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

PL 00057/1512

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 31 October 2014

Date of latest renewal:

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

October 2014

Ref: EF 225mg 1\_0

## 製品概要

### 1. 製品名

イフェクサーXL75 mg 徐放性硬カプセル

### 2. 成分と組成

各徐放性カプセルにベンラファキシン塩酸塩 84.85 mg (ベンラファキシン遊離塩基 75 mg に相当) が含まれる。

添加剤のリストについては 6.1 項参照。

### 3. 剤型

徐放性硬カプセル

不透明な淡紅色の 1 号硬ゼラチンカプセルに「W」および「75」と赤字で印字。

### 4. 臨床情報

#### 4.1. 効能・効果

大うつ病エピソードの治療

大うつ病エピソードの再発予防

全般性不安障害の治療

社会不安障害の治療

広場恐怖症の併発を問わないパニック障害の治療

#### 4.2. 用法・用量

##### 大うつ病エピソード

イフェクサーXL (徐放性) カプセルの初回推奨用量は 75 mg 1 日 1 回である。初回推奨用量で効果が得られない患者に対しては、最大用量 375 mg/日まで増量することで効果が得られる場合がある。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。症状の重症度により臨床的に必要な場合は、さらに短い間隔で増量することが可能であるが、4 日未満の間隔では増量しないこと。

用量依存的な副作用のリスクがあるため、臨床評価を実施した場合のみ増量すること (4.4 項参照)。また、最低有効用量を維持すること。

通常、数ヵ月以上の十分な期間にわたって投与する必要がある。症例ごとに治療を定期的に再評価すること。長期投与は大うつ病エピソードの再発予防にも適する場合がある。ほとんどの症例では、大うつ病エピソードの再発予防での推奨用量は、現在のエピソードの治療に用いた用量と同量である。

抗うつ薬は寛解後も 6 ヶ月以上投与を継続する必要がある。

### 全般性不安障害

イフェクサーXL カプセルの初回推奨用量は 75 mg 1 日 1 回である。初回推奨用量で効果が得られない患者に対しては、最大用量 225 mg/日まで増量することで効果が得られる場合がある。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。

用量依存的な副作用のリスクがあるため、臨床評価を実施した場合のみ増量すること（4.4 項参照）。また、最低有効用量を維持すること。

通常、数ヵ月以上の十分な期間にわたって投与する必要がある。症例ごとに治療を定期的に再評価すること。

### 社会不安障害

イフェクサーXL カプセルの初回推奨用量は 75 mg 1 日 1 回である。高用量ほど効果が増すというエビデンスは示されていない。

しかしながら、初回推奨用量で効果が得られない患者に対しては、最大用量 225 mg/日までの増量を検討することが可能である。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。

用量依存的な副作用のリスクがあるため、臨床評価を実施した場合のみ増量すること（4.4 項参照）。また、最低有効用量を維持すること。

通常、数ヵ月以上の十分な期間にわたって投与する必要がある。症例ごとに治療を定期的に再評価すること。

### パニック障害

イフェクサーXL カプセル 37.5 mg/日を 7 日間服用することが推奨される。その後、75 mg/日まで増量すること。75 mg/日で効果が得られない患者に対しては、最大用量 225 mg/日まで増量することで効果が得られる場合がある。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。

用量依存的な副作用のリスクがあるため、臨床評価を実施した場合のみ増量すること（4.4 項参照）。また、最低有効用量を維持すること。

通常、数ヵ月以上の十分な期間にわたって投与する必要がある。症例ごとに治療を定期的に再評価すること。

### 高齢者への投与

年齢のみを根拠としてベンラファキシンの用量を調節する必要は特にないと考えられるが、高齢者には慎重に投与すること（腎機能障害の可能性や、加齢により神経伝達物質の感受性や親和性が変化している可能性があるため）。常に最低有効用量にて投与し、増量が必要な場合は、注意深く観察すること。

### 小児および 18 歳未満の青年への投与

小児および青年にベンラファキシンを投与することは推奨されない。

大うつ病性障害を有する小児および青年を対象とした比較臨床試験では、有効性は認められていない。また、これらの患者集団でのベンラファキシンの使用を支持する結果は得られていない(4.4項および4.8項参照)。

小児および18歳未満の青年でのその他の適応症に対するベンラファキシンの有効性および安全性は確立されていない。

#### 肝機能障害患者への投与

軽度から中等度の肝機能障害を有する患者では、通常、50%の減量を検討すること。ただし、クリアランスには個人差があるため、個別に用量を検討することが望ましい。

重度の肝機能障害患者でのデータは限られている。慎重を期して、50%超の減量を検討すること。重度の肝機能障害患者の治療においては、潜在的なベネフィットをリスクと比較検討すること。

#### 腎機能障害患者への投与

糸球体濾過率(GFR)が30~70 mL/分の患者については、用量変更の必要はないが、慎重に投与すること。血液透析を要する患者および重度の腎機能障害(GFR 30 mL/分未満)を有する患者については、用量を50%減量すること。ただし、クリアランスには個人差があるため、個別に用量を検討することが望ましい。

#### ベンラファキシンの投与中止により認められる離脱症状

突然投与を中止しないこと。ベンラファキシンの投与を中止する場合は、離脱反応のリスクを低減させるために、少なくとも1~2週間以上かけて徐々に減量すること(4.4項および4.8項参照)。減量または投与中止後に耐え難い症状が発現した場合は、元の用量に戻すことも考慮すること。その後も減量する場合は、さらに緩やかに減量すること。

#### 経口投与

イフェクサーXLカプセルは、毎日ほぼ同時刻に食事にあわせて服用することが推奨される。カプセルは割ったり、砕いたり、噛んだり、溶かしたりせず、水とともに丸ごと飲み込まなければならない。

イフェクサーIR(即放)錠を服用中の患者は、最も近い1日投与量のイフェクサーXLカプセルに切り替えることができる。例えば、イフェクサーIR錠37.5 mg 1日2回はイフェクサーXLカプセル75 mg 1日1回に切り替えることができる。個別の用量調節が必要な場合もある。

イフェクサーXLカプセルは、有効成分を緩徐に消化管へ放出するためのスフェロイドを含有する。このスフェロイドの不溶成分が排出され、糞便中にみられることがある。

### **4.3. 禁忌**

本剤の有効成分または本剤の賦形剤のいずれかに対する過敏症

激越、振戦および高熱などの症状を伴うセロトニン症候群のリスクがあるため、ベンラファキシンと非可逆的モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害薬との併用は禁忌である。非可逆的MAO阻害薬の投与中止後14日以内はベンラファキシンの投与を開始しないこと。

非可逆的 MAO 阻害薬の投与を開始する際は、7 日以上前にベンラファキシンの投与を中止すること（4.4 項および 4.5 項参照）。

#### 4.4. 特別な警告および使用上の注意

##### 自殺／自殺念慮または臨床的悪化

うつ病では自殺念慮、自傷行為および自殺（自殺関連事象）のリスクが増加する。著明な寛解が認められない限り、このリスクは持続する。投与開始後数週間では改善が認められないことがあるため、改善が認められるまで患者を注意深く観察すること。臨床経験を総合すると、自殺のリスクは回復の初期段階で増加すると考えられる。

ベンラファキシンが処方されるその他の精神病性の病態においても自殺関連事象のリスクが増大すると考えられる。また、これらの病態は大うつ病性障害と併存する場合がある。他の精神障害を有する患者に投与する際は、大うつ病性障害患者に投与する際と同様に注意する必要がある。

自殺関連事象の既往のある患者または投与開始前に重大な自殺念慮が認められる患者は、自殺念慮や自殺企図のリスクが増大することが知られているため、投与中は患者を注意深く観察すること。精神障害を有する成人患者を対象とした抗うつ薬のプラセボ対照臨床試験のメタアナリシスにより、25 歳未満の患者における自殺行為のリスクは抗うつ薬群でプラセボ群より高いことが示されている。

投与中は、特に投与初期および用量変更後に患者（特にリスクの高い患者）を注意深く観察すること。臨床的悪化、自殺行為、自殺念慮または行動の異常な変化がないかを観察し、このような症状が認められた場合は直ちに医師の助言を求める必要があることを患者（および患者の介護者）に注意すること。

##### 小児および 18 歳未満の青年への投与

イフェクサー XL カプセルは小児および 18 歳未満の青年の治療には使用しないこと。小児および青年を対象とした抗うつ薬の臨床試験では、自殺関連行動（自殺企図および自殺念慮）および敵意（主に攻撃性、敵対的態度および怒り）の発現率は、プラセボ群と比較して抗うつ薬群で高かった。しかしながら、臨床的必要性を考慮した上で投与することとした場合は、自殺症状がないかを注意深く観察すること。さらに、小児および青年における成長、成熟および認知・行動発達に関する長期的な安全性データは得られていない。

##### セロトニン症候群

他のセロトニン作動薬と同様に、ベンラファキシンの投与によって、特にセロトニン作動性の神経伝達物質系に影響を及ぼす可能性のある他の薬剤 [トリプタン系薬剤、SSRI、SNRI、リチウム、シブトラミン、セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）、フェンタニルおよびその類似化合物、トラマドール、デキストロメトルファン、タペンタドール、ペチジン、メサドンおよびペンタゾシン]、メチレンブルーなどの MAO 阻害薬を含むセロトニンの代謝を抑制する薬剤、セロトニン前駆物質（トリプトファンのサプリメントなど）、抗精神病薬またはその他のドパミン拮抗薬と併用した場合、セロトニン症候群（生命を脅かすおそれのある病態）が発現するおそれがある（4.3 項および 4.5 項参照）。

セロトニン症候群の症状には精神状態変化（激越、幻覚、昏睡など）、自律神経不安定（頻脈、不安定血圧、高熱など）、神経筋異常（反射亢進、協調運動障害など）および／または胃腸症状（悪心、嘔吐、下痢など）が含まれることがある。セロトニン症候群は、高熱、筋固縮、ときに

急速なバイタルサインの変動を伴う自律神経不安定および精神状態変化を特徴とし、重症の場合は悪性症候群の症状に似ることがある。

セロトニン作動性および／またはドパミン作動性の神経伝達物質系に影響する可能性のある他の薬剤とベンラファキシンの併用が臨床的に必要と判断された場合は、特に投与開始時および増量時に患者を注意深く観察すること。

ベンラファキシンとセロトニン前駆物質（トリプトファンのサプリメントなど）の併用は推奨されない。

### 狭隅角緑内障

ベンラファキシンの投与に伴い、散瞳が発現するおそれがある。眼圧上昇が認められる患者や急性狭隅角緑内障（閉塞隅角緑内障）のリスクのある患者は注意深く観察すること。

### 血圧

ベンラファキシンの投与による用量依存的な血圧上昇が高い頻度で報告されている。市販後の使用経験において、緊急治療を要する重度の血圧上昇も報告されている。すべての患者に対して、血圧上昇がないかスクリーニングを十分に行い、既存の高血圧がある場合は投与を開始する前にコントロールすること。また、投与開始後および増量後は、血圧を定期的に観察すること。心機能障害を有する患者など、血圧上昇により基礎疾患が悪化するおそれがある患者には慎重に投与すること。

### 心拍数

特に高用量では、心拍数が増加することがある。心拍数の増加により基礎疾患が悪化するおそれがある患者には慎重に投与すること。

### 心疾患および不整脈のリスク

心筋梗塞や不安定心疾患を発症して間もない患者において、ベンラファキシンの評価は行われていない。したがって、このような患者には慎重に投与すること。

市販後の使用経験において、特に過量投与の場合または QTc 延長／トルサード・ド・ポワント (TdP) のリスク因子を有する患者において、ベンラファキシンの投与により QTc 延長、TdP、心室性頻脈および致死性の心不整脈が報告されている。重篤な心不整脈または QTc 延長のリスクが高い患者にベンラファキシンを処方する際は、リスクとベネフィットのバランスを考慮すること。

### 痙攣

ベンラファキシンの投与により痙攣が発現するおそれがある。すべての抗うつ薬と同様に、痙攣の既往のある患者にはベンラファキシンを慎重に投与し、注意深く観察すること。痙攣発作が発現した場合は、投与を中止すること。

### 低ナトリウム血症

ベンラファキシンの投与により低ナトリウム血症および／または抗利尿ホルモン不適合分泌症候群が発現するおそれがあり、体液量減少や脱水が認められる患者で最も多く報告されている。

高齢患者、利尿剤を服用している患者および別の原因による体液量減少が認められる患者では、リスクが増大するおそれがある。

### 異常出血

セロトニンの取り込みを阻害する薬剤の投与により血小板機能が低下することがある。SSRI および SNRI の投与と関連する出血事象は、斑状出血、血腫、鼻出血および点状出血から、胃腸出血や生命を脅かす出血にまでおよぶ。また、ベンラファキシンの服用により出血リスクが高まるおそれがある。他のセロトニン再取り込み阻害薬と同様に、抗凝血薬や抗血小板薬を投与中の患者など出血傾向のある患者に対しては、慎重にベンラファキシンを投与すること。

### 血清コレステロール

3 ヶ月以上のプラセボ対照試験において、臨床的に関連のある血清コレステロール上昇の発現率は、ベンラファキシン投与例で 5.3%、プラセボ投与例で 0.0%であった。長期にわたる治療では、血清コレステロール値の測定を検討すること。

### 減量薬との併用

フェンテルミンを含む減量薬とベンラファキシンの併用療法の安全性および有効性は確立されていない。ベンラファキシンおよび減量薬の併用投与は推奨されない。ベンラファキシン単剤による、または他剤との併用による体重減量目的での使用は適用外である。

### 躁病／軽躁

ベンラファキシンを含む抗うつ薬の投与を受けたことがある気分障害患者の一部では、躁病／軽躁が発現することがある。他の抗うつ薬と同様に、双極性障害の既往または家族歴がある患者にはベンラファキシンを慎重に投与すること。

### 攻撃性

ベンラファキシンを含む抗うつ薬の投与を受けたことがある患者の一部では、攻撃性がみられることがある。攻撃性は投与開始時、用量変更時および投与中止時に報告されている。

他の抗うつ薬と同様に、攻撃性の既往がある患者にはベンラファキシンを慎重に投与すること。

### 投与中止

投与中止時の離脱症状は、特に突然中止した場合に多く認められる（4.8 項参照）。臨床試験では、投与を中止した時（漸減時および漸減後）の有害事象の発現率は、ベンラファキシン投与例で約 31%、プラセボ投与例で 17%であった。

離脱症状のリスクは、投与期間や投与量、減量の速度などの複数の要因によると考えられる。浮動性めまい、感覚障害（錯覚を含む）、睡眠障害（不眠症および強烈的な夢を含む）、激越または不安、悪心および／または嘔吐、振戦および頭痛は最も頻度の高い反応である。これらの症状は概して軽度から中等度であるが、患者によっては重度となる可能性がある。通常これらの症状は投与中止後数日以内に発現するが、不注意で 1 回未服薬があった患者でもこのような症状がごくまれに報告されている。症状はおおむね自己限定的であり、2 週間以内に消失することが多いが、長引く可能性もある（2～3 ヶ月以上）。このため、投与を中止する場合は、患者の必要性に応じて、数週間または数ヵ月間かけてベンラファキシンを少しずつ漸減すること（4.2 項参照）。

### アカシジア／精神運動不穩

ベンラファキシンの投与によりアカシジアの発現が認められており、この特徴として主観的な不快感または苦悶を伴う落ち着きのなさや運動の衝動がみられ、静止して坐位や立位を保てないことが多い。アカシジアは投与開始後数週間で発現する可能性が高い。これらの症状が発現した患者では、増量は有害な影響を及ぼすおそれがある。

### 口内乾燥

口内乾燥はベンラファキシン投与例の 10%に報告されている。口内乾燥により齲歯のリスクが高まる可能性があるため、歯科衛生の重要性について患者に説明すること。

### 糖尿病

糖尿病患者では、SSRI やベンラファキシンの投与は血糖コントロールに影響を及ぼす可能性があるため、インスリンおよび／または経口糖尿病薬の用量調節が必要となる場合がある。

### 薬物と臨床検査値との相互作用

フェンシクリジン（PCP）およびアンフェタミンの免疫学的測定法によるスクリーニング尿検査で、ベンラファキシンを投与された患者において偽陽性の結果が報告されている。これは、スクリーニング検査の特異度が低いことによるものである。ベンラファキシンの投与中止後数日間にわたり偽陽性の試験結果を示すことがある。ガスクロマトグラフィー／質量分析法等の確認検査により、ベンラファキシンと PCP、アンフェタミンを区別することができる。

## **4.5. 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用**

### モノアミンオキシダーゼ阻害薬

#### 非可逆的非選択的 MAO 阻害薬

ベンラファキシンは非可逆的非選択的 MAO 阻害薬と併用しないこと。また、非可逆的非選択的 MAO 阻害薬の投与中止後 14 日以内にベンラファキシンを投与しないこと。非可逆的非選択的 MAO 阻害薬の投与を開始する際は、7 日以上前にベンラファキシンの投与を中止すること（4.3 項および 4.4 項参照）。

#### 可逆的選択的 MAO 阻害薬（モクロベミド）

セロトニン症候群のリスクがあるため、モクロベミドなどの可逆的選択的 MAO 阻害薬とベンラファキシンの併用は推奨されない。可逆的 MAO 阻害薬による治療後は、14 日間より短い休薬期間でもベンラファキシンの投与を開始できる場合がある。可逆的 MAO 阻害薬の投与を開始する際は、7 日以上前にベンラファキシンの投与を中止することが推奨される（4.4 項参照）。

#### 可逆的非選択的 MAO 阻害薬（リネゾリド）

抗菌薬であるリネゾリドは弱い可逆的非選択的 MAO 阻害薬であるため、ベンラファキシンを投与中の患者には投与しないこと（4.4 項参照）。

MAO 阻害薬の投与中止後間もない時期にベンラファキシンの投与を開始した患者やベンラファキシンの投与中止後間もない時期に MAO 阻害薬の投与を開始した患者において、重度の副作用

が報告されている。これらの副作用には、振戦、ミオクローヌス、発汗、悪心、嘔吐、潮紅、浮動性めまい、悪性症候群様の特徴を伴う高熱、痙攣発作および死亡などがある。

### セロトニン症候群

他のセロトニン作動薬と同様に、ベンラファキシンの投与によって、特にセロトニン作動性の神経伝達物質系に影響を及ぼす可能性のある他の薬剤 [トリプタン系薬剤, SSRI, SNRI, リチウム, シブトラミン, セント・ジョーンズ・ワート (セイヨウオトギリソウ), フェンタニルおよびその類似化合物, ترامドール, デキストロメトルファン, タペンタドール, ペチジン, メサドンおよびペンタゾシン], セロトニンの代謝を抑制する薬剤 (メチレンブルーなどの MAO 阻害薬), セロトニン前駆物質 (トリプトファンのサプリメントなど), 抗精神病薬またはその他のドパミン拮抗薬と併用した場合, セロトニン症候群 (生命を脅かすおそれのある病態) が発現するおそれがある (4.3 項および 4.4 項参照)。

ベンラファキシンと SSRI, SNRI またはセロトニン受容体作動薬 (トリプタン) との併用が臨床的に必要と判断された場合は、特に投与開始時および増量時に患者を注意深く観察すること。ベンラファキシンとセロトニン前駆物質 (トリプトファンのサプリメントなど) の併用は推奨されない (4.4 項参照)。

### 中枢神経系興奮薬

ベンラファキシンを他の中枢神経系興奮薬と併用した場合のリスクについて、これまでに系統的に評価されたことはない。したがって、ベンラファキシンを他の中枢神経系興奮薬と併用する場合は注意すること。

### エタノール

エタノールによる精神機能および運動機能の障害はベンラファキシンの投与によって増強されないことが示されている。しかしながら、他の中枢神経系興奮薬と同様に、アルコール摂取を控えるよう患者に注意すること。

### QT 間隔を延長させる薬剤

QTc 間隔を延長させる薬剤との併用投与により、QTc 延長および/または心室性不整脈 (TdP など) のリスクが上昇することから、このような薬剤と併用投与しないこと (4.4 項参照)。

該当する薬剤分類は以下の通り：

- クラス Ia および III の抗不整脈薬 (キニジン, アミオダロン, ソタロール, ドフェチリドなど)
- 一部の抗精神病薬 (チオリダジンなど)
- 一部のマクロライド系薬剤 (エリスロマイシンなど)
- 一部の抗ヒスタミン薬
- 一部のキノロン系抗生物質 (モキシフロキサシンなど)

上記の一覧はすべてを網羅したものではないため、QT 間隔を著明に延長させることが知られている薬剤も投与しないこと。

## 他の薬剤のベンラファキシシンへの影響

### ケトコナゾール (CYP3A4 阻害薬)

薬物動態試験において、CYP2D6 高代謝 (EM) 群と CYP2D6 低代謝 (PM) 群にケトコナゾールを併用投与したところ、ベンラファキシシン (CYP2D6 PM 群および EM 群でそれぞれ 70% および 21%) および O-脱メチルベンラファキシシン (ODV) (CYP2D6 PM 群および EM 群でそれぞれ 33% および 23%) の AUC が増加した。CYP3A4 阻害薬 (アタザナビル, クラリスロマイシン, インジナビル, イトラコナゾール, ポリコナゾール, ポサコナゾール, ケトコナゾール, ネルフィナビル, リトナビル, サキナビル, テリスロマイシンなど) とベンラファキシシンの併用によりベンラファキシシンと ODV の濃度が上昇するおそれがある。したがって、CYP3A4 阻害薬とベンラファキシシンを併用する場合は注意が必要である。

## ベンラファキシシンの他の薬剤への影響

### リチウム

ベンラファキシシンとリチウムの併用によりセロトニン症候群が発現するおそれがある (セロトニン症候群の項参照)。

### ジアゼパム

ベンラファキシシンはジアゼパムとその活性代謝物である脱メチルジアゼパムの薬物動態および薬力学に影響を及ぼさない。ジアゼパムはベンラファキシシンまたは ODV のいずれの薬物動態にも影響しないと考えられる。他のベンゾジアゼピン系薬剤との薬物動態学および薬学的相互作用の有無については不明である。

### イミプラミン

ベンラファキシシンの投与は、イミプラミンおよび 2-ヒドロキシイミプラミンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。しかしながら、ベンラファキシシンを 1 日 75~150 mg 投与したとき、2-ヒドロキシデシプラミンの AUC は用量依存的に 2.5~4.5 倍上昇した。また、イミプラミンの投与は、ベンラファキシシンおよび ODV の薬物動態に影響を及ぼさなかった。2-ヒドロキシデシプラミンの血中濃度上昇に関する臨床的な意義は不明である。ベンラファキシシンとイミプラミンの併用には注意すること。

### ハロペリドール

ハロペリドールを投与した薬物動態試験において、ハロペリドールの経口クリアランスが 42% 減少し、AUC が 70% 上昇し、 $C_{max}$  が 88% 上昇したが、消失半減期に変化はみられなかった。ハロペリドールとベンラファキシシンを併用する場合は、この結果を考慮する必要がある。この相互作用の臨床的な意義は不明である。

### リスペリドン

ベンラファキシシンの投与によりリスペリドンの AUC は 50% 上昇したが、活性物全体 (リスペリドンおよび 9-ヒドロキシリスペリドン) の薬物動態プロファイルに顕著な変化は認められなかった。この相互作用の臨床的な意義は不明である。

#### メトプロロール

健康被験者にベンラファキシンとメトプロロールを併用した薬物動態学的相互作用試験において、メトプロロールの血漿中濃度は約 30%~40%上昇し、メトプロロールの活性代謝物である  $\alpha$ -ヒドロキシメトプロロールの血漿中濃度に変化はみられなかった。高血圧患者におけるこの結果の臨床的意義は不明である。メトプロロールはベンラファキシンまたはその代謝物の ODV の薬物動態プロファイルに影響を及ぼさなかった。ベンラファキシンとメトプロロールの併用には注意すること。

#### インジナビル

インジナビルを投与した薬物動態試験では、インジナビルの AUC が 28%減少し、 $C_{max}$  は 36%減少した。インジナビルはベンラファキシンおよびその代謝物の ODV の薬物動態に影響を及ぼさなかった。この相互作用の臨床的意義は不明である。

### 4.6. 妊婦および授乳婦

#### 妊娠

妊婦にベンラファキシンを投与した際の十分なデータは得られていない。

動物試験では生殖毒性が認められている (5.3 項参照)。ヒトへの潜在的なリスクは不明である。期待されるベネフィットが潜在的なリスクを上回る場合のみ、ベンラファキシンを妊婦に投与すること。

他のセロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI/SNRI) と同様に、母親が出産またはその直前までベンラファキシンを服用していた場合は、新生児に離脱症状が現れることがある。妊娠第三半期の後期にベンラファキシンに曝露された新生児において、経管栄養、呼吸補助または入院延長を必要とする合併症が認められた。このような合併症は分娩直後に発現することがある。

疫学データから、妊娠中の SSRI の投与は特に妊娠後期において、新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) のリスクを高める可能性があることが示唆されている。PPHN と SNRI の投与の関連性を検討した試験は実施されていないが、作用機序 (セロトニンの再取り込みの阻害) の関連性を考慮すると、ベンラファキシン投与による潜在的なリスクは否定できない。

母親が妊娠後期に SSRI/SNRI を投与した場合、新生児に易刺激性、振戦、筋緊張低下、恒常的な泣きおよび吸啜または睡眠困難などの症状が発現することがある。これらの症状はセロトニン作用ないし曝露症状によると考えられる。ほとんどの場合、これらの合併症は出産直後または出産後 24 時間以内に認められる。

#### 授乳

ベンラファキシンとその活性代謝物である ODV は乳汁に移行する。授乳児に関する市販後報告では、泣き、易刺激性および異常な睡眠パターンが発現したとの報告がある。また、ベンラファキシンの投与中止時にみられる症状が授乳中止後に報告されている。授乳した乳児に対するリスクは否定できない。したがって、授乳を継続・中止するか判断または本剤の投与を継続・中止するか判断の際は、乳児への授乳のベネフィットと母親への本剤投与のベネフィットを考慮すること。

#### 4.7. 運転および機械操作能力に与える影響

向精神薬はいずれも、判断、思考、あるいは運動機能に影響を与える可能性がある。よって、ベンラファキシシの投与を受けている患者に対し、自動車の運転や危険性を伴う機械の操作能力に関して十分注意するよう指示すること。

#### 4.8. 副作用

臨床試験において最も高頻度（1/10 例超）で報告された副作用は悪心、口内乾燥、頭痛および発汗（寝汗を含む）であった。

副作用を器官別大分類および頻度に基づき以下に示す。

頻度を次のとおり定義する。very common（10%以上）、common（1%以上 10%未満）、uncommon（0.1%以上 1%未満）、rare（0.01%以上 0.1%未満）、not known（利用可能なデータからは推定不可能）。

器官別大分類	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
血液およびリンパ系障害					血小板減少症, 血液障害, (無顆粒球症, 再生不良性貧血, 好中球減少症, 汎血球減少症)
免疫系障害					アナフィラキシー反応
内分泌障害					抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
代謝および栄養障害		食欲減退			低ナトリウム血症
精神障害		錯乱状態, 離人症, 無オルガズム症, リビドー減退, 神経過敏, 不眠症, 異常な夢	幻覚, 現実感消失, 激越, オルガズム異常 (女性), 無感情, 軽躁, 歯ざしり	躁病	自殺念慮および自殺行為*, 譫妄, 攻撃性**
神経系障害	浮動性めまい頭痛***	傾眠, 振戦, 錯感覚, 筋緊張亢進	アカシジア/精神運動不穏, 失神, ミオクローヌス, 協調運動異常, 平衡障害, 味覚異常	痙攣	悪性症候群, セロトニン症候群, ジストニア, ジスキネジアおよび遅発性ジスキネジアを含む錐体外路障害
眼障害		霧視, 散瞳および調節障害を含む視力障害			閉塞隅角緑内障
耳および迷路障害		耳鳴			回転性めまい
心臓障害		動悸	頻脈		心室細動, 心室性頻脈 (トルサードポアントを含む)
血管障害		高血圧, 血管拡張 (主にほてり)	起立性低血圧		低血圧, 出血 (粘膜出血)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害		あくび	呼吸困難		肺好酸球増多症
胃腸障害	悪心, 口内乾燥	嘔吐 下痢, 便秘	胃腸出血		膵炎
肝胆道系障害					肝炎, 肝機能検査異常
皮膚および皮下組織障害	多汗症 (寝汗を含む)		血管浮腫, 光線過敏性反応, 斑状出血, 発疹, 脱毛症		多形紅斑, 中毒性表皮壊死融解症, ステイブンス・ジョンソン症候群, そう痒症, 蕁麻疹

器官別大分類	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
筋骨格系および結合組織障害					横紋筋融解症
腎および尿路障害		排尿困難（主に排尿躊躇）、頻尿	尿閉	尿失禁	
生殖系および乳房障害		出血または不規則な出血（例えば、月経過多、不正子宮出血）を伴う月経障害、射精障害、勃起不全			
一般・全身障害および投与部位の状態		無力症、疲労、悪寒			
臨床検査		血中コレステロール増加	体重増加、体重減少		心電図QT延長、出血時間延長、血中プロラクチン増加

\*複数の臨床試験の併合データにおいて、頭痛の発現率はベンラファキシシ投与例で 30.3%、プラセボ投与例で 31.3%であった。

\*\*ベンラファキシシ投与中または投与中止後すぐに自殺念慮および自殺行為が報告されている（4.4 項参照）

\*\*\*複数の臨床試験の併合データにおいて、頭痛の発現率はベンラファキシシ投与例およびプラセボ投与例で同様であった。

ベンラファキシシの投与を中止すると（特に突然の中止）、離脱症状に至ることが多い。報告されている主な反応には、浮動性めまい、感覚障害（錯感覚を含む）、睡眠障害（不眠症および強烈な夢を含む）、激越または不安、悪心および/または嘔吐、振戦、回転性めまい、頭痛ならびにインフルエンザ症候群などがある。通常、これらの事象は軽度から中等度であり、自己限定的であるが、重症化および/または長期化する場合もある。したがって、ベンラファキシシの投与が不要となった場合は、漸減により時間をかけて中止すること（4.2 項および 4.4 項参照）。

#### 小児患者

小児および青年（6～17 歳）におけるベンラファキシシの副作用プロファイル（プラセボ対照臨床試験において）は概して成人と類似していた。成人と同様に、食欲減退や体重減少、血圧上昇および血清コレステロール増加が認められた（4.4 項参照）。

小児を対象とした臨床試験では自殺念慮の副作用が認められた。このほかに敵意や、特に大うつ病性障害では自傷が多く報告された。

小児患者では副作用として特に腹痛、激越、消化不良、斑状出血、鼻出血および筋肉痛が認められた。

#### 4.9. 過量投与

市販後の使用経験から、ベンラファキシシの過量投与は主にアルコールおよび/または他の医薬品との併用で報告された。本剤の過量投与に関連してよく報告される有害事象には、頻脈、意識

レベルの変化（傾眠から昏睡まで）、散瞳、痙攣、嘔吐などがある。その他の事象として、心電図の変化（例えば、QT 間隔延長、脚ブロック、QRS の延長）、心室性頻脈、徐脈、低血圧、回転性めまいおよび死亡が報告されている。

公表されているレトロスペクティブ試験の報告では、ベンラファキシンは SSRI 抗うつ薬と比較し、過量投与したときに致死転帰の危険性を増す可能性があるが、三環系抗うつ薬と比較した場合、その可能性が低いことを示している。疫学的試験では、ベンラファキシン投与群では SSRI 投与群と比較して、自殺リスク要因が高かったことが示された。ベンラファキシン投与群の特性とは対照的に、過量投与におけるベンラファキシンの毒性により、致死転帰のリスクがどの程度高まるかについては不明である。過量投与のリスクを軽減するため、患者を良好に管理する最低用量のベンラファキシンを処方すべきである。

### 推奨される処置

一般的な支持療法および対症療法が推奨される。心調律とバイタルサインを観察すること。誤嚥のリスクがある場合は、催吐は推奨されない。胃洗浄は過量投与の直後または症状がある場合に実施すること。また、活性炭の投与は活性成分の吸収を抑えられると考えられる。強制利尿、透析、血液灌流および交換輸血は有効でないと考えられる。ベンラファキシンに特異的な解毒剤は不明である。

## 5. 薬理学的性質

### 5.1. 薬効薬理

薬物療法的分類：その他の抗うつ薬，ATC コード：NO6A X16

ヒトにおけるベンラファキシンの抗うつ薬としての作用機序は、中枢神経系における神経伝達物質の活性を増強する作用に基づくと考えられる。非臨床試験において、ベンラファキシンとその活性代謝物である ODV はセロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害薬であり、弱いドパミン取り込み阻害薬でもあることが示されている。ベンラファキシンおよび ODV は単回および反復投与のいずれにおいても  $\beta$ -アドレナリン応答を減弱させる。ベンラファキシンおよび ODV の神経伝達物質の再取り込みおよび受容体結合に対する全般的な活性は、極めて類似している。

ベンラファキシンは、*in vitro* においてラット脳のムスカリン性アセチルコリン受容体、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体またはアドレナリン  $\alpha_1$  受容体に対する親和性をほとんど示さない。これらの受容体を介した薬理作用は、他の抗うつ薬でみられる抗コリン作用、鎮静作用および心血管系作用などの様々な副作用と関連があると考えられている。

ベンラファキシンは MAO 阻害活性を示さない。

*In vitro* 試験において、ベンラファキシンはオピオイド受容体およびベンゾジアゼピン感受性受容体に対して親和性をほとんど示さなかった。

### 大うつ病エピソード

5 つの無作為化、二重盲検、プラセボ対照短期試験（期間：4～6 週間，最高用量：375 mg/日）において、イフェクサー IR 錠の大うつ病エピソードの治療薬としての有効性が示されている。イフェクサー XL カプセルの大うつ病エピソードの治療薬としての有効性は、2 つのプラセボ対照短期試験（期間：8～12 週間，用量範囲：75～225 mg/日）において示されている。

1 つ目の長期試験では、8 週間の非盲検期間にイフェクサーXL カプセル (75, 150 または 225 mg) の投与を受けて効果が認められた成人外来患者に対し、同用量のイフェクサーXL カプセルまたはプラセボの継続投与を無作為に割り付け、最長 26 週間にわたって再発がないか観察した。

2 つ目の長期試験では、直近のうつ病エピソードの発現時にベンラファキシンの投与 (100～200 mg/日 1 日 2 回) で効果が認められた大うつ病エピソード再発がみられた成人外来患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験において、12 ヶ月間のうつ病エピソードの再発予防におけるベンラファキシンの有効性が確立されている。

### 全般性不安障害

成人外来患者を対象とした 2 つの 8 週間のプラセボ対照固定用量試験 (75～225 mg/日) , 1 つの 6 ヶ月間のプラセボ対照固定用量試験 (75～225 mg/日) および 1 つの 6 ヶ月間のプラセボ対照可変用量試験 (37.5, 75 および 150 mg/日) において、イフェクサーXL カプセルの全般性不安障害の治療薬としての有効性が確立されている。

37.5 mg/日の用量についてもプラセボに対する優越性を示すエビデンスが得られたが、この用量は高用量ほど一貫した効果が認められなかった。

### 社会不安障害

成人外来患者を対象とした 4 つの二重盲検、並行群間比較、12 週間、多施設共同、プラセボ対照、可変用量試験、および 1 つの二重盲検、並行群間、6 ヶ月、プラセボ対照、固定/可変用量試験にて、イフェクサーXL カプセルの社会不安障害の治療薬としての有効性が確立されている。75～225 mg/日の用量範囲で投与が行われた。6 ヶ月間の試験では、75 mg/日群と比較して 150～225 mg/日群の方が有効性が高いことを示すエビデンスは認められなかった。

### パニック障害

広場恐怖症の併発を問わず、パニック障害を有する成人外来患者を対象とした 2 つの二重盲検、12 週間、多施設共同、プラセボ対照試験において、イフェクサーXL カプセルのパニック障害の治療薬としての有効性が確立されている。パニック障害試験での初回用量は 37.5 mg/日 (7 日間) とした。その後、一方の試験では 75 または 150 mg/日、もう一方の試験では 75 または 225 mg/日の固定用量を患者に投与した。

また、非盲検期間に効果がみられた成人外来患者を対象とした長期の安全性、有効性および再発予防を検討する 1 つの長期、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験においても有効性が確立されている。非盲検期間終了時と同量 (75, 150 または 225 mg) のイフェクサーXL カプセルを患者に継続投与した。

## 5.2. 薬物動態

ベンラファキシンは代謝を受けやすく、主に活性代謝物である ODV に代謝される。ベンラファキシンおよび ODV の血漿消失半減期 (平均 ± 標準偏差) はそれぞれ 5 ± 2 時間および 11 ± 2 時間であった。ベンラファキシンおよび ODV の血漿中濃度は、反復経口投与開始後 3 日以内に定常状態に到達する。ベンラファキシンおよび ODV は 75～450 mg/日の用量範囲で線形の薬物動態を示した。

## 吸収

イフェクサーIR錠を単回経口投与すると、ベンラファキシシンの92%以上が吸収される。初回通過効果の影響により絶対バイオアベイラビリティは40%～45%である。イフェクサーIR錠の投与後、ベンラファキシシンおよびODVはそれぞれ2時間および3時間で最高血漿中濃度に到達する。イフェクサーXLカプセルを投与したとき、ベンラファキシシンおよびODVはそれぞれ5.5時間および9時間で最高血漿中濃度に到達する。イフェクサーIR錠またはイフェクサーXLカプセルにて同じ1日量を投与したとき、イフェクサーIR錠と比べてイフェクサーXLカプセルの吸収速度はより緩徐であるが、吸収量は同様である。食事はベンラファキシシンおよびODVのバイオアベイラビリティに影響しない。

## 分布

ベンラファキシシンおよびODVは治療濃度域にてヒト血漿蛋白にわずかに結合する（それぞれ27%および30%）。静脈内投与後の定常状態におけるベンラファキシシンの分布容積は $4.4 \pm 1.6$  L/kgである。

## 代謝

ベンラファキシシンは肝代謝を受けやすい。In vitro試験およびin vivo試験において、ベンラファキシシンはCYP2D6によって主要活性代謝物のODVに代謝されることが示されている。また、in vitro試験およびin vivo試験において、ベンラファキシシンはCYP3A4によって活性の低い副代謝物であるN-脱メチルベンラファキシシンにも代謝されることが示されている。In vitro試験およびin vivo試験において、ベンラファキシシンは弱いCYP2D6阻害薬であることが示されている。ベンラファキシシンはCYP1A2、CYP2C9およびCYP3A4への阻害作用は示さなかった。

## 排泄

腎排泄はベンラファキシシンおよびその代謝物の主な排泄経路である。投与したベンラファキシシンの約87%は48時間以内に尿中に回収される。その内訳は、未変化体のベンラファキシシン（5%）、ODV（29%）、ODVの抱合体（26%）、その他の不活性副代謝物（27%）である。ベンラファキシシンおよびODVの定常状態での血漿クリアランス（平均 ± 標準偏差）はそれぞれ $1.3 \pm 0.6$  L/h/kg および $0.4 \pm 0.2$  L/h/kg である。

## 特別な患者集団

### 年齢および性別

ベンラファキシシンおよびODVの薬物動態は年齢または性別により大きく影響を受けない。

### CYP2D6 EM (extensive metabolizer) / PM (poor metabolizer)

CYP2D6のPMでは、EMに比べてベンラファキシシンの血漿中濃度が高い。しかしながら、PMとEMにおいてもベンラファキシシンおよびODVの総曝露量（AUC）は同程度であるため、EMとPMとで異なるベンラファキシシンの投与計画を設定する必要はない。

### 肝機能障害患者

Child-Pugh分類A（軽度肝機能障害）患者およびChild-Pugh分類B（中等度肝機能障害）患者では、健康被験者と比較してベンラファキシシンとODVの消失半減期が延長し、経口クリアランス

が低下した。また、大きな個体間変動が認められた。重度の肝機能障害患者におけるデータは限られている (4.2 項参照)。

#### 腎機能障害患者

透析患者では、健康被験者と比較してベンラファキシシの消失半減期が約 180%延長し、クリアランスが約 57%低下した。ODV についても消失半減期が約 142%延長し、クリアランスが約 56%低下した。重度の腎機能障害患者および血液透析患者では、用量調節が必要である (4.2 項参照)。

### 5.3. 非臨床安全性

ラットおよびマウスへのベンラファキシシ投与により、がん原性は認められなかった。各種 *in vitro* および *in vivo* 試験では、ベンラファキシシによる変異原性は認められなかった。

ラットを用いた生殖発生毒性試験では、出生児の体重減少、死産児増加、授乳期の最初の 5 日間での出生児死亡数の増加が認められた。これらの死因は明らかになっていない。これらの死亡はヒトの 1 日投与量である 375 mg の 4 倍の用量 (mg/kg 換算) に相当する 30 mg/kg/日 でみられた。これらの所見の無影響量はヒトの 1 日投与量の 1.3 倍であり、ヒトへの潜在的リスクは不明である。

雌雄ラットに ODV を投与したとき、受胎能低下が認められた。このときの曝露量はベンラファキシシをヒトに 375 mg/日投与したときの ODV 曝露量の約 1~2 倍であった。この所見のヒトへの外挿性は不明である。

## 6. 薬剤特性

### 6.1. 添加物リスト

カプセル内容物：  
結晶セルロース  
エチルセルロース  
ヒプロメロース  
タルク

カプセル殻：  
ゼラチン  
三二酸化鉄および黄色三二酸化鉄 (E172)  
酸化チタン (E171)

カプセル印字インク：  
セラック  
三二酸化鉄 (E172)  
アンモニア水  
ジメチルポリシロキサン  
プロピレングリコール

### 6.2. 配合禁忌

該当せず

### 6.3. 有効期間

3年

### 6.4. 貯蔵時の留意点

30°C を超える温度で保存しないこと。

### 6.5. 包装

イフェクサーXL 75 mg カプセル：

透明または不透明 PVC/アルミ箔ブリスターパック 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 単位；病院用パック 500 (10×50) 単位, 1000 (10×100) 単位

PVC/アルミ箔ブリスターユニットドーズパック 14, 28, 84, 100 単位

高密度ポリエチレン (HDPE) ボトル 14, 20, 50, 100 単位；病院用パック 500, 1000 単位

全てのパックサイズが販売されるとは限らない。

### 6.6. 廃棄時の留意点

特別な要件なし。

## 7. 販売承認取得者

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
United Kingdom

## 8. 販売承認番号

PL 00057/1280

## 9. 初回承認日/承認更新日

1997年8月5日

## 10. 改訂日

2015年1月

Ref: EF 8\_0

## 製品概要

### 1. 製品名

イフェクサーXL 150 mg 徐放性硬カプセル

### 2. 成分と組成

各徐放性カプセルにベンラファキシン塩酸塩 169.7 mg (ベンラファキシン遊離塩基 150 mg に相当) が含まれる。

添加剤のリストについては 6.1 項参照。

### 3. 剤型

徐放性硬カプセル

不透明な赤褐色の 0 号硬ゼラチンカプセルに「W」および「150」と白字で印字。

### 4. 臨床情報

#### 4.1. 効能・効果

大うつ病エピソードの治療

大うつ病エピソードの再発予防

全般性不安障害の治療

社会不安障害の治療

広場恐怖症の併発を問わないパニック障害の治療

#### 4.2. 用法・用量

##### 大うつ病エピソード

イフェクサーXL (徐放性) カプセルの初回推奨用量は 75 mg 1 日 1 回である。初回推奨用量で効果が得られない患者に対しては、最大用量 375 mg/日まで増量することで効果が得られる場合がある。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。症状の重症度により臨床的に必要な場合は、さらに短い間隔で増量することが可能であるが、4 日未満の間隔では増量しないこと。

用量依存的な副作用のリスクがあるため、臨床評価を実施した場合のみ増量すること (4.4 項参照)。また、最低有効用量を維持すること。

通常、数ヵ月以上の十分な期間にわたって投与する必要がある。症例ごとに治療を定期的に再評価すること。長期投与は大うつ病エピソードの再発予防にも適する場合がある。ほとんどの症例では、大うつ病エピソードの再発予防での推奨用量は、現在のエピソードの治療に用いた用量と同量である。

抗うつ薬は寛解後も 6 ヶ月以上投与を継続する必要がある。

### 全般性不安障害

イフェクサーXL カプセルの初回推奨用量は 75 mg 1 日 1 回である。初回推奨用量で効果が得られない患者に対しては、最大用量 225 mg/日まで増量することで効果が得られる場合がある。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。

用量依存的な副作用のリスクがあるため、臨床評価を実施した場合のみ増量すること（4.4 項参照）。また、最低有効用量を維持すること。

通常、数ヵ月以上の十分な期間にわたって投与する必要がある。症例ごとに治療を定期的に再評価すること。

### 社会不安障害

イフェクサーXL カプセルの初回推奨用量は 75 mg 1 日 1 回である。高用量ほど効果が増すというエビデンスは示されていない。

しかしながら、初回推奨用量で効果が得られない患者に対しては、最大用量 225 mg/日までの増量を検討することが可能である。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。

用量依存的な副作用のリスクがあるため、臨床評価を実施した場合のみ増量すること（4.4 項参照）。また、最低有効用量を維持すること。

通常、数ヵ月以上の十分な期間にわたって投与する必要がある。症例ごとに治療を定期的に再評価すること。

### パニック障害

イフェクサーXL カプセル 37.5 mg/日を 7 日間服用することが推奨される。その後、75 mg/日まで増量すること。75 mg/日で効果が得られない患者に対しては、最大用量 225 mg/日まで増量することで効果が得られる場合がある。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。

用量依存的な副作用のリスクがあるため、臨床評価を実施した場合のみ増量すること（4.4 項参照）。また、最低有効用量を維持すること。

通常、数ヵ月以上の十分な期間にわたって投与する必要がある。症例ごとに治療を定期的に再評価すること。

### 高齢者への投与

年齢のみを根拠としてベンラファキシンの用量を調節する必要は特にないと考えられるが、高齢者には慎重に投与すること（腎機能障害の可能性や、加齢により神経伝達物質の感受性や親和性が変化している可能性があるため）。常に最低有効用量にて投与し、増量が必要な場合は、注意深く観察すること。

### 小児および 18 歳未満の青年への投与

小児および青年にベンラファキシンを投与することは推奨されない。

大うつ病性障害を有する小児および青年を対象とした比較臨床試験では、有効性は認められていない。また、これらの患者集団でのベンラファキシンの使用を支持する結果は得られていない(4.4項および4.8項参照)。

小児および18歳未満の青年でのその他の適応症に対するベンラファキシンの有効性および安全性は確立されていない。

#### 肝機能障害患者への投与

軽度から中等度の肝機能障害を有する患者では、通常、50%の減量を検討すること。ただし、クリアランスには個人差があるため、個別に用量を検討することが望ましい。

重度の肝機能障害患者でのデータは限られている。慎重を期して、50%超の減量を検討すること。重度の肝機能障害患者の治療においては、潜在的なベネフィットをリスクと比較検討すること。

#### 腎機能障害患者への投与

糸球体濾過率(GFR)が30~70 mL/分の患者については、用量変更の必要はないが、慎重に投与すること。血液透析を要する患者および重度の腎機能障害(GFR 30 mL/分未満)を有する患者については、用量を50%減量すること。ただし、クリアランスには個人差があるため、個別に用量を検討することが望ましい。

#### ベンラファキシンの投与中止により認められる離脱症状

突然投与を中止しないこと。ベンラファキシンの投与を中止する場合は、離脱反応のリスクを低減させるために、少なくとも1~2週間以上かけて徐々に減量すること(4.4項および4.8項参照)。減量または投与中止後に耐え難い症状が発現した場合は、元の用量に戻すことも考慮すること。その後も減量する場合は、さらに緩やかに減量すること。

#### 経口投与

イフェクサーXLカプセルは、毎日ほぼ同時刻に食事にあわせて服用することが推奨される。カプセルは割ったり、砕いたり、噛んだり、溶かしたりせず、水とともに丸ごと飲み込まなければならない。

イフェクサーIR(即放)錠を服用中の患者は、最も近い1日投与量のイフェクサーXLカプセルに切り替えることができる。例えば、イフェクサーIR錠37.5 mg 1日2回はイフェクサーXLカプセル75 mg 1日1回に切り替えることができる。個別の用量調節が必要な場合もある。

イフェクサーXLカプセルは、有効成分を緩徐に消化管へ放出するためのスフェロイドを含有する。このスフェロイドの不溶成分が排出され、糞便中にみられることがある。

### 4.3. 禁忌

本剤の有効成分または本剤の賦形剤のいずれかに対する過敏症

激越、振戦および高熱などの症状を伴うセロトニン症候群のリスクがあるため、ベンラファキシンと非可逆的モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害薬との併用は禁忌である。非可逆的MAO阻害薬の投与中止後14日以内はベンラファキシンの投与を開始しないこと。

非可逆的 MAO 阻害薬の投与を開始する際は、7 日以上前にベンラファキシンの投与を中止すること（4.4 項および 4.5 項参照）。

#### 4.4. 特別な警告および使用上の注意

##### 自殺／自殺念慮または臨床的悪化

うつ病では自殺念慮、自傷行為および自殺（自殺関連事象）のリスクが増加する。著明な寛解が認められない限り、このリスクは持続する。投与開始後数週間では改善が認められないことがあるため、改善が認められるまで患者を注意深く観察すること。臨床経験を総合すると、自殺のリスクは回復の初期段階で増加すると考えられる。

ベンラファキシンが処方されるその他の精神病性の病態においても自殺関連事象のリスクが増大すると考えられる。また、これらの病態は大うつ病性障害と併存する場合がある。他の精神障害を有する患者に投与する際は、大うつ病性障害患者に投与する際と同様に注意する必要がある。

自殺関連事象の既往のある患者または投与開始前に重大な自殺念慮が認められる患者は、自殺念慮や自殺企図のリスクが増大することが知られているため、投与中は患者を注意深く観察すること。精神障害を有する成人患者を対象とした抗うつ薬のプラセボ対照臨床試験のメタアナリシスにより、25 歳未満の患者における自殺行為のリスクは抗うつ薬群でプラセボ群より高いことが示されている。

投与中は、特に投与初期および用量変更後に患者（特にリスクの高い患者）を注意深く観察すること。臨床的悪化、自殺行為、自殺念慮または行動の異常な変化がないかを観察し、このような症状が認められた場合は直ちに医師の助言を求める必要があることを患者（および患者の介護者）に注意すること。

##### 小児および 18 歳未満の青年への投与

イフェクサー XL カプセルは小児および 18 歳未満の青年の治療には使用しないこと。小児および青年を対象とした抗うつ薬の臨床試験では、自殺関連行動（自殺企図および自殺念慮）および敵意（主に攻撃性、敵対的態度および怒り）の発現率は、プラセボ群と比較して抗うつ薬群で高かった。しかしながら、臨床的必要性を考慮した上で投与することとした場合は、自殺症状がないかを注意深く観察すること。さらに、小児および青年における成長、成熟および認知・行動発達に関する長期的な安全性データは得られていない。

##### セロトニン症候群

他のセロトニン作動薬と同様に、ベンラファキシンの投与によって、特にセロトニン作動性の神経伝達物質系に影響を及ぼす可能性のある他の薬剤 [トリプタン系薬剤、SSRI、SNRI、リチウム、シブトラミン、セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）、フェンタニルおよびその類似化合物、トラマドール、デキストロメトルファン、タペンタドール、ペチジン、メサドンおよびペンタゾシン]、メチレンブルーなどの MAO 阻害薬を含むセロトニンの代謝を抑制する薬剤、セロトニン前駆物質（トリプトファンのサプリメントなど）、抗精神病薬またはその他のドパミン拮抗薬と併用した場合、セロトニン症候群（生命を脅かすおそれのある病態）が発現するおそれがある（4.3 項および 4.5 項参照）。

セロトニン症候群の症状には精神状態変化（激越、幻覚、昏睡など）、自律神経不安定（頻脈、不安定血圧、高熱など）、神経筋異常（反射亢進、協調運動障害など）および／または胃腸症状（悪心、嘔吐、下痢など）が含まれることがある。セロトニン症候群は、高熱、筋固縮、ときに

急速なバイタルサインの変動を伴う自律神経不安定および精神状態変化を特徴とし、重症の場合は悪性症候群の症状に似ることがある。

セロトニン作動性および／またはドパミン作動性の神経伝達物質系に影響する可能性のある他の薬剤とベンラファキシシの併用が臨床的に必要と判断された場合は、特に投与開始時および増量時に患者を注意深く観察すること。

ベンラファキシシとセロトニン前駆物質（トリプトファンのサプリメントなど）の併用は推奨されない。

#### 狭隅角緑内障

ベンラファキシシの投与に伴い、散瞳が発現するおそれがある。眼圧上昇が認められる患者や急性狭隅角緑内障（閉塞隅角緑内障）のリスクのある患者は注意深く観察すること。

#### 血圧

ベンラファキシシの投与による用量依存的な血圧上昇が高い頻度で報告されている。市販後の使用経験において、緊急治療を要する重度の血圧上昇も報告されている。すべての患者に対して、血圧上昇がないかスクリーニングを十分に行い、既存の高血圧がある場合は投与を開始する前にコントロールすること。また、投与開始後および増量後は、血圧を定期的に観察すること。心機能障害を有する患者など、血圧上昇により基礎疾患が悪化するおそれがある患者には慎重に投与すること。

#### 心拍数

特に高用量では、心拍数が増加することがある。心拍数の増加により基礎疾患が悪化するおそれがある患者には慎重に投与すること。

#### 心疾患および不整脈のリスク

心筋梗塞や不安定心疾患を発症して間もない患者において、ベンラファキシシの評価は行われていない。したがって、このような患者には慎重に投与すること。

市販後の使用経験において、特に過量投与の場合または QTc 延長／トルサード・ド・ポワント (TdP) のリスク因子を有する患者において、ベンラファキシシの投与により QTc 延長, TdP, 心室性頻脈および致死性の心不整脈が報告されている。重篤な心不整脈または QTc 延長のリスクが高い患者にベンラファキシシを処方する際は、リスクとベネフィットのバランスを考慮すること。

#### 痙攣

ベンラファキシシの投与により痙攣が発現するおそれがある。すべての抗うつ薬と同様に、痙攣の既往のある患者にはベンラファキシシを慎重に投与し、注意深く観察すること。痙攣発作が発現した場合は、投与を中止すること。

#### 低ナトリウム血症

ベンラファキシシの投与により低ナトリウム血症および／または抗利尿ホルモン不適合分泌症候群が発現するおそれがあり、体液量減少や脱水が認められる患者で最も多く報告されている。

高齢患者、利尿剤を服用している患者および別の原因による体液量減少が認められる患者では、リスクが増大するおそれがある。

### 異常出血

セロトニンの取り込みを阻害する薬剤の投与により血小板機能が低下することがある。SSRI および SNRI の投与と関連する出血事象は、斑状出血、血腫、鼻出血および点状出血から、胃腸出血や生命を脅かす出血にまでおよぶ。また、ベンラファキシンの服用により出血リスクが高まるおそれがある。他のセロトニン再取り込み阻害薬と同様に、抗凝血薬や抗血小板薬を投与中の患者など出血傾向のある患者に対しては、慎重にベンラファキシンを投与すること。

### 血清コレステロール

3 ヶ月以上のプラセボ対照試験において、臨床的に関連のある血清コレステロール上昇の発現率は、ベンラファキシン投与例で 5.3%、プラセボ投与例で 0.0%であった。長期にわたる治療では、血清コレステロール値の測定を検討すること。

### 減量薬との併用

フェンテルミンを含む減量薬とベンラファキシンの併用療法の安全性および有効性は確立されていない。ベンラファキシンおよび減量薬の併用投与は推奨されない。ベンラファキシン単剤による、または他剤との併用による体重減量目的での使用は適用外である。

### 躁病／軽躁

ベンラファキシンを含む抗うつ薬の投与を受けたことがある気分障害患者の一部では、躁病／軽躁が発現することがある。他の抗うつ薬と同様に、双極性障害の既往または家族歴がある患者にはベンラファキシンを慎重に投与すること。

### 攻撃性

ベンラファキシンを含む抗うつ薬の投与を受けたことがある患者の一部では、攻撃性がみられることがある。攻撃性は投与開始時、用量変更時および投与中止時に報告されている。

他の抗うつ薬と同様に、攻撃性の既往がある患者にはベンラファキシンを慎重に投与すること。

### 投与中止

投与中止時の離脱症状は、特に突然中止した場合に多く認められる（4.8 項参照）。臨床試験では、投与を中止した時（漸減時および漸減後）の有害事象の発現率は、ベンラファキシン投与例で約 31%、プラセボ投与例で 17%であった。

離脱症状のリスクは、投与期間や投与量、減量の速度などの複数の要因によると考えられる。浮動性めまい、感覚障害（錯感覚を含む）、睡眠障害（不眠症および強烈的な夢を含む）、激越または不安、悪心および／または嘔吐、振戦および頭痛は最も頻度の高い反応である。これらの症状は概して軽度から中等度であるが、患者によっては重度となる可能性がある。通常これらの症状は投与中止後数日以内に発現するが、不注意で 1 回未服薬があった患者でもこのような症状がごくまれに報告されている。症状はおおむね自己限定的であり、2 週間以内に消失することが多いが、長引く可能性もある（2～3 ヶ月以上）。このため、投与を中止する場合は、患者の必要性に応じて、数週間または数ヵ月間かけてベンラファキシンを少しずつ漸減すること（4.2 項参照）。

### アカシジア／精神運動不穩

ベンラファキシンの投与によりアカシジアの発現が認められており、この特徴として主観的な不快感または苦悶を伴う落ち着きのなさや運動の衝動がみられ、静止して坐位や立位を保てないことが多い。アカシジアは投与開始後数週間で発現する可能性が高い。これらの症状が発現した患者では、増量は有害な影響を及ぼすおそれがある。

### 口内乾燥

口内乾燥はベンラファキシン投与例の 10%に報告されている。口内乾燥により齲歯のリスクが高まる可能性があるため、歯科衛生の重要性について患者に説明すること。

### 糖尿病

糖尿病患者では、SSRI やベンラファキシンの投与は血糖コントロールに影響を及ぼす可能性があるため、インスリンおよび／または経口糖尿病薬の用量調節が必要となる場合がある。

### 薬物と臨床検査値との相互作用

フェンシクリジン（PCP）およびアンフェタミンの免疫学的測定法によるスクリーニング尿検査で、ベンラファキシンを投与された患者において偽陽性の結果が報告されている。これは、スクリーニング検査の特異度が低いことによるものである。ベンラファキシンの投与中止後数日間にわたり偽陽性の試験結果を示すことがある。ガスクロマトグラフィー／質量分析法等の確認検査により、ベンラファキシンと PCP、アンフェタミンを区別することができる。

## **4.5. 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用**

### モノアミンオキシダーゼ阻害薬

#### 非可逆的非選択的 MAO 阻害薬

ベンラファキシンは非可逆的非選択的 MAO 阻害薬と併用しないこと。また、非可逆的非選択的 MAO 阻害薬の投与中止後 14 日以内にベンラファキシンを投与しないこと。非可逆的非選択的 MAO 阻害薬の投与を開始する際は、7 日以上前にベンラファキシンの投与を中止すること（4.3 項および 4.4 項参照）。

#### 可逆的選択的 MAO 阻害薬（モクロベミド）

セロトニン症候群のリスクがあるため、モクロベミドなどの可逆的選択的 MAO 阻害薬とベンラファキシンの併用は推奨されない。可逆的 MAO 阻害薬による治療後は、14 日間より短い休薬期間でもベンラファキシンの投与を開始できる場合がある。可逆的 MAO 阻害薬の投与を開始する際は、7 日以上前にベンラファキシンの投与を中止することが推奨される（4.4 項参照）。

#### 可逆的非選択的 MAO 阻害薬（リネゾリド）

抗菌薬であるリネゾリドは弱い可逆的非選択的 MAO 阻害薬であるため、ベンラファキシンを投与中の患者には投与しないこと（4.4 項参照）。

MAO 阻害薬の投与中止後間もない時期にベンラファキシンの投与を開始した患者やベンラファキシンの投与中止後間もない時期に MAO 阻害薬の投与を開始した患者において、重度の副作用

が報告されている。これらの副作用には、振戦、ミオクローヌス、発汗、悪心、嘔吐、潮紅、浮動性めまい、悪性症候群様の特徴を伴う高熱、痙攣発作および死亡などがある。

### セロトニン症候群

他のセロトニン作動薬と同様に、ベンラファキシンの投与によって、特にセロトニン作動性の神経伝達物質系に影響を及ぼす可能性のある他の薬剤 [トリプタン系薬剤, SSRI, SNRI, リチウム, シブトラミン, セント・ジョーンズ・ワート (セイヨウオトギリソウ), フェンタニルおよびその類似化合物, ترامドール, デキストロメトルファン, タペンタドール, ペチジン, メサドンおよびペンタゾシン], セロトニンの代謝を抑制する薬剤 (メチレンブルーなどの MAO 阻害薬), セロトニン前駆物質 (トリプトファンのサプリメントなど), 抗精神病薬またはその他のドパミン拮抗薬と併用した場合, セロトニン症候群 (生命を脅かすおそれのある病態) が発現するおそれがある (4.3 項および 4.4 項参照)。

ベンラファキシンと SSRI, SNRI またはセロトニン受容体作動薬 (トリプタン) との併用が臨床的に必要と判断された場合は、特に投与開始時および増量時に患者を注意深く観察すること。ベンラファキシンとセロトニン前駆物質 (トリプトファンのサプリメントなど) の併用は推奨されない (4.4 項参照)。

### 中枢神経系興奮薬

ベンラファキシンを他の中枢神経系興奮薬と併用した場合のリスクについて、これまでに系統的に評価されたことはない。したがって、ベンラファキシンを他の中枢神経系興奮薬と併用する場合は注意すること。

### エタノール

エタノールによる精神機能および運動機能の障害はベンラファキシンの投与によって増強されないことが示されている。しかしながら、他の中枢神経系興奮薬と同様に、アルコール摂取を控えるよう患者に注意すること。

### QT 間隔を延長させる薬剤

QTc 間隔を延長させる薬剤との併用投与により、QTc 延長および/または心室性不整脈 (TdP など) のリスクが上昇することから、このような薬剤と併用投与しないこと (4.4 項参照)。

該当する薬剤分類は以下の通り：

- クラス Ia および III の抗不整脈薬 (キニジン, アミオダロン, ソタロール, ドフェチリドなど)
- 一部の抗精神病薬 (チオリダジンなど)
- 一部のマクロライド系薬剤 (エリスロマイシンなど)
- 一部の抗ヒスタミン薬
- 一部のキノロン系抗生物質 (モキシフロキサシンなど)

上記の一覧はすべてを網羅したものではないため、QT 間隔を著明に延長させることが知られている薬剤も投与しないこと。

## 他の薬剤のベンラファキシシへの影響

### ケトコナゾール (CYP3A4 阻害薬)

薬物動態試験において、CYP2D6 高代謝 (EM) 群と CYP2D6 低代謝 (PM) 群にケトコナゾールを併用投与したところ、ベンラファキシシ (CYP2D6 PM 群および EM 群でそれぞれ 70% および 21%) および O-脱メチルベンラファキシシ (ODV) (CYP2D6 PM 群および EM 群でそれぞれ 33% および 23%) の AUC が増加した。CYP3A4 阻害薬 (アタザナビル, クラリスロマイシシ, インジナビル, イトラコナゾール, ポリコナゾール, ポサコナゾール, ケトコナゾール, ネルフィナビル, リトナビル, サキナビル, テリスロマイシシなど) とベンラファキシシの併用によりベンラファキシシと ODV の濃度が上昇するおそれがある。したがって、CYP3A4 阻害薬とベンラファキシシを併用する場合は注意が必要である。

## ベンラファキシシの他の薬剤への影響

### リチウム

ベンラファキシシとリチウムの併用によりセロトニン症候群が発現するおそれがある (セロトニン症候群の項参照)。

### ジアゼパム

ベンラファキシシはジアゼパムとその活性代謝物である脱メチルジアゼパムの薬物動態および薬力学に影響を及ぼさない。ジアゼパムはベンラファキシシまたは ODV のいずれの薬物動態にも影響しないと考えられる。他のベンゾジアゼピン系薬剤との薬物動態学的および薬学的相互作用の有無については不明である。

### イミプラミン

ベンラファキシシの投与は、イミプラミンおよび 2-ヒドロキシイミプラミンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。しかしながら、ベンラファキシシを 1 日 75~150 mg 投与したとき、2-ヒドロキシデシプラミンの AUC は用量依存的に 2.5~4.5 倍上昇した。また、イミプラミンの投与は、ベンラファキシシおよび ODV の薬物動態に影響を及ぼさなかった。2-ヒドロキシデシプラミンの血中濃度上昇に関する臨床的な意義は不明である。ベンラファキシシとイミプラミンの併用には注意すること。

### ハロペリドール

ハロペリドールを投与した薬物動態試験において、ハロペリドールの経口クリアランスが 42% 減少し、AUC が 70% 上昇し、 $C_{max}$  が 88% 上昇したが、消失半減期に変化はみられなかった。ハロペリドールとベンラファキシシを併用する場合は、この結果を考慮する必要がある。この相互作用の臨床的な意義は不明である。

### リスペリドン

ベンラファキシシの投与によりリスペリドンの AUC は 50% 上昇したが、活性物全体 (リスペリドンおよび 9-ヒドロキシリスペリドン) の薬物動態プロファイルに顕著な変化は認められなかった。この相互作用の臨床的な意義は不明である。

#### メトプロロール

健康被験者にベンラファキシンとメトプロロールを併用した薬物動態学的相互作用試験において、メトプロロールの血漿中濃度は約 30%~40%上昇し、メトプロロールの活性代謝物である  $\alpha$ -ヒドロキシメトプロロールの血漿中濃度に変化はみられなかった。高血圧患者におけるこの結果の臨床的意義は不明である。メトプロロールはベンラファキシンまたはその代謝物の ODV の薬物動態プロファイルに影響を及ぼさなかった。ベンラファキシンとメトプロロールの併用には注意すること。

#### インジナビル

インジナビルを投与した薬物動態試験では、インジナビルの AUC が 28%減少し、 $C_{max}$  は 36%減少した。インジナビルはベンラファキシンおよびその代謝物の ODV の薬物動態に影響を及ぼさなかった。この相互作用の臨床的意義は不明である。

### 4.6. 妊婦および授乳婦

#### 妊娠

妊婦にベンラファキシンを投与した際の十分なデータは得られていない。

動物試験では生殖毒性が認められている (5.3 項参照)。ヒトへの潜在的なリスクは不明である。期待されるベネフィットが潜在的なリスクを上回る場合のみ、ベンラファキシンを妊婦に投与すること。

他のセロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI/SNRI) と同様に、母親が出産またはその直前までベンラファキシンを服用していた場合は、新生児に離脱症状が現れることがある。妊娠第三半期の後期にベンラファキシンに曝露された新生児において、経管栄養、呼吸補助または入院延長を必要とする合併症が認められた。このような合併症は分娩直後に発現することがある。

疫学データから、妊娠中の SSRI の投与は特に妊娠後期において、新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) のリスクを高める可能性があることが示唆されている。PPHN と SNRI の投与の関連性を検討した試験は実施されていないが、作用機序 (セロトニンの再取り込みの阻害) の関連性を考慮すると、ベンラファキシン投与による潜在的なリスクは否定できない。

母親が妊娠後期に SSRI/SNRI を投与した場合、新生児に易刺激性、振戦、筋緊張低下、恒常的な泣きおよび吸啜または睡眠困難などの症状が発現することがある。これらの症状はセロトニン作用ないし曝露症状によると考えられる。ほとんどの場合、これらの合併症は出産直後または出産後 24 時間以内に認められる。

#### 授乳

ベンラファキシンとその活性代謝物である ODV は乳汁に移行する。授乳児に関する市販後報告では、泣き、易刺激性および異常な睡眠パターンが発現したとの報告がある。また、ベンラファキシンの投与中止時にみられる症状が授乳中止後に報告されている。授乳した乳児に対するリスクは否定できない。したがって、授乳を継続・中止するか判断または本剤の投与を継続・中止するか判断の際は、乳児への授乳のベネフィットと母親への本剤投与のベネフィットを考慮すること。

#### 4.7. 運転および機械操作能力に与える影響

向精神薬はいずれも、判断、思考、あるいは運動機能に影響を与える可能性がある。よって、ベンラファキシンの投与を受けている患者に対し、自動車の運転や危険性を伴う機械の操作能力に関して十分注意するよう指示すること。

#### 4.8. 副作用

臨床試験において最も高頻度（1/10 例超）で報告された副作用は悪心、口内乾燥、頭痛および発汗（寝汗を含む）であった。

副作用を器官別大分類および頻度に基づき以下に示す。

頻度を次のとおり定義する。very common（10%以上）、common（1%以上 10%未満）、uncommon（0.1%以上 1%未満）、rare（0.01%以上 0.1%未満）、not known（利用可能なデータからは推定不可能）。

器官別大分類	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
血液およびリンパ系障害					血小板減少症, 血液障害, (無顆粒球症, 再生不良性貧血, 好中球減少症, 汎血球減少症)
免疫系障害					アナフィラキシー反応
内分泌障害					抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
代謝および栄養障害		食欲減退			低ナトリウム血症
精神障害		錯乱状態, 離人症, 無オルガズム症, リビドー減退, 神経過敏, 不眠症, 異常な夢	幻覚, 現実感消失, 激越, オルガズム異常 (女性), 無感情, 軽躁, 歯ざしり	躁病	自殺念慮および自殺行為*, 譫妄, 攻撃性**
神経系障害	浮動性めまい 頭痛***	傾眠, 振戦, 錯感覚, 筋緊張亢進	アカシジア/精神運動不穏, 失神, ミオクローヌス, 協調運動異常, 平衡障害, 味覚異常	痙攣	悪性症候群, セロトニン症候群, ジストニア, ジスキネジアおよび遅発性ジスキネジアを含む錐体外路障害
眼障害		霧視, 散瞳および調節障害を含む視力障害			閉塞隅角緑内障
耳および迷路障害		耳鳴			回転性めまい
心臓障害		動悸	頻脈		心室細動, 心室性頻脈 (トルサードポアントを含む)
血管障害		高血圧, 血管拡張 (主にほてり)	起立性低血圧		低血圧, 出血 (粘膜出血)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害		あくび	呼吸困難		肺好酸球増多症
胃腸障害	悪心, 口内乾燥	嘔吐, 下痢, 便秘	胃腸出血		膵炎
肝胆道系障害					肝炎, 肝機能検査異常
皮膚および皮下組織障害	多汗症 (寝汗を含む)		血管浮腫, 光線過敏性反応, 斑状出血, 発疹, 脱毛症		多形紅斑, 中毒性表皮壊死融解症, ステイブンス・ジョンソン症候群, そう痒症, 蕁麻疹

器官別大分類	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
筋骨格系および結合組織障害					横紋筋融解症
腎および尿路障害		排尿困難（主に排尿躊躇）、頻尿	尿閉	尿失禁	
生殖系および乳房障害		出血または不規則な出血（例えば、月経過多、不正子宮出血）を伴う月経障害、射精障害、勃起不全			
一般・全身障害および投与部位の状態		無力症、疲労、悪寒			アナフィラキシー
臨床検査		血中コレステロール増加	体重増加、体重減少		

\*複数の臨床試験の併合データにおいて、頭痛の発現率はベンラファキシシ投与例で 30.3%、プラセボ投与例で 31.3%であった。

\*\*ベンラファキシシ投与中または投与中止後すぐに自殺念慮および自殺行為が報告されている（4.4 項参照）

\*\*\*複数の臨床試験の併合データにおいて、頭痛の発現率はベンラファキシシ投与例およびプラセボ投与例で同様であった。

ベンラファキシシの投与を中止すると（特に突然の中止）、離脱症状に至ることが多い。報告されている主な反応には、浮動性めまい、感覚障害（錯感覚を含む）、睡眠障害（不眠症および強烈な夢を含む）、激越または不安、悪心および／または嘔吐、振戦、回転性めまい、頭痛ならびにインフルエンザ症候群などがある。通常、これらの事象は軽度から中等度であり、自己限定的であるが、重症化および／または長期化する場合もある。したがって、ベンラファキシシの投与が不要となった場合は、漸減により時間をかけて中止すること（4.2 項および 4.4 項参照）。

#### 小児患者

小児および青年（6～17 歳）におけるベンラファキシシの副作用プロファイル（プラセボ対照臨床試験において）は概して成人と類似していた。成人と同様に、食欲減退や体重減少、血圧上昇および血清コレステロール増加が認められた（4.4 項参照）。

小児を対象とした臨床試験では自殺念慮の副作用が認められた。このほかに敵意や、特に大うつ病性障害では自傷が多く報告された。

小児患者では副作用として特に腹痛、激越、消化不良、斑状出血、鼻出血および筋肉痛が認められた。

#### 4.9. 過量投与

市販後の使用経験から、ベンラファキシシの過量投与は主にアルコールおよび／または他の医薬品との併用で報告された。本剤の過量投与に関連してよく報告される有害事象には、頻脈、意識レベルの変化（傾眠から昏睡まで）、散瞳、痙攣、嘔吐などがある。その他の事象として、心電

図の変化（例えば、QT 間隔延長、脚ブロック、QRS の延長）、心室性頻脈、徐脈、低血圧、回転性めまいおよび死亡が報告されている。

公表されているレトロスペクティブ試験の報告では、ベンラファキシンは SSRI 抗うつ薬と比較し、過量投与したときに致死性転帰の危険性を増す可能性があるが、三環系抗うつ薬と比較した場合、その可能性が低いことを示している。疫学的試験では、ベンラファキシン投与群では SSRI 投与群と比較して、自殺リスク要因が高かったことが示された。ベンラファキシン投与群の特性とは対照的に、過量投与におけるベンラファキシンの毒性により、致死性転帰のリスクがどの程度高まるかについては不明である。過量投与のリスクを軽減するため、患者を良好に管理する最低用量のベンラファキシンを処方すべきである。

### 推奨される処置

一般的な支持療法および対症療法が推奨される。心調律とバイタルサインを観察すること。誤嚥のリスクがある場合は、催吐は推奨されない。胃洗浄は過量投与の直後または症状がある場合に実施すること。また、活性炭の投与は活性成分の吸収を抑えられると考えられる。強制利尿、透析、血液灌流および交換輸血は有効でないと考えられる。ベンラファキシンに特異的な解毒剤は不明である。

## 5. 薬理学的性質

### 5.1. 薬効薬理

薬物療法的分類：その他の抗うつ薬，ATC コード：NO6A X16

ヒトにおけるベンラファキシンの抗うつ薬としての作用機序は、中枢神経系における神経伝達物質の活性を増強する作用に基づくと考えられる。非臨床試験において、ベンラファキシンとその活性代謝物である ODV はセロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害薬であり、弱いドパミン取り込み阻害薬でもあることが示されている。ベンラファキシンおよび ODV は単回および反復投与のいずれにおいても  $\beta$ -アドレナリン応答を減弱させる。ベンラファキシンおよび ODV の神経伝達物質の再取り込みおよび受容体結合に対する全般的な活性は、極めて類似している。

ベンラファキシンは、*in vitro* においてラット脳のムスカリン性アセチルコリン受容体、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体またはアドレナリン  $\alpha_1$  受容体に対する親和性をほとんど示さない。これらの受容体を介した薬理作用は、他の抗うつ薬でみられる抗コリン作用、鎮静作用および心血管系作用などの様々な副作用と関連があると考えられている。

ベンラファキシンは MAO 阻害活性を示さない。

*In vitro* 試験において、ベンラファキシンはオピオイド受容体およびベンゾジアゼピン感受性受容体に対して親和性をほとんど示さなかった。

### 大うつ病エピソード

5 つの無作為化、二重盲検、プラセボ対照短期試験（期間：4～6 週間、最高用量：375 mg/日）において、イフェクサー IR 錠の大うつ病エピソードの治療薬としての有効性が示されている。イフェクサー XL カプセルの大うつ病エピソードの治療薬としての有効性は、2 つのプラセボ対照短期試験（期間：8～12 週間、用量範囲：75～225 mg/日）において示されている。

1 つ目の長期試験では、8 週間の非盲検期間にイフェクサーXL カプセル (75, 150 または 225 mg) の投与を受けて効果が認められた成人外来患者に対し、同用量のイフェクサーXL カプセルまたはプラセボの継続投与を無作為に割り付け、最長 26 週間にわたって再発がないか観察した。

2 つ目の長期試験では、直近のうつ病エピソードの発現時にベンラファキシンの投与 (100～200 mg/日 1 日 2 回) で効果が認められた大うつ病エピソード再発がみられた成人外来患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験において、12 ヶ月間のうつ病エピソードの再発予防におけるベンラファキシンの有効性が確立されている。

### 全般性不安障害

成人外来患者を対象とした 2 つの 8 週間のプラセボ対照固定用量試験 (75～225 mg/日) , 1 つの 6 ヶ月間のプラセボ対照固定用量試験 (75～225 mg/日) および 1 つの 6 ヶ月間のプラセボ対照可変用量試験 (37.5, 75 および 150 mg/日) において、イフェクサーXL カプセルの全般性不安障害の治療薬としての有効性が確立されている。

37.5 mg/日の用量についてもプラセボに対する優越性を示すエビデンスが得られたが、この用量は高用量ほど一貫した効果が認められなかった。

### 社会不安障害

成人外来患者を対象とした 4 つの二重盲検、並行群間比較、12 週間、多施設共同、プラセボ対照、可変用量試験、および 1 つの二重盲検、並行群間、6 ヶ月、プラセボ対照、固定/可変用量試験にて、イフェクサーXL カプセルの社会不安障害の治療薬としての有効性が確立されている。75～225 mg/日の用量範囲で投与が行われた。6 ヶ月間の試験では、75 mg/日群と比較して 150～225 mg/日群の方が有効性が高いことを示すエビデンスは認められなかった。

### パニック障害

広場恐怖症の併発を問わず、パニック障害を有する成人外来患者を対象とした 2 つの二重盲検、12 週間、多施設共同、プラセボ対照試験において、イフェクサーXL カプセルのパニック障害の治療薬としての有効性が確立されている。パニック障害試験での初回用量は 37.5 mg/日 (7 日間) とした。その後、一方の試験では 75 または 150 mg/日、もう一方の試験では 75 または 225 mg/日の固定用量を患者に投与した。

また、非盲検期間に効果がみられた成人外来患者を対象とした長期の安全性、有効性および再発予防を検討する 1 つの長期、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験においても有効性が確立されている。非盲検期間終了時と同量 (75, 150 または 225 mg) のイフェクサーXL カプセルを患者に継続投与した。

## 5.2. 薬物動態

ベンラファキシンは代謝を受けやすく、主に活性代謝物である ODV に代謝される。ベンラファキシンおよび ODV の血漿消失半減期 (平均±標準偏差) はそれぞれ 5±2 時間および 11±2 時間であった。ベンラファキシンおよび ODV の血漿中濃度は、反復経口投与開始後 3 日以内に定常状態に到達する。ベンラファキシンおよび ODV は 75～450 mg/日の用量範囲で線形の薬物動態を示した。

## 吸収

イフェクサーIR錠を単回経口投与すると、ベンラファキシシンの92%以上が吸収される。初回通過効果の影響により絶対バイオアベイラビリティは40%～45%である。イフェクサーIR錠の投与後、ベンラファキシシンおよびODVはそれぞれ2時間および3時間で最高血漿中濃度に到達する。イフェクサーXLカプセルを投与したとき、ベンラファキシシンおよびODVはそれぞれ5.5時間および9時間で最高血漿中濃度に到達する。イフェクサーIR錠またはイフェクサーXLカプセルにて同じ1日量を投与したとき、イフェクサーIR錠と比べてイフェクサーXLカプセルの吸収速度はより緩徐であるが、吸収量は同様である。食事はベンラファキシシンおよびODVのバイオアベイラビリティに影響しない。

## 分布

ベンラファキシシンおよびODVは治療濃度域にてヒト血漿蛋白にわずかに結合する（それぞれ27%および30%）。静脈内投与後の定常状態におけるベンラファキシシンの分布容積は $4.4 \pm 1.6$  L/kgである。

## 代謝

ベンラファキシシンは肝代謝を受けやすい。In vitro試験およびin vivo試験において、ベンラファキシシンはCYP2D6によって主要活性代謝物のODVに代謝されることが示されている。また、in vitro試験およびin vivo試験において、ベンラファキシシンはCYP3A4によって活性の低い副代謝物であるN-脱メチルベンラファキシシンにも代謝されることが示されている。In vitro試験およびin vivo試験において、ベンラファキシシンは弱いCYP2D6阻害薬であることが示されている。ベンラファキシシンはCYP1A2、CYP2C9およびCYP3A4への阻害作用は示さなかった。

## 排泄

腎排泄はベンラファキシシンおよびその代謝物の主な排泄経路である。投与したベンラファキシシンの約87%は48時間以内に尿中に回収される。その内訳は、未変化体のベンラファキシシン（5%）、ODV（29%）、ODVの抱合体（26%）、その他の不活性副代謝物（27%）である。ベンラファキシシンおよびODVの定常状態での血漿クリアランス（平均 ± 標準偏差）はそれぞれ $1.3 \pm 0.6$  L/h/kgおよび $0.4 \pm 0.2$  L/h/kgである。

## 特別な患者集団

### 年齢および性別

ベンラファキシシンおよびODVの薬物動態は年齢または性別により大きく影響を受けない。

### CYP2D6 EM (extensive metabolizer) / PM (poor metabolizer)

CYP2D6のPMでは、EMに比べてベンラファキシシンの血漿中濃度が高い。しかしながら、PMとEMにおいてもベンラファキシシンおよびODVの総曝露量（AUC）は同程度であるため、EMとPMとで異なるベンラファキシシンの投与計画を設定する必要はない。

### 肝機能障害患者

Child-Pugh分類A（軽度肝機能障害）患者およびChild-Pugh分類B（中等度肝機能障害）患者では、健康被験者と比較してベンラファキシシンとODVの消失半減期が延長し、経口クリアランス

が低下した。また、大きな個体間変動が認められた。重度の肝機能障害患者におけるデータは限られている (4.2 項参照)。

#### 腎機能障害患者

透析患者では、健康被験者と比較してベンラファキシシの消失半減期が約 180%延長し、クリアランスが約 57%低下した。ODV についても消失半減期が約 142%延長し、クリアランスが約 56%低下した。重度の腎機能障害患者および血液透析患者では、用量調節が必要である (4.2 項参照)。

### 5.3. 非臨床安全性

ラットおよびマウスへのベンラファキシシ投与により、がん原性は認められなかった。各種 *in vitro* および *in vivo* 試験では、ベンラファキシシによる変異原性は認められなかった。

ラットを用いた生殖発生毒性試験では、出生児の体重減少、死産児増加、授乳期の最初の 5 日間での出生児死亡数の増加が認められた。これらの死因は明らかになっていない。これらの死亡はヒトの 1 日投与量である 375 mg の 4 倍の用量 (mg/kg 換算) に相当する 30 mg/kg/日 でみられた。これらの所見の無影響量はヒトの 1 日投与量の 1.3 倍であり、ヒトへの潜在的リスクは不明である。

雌雄ラットに ODV を投与したとき、受胎能低下が認められた。このときの曝露量はベンラファキシシをヒトに 375 mg/日投与したときの ODV 曝露量の約 1~2 倍であった。この所見のヒトへの外挿性は不明である。

## 6. 薬剤特性

### 6.1. 添加物リスト

カプセル内容物：  
結晶セルロース  
エチルセルロース  
ヒプロメロース  
タルク

カプセル殻：  
ゼラチン  
三二酸化鉄および黄色三二酸化鉄 (E172)  
酸化チタン (E171)

カプセル印字インク：  
セラック  
プロピレングリコール  
水酸化ナトリウム  
ポビドン  
二酸化チタン (E171)

### 6.2. 配合禁忌

該当せず

### 6.3. 有効期間

3年

### 6.4. 貯蔵時の留意点

30°C を超える温度で保存しないこと。

### 6.5. 包装

イフェクサーXL 150 mg カプセル：

透明または不透明 PVC/アルミ箔ブリスターパック 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 単位；病院用パック 500 (10×50) 単位, 1000 (10×100) 単位

PVC/アルミ箔ブリスターユニットドーズパック 14, 28, 84, 100 単位

高密度ポリエチレン (HDPE) ボトル 14, 20, 50, 100 単位；病院用パック 500, 1000 単位

全てのパックサイズが販売されるとは限らない。

### 6.6. 廃棄時の留意点

特別な要件なし。

## 7. 販売承認取得者

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
United Kingdom

## 8. 販売承認番号

PL 00057/1281

## 9. 初回承認日/承認更新日

1997年8月5日

## 10. 改訂日

2015年1月

Ref: EF 8\_0

## 製品概要

### 1. 製品名

イフェクサーXL 225 mg 徐放性硬カプセル

### 2. 成分と組成

各徐放性カプセルにベンラファキシン塩酸塩 254.52 mg (ベンラファキシン遊離塩基 225 mg に相当) が含まれる。

添加剤のリストについては 6.1 項参照。

### 3. 剤型

徐放性硬カプセル

不透明な淡灰色のキャップおよび赤褐色のボディの 00e1 号硬ゼラチンカプセル (25.3 mm x 8.53 mm) に「W」および「225」と白字で印字。

### 4. 臨床情報

#### 4.1. 効能・効果

大うつ病エピソードの治療

大うつ病エピソードの再発予防

全般性不安障害の治療

社会不安障害の治療

広場恐怖症の併発を問わないパニック障害の治療

#### 4.2. 用法・用量

##### 用量

##### 大うつ病エピソード

イフェクサーXL (徐放性) カプセルの初回推奨用量は 75 mg 1 日 1 回である。初回推奨用量で効果が得られない患者に対しては、最大用量 375 mg/日まで増量することで効果が得られる場合がある。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。症状の重症度により臨床的に必要な場合は、さらに短い間隔で増量することが可能であるが、4 日未満の間隔では増量しないこと。

用量依存的な副作用のリスクがあるため、臨床評価を実施した場合のみ増量すること (4.4 項参照)。また、最低有効用量を維持すること。

通常、数ヵ月以上の十分な期間にわたって投与する必要がある。症例ごとに治療を定期的に再評価すること。長期投与は大うつ病エピソードの再発予防にも適する場合がある。ほとんどの症例では、大うつ病エピソードの再発予防での推奨用量は、現在のエピソードの治療に用いた用量と同量である。

抗うつ薬は寛解後も 6 ヶ月以上投与を継続する必要がある。

### 全般性不安障害

イフェクサーXL カプセルの初回推奨用量は 75 mg 1 日 1 回である。初回推奨用量で効果が得られない患者に対しては、最大用量 225 mg/日まで増量することで効果が得られる場合がある。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。

用量依存的な副作用のリスクがあるため、臨床評価を実施した場合のみ増量すること（4.4 項参照）。また、最低有効用量を維持すること。

通常、数ヵ月以上の十分な期間にわたって投与する必要がある。症例ごとに治療を定期的に再評価すること。

### 社会不安障害

イフェクサーXL カプセルの初回推奨用量は 75 mg 1 日 1 回である。高用量ほど効果が増すというエビデンスは示されていない。

しかしながら、初回推奨用量で効果が得られない患者に対しては、最大用量 225 mg/日までの増量を検討することが可能である。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。

用量依存的な副作用のリスクがあるため、臨床評価を実施した場合のみ増量すること（4.4 項参照）。また、最低有効用量を維持すること。

通常、数ヵ月以上の十分な期間にわたって投与する必要がある。症例ごとに治療を定期的に再評価すること。

### パニック障害

イフェクサーXL カプセル 37.5 mg/日を 7 日間服用することが推奨される。その後、75 mg/日まで増量すること。75 mg/日で効果が得られない患者に対しては、最大用量 225 mg/日まで増量することで効果が得られる場合がある。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。

用量依存的な副作用のリスクがあるため、臨床評価を実施した場合のみ増量すること（4.4 項参照）。また、最低有効用量を維持すること。

通常、数ヵ月以上の十分な期間にわたって投与する必要がある。症例ごとに治療を定期的に再評価すること。

### 高齢者

年齢のみを根拠としてベンラファキシンの用量を調節する必要は特にないと考えられるが、高齢者には慎重に投与すること（腎機能障害の可能性や、加齢により神経伝達物質の感受性や親和性が変化している可能性があるため）。常に最低有効用量にて投与し、増量が必要な場合は、注意深く観察すること。

### 小児

小児および青年にベンラファキシンを投与することは推奨されない。

大うつ病性障害を有する小児および青年を対象とした比較臨床試験では、有効性は認められていない。また、これらの患者集団でのベンラファキシンの使用を支持する結果は得られていない(4.4項および4.8項参照)。

小児および18歳未満の青年でのその他の適応症に対するベンラファキシンの有効性および安全性は確立されていない。

#### 肝機能障害患者

軽度から中等度の肝機能障害を有する患者では、通常、50%の減量を検討すること。ただし、クリアランスには個人差があるため、個別に用量を検討することが望ましい。

重度の肝機能障害患者でのデータは限られている。慎重を期して、50%超の減量を検討すること。重度の肝機能障害患者の治療においては、潜在的なベネフィットをリスクと比較検討すること。

#### 腎機能障害患者

糸球体濾過率(GFR)が30~70 mL/分の患者については、用量変更の必要はないが、慎重に投与すること。血液透析を要する患者および重度の腎機能障害(GFR 30 mL/分未満)を有する患者については、用量を50%減量すること。ただし、クリアランスには個人差があるため、個別に用量を検討することが望ましい。

#### ベンラファキシンの投与中止により認められる離脱症状

突然投与を中止しないこと。ベンラファキシンの投与を中止する場合は、離脱反応のリスクを低減させるために、少なくとも1~2週間以上かけて徐々に減量すること(4.4項および4.8項参照)。減量または投与中止後に耐え難い症状が発現した場合は、元の用量に戻すことも考慮すること。その後も減量する場合は、さらに緩やかに減量すること。

#### 用法

##### 経口投与

イフェクサーXLカプセルは、毎日ほぼ同時刻に食事にあわせて服用することが推奨される。カプセルは割ったり、砕いたり、噛んだり、溶かしたりせず、水とともに丸ごと飲み込まなければならない。

イフェクサーIR(即放)錠を服用中の患者は、最も近い1日投与量のイフェクサーXLカプセルに切り替えることができる。例えば、イフェクサーIR錠37.5 mg 1日2回はイフェクサーXLカプセル75 mg 1日1回に切り替えることができる。個別の用量調節が必要な場合もある。

イフェクサーXLカプセルは、有効成分を緩徐に消化管へ放出するためのスフェロイドを含有する。このスフェロイドの不溶成分が排出され、糞便中にみられることがある。

#### **4.3. 禁忌**

本剤の有効成分または6.1項に記載の本剤の賦形剤のいずれかに対する過敏症

激越、振戦および高熱などの症状を伴うセロトニン症候群のリスクがあるため、ベンラファキシンと非可逆的モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害薬との併用は禁忌である。非可逆的MAO阻害薬の投与中止後14日以内はベンラファキシンの投与を開始しないこと。

非可逆的 MAO 阻害薬の投与を開始する際は、7 日以上前にベンラファキシンの投与を中止すること（4.4 項および 4.5 項参照）。

#### 4.4. 特別な警告および使用上の注意

##### 自殺／自殺念慮または臨床的悪化

うつ病では自殺念慮、自傷行為および自殺（自殺関連事象）のリスクが増加する。著明な寛解が認められない限り、このリスクは持続する。投与開始後数週間では改善が認められないことがあるため、改善が認められるまで患者を注意深く観察すること。臨床経験を総合すると、自殺のリスクは回復の初期段階で増加すると考えられる。

ベンラファキシンが処方されるその他の精神病性の病態においても自殺関連事象のリスクが増大すると考えられる。また、これらの病態は大うつ病性障害と併存する場合がある。他の精神障害を有する患者に投与する際は、大うつ病性障害患者に投与する際と同様に注意する必要がある。

自殺関連事象の既往のある患者または投与開始前に重大な自殺念慮が認められる患者は、自殺念慮や自殺企図のリスクが増大することが知られているため、投与中は患者を注意深く観察すること。精神障害を有する成人患者を対象とした抗うつ薬のプラセボ対照臨床試験のメタアナリシスにより、25 歳未満の患者における自殺行為のリスクは抗うつ薬群でプラセボ群より高いことが示されている。

投与中は、特に投与初期および用量変更後に患者（特にリスクの高い患者）を注意深く観察すること。臨床的悪化、自殺行為、自殺念慮または行動の異常な変化がないかを観察し、このような症状が認められた場合は直ちに医師の助言を求める必要があることを患者（および患者の介護者）に注意すること。

##### 小児

イフェクサーXL カプセルは小児および 18 歳未満の青年の治療には使用しないこと。小児および青年を対象とした抗うつ薬の臨床試験では、自殺関連行動（自殺企図および自殺念慮）および敵意（主に攻撃性、敵対的態度および怒り）の発現率は、プラセボ群と比較して抗うつ薬群で高かった。しかしながら、臨床的必要性を考慮した上で投与することとした場合は、自殺症状がないかを注意深く観察すること。さらに、小児および青年における成長、成熟および認知・行動発達に関する長期的な安全性データは得られていない。

##### セロトニン症候群

他のセロトニン作動薬と同様に、ベンラファキシンの投与によって、特にセロトニン作動性の神経伝達物質系に影響を及ぼす可能性のある他の薬剤 [トリプタン系薬剤、SSRI、SNRI、リチウム、シブトラミン、セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）、フェンタニルおよびその類似化合物、トラマドール、デキストロメトルファン、タペンタドール、ペチジン、メサドンおよびペンタゾシン]、メチレンブルーなどの MAO 阻害薬を含むセロトニンの代謝を抑制する薬剤、セロトニン前駆物質（トリプトファンのサプリメントなど）、抗精神病薬またはその他のドパミン拮抗薬と併用した場合、セロトニン症候群（生命を脅かすおそれのある病態）が発現するおそれがある（4.3 項および 4.5 項参照）。

セロトニン症候群の症状には精神状態変化（激越，幻覚，昏睡など），自律神経不安定（頻脈，不安定血圧，高熱など），神経筋異常（反射亢進，協調運動障害など）および／または胃腸症状（悪心，嘔吐，下痢など）が含まれることがある。セロトニン症候群は，高熱，筋固縮，ときに急速なバイタルサインの変動を伴う自律神経不安定および精神状態変化を特徴とし，重症の場合は悪性症候群の症状に似ることがある。

セロトニン作動性および／またはドパミン作動性の神経伝達物質系に影響する可能性のある他の薬剤とベンラファキシンの併用が臨床的に必要と判断された場合は，特に投与開始時および増量時に患者を注意深く観察すること。

ベンラファキシンとセロトニン前駆物質（トリプトファンのサプリメントなど）の併用は推奨されない。

### 狭隅角緑内障

ベンラファキシンの投与に伴い，散瞳が発現するおそれがある。眼圧上昇が認められる患者や急性狭隅角緑内障（閉塞隅角緑内障）のリスクのある患者は注意深く観察すること。

### 血圧

ベンラファキシンの投与による用量依存的な血圧上昇が高い頻度で報告されている。市販後の使用経験において，緊急治療を要する重度の血圧上昇も報告されている。すべての患者に対して，血圧上昇がないかスクリーニングを十分に行い，既存の高血圧がある場合は投与を開始する前にコントロールすること。また，投与開始後および増量後は，血圧を定期的に観察すること。心機能障害を有する患者など，血圧上昇により基礎疾患が悪化するおそれがある患者には慎重に投与すること。

### 心拍数

特に高用量では，心拍数が増加することがある。心拍数の増加により基礎疾患が悪化するおそれがある患者には慎重に投与すること。

### 心疾患および不整脈のリスク

心筋梗塞や不安定心疾患を発症して間もない患者において，ベンラファキシンの評価は行われていない。したがって，このような患者には慎重に投与すること。

市販後の使用経験において，特に過量投与時あるいはQTc延長／トルサード・ド・ポアントの他の危険因子を有する患者に，ベンラファキシンの投与によりQTc延長，トルサード・ド・ポアント，心室性頻脈および致死性の心不整脈が報告されている。重篤な心不整脈またはQTc延長のリスクが高い患者にベンラファキシンを処方する際は，リスクとベネフィットのバランスを考慮すること。

### 痙攣

ベンラファキシンの投与により痙攣が発現するおそれがある。すべての抗うつ薬と同様に，痙攣の既往のある患者にはベンラファキシンを慎重に投与し，注意深く観察すること。痙攣発作が発現した場合は，投与を中止すること。

### 低ナトリウム血症

ベンラファキシンの投与により低ナトリウム血症および／または抗利尿ホルモン不適合分泌症候群が発現するおそれがあり、体液量減少や脱水が認められる患者で最も多く報告されている。高齢患者、利尿剤を服用している患者および別の原因による体液量減少が認められる患者では、リスクが増大するおそれがある。

### 異常出血

セロトニンの取り込みを阻害する薬剤の投与により血小板機能が低下することがある。SSRI および SNRI の投与と関連する出血事象は、斑状出血、血腫、鼻出血および点状出血から、胃腸出血や生命を脅かす出血にまでおよぶ。また、ベンラファキシンの服用により出血リスクが高まるおそれがある。他のセロトニン再取り込み阻害薬と同様に、抗凝血薬や抗血小板薬を投与中の患者など出血傾向のある患者に対しては、慎重にベンラファキシンを投与すること。

### 血清コレステロール

3 ヶ月以上のプラセボ対照試験において、臨床的に関連のある血清コレステロール上昇の発現率は、ベンラファキシン投与例で 5.3%、プラセボ投与例で 0.0%であった。長期にわたる治療では、血清コレステロール値の測定を検討すること。

### 減量薬との併用

フェンテルミンを含む減量薬とベンラファキシンの併用療法の安全性および有効性は確立されていない。ベンラファキシンおよび減量薬の併用投与は推奨されない。ベンラファキシン単剤による、または他剤との併用による体重減量目的での使用は適用外である。

### 躁病／軽躁

ベンラファキシンを含む抗うつ薬の投与を受けたことがある気分障害患者の一部では、躁病／軽躁が発現することがある。他の抗うつ薬と同様に、双極性障害の既往または家族歴がある患者にはベンラファキシンを慎重に投与すること。

### 攻撃性

ベンラファキシンを含む抗うつ薬の投与を受けたことがある患者の一部では、攻撃性がみられることがある。攻撃性は投与開始時、用量変更時および投与中止時に報告されている。

他の抗うつ薬と同様に、攻撃性の既往がある患者にはベンラファキシンを慎重に投与すること。

### 投与中止

投与中止時の離脱症状は、特に突然中止した場合に多く認められる（4.8 項参照）。臨床試験では、投与を中止した時（漸減時および漸減後）の有害事象の発現率は、ベンラファキシン投与例で約 31%、プラセボ投与例で 17%であった。

離脱症状のリスクは、投与期間や投与量、減量の速度などの複数の要因によると考えられる。浮動性めまい、感覚障害（錯覚を含む）、睡眠障害（不眠症および強烈な夢を含む）、激越または不安、悪心および／または嘔吐、振戦および頭痛は最も頻度の高い反応である。これらの症状は概して軽度から中等度であるが、患者によっては重度となる可能性がある。通常これらの症状

は投与中止後数日以内に発現するが、不注意で1回未服薬があった患者でもこのような症状がごくまれに報告されている。症状はおおむね自己限定的であり、2週間以内に消失することが多いが、長引く可能性もある（2～3ヵ月以上）。このため、投与を中止する場合は、患者の必要性に応じて、数週間または数ヵ月間かけてベンラファキシンを少しずつ漸減すること（4.2項参照）。

#### アカシジア／精神運動不穩

ベンラファキシンの投与によりアカシジアの発現が認められており、この特徴として主観的な不快感または苦悶を伴う落ち着きのなさや運動の衝動がみられ、静止して坐位や立位を保てないことが多い。アカシジアは投与開始後数週間で発現する可能性が高い。これらの症状が発現した患者では、増量は有害な影響を及ぼすおそれがある。

#### 口内乾燥

口内乾燥はベンラファキシン投与例の10%に報告されている。口内乾燥により齲歯のリスクが高まる可能性があるため、歯科衛生の重要性について患者に説明すること。

#### 糖尿病

糖尿病患者では、SSRIやベンラファキシンの投与は血糖コントロールに影響を及ぼす可能性があるため、インスリンおよび／または経口糖尿病薬の用量調節が必要となる場合がある。

#### 薬物と臨床検査値との相互作用

フェンシクリジン（PCP）およびアンフェタミンの免疫学的測定法によるスクリーニング尿検査で、ベンラファキシンを投与された患者において偽陽性の結果が報告されている。これは、スクリーニング検査の特異度が低いことによるものである。ベンラファキシンの投与中止後数日間にわたり偽陽性の試験結果を示すことがある。ガスクロマトグラフィー／質量分析法等の確認検査により、ベンラファキシンとPCP、アンフェタミンを区別することができる。

### **4.5. 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用**

#### モノアミンオキシダーゼ阻害薬

##### *非可逆的非選択的 MAO 阻害薬*

ベンラファキシンは非可逆的非選択的 MAO 阻害薬と併用しないこと。また、非可逆的非選択的 MAO 阻害薬の投与中止後14日以内にベンラファキシンを投与しないこと。非可逆的非選択的 MAO 阻害薬の投与を開始する際は、7日以上前にベンラファキシンの投与を中止すること（4.3項および4.4項参照）。

##### *可逆的選択的 MAO 阻害薬（モクロベミド）*

セロトニン症候群のリスクがあるため、モクロベミドなどの可逆的選択的 MAO 阻害薬とベンラファキシンの併用は推奨されない。可逆的 MAO 阻害薬による治療後は、14日間より短い休薬期間でもベンラファキシンの投与を開始できる場合がある。可逆的 MAO 阻害薬の投与を開始する際は、7日以上前にベンラファキシンの投与を中止することが推奨される（4.4項参照）。

### 可逆的非選択的 MAO 阻害薬 (リネゾリド)

抗菌薬であるリネゾリドは弱い可逆的非選択的 MAO 阻害薬であるため、ベンラファキシンを投与中の患者には投与しないこと (4.4 項参照)。

MAO 阻害薬の投与中止後間もない時期にベンラファキシンの投与を開始した患者やベンラファキシンの投与中止後間もない時期に MAO 阻害薬の投与を開始した患者において、重度の副作用が報告されている。これらの副作用には、振戦、ミオクローヌス、発汗、悪心、嘔吐、潮紅、浮動性めまい、悪性症候群様の特徴を伴う高熱、痙攣発作および死亡などがある。

### セロトニン症候群

他のセロトニン作動薬と同様に、ベンラファキシンの投与によって、特にセロトニン作動性の神経伝達物質系に影響を及ぼす可能性のある他の薬剤 [トリプタン系薬剤, SSRI, SNRI, リチウム, シブトラミン, セント・ジョーンズ・ワート (セイヨウオトギリソウ), フェンタニルおよびその類似化合物, ترامドール, デキストロメトルファン, タペンタドール, ペチジン, メサドンおよびペンタゾシン], セロトニンの代謝を抑制する薬剤 (メチレンブルーなどの MAO 阻害薬), セロトニン前駆物質 (トリプトファンのサプリメントなど), 抗精神病薬またはその他のドパミン拮抗薬と併用した場合、セロトニン症候群 (生命を脅かすおそれのある病態) が発現するおそれがある (4.3 項および 4.4 項参照)。

ベンラファキシンと SSRI, SNRI またはセロトニン受容体作動薬 (トリプタン) との併用が臨床的に必要と判断された場合は、特に投与開始時および増量時に患者を注意深く観察すること。ベンラファキシンとセロトニン前駆物質 (トリプトファンのサプリメントなど) の併用は推奨されない (4.4 項参照)。

### 中枢神経系興奮薬

ベンラファキシンを他の中枢神経系興奮薬と併用した場合のリスクについて、これまでに系統的に評価されたことはない。したがって、ベンラファキシンを他の中枢神経系興奮薬と併用する場合は注意すること。

### エタノール

エタノールによる精神機能および運動機能の障害はベンラファキシンの投与によって増強されないことが示されている。しかしながら、他の中枢神経系興奮薬と同様に、アルコール摂取を控えるよう患者に注意すること。

### QT 間隔を延長する薬剤

QTc 間隔を延長することが知られている他の薬剤と併用すると QTc 間隔延長および/または心室性頻脈 (例, トルサード・ド・ポアント) のリスクが増加する。QTc 間隔を延長する薬剤との併用は避けること (4.4 項参照)。

該当する薬剤には以下のものが含まれる。

- ・クラス Ia および III の抗不整脈薬 (例, キニジン, アミオダロン, ソタロール, ドフェチリド)
- ・抗精神病薬の一部 (例, チオリダジン)
- ・マクロライド系抗生物質の一部 (例, エリスロマイシン)

- ・抗ヒスタミン薬の一部
- ・キノロン系抗菌剤の一部（例、モキシフロキサシン）

上記のリストはすべてを網羅していないため、上記以外で QT 間隔を大幅に延長することが知られている薬剤についてもその投与は避けること。

#### 他の薬剤のベンラファキシシへの影響

##### ケトコナゾール (CYP3A4 阻害薬)

薬物動態試験において、CYP2D6 高代謝 (EM) 群と CYP2D6 低代謝 (PM) 群にケトコナゾールを併用投与したところ、ベンラファキシシ (CYP2D6 PM 群および EM 群でそれぞれ 70% および 21%) および O-脱メチルベンラファキシシ (ODV) (CYP2D6 PM 群および EM 群でそれぞれ 33% および 23%) の AUC が増加した。CYP3A4 阻害薬 (アタザナビル, クラリスロマイシン, インジナビル, イトラコナゾール, ボリコナゾール, ポサコナゾール, ケトコナゾール, ネルフィナビル, リトナビル, サキナビル, テリスロマイシンなど) とベンラファキシシの併用によりベンラファキシシと ODV の濃度が上昇するおそれがある。したがって、CYP3A4 阻害薬とベンラファキシシを併用する場合は注意が必要である。

#### ベンラファキシシの他の薬剤への影響

##### リチウム

ベンラファキシシとリチウムの併用によりセロトニン症候群が発現するおそれがある (セロトニン症候群の項参照)。

##### ジアゼパム

ベンラファキシシはジアゼパムとその活性代謝物である脱メチルジアゼパムの薬物動態および薬力学に影響を及ぼさない。ジアゼパムはベンラファキシシまたは ODV のいずれの薬物動態にも影響しないと考えられる。他のベンゾジアゼピン系薬剤との薬物動態学的および薬学的相互作用の有無については不明である。

##### イミプラミン

ベンラファキシシの投与は、イミプラミンおよび 2-ヒドロキシイミプラミンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。しかしながら、ベンラファキシシを 1 日 75~150 mg 投与したとき、2-ヒドロキシデシプラミンの AUC は用量依存的に 2.5~4.5 倍上昇した。また、イミプラミンの投与は、ベンラファキシシおよび ODV の薬物動態に影響を及ぼさなかった。2-ヒドロキシデシプラミンの血中濃度上昇に関する臨床的な意義は不明である。ベンラファキシシとイミプラミンの併用には注意すること。

##### ハロペリドール

ハロペリドールを投与した薬物動態試験において、ハロペリドールの経口クリアランスが 42% 減少し、AUC が 70% 上昇し、 $C_{max}$  が 88% 上昇したが、消失半減期に変化はみられなかった。ハロペリドールとベンラファキシシを併用する場合は、この結果を考慮する必要がある。この相互作用の臨床的な意義は不明である。

#### リスペリドン

ベンラファキシンの投与によりリスペリドンの AUC は 50% 上昇したが、活性物全体（リスペリドンおよび 9-ヒドロキシリスペリドン）の薬物動態プロファイルに顕著な変化は認められなかった。この相互作用の臨床的な意義は不明である。

#### メトプロロール

健康被験者にベンラファキシンとメトプロロールを併用した薬物動態学的相互作用試験において、メトプロロールの血漿中濃度は約 30%~40% 上昇し、メトプロロールの活性代謝物である  $\alpha$ -ヒドロキシメトプロロールの血漿中濃度に変化はみられなかった。高血圧患者におけるこの結果の臨床的意義は不明である。メトプロロールはベンラファキシンまたはその代謝物の ODV の薬物動態プロファイルに影響を及ぼさなかった。ベンラファキシンとメトプロロールの併用には注意すること。

#### インジナビル

インジナビルを投与した薬物動態試験では、インジナビルの AUC が 28% 減少し、 $C_{max}$  は 36% 減少した。インジナビルはベンラファキシンおよびその代謝物の ODV の薬物動態に影響を及ぼさなかった。この相互作用の臨床的な意義は不明である。

### 4.6. 受胎能、妊婦および授乳婦

#### 妊娠

妊婦にベンラファキシンを投与した際の十分なデータは得られていない。

動物試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。ヒトへの潜在的なリスクは不明である。期待されるベネフィットが潜在的なリスクを上回る場合のみ、ベンラファキシンを妊婦に投与すること。

他のセロトニン再取り込み阻害薬（SSRI/SNRI）と同様に、母親が出産またはその直前までベンラファキシンを服用していた場合は、新生児に離脱症状が現れることがある。妊娠第三半期の後期にベンラファキシンに曝露された新生児において、経管栄養、呼吸補助または入院延長を必要とする合併症が認められた。このような合併症は分娩直後に発現することがある。

疫学データから、妊娠中の SSRI の投与は特に妊娠後期において、新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）のリスクを高める可能性があることが示唆されている。PPHN と SNRI の投与の関連性を検討した試験は実施されていないが、作用機序（セロトニンの再取り込みの阻害）の関連性を考慮すると、ベンラファキシン投与による潜在的なリスクは否定できない。

母親が妊娠後期に SSRI/SNRI を投与した場合、新生児に易刺激性、振戦、筋緊張低下、恒常的な泣きおよび吸啜または睡眠困難などの症状が発現することがある。これらの症状はセロトニン作用ないし曝露症状によると考えられる。ほとんどの場合、これらの合併症は出産直後または出産後 24 時間以内に認められる。

#### 授乳

ベンラファキシンとその活性代謝物である ODV は乳汁に移行する。授乳児に関する市販後報告では、泣き、易刺激性および異常な睡眠パターンが発現したとの報告がある。また、ベンラファ

キシシの投与中止時にみられる症状が授乳中止後に報告されている。授乳した乳児に対するリスクは否定できない。したがって、授乳を継続・中止するか判断または本剤の投与を継続・中止するか判断の際は、乳児への授乳のベネフィットと母親への本剤投与のベネフィットを考慮すること。

#### 受胎能

雌雄ラットに ODV を投与したとき、受胎能低下が認められた。この所見のヒトへの外挿性は不明である（5.3 項参照）。

#### **4.7. 運転および機械操作能力に与える影響**

向精神薬はいずれも、判断、思考、あるいは運動機能に影響を与える可能性がある。よって、ベンラファキシシの投与を受けている患者に対し、自動車の運転や危険性を伴う機械の操作能力に関して十分注意するよう指示すること。

#### **4.8. 副作用**

##### 安全性プロファイルの要約

臨床試験において最も高頻度（1/10 例超）で報告された副作用は悪心、口内乾燥、頭痛および発汗（寝汗を含む）であった。

##### 副作用の一覧

副作用を器官別大分類および頻度に基づき以下に示す。

頻度を次のとおり定義する。very common（10%以上）、common（1%以上 10%未満）、uncommon（0.1%以上 1%未満）、rare（0.01%以上 0.1%未満）、not known（利用可能なデータからは推定不可能）。

器官別大分類	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
血液およびリンパ系障害					血小板減少症, 血液障害, (無顆粒球症, 再生不良性貧血, 好中球減少症, 汎血球減少症)
免疫系障害					アナフィラキシー反応
内分泌障害					抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
代謝および栄養障害		食欲減退			低ナトリウム血症
精神障害		錯乱状態, 離人症, 無オルガズム症, リビドー減退, 神経過敏, 不眠症, 異常な夢	幻覚, 現実感消失, 激越, オルガズム異常 (女性), 無感情, 軽躁, 歯ざしり	躁病	自殺念慮および自殺行為*, 譫妄, 攻撃性**
神経系障害	浮動性めまい 頭痛***	傾眠, 振戦, 錯感覚, 筋緊張亢進	アカシジア/精神運動不穏, 失神, ミオクローヌス, 協調運動異常, 平衡障害, 味覚異常	痙攣	悪性症候群, セロトニン症候群, ジストニア, ジスキネジアおよび遅発性ジスキネジアを含む錐体外路障害
眼障害		霧視, 散瞳および調節障害を含む視力障害			閉塞隅角緑内障
耳および迷路障害		耳鳴			回転性めまい
心臓障害		動悸	頻脈		心室細動, 心室性頻脈 (トルサードポアントを含む)
血管障害		高血圧, 血管拡張 (主にほてり)	起立性低血圧		低血圧, 出血 (粘膜出血)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害		あくび	呼吸困難		肺好酸球増多症
胃腸障害	悪心, 口内乾燥	嘔吐 下痢, 便秘	胃腸出血		膵炎
肝胆道系障害					肝炎, 肝機能検査異常
皮膚および皮下組織障害	多汗症 (寝汗を含む)		血管浮腫, 光線過敏性反応, 斑状出血, 発疹, 脱毛症		多形紅斑, 中毒性表皮壊死融解症, ステイブンス・ジョンソン症候群, そう痒症, 蕁麻疹

器官別大分類	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
筋骨格系および結合組織障害					横紋筋融解症
腎および尿路障害		排尿困難（主に排尿躊躇）、頻尿	尿閉	尿失禁	
生殖系および乳房障害		出血または不規則な出血（例えば、月経過多、不正子宮出血）を伴う月経障害、射精障害、勃起不全			
一般・全身障害および投与部位の状態		無力症、疲労、悪寒			
臨床検査		血中コレステロール増加	体重増加、体重減少		心電図QT延長、出血時間延長、血中プロラクチン増加

\*ベンラファキシシ投与中または投与中止後すぐに自殺念慮および自殺行為が報告されている（4.4項参照）

\*\*4.4項参照

\*\*\*複数の臨床試験の併合データにおいて、頭痛の発現率はベンラファキシシ投与例およびプラセボ投与例で同様であった。

### 投与の中止

ベンラファキシシの投与を中止すると（特に突然の中止）、離脱症状に至ることが多い。報告されている主な反応には、浮動性めまい、感覚障害（錯感覚を含む）、睡眠障害（不眠症および強烈な夢を含む）、激越または不安、悪心および／または嘔吐、振戦、回転性めまい、頭痛ならびにインフルエンザ症候群などがある。通常、これらの事象は軽度から中等度であり、自己限定的であるが、重症化および／または長期化する場合もある。したがって、ベンラファキシシの投与が不要となった場合は、漸減により時間をかけて中止すること（4.2項および4.4項参照）。

### 小児

小児および青年（6～17歳）におけるベンラファキシシの副作用プロファイル（プラセボ対照臨床試験において）は概して成人と類似していた。成人と同様に、食欲減退や体重減少、血圧上昇および血清コレステロール増加が認められた（4.4項参照）。

小児を対象とした臨床試験では自殺念慮の副作用が認められた。このほかに敵意や、特に大うつ病性障害では自傷が多く報告された。

小児患者では副作用として特に腹痛、激越、消化不良、斑状出血、鼻出血および筋肉痛が認められた。

## 副作用が疑われる事象の報告

本剤の製造販売承認後に副作用が疑われる事象を報告することは重要である。それにより、本剤のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングできる。医療従事者は Yellow Card Scheme ([www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard).) により副作用が疑われる事象を報告することが求められる。

### 4.9. 過量投与

市販後の使用経験から、ベンラファキシンの過量投与は主にアルコールおよび／または他の医薬品との併用で報告された。本剤の過量投与に関連してよく報告される有害事象には、頻脈、意識レベルの変化（傾眠から昏睡まで）、散瞳、痙攣、嘔吐などがある。その他の事象として、心電図の変化（例えば、QT 間隔延長、脚ブロック、QRS の延長）、心室性頻脈、徐脈、低血圧、回転性めまいおよび死亡が報告されている。

公表されているレトロスペクティブ試験の報告では、ベンラファキシンは SSRI 抗うつ薬と比較し、過量投与したときに致命的転帰の危険性を増す可能性があるが、三環系抗うつ薬と比較した場合、その可能性が低いことを示している。疫学的試験では、ベンラファキシン投与群では SSRI 投与群と比較して、自殺リスク要因が高かったことが示された。ベンラファキシン投与群の特性とは対照的に、過量投与におけるベンラファキシンの毒性により、致命的転帰のリスクがどの程度高まるかについては不明である。過量投与のリスクを軽減するため、患者を良好に管理する最低用量のベンラファキシンを処方すべきである。

### 推奨される処置

一般的な支持療法および対症療法が推奨される。心調律とバイタルサインを観察すること。誤嚥のリスクがある場合は、催吐は推奨されない。胃洗浄は過量投与の直後または症状がある場合に実施すること。また、活性炭の投与は活性成分の吸収を抑えられると考えられる。強制利尿、透析、血液灌流および交換輸血は有効でないと考えられる。ベンラファキシンに特異的な解毒剤は不明である。

## 5. 薬理学的性質

### 5.1. 薬効薬理

薬物療法的分類：その他の抗うつ薬、ATC コード：NO6A X16

#### 作用機序

ヒトにおけるベンラファキシンの抗うつ薬としての作用機序は、中枢神経系における神経伝達物質の活性を増強する作用に基づくと考えられる。非臨床試験において、ベンラファキシンとその活性代謝物である ODV はセロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害薬であり、弱いドパミン取り込み阻害薬でもあることが示されている。ベンラファキシンおよび ODV は単回および反復投与のいずれにおいても  $\beta$ -アドレナリン応答を減弱させる。ベンラファキシンおよび ODV の神経伝達物質の再取り込みおよび受容体結合に対する全般的な活性は、極めて類似している。

ベンラファキシンは、*in vitro* においてラット脳のムスカリン性アセチルコリン受容体、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体またはアドレナリン  $\alpha_1$  受容体に対する親和性をほとんど示さない。これらの受容体を介した薬理作用は、他の抗うつ薬でみられる抗コリン作用、鎮静作用および心血管系作用などの様々な副作用と関連があると考えられている。

ベンラファキシンは MAO 阻害活性を示さない。

In vitro 試験において、ベンラファキシンはオピオイド受容体およびベンゾジアゼピン感受性受容体に対して親和性をほとんど示さなかった。

### 臨床的有効性および安全性

#### 大うつ病エピソード

5つの無作為化、二重盲検、プラセボ対照短期試験（期間：4～6週間、最高用量：375 mg/日）において、イフェクサーIR錠の大うつ病エピソードの治療薬としての有効性が示されている。イフェクサーXLカプセルの大うつ病エピソードの治療薬としての有効性は、2つのプラセボ対照短期試験（期間：8～12週間、用量範囲：75～225 mg/日）において示されている。

1つ目の長期試験では、8週間の非盲検期間にイフェクサーXLカプセル（75、150または225 mg）の投与を受けて効果が認められた成人外来患者に対し、同用量のイフェクサーXLカプセルまたはプラセボの継続投与を無作為に割り付け、最長26週間にわたって再発がないか観察した。

2つ目の長期試験では、直近のうつ病エピソードの発現時にベンラファキシンの投与（100～200 mg/日 1日2回）で効果が認められた大うつ病エピソード再発がみられた成人外来患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験において、12ヵ月間のうつ病エピソードの再発予防におけるベンラファキシンの有効性が確立されている。

#### 全般性不安障害

成人外来患者を対象とした2つの8週間のプラセボ対照固定用量試験（75～225 mg/日）、1つの6ヵ月間のプラセボ対照固定用量試験（75～225 mg/日）および1つの6ヵ月間のプラセボ対照可変用量試験（37.5、75および150 mg/日）において、イフェクサーXLカプセルの全般性不安障害の治療薬としての有効性が確立されている。

37.5 mg/日の用量についてもプラセボに対する優越性を示すエビデンスが得られたが、この用量は高用量ほど一貫した効果が認められなかった。

#### 社会不安障害

成人外来患者を対象とした4つの二重盲検、並行群間比較、12週間、多施設共同、プラセボ対照、可変用量試験、および1つの二重盲検、並行群間、6ヵ月、プラセボ対照、固定/可変用量試験にて、イフェクサーXLカプセルの社会不安障害の治療薬としての有効性が確立されている。75～225 mg/日の用量範囲で投与が行われた。6ヵ月間の試験では、75 mg/日群と比較して150～225 mg/日群の方が有効性が高いことを示すエビデンスは認められなかった。

#### パニック障害

広場恐怖症の併発を問わず、パニック障害を有する成人外来患者を対象とした2つの二重盲検、12週間、多施設共同、プラセボ対照試験において、イフェクサーXLカプセルのパニック障害の治療薬としての有効性が確立されている。パニック障害試験での初回用量は37.5 mg/日（7日間）とした。その後、一方の試験では75または150 mg/日、もう一方の試験では75または225 mg/日の固定用量を患者に投与した。

また、非盲検期間に効果がみられた成人外来患者を対象とした長期の安全性、有効性および再発予防を検討する1つの長期、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験においても有効性が確立されている。非盲検期間終了時と同量（75, 150 または 225 mg）のイフェクサーXL カプセルを患者に継続投与した。

## 5.2. 薬物動態

ベンラファキシシは代謝を受けやすく、主に活性代謝物である ODV に代謝される。ベンラファキシシおよび ODV の血漿消失半減期（平均 ± 標準偏差）はそれぞれ  $5 \pm 2$  時間および  $11 \pm 2$  時間であった。ベンラファキシシおよび ODV の血漿中濃度は、反復経口投与開始後 3 日以内に定常状態に到達する。ベンラファキシシおよび ODV は 75~450 mg/日の用量範囲で線形の薬物動態を示した。

### 吸収

イフェクサーIR 錠を単回経口投与すると、ベンラファキシシの 92%以上が吸収される。初回通過効果の影響により絶対バイオアベイラビリティは 40%~45%である。イフェクサーIR 錠の投与後、ベンラファキシシおよび ODV はそれぞれ 2 時間および 3 時間で最高血漿中濃度に到達する。イフェクサーXL カプセルを投与したとき、ベンラファキシシおよび ODV はそれぞれ 5.5 時間および 9 時間で最高血漿中濃度に到達する。イフェクサーIR 錠またはイフェクサーXL カプセルにて同じ 1 日量を投与したとき、イフェクサーIR 錠と比べてイフェクサーXL カプセルの吸収速度はより緩徐であるが、吸収量は同様である。食事はベンラファキシシおよび ODV のバイオアベイラビリティに影響しない。

### 分布

ベンラファキシシおよび ODV は治療濃度域にてヒト血漿蛋白にわずかに結合する（それぞれ 27%および 30%）。静脈内投与後の定常状態におけるベンラファキシシの分布容積は  $4.4 \pm 1.6$  L/kg である。

### 生体内変化

ベンラファキシシは肝代謝を受けやすい。In vitro 試験および in vivo 試験において、ベンラファキシシは CYP2D6 によって主要活性代謝物の ODV に代謝されることが示されている。また、in vitro 試験および in vivo 試験において、ベンラファキシシは CYP3A4 によって活性の低い副代謝物である N-脱メチルベンラファキシシにも代謝されることが示されている。In vitro 試験および in vivo 試験において、ベンラファキシシは弱い CYP2D6 阻害薬であることが示されている。ベンラファキシシは CYP1A2, CYP2C9 および CYP3A4 への阻害作用は示さなかった。

### 排泄

腎排泄はベンラファキシシおよびその代謝物の主な排泄経路である。投与したベンラファキシシの約 87%は 48 時間以内に尿中に回収される。その内訳は、未変化体のベンラファキシシ (5%) , ODV (29%) , ODV の抱合体 (26%) , その他の不活性副代謝物 (27%) である。ベンラファキシシおよび ODV の定常状態での血漿クリアランス(平均 ± 標準偏差)はそれぞれ  $1.3 \pm 0.6$  L/h/kg および  $0.4 \pm 0.2$  L/h/kg である。

## 特別な患者集団

### 年齢および性別

ベンラファキシンおよび ODV の薬物動態は年齢または性別により大きく影響を受けない。

### CYP2D6 EM (extensive metabolizer) /PM (poor metabolizer)

CYP2D6 の PM では、EM に比べてベンラファキシンの血漿中濃度が高い。しかしながら、PM と EM においてもベンラファキシンおよび ODV の総曝露量 (AUC) は同程度であるため、EM と PM とで異なるベンラファキシンの投与計画を設定する必要はない。

### 肝機能障害

Child-Pugh 分類 A (軽度肝機能障害) 患者および Child-Pugh 分類 B (中等度肝機能障害) 患者では、健康被験者と比較してベンラファキシンと ODV の消失半減期が延長し、経口クリアランスが低下した。また、大きな個体間変動が認められた。重度の肝機能障害患者におけるデータは限られている (4.2 項参照)。

### 腎機能障害

透析患者では、健康被験者と比較してベンラファキシンの消失半減期が約 180%延長し、クリアランスが約 57%低下した。ODV についても消失半減期が約 142%延長し、クリアランスが約 56%低下した。重度の腎機能障害患者および血液透析患者では、用量調節が必要である (4.2 項参照)。

## 5.3. 非臨床安全性

ラットおよびマウスへのベンラファキシン投与により、がん原性は認められなかった。各種 *in vitro* および *in vivo* 試験では、ベンラファキシンによる変異原性は認められなかった。

ラットを用いた生殖発生毒性試験では、出生児の体重減少、死産児増加、授乳期の最初の 5 日間での出生児死亡数の増加が認められた。これらの死因は明らかになっていない。これらの死亡はヒトの 1 日投与量である 375 mg の 4 倍の用量 (mg/kg 換算) に相当する 30 mg/kg/日 でみられた。これらの所見の無影響量はヒトの 1 日投与量の 1.3 倍であり、ヒトへの潜在的リスクは不明である。

雌雄ラットに ODV を投与したとき、受胎能低下が認められた。このときの曝露量はベンラファキシンをヒトに 375 mg/日投与したときの ODV 曝露量の約 1~2 倍であった。この所見のヒトへの外挿性は不明である。

## 6. 薬剤特性

### 6.1. 添加物リスト

カプセル内容物：  
結晶セルロース  
エチルセルロース  
ヒプロメロース  
タルク

カプセル殻：  
ゼラチン

黒色三二酸化鉄，三二酸化鉄および黄色三二酸化鉄（E172）  
酸化チタン（E171）

カプセル印字インク：  
セラック  
プロピレングリコール  
水酸化ナトリウム  
ポビドン  
二酸化チタン（E171）

## 6.2. 配合禁忌

該当せず

## 6.3. 有効期間

3年

## 6.4. 貯蔵時の留意点

30°C を超える温度で保存しないこと。

## 6.5. 包装

イフェクサーXL 225 mg カプセル：

透明または不透明 PVC／アルミ箔ブリスターパック 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 単位；病院用パック 500（10×50）単位，1000（10×100）単位

PVC／アルミ箔ブリスターユニットドーズパック 14, 28, 84, 100 単位

全てのパックサイズが販売されるとは限らない。

## 6.6. 廃棄時の留意点

特別な要件なし。

## 7. 販売承認取得者

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
United Kingdom

## 8. 販売承認番号

PL 00057/1512

## 9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2014年10月31日

承認更新日：

**10. 改訂日**

2014年10月

Ref: EF 225 mg 1\_0



**PREPARED BY PFIZER INC**

**CDS EFFECTIVE DATE:** [REDACTED]

**Date of Superseded CDS:** [REDACTED]

**VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE**

**CORE DATA SHEET**

**VERSION** [REDACTED]



[Redacted]

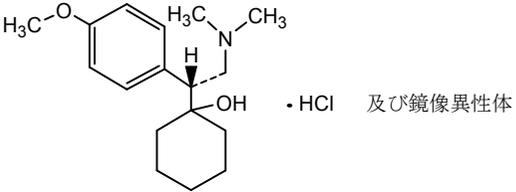
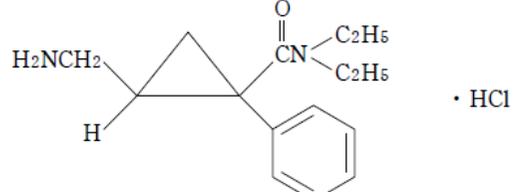
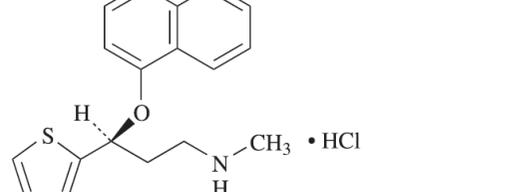
\*以下、非開示のため、CDS 3~39ページを削除

## 1. 同種同効品一覧表

本剤および本剤の同種同効品として、ミルナシプラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩、塩酸セルトラリンおよびエスシタロプラムシュウ酸塩の情報を [Table 1](#)、[Table 2](#) および [Table 3](#) に示す。

ベンラファキシン ER  
1.7 同種同効品一覧表

Table 1. 同種同効品一覧表 (ベンラファキシン塩酸塩, ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩)

一般的名称	ベンラファキシン塩酸塩	ミルナシプララン塩酸塩	デュロキセチン塩酸塩
販売名	イフェクサー <sup>®</sup> SR カプセル 37.5 mg イフェクサー <sup>®</sup> SR カプセル 75 mg	トレドミン <sup>®</sup> 錠 12.5 mg トレドミン <sup>®</sup> 錠 15 mg トレドミン <sup>®</sup> 錠 25 mg トレドミン <sup>®</sup> 錠 50 mg	サインバルタ <sup>®</sup> カプセル 20 mg サインバルタ <sup>®</sup> カプセル 30 mg
会社名	ファイザー株式会社	旭化成ファーマ株式会社	塩野義製薬株式会社
承認年月日	—	トレドミン錠 12.5 mg : 2008年7月15日 トレドミン錠 15 mg : 2008年12月3日 (販売名変更による) トレドミン錠 25 mg : 2008年12月3日 (販売名変更による) トレドミン錠 50 mg : 2008年3月13日	サインバルタカプセル20 mg : 2010年1月20日 サインバルタカプセル30 mg : 2010年1月20日
再審査年月日 再評価年月日	—	2008年2月26日 —	— —
規制区分	処方箋医薬品	劇薬, 処方せん医薬品	劇薬, 処方せん医薬品
化学構造式	 <chem>CN(C)C[C@H](O)C1CCCCC1C2=CC=C(C=C2)OC</chem> ・HCl 及び鏡像異性体	 <chem>CCN(CC)C12CC[C@@H]1C[C@H](C2)C3=CC=CC=C3</chem> ・HCl	 <chem>CN(C)CC[C@@H]1C=CC=C1OC2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3</chem> ・HCl
剤形・含量	イフェクサーSRカプセル37.5 mg : ベンラファキシン塩酸塩42.43 mg (ベンラファキシンとして37.5 mg) イフェクサーSRカプセル75 mg : ベンラファキシン塩酸塩84.85 mg (ベンラファキシンとして75 mg)	トレドミン錠12.5 mg : ミルナシプララン塩酸塩12.5 mg トレドミン錠15 mg : ミルナシプララン塩酸塩15 mg トレドミン錠25 mg : ミルナシプララン塩酸塩25 mg トレドミン錠50 mg : ミルナシプララン塩酸塩50 mg	サインバルタカプセル20 mg : デュロキセチン塩酸塩22.4 mg (デュロキセチンとして20 mg) サインバルタカプセル30 mg : デュロキセチン塩酸塩33.7 mg (デュロキセチンとして30 mg)
効能・効果	うつ病・うつ状態	うつ病・うつ状態	1. うつ病・うつ状態 2. 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 3. 線維筋痛症に伴う疼痛

**Table 1. 同種同効品一覧表（ベンラファキシン塩酸塩、ミルナシブラン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩）**

一般的名称	ベンラファキシン塩酸塩	ミルナシブラン塩酸塩	デュロキセチン塩酸塩
効能・効果に関連する使用上の注意	<p>1. 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告がある。また、本剤の投与により、特に18歳未満の大うつ病性障害患者では、プラセボと比較して自殺念慮、自殺企図のリスクが高くなる可能性が示唆されているため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[「小児等への投与」「その他の注意」の項参照]</p> <p>2. 海外で実施された7～17歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。[「小児等への投与」の項参照]</p>	<p>1. 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。</p> <p>2. 本剤の有効性は、四環系抗うつ薬（ミアンセリン塩酸塩）と同等と判断されているものの、三環系抗うつ薬（イミプラミン塩酸塩）との非劣性は検証されていないため、投与に際しては、リスクとベネフィットを勘案すること。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>3. 類薬において、海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。[「小児等への投与」の項参照]</p>	<p>1. 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[「その他の注意」の項参照]</p> <p>2. 海外で実施された7～17歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。[「小児等への投与」の項参照]</p> <p>3. 線維筋痛症の診断は、米国リウマチ学会の分類（診断）基準等の国際的な基準に基づき慎重に実施し、確定診断された場合にのみ投与すること。</p>
用法・用量	<p>通常、成人にはベンラファキシンとして1日37.5 mgを初期用量とし、1週後より1日75 mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日225 mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔を空けて1日用量として75 mgずつ行うこと。</p>	<p>通常、成人には、ミルナシブラン塩酸塩として1日25 mgを初期用量とし、1日100 mgまで漸増し、1日2～3回に分けて食後に経口投与する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、高齢者には、1日25 mgを初期用量とし、1日60 mgまで漸増し、1日2～3回に分けて食後に経口投与する。</p>	<p>1. うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛 通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして40 mgを経口投与する。投与は1日20 mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20 mgずつ増量する。なお、効果不十分な場合には、1日60 mgまで増量することができる。</p> <p>2. 線維筋痛症に伴う疼痛 通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして60mgを経口投与する。投与は1日20mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20mgずつ増量する。</p>

ベンラファキシン ER  
1.7 同種同効品一覧表

**Table 1. 同種同効品一覧表（ベンラファキシン塩酸塩、ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩）**

一般的名称	ベンラファキシン塩酸塩	ミルナシプララン塩酸塩	デュロキセチン塩酸塩
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>1. 本剤の投与量は、必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。〔増量により不眠症状、血圧上昇等のノルアドレナリン作用があらわれるおそれがある。〔その他の注意〕の項参照〕</p> <p>2. 中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者では、血中濃度が上昇し、特に投与初期に副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、本剤37.5 mgを2日に1回投与から開始し、1週間後に本剤37.5 mgを1日1回投与に増量すること。なお、患者の症状に応じて、1週間以上の間隔をあけて、本剤37.5 mg/日ずつ、1日112.5 mgを超えない範囲で増量することとし、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。〔「慎重投与」「副作用」「薬物動態」の項参照〕</p> <p>3. 軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類A）のある患者では、血中濃度が上昇し、特に投与初期に副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、必要に応じて減量又は投与間隔の延長を考慮し、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。〔「慎重投与」「副作用」「薬物動態」の項参照〕</p>	—	うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛に用いる場合、本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。
禁忌	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(3) 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）の</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2) モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者〔「使用上の注意3.相互作用」の項参照〕</p> <p>3) 尿閉（前立腺疾患等）のある患者〔本剤</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>3. 高度の肝障害のある患者〔肝障害が悪化</p>

**Table 1. 同種同効品一覧表（ベンラファキシン塩酸塩、ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩）**

一般的名称	ベンラファキシン塩酸塩	ミルナシプララン塩酸塩	デュロキセチン塩酸塩
	<p>ある患者〔使用経験がない。本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。〕</p> <p>(4) 重度の腎機能障害（糸球体ろ過量 15 mL/min未満）のある患者又は透析中の患者〔使用経験が少ない。本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。また、本剤は透析ではほとんど除去されない。〕</p>	<p>はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、症状を悪化させるおそれがある。〕</p>	<p>することがある。また、消失半減期が延長し、本剤の血中濃度が上昇することがある。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>4. 高度の腎障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することがある。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>5. コントロール不良の閉塞隅角緑内障の患者〔症状が悪化することがある。〕</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 軽度から中等度の肝機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(2) 軽度から中等度の腎機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(3) 双極性障害患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕</p> <p>(4) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕</p> <p>(5) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状が増悪することがある。〕</p> <p>(6) 衝動性が高い併存障害を有する患者〔精神症状が増悪することがある。〕</p> <p>(7) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣発作を起こすことがある。〕</p> <p>(8) 緑内障又は眼内圧亢進のある患者〔症状</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>1) 排尿困難のある患者〔本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>2) 緑内障又は眼内圧亢進のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>3) 心疾患のある患者〔血圧上昇、頻脈等があらわれ、症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>4) 高血圧のある患者〔高血圧クリーゼがあらわれることがある。〕</p> <p>5) 肝障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕</p> <p>6) 腎障害のある患者〔外国における腎機能障害患者での体内薬物動態試験で、高い血中濃度が持続する傾向が認められているので、投与量を減じて使用すること。〕</p> <p>7) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を起こすことがある。〕</p> <p>8) 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 前立腺肥大症等排尿困難のある患者〔ノルアドレナリン再取り込み阻害作用により症状が悪化することがある。〕</p> <p>(2) 高血圧又は心疾患のある患者〔心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼがあらわれることがある。〕</p> <p>(3) 緑内障又は眼内圧亢進のある患者〔症状が悪化することがある。〕</p> <p>(4) 軽度から中等度の肝障害のある患者〔肝障害が悪化することがある。また、消失半減期が延長し、本剤の血中濃度が上昇することがある。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(5) 過度のアルコール摂取者〔肝障害が悪化する可能性がある。〕</p> <p>(6) 軽度から中等度の腎障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することがある。〕</p> <p>(7) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕</p> <p>(8) 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕</p>

**Table 1. 同種同効品一覧表（ベンラファキシン塩酸塩，ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩）**

一般的名称	ベンラファキシン塩酸塩	ミルナシプララン塩酸塩	デュロキセチン塩酸塩
	<p>が増悪することがある。]</p> <p>(9) 高血圧又は心疾患のある患者 [心拍数増加，血圧上昇，高血圧クリーゼがあらわれ，症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）]</p> <p>(10) QT延長又はその既往歴のある患者，QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者，著明な徐脈や低カリウム血症等がある患者 [QT延長，心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こす可能性がある。]</p> <p>(11) 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者，出血傾向又は出血性素因のある患者 [皮膚や粘膜の出血，消化管出血等が報告されており，出血傾向が増強することがある。]</p> <p>(12) 前立腺肥大等排尿困難のある患者 [ノルアドレナリン再取り込み阻害作用により症状が悪化することがある。]</p> <p>(13) 小児 [「小児等への投与」の項参照]</p> <p>(14) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p>	<p>9) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者，自殺念慮のある患者 [自殺念慮，自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>10) 脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状を増悪させることがある。]</p> <p>11) 衝動性が高い併存障害を有する患者 [精神症状を増悪させることがある。]</p> <p>12) 小児 [「7.小児等への投与」の項参照]</p> <p>13) 高齢者 [「5.高齢者への投与」の項参照]</p>	<p>(9) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状が増悪することがある。]</p> <p>(10) 衝動性が高い併存障害を有する患者 [精神症状が増悪することがある。]</p> <p>(11) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣を起こすことがある。]</p> <p>(12) 出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者 [出血傾向が増強することがある。]</p> <p>(13) 高齢者 [「高齢者への投与」，「薬物動態」の項参照]</p> <p>(14) 小児等 [「小児等への投与」の項参照]</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり，自殺企図のおそれがあるので，このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。</p> <p>(2) 不安，焦燥，興奮，パニック発作，不眠，易刺激性，敵意，攻撃性，衝動性，アカンジア/精神運動不穏，軽躁，躁病等があらわれることが報告されている。また，因果関係は明らかではないが，これらの症状・行動を来した症例において，</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり，自殺企図のおそれがあるので，このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。</p> <p>2) 不安，焦燥，興奮，パニック発作，不眠，易刺激性，敵意，攻撃性，衝動性，アカンジア/精神運動不穏，軽躁，躁病等があらわれることが報告されている。また，因果関係は明らかではないが，これらの症状・行動を来した症例において，</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり，自殺企図のおそれがあるので，このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。なお，うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる疾患においても自殺企図のおそれがあり，さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので，このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。</p> <p>(2) 不安，焦燥，興奮，パニック発作，不眠，</p>

Table 1. 同種同効品一覧表（ベンラファキシン塩酸塩，ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩）

一 般 的 名 称	ベンラファキシン塩酸塩	ミルナシプララン塩酸塩	デュロキセチン塩酸塩
	<p>基礎疾患の悪化又は自殺念慮，自殺企図，他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに，これらの症状の増悪が観察された場合には，服薬量を増量せず，徐々に減量し，中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 自殺目的での過量服用を防ぐため，自殺傾向が認められる患者に処方する場合には，1回分の処方日数を最小限にとどめること。</p> <p>(4) 家族等に自殺念慮や自殺企図，興奮，攻撃性，易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い，医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。</p> <p>(5) 心拍数増加，血圧上昇，高血圧クリーゼがあらわれることがあるので，本剤投与中は，適宜血圧・脈拍数等を測定し，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。特に，高血圧又は心疾患のある患者に投与する場合は，本剤投与前に適切にコントロールし，定期的に測定すること。</p> <p>(6) 眠気，めまい等が起こることがあるので，本剤投与中の患者には，自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</p> <p>(7) 投与中止（突然の中止）により，軽躁，不安，激越，神経過敏，錯乱，睡眠障害，疲労，傾眠，錯感覚，めまい，痙攣，頭痛，感冒様症状，耳鳴，協調運動障害，振戦，発汗，口内乾燥，食欲減退，下痢，</p>	<p>基礎疾患の悪化又は自殺念慮，自殺企図，他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに，これらの症状の増悪が観察された場合には，服薬量を増量せず，徐々に減量し，中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 自殺目的での過量服用を防ぐため，自殺傾向が認められる患者に処方する場合には，1回分の処方日数を最小限にとどめること。</p> <p>4) 家族等に自殺念慮や自殺企図，興奮，攻撃性，易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い，医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。</p> <p>5) 眠気，めまい等が起こることがあるので，本剤投与中の患者には，自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</p> <p>6) 高血圧クリーゼ，血圧上昇があらわれることがあるので，適宜血圧・脈拍数等を測定し，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。特に，高血圧又は心疾患のある患者に対しては定期的に測定すること。</p>	<p>易刺激性，敵意，攻撃性，衝動性，アカシジア／精神運動不穏，軽躁，躁病等があらわれることが報告されている。また，因果関係は明らかではないが，これらの症状・行動を来した症例において，基礎疾患の精神症状の悪化又は自殺念慮，自殺企図，他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに，これらの症状の増悪が観察された場合には，服薬量を増量せず，徐々に減量し，中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 自殺目的での過量服用を防ぐため，自殺傾向が認められる患者に処方する場合には，1回分の処方日数を最小限にとどめること。</p> <p>(4) 家族等に自殺念慮や自殺企図，興奮，攻撃性，易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の精神症状の悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い，医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。</p> <p>(5) 肝機能障害があらわれることがあるので，適宜肝機能検査〔AST (GOT)，ALT (GPT)，<math>\gamma</math>-GTP及び総ビリルビン等〕を行うとともに，患者の症状を十分に観察し，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。〔「禁忌」，「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(6) 心拍数増加，血圧上昇，高血圧クリーゼがあらわれることがあるので，適宜血圧・脈拍数等を測定し，異常が認められ</p>

**Table 1. 同種同効品一覧表（ベンラファキシン塩酸塩、ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩）**

一 般 的 名 称	ベンラファキシン塩酸塩	ミルナシプララン塩酸塩	デュロキセチン塩酸塩																		
	<p>悪心、嘔吐等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。</p> <p>(8) 血清コレステロールの上昇が報告されているので、本剤を長期に投与する場合はコレステロール値の測定を考慮し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p>		<p>た場合には、減量、休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。特に、高血圧又は心疾患のある患者に対しては定期的に測定すること。</p> <p>(7) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</p> <p>(8) 投与中止（特に突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚（電気ショック様感覚を含む）、頭痛、悪心及び筋痛等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。</p> <p>(9) 糖尿病性神経障害に伴う疼痛の場合</p> <p>1) 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから、糖尿病の治療を併せて行うこと。</p> <p>2) 本剤の投与により血糖値上昇・HbA1c上昇等、糖尿病が悪化することがあるので、血糖値の推移等を慎重に観察するとともに、必要に応じて糖尿病治療薬の用量調節を行うこと。</p>																		
	<p>3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素CYP2D6及び一部CYP3A4で代謝される。</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー）</td> <td>他の抗うつ剤で併用により発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることが報告されている。</td> <td>主にモノアミン酸化酵素阻害剤による神経外アミン総量の増加及び抗うつ剤に</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー）	他の抗うつ剤で併用により発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることが報告されている。	主にモノアミン酸化酵素阻害剤による神経外アミン総量の増加及び抗うつ剤に	<p>3. 相互作用 1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー）</td> <td>他の抗うつ剤で併用により発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることが報告されている。</td> <td>主にモノアミン酸化酵素阻害剤による神経外アミン総量の増加及び抗うつ剤に</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー）	他の抗うつ剤で併用により発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることが報告されている。	主にモノアミン酸化酵素阻害剤による神経外アミン総量の増加及び抗うつ剤に	<p>3. 相互作用 本剤の代謝には主として肝代謝酵素CYP1A2が関与し、CYP2D6も一部寄与している。また、本剤はCYP2D6を競合的に阻害する。</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>モノアミン酸化酵素</td> <td>他の抗うつ剤で併用により発汗、不</td> <td>主にMAO阻害剤による神</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	モノアミン酸化酵素	他の抗うつ剤で併用により発汗、不	主にMAO阻害剤による神
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー）	他の抗うつ剤で併用により発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることが報告されている。	主にモノアミン酸化酵素阻害剤による神経外アミン総量の増加及び抗うつ剤に																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー）	他の抗うつ剤で併用により発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることが報告されている。	主にモノアミン酸化酵素阻害剤による神経外アミン総量の増加及び抗うつ剤に																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
モノアミン酸化酵素	他の抗うつ剤で併用により発汗、不	主にMAO阻害剤による神																			

**Table 1. 同種同効品一覧表（ベンラファキシン塩酸塩、ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩）**

一 般 的 名 称	ベンラファキシン塩酸塩			ミルナシプララン塩酸塩			デュロキセチン塩酸塩		
	セレギリン塩酸塩（エフピー）	等の症状があらわれることがある。なお、MAO阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合は14日間以上、本剤投与後にMAO阻害剤を投与する場合は7日間以上の間隔をおくこと。	抗うつ剤によるモノアミン作動性神経終末におけるアミン再取り込み阻害による。と考えられる。		モノアミン酸化酵素阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合には、少なくとも2週間の間隔をおき、また、本剤からモノアミン酸化酵素阻害剤に切り替えるときは2～3日間の間隔をおくことが望ましい。	よるモノアミン作動性神経終末におけるアミン再取り込み阻害による。と考えられている。	(MAO) 阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー）	穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれたとの報告がある。MAO阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合には、少なくとも2週間の間隔をおき、また、本剤からMAO阻害剤に切り替えるときは5日間の間隔をおくこと。	経外アミン総量の増加及び抗うつ剤によるモノアミン作動性神経終末におけるアミン再取り込み阻害による。と考えられる。
	(2) 併用注意（併用に注意すること）			2) 併用注意（併用に注意すること）			(2) 併用注意（併用に注意すること）		
	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	アルコール（飲酒）	本剤投与中は、飲酒を避けることが望ましい。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。	アルコール	他の抗うつ剤で相互に作用を増強することが報告されている。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。	ピモジド	QT延長、心室性不整脈（Torsades de pointesを含む）等の心血管系副作用が発現することがあるので注意すること。	本剤は、ピモジドの肝での酸化的代謝を阻害し、血中濃度を上昇させると考えられる。
	メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	左記薬剤のMAO阻害作用によりセロトニン作用が増強されると考えられる。	中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）	相互に作用を増強するおそれがある。	機序は不明。	アルコール	相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるので注意すること。また、肝機能が悪化する可能性がある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。また、過度のアルコール摂取と本剤との併用により、肝機能が悪化することがある。
	セロトニン作用薬 炭酸リチウム、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）及び選択的セ	相互にセロトニン作用を増強することにより、セロトニン症候群等があらわれるおそれがある。本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、相互にセロトニン作用が増強することがある。〔「重大な副作用」〕	降圧剤（クロニジン等）	降圧剤の作用を減弱する可能性がある。観察を十分に行うこと。	本剤のノルアドレナリン再取り込み阻害作用による。と考えられる。	中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導	相互に作用を増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減	機序は不明
				炭酸リチウム	他の抗うつ剤で併用によりセロトニン症候群があらわれることが報告されている。	機序は不明。			
				5-HT <sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬（スマトリ）	他の抗うつ剤で併用により高血圧、冠動脈収縮があらわ	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を			

Table 1. 同種同効品一覧表 (ベンラファキシン塩酸塩, ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩)

一 般 的 名 称	ベンラファキシン塩酸塩			ミルナシプララン塩酸塩			デュロキセチン塩酸塩		
	ロトニン再 取り込み阻 害剤 (SSRI), トラマドール 塩酸塩, トリプタン 系薬剤, L- トリプト ファン含有 製剤, リネ ゾリド等		[の項参照]	ブタンコハ ク酸塩等)	れることが報告さ れている。	有するため, 併用によりセ ロトニン作用 が増強するお それがある。	体, ロラゼ パム等	量するなど注意し て投与すること。	
	セイヨウオト ギリソウ (セント・ ジョーンズ・ ワート) 含有 食品等	相互にセロトニン 作用を増強する ことにより, セロ トニン症候群等が あらわれるおそれ があるので, 本剤及び これらの薬剤の用 量を減量するなど 注意して投与する こと。	本剤はセロト ニン再取り込 み阻害作用を 有するため, 併用により, 相互にセロト ニン作用が増 強することが ある。[「重 大な副作用」 の項参照]	ジゴキシン	ジゴキシンの静脈 内投与との併用 により起立性低 血圧, 頻脈が あらわれたと の報告がある。	機序は不明。	メチルチオ ニウム塩化物 水和物 (メ チレンブルー)	セロトニン症候 群があらわれ るおそれがある。	左記薬剤の MAO阻害作 用によりセ ロトニン作用 が増強され る。
	出血傾向が増 強する薬剤 アスピリン 等の非ステ ロイド系抗 炎症剤, ワ ルファリン	出血傾向が増強す るおそれがある ので, 注意して 投与すること。	SNRIの投与 により血小板 凝集能が阻害 され, これら の薬剤との併 用により出血 傾向が増強す	アドレナリン ノルアドレナ リン	これらの薬剤 (特 に注射剤) との 併用により, 心 血管作用 (血 圧上昇等) を増 強するおそれ がある。	本剤はノルア ドレナリン再 取り込み阻害 作用を有する ため, 併用 によりアドレ ナリン作用が 増強するお それがある。	フルボキサ ミンマレイン 酸塩, シプロ フロキサ シン, エノキ サシン (臨床 用量で CYP1A2阻 害活性を有 する薬剤)	本剤の血中濃 度が上昇する ことがある ので, 本剤の 用量を減量 するなど注 意して投与 すること。	これらの薬剤 のCYP1A2 阻害作用に よる, 本剤 の血中濃度 が上昇する ことがある。 本剤とフル ボキサミン との併用 により, 本 剤の血漿ク リアランス が減少した との報告 がある。 [「薬物動態」 の項参照]
		本剤及びO- 脱メチル 体の血中濃 度が低下す るおそれ があるので 注意して 投与する こと。	セイヨウオ トギリソウ が本剤の代 謝酵素 (CYP3A4) を誘導する と考えられ る。				三環系抗うつ 剤 アミトリ プチリン 塩酸塩, ノ ルトリ プチリン 塩酸塩, イ ミプラミ ン塩酸塩 等 フェノチ アジン系 抗精神病 剤 ペルフェ ナジン	これらの薬剤 の血中濃度 が上昇する ことがある ので, これ らの薬剤の 用量を減量 するなど注 意して投与 すること。	本剤の CYP2D6 阻害作用に よる, これ らの薬剤 の血中濃 度が上昇 する こと がある。 本剤と CYP2D6 基質 であるデ シプラミ ンとの併 用により, デシ プラミ ンの AUCが 増加し

ベンラファキシン ER  
1.7 同種同効品一覧表

Table 1. 同種同効品一覧表 (ベンラファキシン塩酸塩, ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩)

一 般 的 名 称	ベンラファキシン塩酸塩			ミルナシプララン塩酸塩			デュロキセチン塩酸塩		
	等の抗凝固剤		ることがある。				抗不整脈剤 プロパフェノン塩酸塩, フレカイニド酢酸塩		たとの報告がある。
	ハロペリドール	ハロペリドールの血中濃度が上昇するおそれがあるので, 注意して投与すること。	機序不明						
	イミプラミン	イミプラミンの活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがあるので, 注意して投与すること。	機序不明				パロキセチン塩酸塩水和物, キニジン硫酸塩水和物等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので, 本剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により, 本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とパロキセチンとの併用により, 本剤の血漿クリアランスが減少したとの報告がある。 [「薬物動態」の項参照]
	シメチジン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので, 注意して投与すること。	シメチジンの薬物代謝酵素 (CYP3A4, CYP2D6) 阻害作用により, 本剤の代謝が阻害され, 血中濃度が上昇すると考えられる。						
	CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール, エリスロマイシン, リトナビル等	本剤及びO-脱メチル体の血中濃度が上昇するおそれがあるので注意して投与すること。	CYP3A4阻害剤であるケトコナゾール (経口剤) の併用による本剤の副代謝経路の阻害が報告されている。				セロトニン作用薬 炭酸リチウム, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) 及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI), トラマドール	相互にセロトニン作用を増強することによりセロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがあるので, 本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため, 併用により, セロトニン作用が増強することがある。 [「重大な副作用」の項参照]
	メトプロロール	メトプロロールの血中濃度が上昇するおそれがあるので注意して投与すること。	機序不明						
		メトプロロールの	本剤のノルア						

ベンラファキシン ER  
1.7 同種同効品一覧表

Table 1. 同種同効品一覧表 (ベンラファキシン塩酸塩, ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩)

一 般 的 名 称	ベンラファキシン塩酸塩			ミルナシプララン塩酸塩			デュロキセチン塩酸塩		
		降圧作用が減弱するおそれがあるので注意して投与すること。	ドレナリン再取り込み阻害作用によると考えられる。				ル塩酸塩, トリプタン系薬剤, L-トリプトファン含有製剤, リネゾリド等 セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等		
	インジナビル	インジナビルの血中濃度が低下するおそれがあるので注意して投与すること。	機序不明						
	リスペリドン	リスペリドンの血中濃度が上昇するおそれがあるので注意して投与すること。	本剤の薬物代謝酵素 (CYP2D6) の阻害作用により, リスペリドンの代謝が阻害され, 血中濃度が上昇すると考えられる。				降圧剤 クロニジン塩酸塩等	降圧剤の作用を減弱することがあるので, 本剤の用量を減量もしくはこれらの薬剤を増量するなど注意して投与すること。	本剤のノルアドレナリン再取り込み阻害作用によると考えられる。
							アドレナリン, ノルアドレナリン	これらの薬剤 (特に注射剤) との併用により, 心血管作用 (血圧上昇等) が増強することがあるので, 本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため, 併用により, アドレナリン作用が増強することがある。
							血漿蛋白との結合率の高い薬剤 ワルファリンカリウム等	相互に作用を増強することがあるので, 本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤は血漿蛋白との結合率が高いため, 併用により, 本剤及びこれらの薬剤の血中遊離濃度が上昇すること

Table 1. 同種同効品一覧表（ベンラファキシン塩酸塩，ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩）

一 般 的 名 称	ベンラファキシン塩酸塩	ミルナシプララン塩酸塩	デュロキセチン塩酸塩		
				がある。	
			出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤， フェノチアジン系薬剤， 三環系抗うつ剤， アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤， ワルファリンカリウム等	出血傾向が増強することがあるので， 本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して 投与すること。	SNRI, SSRI とこれらの薬剤との併用により， 出血傾向が増強すると考えられる。
	4. 副作用 国内臨床試験において，本剤が投与された総症例1255例中1028例（81.9%）に副作用が発現した。主な副作用は，悪心（33.5%），腹部不快感（腹痛，膨満，便秘等）（27.2%），傾眠（26.9%），浮動性めまい（24.4%），口内乾燥（24.3%），頭痛（19.3%）であった（承認時）。 (1) 重大な副作用 1) セロトニン症候群（0.2%）：不安，焦燥，興奮，錯乱，発汗，下痢，発熱，高血圧，固縮，頻脈，ミオクローヌス，自律神経失調等があらわれることがあるので，異常が認められた場合には，投与を中止し，体冷却，水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。 2) 悪性症候群（頻度不明 <sup>注1</sup> ）：無動緘黙，強度の筋強剛，嚥下困難，頻脈，血圧の変動，発汗等が発現し，それに引き続き発熱がみられる場合がある。抗精神病剤	4. 副作用 承認時までの調査の総症例467例中，179例（38.3%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が報告された。その主なものは，口渇35件（7.5%），悪心・嘔吐28件（6.0%），便秘27件（5.8%），眠気19件（4.1%）等であった。（承認時） 使用成績調査及び特別調査の総症例3,771例中，827例（21.9%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が報告された。その主なものは，悪心・嘔吐218例（5.8%），眠気78例（2.1%），排尿障害（尿閉，排尿困難）71例（1.9%），便秘69例（1.8%），頭痛64例（1.7%）等であった。また，市販後臨床試験の総症例593例中，418例（70.5%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が報告された。その主なものは，口渇152例（25.6%），悪心・嘔吐129例（21.8%），便秘126例（21.3%），排尿障害（尿閉，排尿困難）69例（11.6%）等であった。（再	4. 副作用 うつ病・うつ状態 国内臨床試験において，安全性評価対象例735例中，副作用（臨床検査値異常変動を含む）は663例（90.2%）に認められた。主なものは，悪心269例（36.6%），傾眠228例（31.0%），口渇168例（22.9%），頭痛154例（21.0%），便秘102例（13.9%），下痢87例（11.8%），めまい80例（10.9%），トリグリセリド上昇56例（7.6%），腹部痛52例（7.1%），ALT (GPT) 上昇51例（6.9%），不眠50例（6.8%），倦怠感45例（6.1%），AST (GOT) 上昇38例（5.2%），食欲減退38例（5.2%）であった。（承認時） 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 国内臨床試験において，安全性評価対象例507例中，副作用（臨床検査値異常変動を含む）は374例（73.8%）に認められた。主なものは，傾眠106例（20.9%），悪心85例（16.8%），高血糖50例（9.9%），便秘49		

Table 1. 同種同効品一覧表（ベンラファキシン塩酸塩、ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩）

一般的名称	ベンラファキシン塩酸塩	ミルナシプララン塩酸塩	デュロキセチン塩酸塩
	<p>との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発現時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。</p> <p>3) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明<sup>注1)</sup>）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。</p> <p>4) QT延長（0.5%）、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動（頻度不明<sup>注1)</sup>）：QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 痙攣（0.2%）：痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) アナフィラキシー（頻度不明<sup>注1)</sup>）：アナフィラキシー（呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>審査結果）〔「臨床成績」の項参照〕 また、製造販売後臨床試験の症例303例中、217例（71.6%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が報告された。その主なものは、悪心・嘔吐98例（32.3%）、便秘38例（12.5%）、頭痛30例（9.9%）、排尿障害（尿閉、排尿困難）30例（9.9%）、頻脈29例（9.6%）、腹痛29例（9.6%）等であった。（製造販売後臨床試験終了時）</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 悪性症候群（Syndrome malin）（0.1%未満）：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる悪性症候群があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) セロトニン症候群（頻度不明）：セロトニン症候群があらわれることがあるので、激越、錯乱、発汗、幻覚、反射亢進、ミオクロヌス、戦慄、頻脈、振戦、発熱、協調異常等が認められた場合には、投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 痙攣（0.1%未満）：痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 白血球減少（頻度不明）：白血球減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を</p>	<p>例（9.7%）、めまい42例（8.3%）、倦怠感34例（6.7%）、口渇31例（6.1%）、頭痛29例（5.7%）、下痢24例（4.7%）、ALT（GPT）上昇24例（4.7%）、AST（GOT）上昇23例（4.5%）、嘔吐21例（4.1%）、γ-GTP上昇18例（3.6%）、AI-P上昇17例（3.4%）であった。（承認時）</p> <p>線維筋痛症に伴う疼痛</p> <p>国内臨床試験において、安全性評価対象例265例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は183例（69.1%）に認められた。主なものは、傾眠69例（26.0%）、悪心55例（20.8%）、便秘42例（15.8%）、口渇17例（6.4%）、めまい17例（6.4%）、倦怠感15例（5.7%）、食欲減退15例（5.7%）、体重増加11例（4.2%）、頭痛10例（3.8%）、不眠10例（3.8%）、腹部痛8例（3.0%）、下痢8例（3.0%）であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) セロトニン症候群（頻度不明<sup>*1)</sup>）：不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクロヌス、自律神経不安定等があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること。異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。 〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>2) 悪性症候群（頻度不明<sup>*1)</sup>）：悪性症候群があらわれることがあるので、発熱、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球数増加、血清</p>

Table 1. 同種同効品一覧表（ベンラファキシン塩酸塩，ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩）

一般的名称	ベンラファキシン塩酸塩	ミルナシプララン塩酸塩	デュロキセチン塩酸塩										
	<p>7) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），多形紅斑（頻度不明<sup>注1</sup>）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 横紋筋融解症（頻度不明<sup>注1</sup>）：横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>9) 無顆粒球症，再生不良性貧血，汎血球減少症（頻度不明<sup>注1</sup>），好中球数減少，血小板数減少（0.2%）：無顆粒球症，再生不良性貧血，汎血球減少症，好中球数減少，血小板数減少があらわれることがあるので，観察を十分に行い，必要に応じて血液検査を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 間質性肺疾患（頻度不明<sup>注1</sup>）：間質性肺疾患が現れることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 高血圧クリーゼ（頻度不明<sup>注1</sup>）：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので，血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。異常が認められた場合には投</p>	<p>行うこと。</p> <p>(5) 重篤な皮膚障害（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発熱，紅斑，そう痒感，眼充血，口内炎等があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム増加，高張尿，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群があらわれることがあるので，食欲不振，頭痛，嘔気，嘔吐，全身倦怠感等があらわれた場合には電解質の測定を行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，水分摂取制限等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(7) 肝機能障害，黄疸（0.1%未満）：AST（GOT），ALT（GPT），<math>\gamma</math>-GTPの上昇等を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 高血圧クリーゼ（頻度不明）：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので，血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>2) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>分類\頻度</th> <th>5%以上</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>起立性低血圧， 頻脈，動悸，血</td> <td></td> <td>血圧低下，上室</td> </tr> </tbody> </table>	分類\頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	循環器		起立性低血圧， 頻脈，動悸，血		血圧低下，上室	<p>CK（CPK）上昇等の異常が認められた場合には，投与を中止し，体冷却，水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また，ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ，急性腎不全に至ることがあるので注意すること。</p> <p>3) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明<sup>*1</sup>）：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 痙攣（0.1%未満），幻覚（頻度不明<sup>*1</sup>）：痙攣，幻覚があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 肝機能障害（0.1%未満），肝炎（頻度不明<sup>*1</sup>），黄疸（頻度不明<sup>*1</sup>）：AST（GOT），ALT（GPT），<math>\gamma</math>-GTP，総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害，肝炎，黄疸があらわれることがあるので，適宜肝機能検査を行うとともに，患者の症状を十分に観察し，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。〔「禁忌」，「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>6) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明<sup>*1</sup>）：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投</p>
分類\頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明									
循環器		起立性低血圧， 頻脈，動悸，血		血圧低下，上室									



ベンラファキシン ER  
1.7 同種同効品一覧表

Table 1. 同種同効品一覧表 (ベンラファキシン塩酸塩, ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩)

一 般 的 名 称	ベンラファキシン塩酸塩					ミルナシプララン塩酸塩					デュロキセチン塩酸塩					
		快感 (腹痛, 膨満, 便秘等), 下痢				注1) このような症状があらわれた場合には, 減量又は休薬など適切な処置を行うこと。 注2) このような症状があらわれた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注3) 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。						めまい	み, しびれ感, 振戦, あくび, 浮遊感, 味覚異常	揚, 注意力障害, 錐体外路症状, 不安, 異常夢 (悪夢を含む), 頭がぼーっとする, 性欲減退, 躁病反応, 錯感覚, 無感情	ズム異常, 嗜眠, 睡眠障害, 歯軋り, 失見当識, 攻撃性, 怒り, 歩行障害, 開口障害, 下肢静止不能症候群	
感覚器	調節障害	耳鳴, 視覚障害			散瞳, 閉塞隅角緑内障											
循環器	動悸	血圧上昇, 頻脈	血圧低下, 起立性低血圧													
血液			異常出血 (斑状出血, 粘膜出血, 胃腸出血等)		出血時間延長											
肝臓	肝機能検査値異常 (ALT(GPT)・AST(GOT)・γ-GTP・LDH・ALP・血中ビリルビンの上昇等)				肝炎											
泌尿器・生殖器	排尿困難	頻尿	月経障害, 射精障害, 勃起不全		尿失禁, オルガズム障害, 無オルガズム症											
代謝・内分泌		血中コレステロール増加	低ナトリウム血症		血中プロラクチン増加											
その他	体重減少, 発汗 (寝汗等), 無力	ほてり, 体重増加	あくび, 悪寒, 呼吸困難, 脱毛													
												消化器	悪心, 食欲減退, 口渇, 便秘, 下痢	腹部痛, 嘔吐, 腹部膨満感, 腹部不快感, 消化不良, 胃炎	口内炎, 歯痛, 胃腸炎, 咽頭不快感	咽頭炎, 咽喉緊張, 口臭, 嚥下障害, 顕微鏡的大腸炎
												感覚器		耳鳴	視調節障害, 眼乾燥, 霧視	耳痛, 散瞳, 緑内障
												循環器		動悸, 頻脈, 血圧上昇, 起立性低血圧	上室性不整脈, 失神	
												肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇, γ-GTP 上昇, 総		

ベンラファキシシン ER  
1.7 同種同効品一覧表

Table 1. 同種同効品一覧表 (ベンラファキシシン塩酸塩, ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩)

一 般 的 名 称	ベンラファキシシン塩酸塩			ミルナシプララン塩酸塩	デュロキセチン塩酸塩					
		症 (疲労, 倦怠感等)	症, 骨折					ビリルビン上昇, Al-P 上昇, LDH 上昇		
	<p>頻度は国内臨床試験に基づく 注：海外の臨床試験又は自発報告で認められた事象は頻度不明とした</p>									
					血液	赤血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少	鼻出血	異常出血 (斑状出血, 胃腸出血等), 白血球減少		
					筋・骨格系	背部痛, 肩こり	関節痛, 筋痛	筋緊張, 筋痙攣		
					泌尿器・生殖器	排尿困難, 性機能異常 (月経異常, 射精障害, 勃起障害等), 頻尿, 尿中アルブミン/クレアチニン比上昇	排尿障害, 血中クレアチニン上昇, BUN 上昇	尿流量減少, 多尿, 閉経期症状, 精巣痛		
					代謝・内分泌	高血糖, トリグリセリド上昇, 総コレステロール	血中カリウム減少	甲状腺機能低下, 低ナトリウム血症, 乳汁漏出症, 高		

**Table 1. 同種同効品一覧表（ベンラファキシン塩酸塩，ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩）**

一 般 的 名 称	ベンラファキシン塩酸塩	ミルナシプララン塩酸塩	デュロキセチン塩酸塩				
					上昇, 尿中蛋白陽性		プロラクチン血症, 血中カリウム上昇
			その他		発汗, 体重減少, 体重増加, CK (CPK) 上昇	浮腫, 冷感, 熱感, 呼吸苦, 胸痛, 冷汗, 咳嗽	
			注1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること。 ※1: 自発報告又は海外において報告されている副作用のため頻度不明				
	<p>5. 高齢者への投与 一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、肝機能、腎機能の低下を考慮し、用量等に注意して投与すること。また、高齢者において低ナトリウム血症及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の危険性が高くなることがあるので注意すること。</p>	<p>5. 高齢者への投与 高齢者での体内薬物動態試験で、血中濃度が上昇し、薬物の消失が遅延する傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。また、低ナトリウム血症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群は主に高齢者において報告されているので、注意すること。</p>	<p>5. 高齢者への投与 高齢者では薬物の消失が遅延し、血漿中濃度が上昇することがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 [「薬物動態」の項参照] また、高齢者においては、以下の点に注意すること。 (1) 低ナトリウム血症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の危険性が高くなる可能性がある。[「重大な副作用」の項参照] (2) めまい等により転倒を起こすことがある。</p>				
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立]</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ラットに経口投与した実験で、胎児への移行（胎児中濃度は母体血液中濃</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠末期にSNRI, SSRI</p>				

**Table 1. 同種同効品一覧表（ベンラファキシン塩酸塩，ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩）**

一 般 的 名 称	ベンラファキシン塩酸塩	ミルナシプララン塩酸塩	デュロキセチン塩酸塩
	<p>していない。]</p> <p>1) 妊娠末期に本剤あるいは他のSSRI, SNRIが投与された婦人が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。</p> <p>2) 妊娠ラットにベンラファキシン 30 mg/kg/日（AUCに基づく曝露量比較で臨床曝露量の約0.4倍）を経口投与したとき、胎児の生存率低下及び体重抑制が認められた<sup>1)</sup>。</p> <p>3) 妊娠ラットに活性代謝物であるO-脱メチルベンラファキシン100 mg/kg/日（AUCに基づく曝露量比較で臨床曝露量の約1.7倍）を経口投与したとき、受胎能の低下が認められた<sup>1)</sup>。</p> <p>4) 妊娠ウサギにベンラファキシンを経口投与した実験で、胎児への移行が認められた<sup>2)</sup>。</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[ラット及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている<sup>3,4)</sup>。（「薬物動態」の項参照）]</p>	<p>度と同程度）が報告されている。]</p> <p>2) 動物における周産期及び授乳期投与試験で、死産児の増加等が報告されている。</p> <p>3) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[ラットに経口投与した実験で、乳汁への移行（乳汁中濃度は血漿中濃度の3倍）が報告されている。]</p>	<p>を投与された婦人が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。臨床所見としては、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体温調節障害、哺乳障害、嘔吐、低血糖症、筋緊張低下、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、びくつき、易刺激性、持続性の泣きが報告されている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[ラット及びヒトで乳汁中へ移行することが報告されている。]</p>
	<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(2) 海外で実施した7～17歳の大うつ病性障害（DSM-IV*における分類）患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において本剤の有効性が確認できなかったとの</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>1) 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>2) 本剤の小児に対する有効性及び安全性を検証するための試験は行われていない。</p> <p>3) 類薬において、海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害（DSM-IV*における</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない。]</p> <p>(2) 海外で実施された7～17歳の大うつ病性障害（DSM-IV-TR*<sup>2)</sup>における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったと</p>

**Table 1. 同種同効品一覧表（ベンラファキシン塩酸塩，ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩）**

一 般 的 名 称	ベンラファキシン塩酸塩	ミルナシプララン塩酸塩	デュロキセチン塩酸塩
	<p>報告がある<sup>5)</sup>。 * DSM-IV：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition（DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル）</p> <p>(3) 18歳未満の精神疾患を対象としたプラセボ対照試験における，プラセボに対する本剤の自殺行動・自殺念慮のリスク比と95%信頼区間は4.97 [1.09, 22.72]であり，本剤投与時に自殺行動・自殺念慮のリスクが増加したとの報告がある<sup>6)</sup>。</p>	<p>分類) 患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。 *DSM-IV：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition（DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル）</p>	<p>の報告がある。 ※2：DSM-IV-TR：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision (DSM-IV-TR精神疾患の診断・統計マニュアル)</p>
	<p>8. 過量投与</p> <p>海外の市販後において，本剤の過量投与，又は他剤やアルコールを併用した本剤の過量投与が報告されている。過量投与による主な症状は，頻脈，意識レベルの変化，散瞳，発作，嘔吐であり，心電図の変化（QT延長，脚ブロック，QRSの延長），心室性頻脈，徐脈，低血圧，横紋筋融解症，回転性めまい，肝臓壊死，セロトニン症候群及び死亡も報告されている。</p> <p>処置：特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて気道確保，酸素吸入等を行い，胃洗浄，活性炭投与等の適切な処置を行うこと。催吐は薦められない。一般的な対症療法とともに心・呼吸機能のモニターを行うことが望ましい。本剤は分布容積が大きいので，強制利尿，透析，血液灌流及び交換輸血はあまり効果的でない。</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>徴候・症状：外国において，本剤800 mg～1 gで，嘔吐，呼吸困難（無呼吸期），頻脈がみられている。1.9～2.8 gを他の薬剤（特にベンゾジアゼピン系薬剤）と併用した場合，傾眠，高炭酸血症，意識障害がみられている。</p> <p>処置：特異的な解毒剤は知られていない。できるだけ速やかに胃洗浄，活性炭投与等の適切な処置を行うこと。</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>徴候，症状：海外において，本剤3000 mgを超える（単剤又は他剤との併用）過量投与が報告されている。過量投与による徴候及び症状は傾眠，昏睡，セロトニン症候群，発作，嘔吐，頻脈であった。</p> <p>処置：特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて，気道確保，胃洗浄，活性炭投与等の適切な処置を行い，心電図及びバイタルサインを測定すること。本剤は分布容積が大きいので，強制利尿，血液灌流，交換輸血はあまり効果的ではない。</p>
	<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導するこ</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>1) 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 薬剤交付時 1) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出</p>

**Table 1. 同種同効品一覧表（ベンラファキシン塩酸塩、ミルナシプララン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩）**

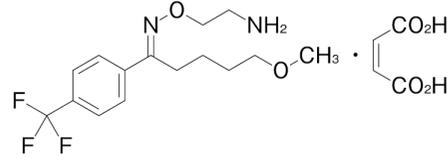
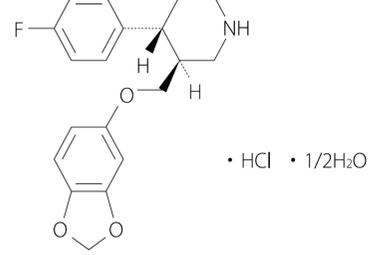
一 般 的 名 称	ベンラファキシン塩酸塩	ミルナシプララン塩酸塩	デュロキセチン塩酸塩
	<p>と。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 服用時：本剤は徐放性製剤であるため、カプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりせず、そのまま嚙まずに服用するよう指導すること。〔砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、血中濃度が上昇するおそれがある。〕</p>	<p>して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている） 2) 服用時 空腹時に服用すると嘔気、嘔吐が強く出現するおそれがあるので、空腹時の服用は避けさせること。</p>	<p>して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。） 2) 本剤は高温多湿を避けて保存するよう指導すること。 (2) 服用時：腸溶性コーティングを施しているため、カプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりしないで服用させること。〔原薬が酸に不安定であり、胃酸で失活することがある。〕</p>
	<p>10. その他の注意 (1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。 なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。 (2) 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。 (3) 健康成人及び大うつ病性障害患者に、本剤225 mg以上を投与したとき、チラミン昇圧反応の抑制が報告されており、血圧上昇等のノルアドレナリン作用があら</p>	<p>10. その他の注意 (1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。 (2) 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。</p>	<p>10. その他の注意 (1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。 なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。 (2) 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。</p>

**Table 1. 同種同効品一覧表（ベンラファキシン塩酸塩，ミルナシプラン塩酸塩およびデュロキセチン塩酸塩）**

一 般 的 名 称	ベンラファキシン塩酸塩	ミルナシプラン塩酸塩	デュロキセチン塩酸塩
	われる可能性がある <sup>7,8)</sup> 。また，国内第3相試験（二重盲検比較試験）では，本剤75 mgより高用量を投与したとき，軽微な不眠傾向が認められた <sup>9)</sup> 。		
作成・改訂年月	2015年8月作成	2013年3月改訂	2015年5月改訂
備 考		—	—

ベンラファキシン ER  
1.7 同種同効品一覧表

**Table 2. 同種同効品一覧表（フルボキサミンマレイン酸塩およびパロキセチン塩酸塩）**

一般的名称	フルボキサミンマレイン酸塩	パロキセチン塩酸塩
販売名	デプロメール <sup>®</sup> 錠 25 デプロメール <sup>®</sup> 錠 50 デプロメール <sup>®</sup> 錠 75	パキシル <sup>®</sup> CR 錠 12.5 mg パキシル <sup>®</sup> CR 錠 25 mg
会社名	Meiji Seika ファルマ株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日	デプロメール錠 25：1999年4月7日 デプロメール錠 50：1999年4月7日 デプロメール錠 75：2008年3月14日	パキシル CR 錠 12.5 mg：2012年1月18日 パキシル CR 錠 25 mg：2012年1月18日
再審査年月日	—	—
再評価年月日	—	—
規制区分	処方せん医薬品	劇薬，処方せん医薬品
化学構造式		
剤形・含量	デプロメール錠25： フルボキサミンマレイン酸塩25 mg デプロメール錠50： フルボキサミンマレイン酸塩50 mg デプロメール錠75： フルボキサミンマレイン酸塩75 mg	1錠中のパロキセチン塩酸塩水和物（パロキセチンとして）含量 パキシルCR錠12.5 mg： 14.25 mg（12.5 mg） パキシルCR錠25 mg： 28.51 mg（25 mg）
効能・効果	うつ病・うつ状態，強迫性障害，社会不安障害	うつ病・うつ状態
効能・効果に関連する使用上の注意	(1) 抗うつ剤の投与により，24歳以下の患者で，自殺念慮，自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため，本剤の投与にあたっては，リスクとベネフィットを考慮すること。 （「その他の注意」の項参照） (2) 社会不安障害の診断は，DSM-IV <sup>※</sup> 等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し，基準を満たす場合のみ投与すること。 ※DSM-IV：American Psychiatric Association（米国精神医学	抗うつ剤の投与により，24歳以下の患者で，自殺念慮，自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため，本剤の投与にあたっては，リスクとベネフィットを考慮すること。（「警告」及び「その他の注意」の項参照）

**Table 2. 同種同効品一覧表（フルボキサミンマレイン酸塩およびパロキセチン塩酸塩）**

一 般 的 名 称	フルボキサミンマレイン酸塩	パロキセチン塩酸塩
	<p>会)のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル)</p> <p>(3) 類薬において、海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。（「小児等への投与」の項参照）</p>	
用 法 ・ 用 量	<p>通常、成人にはフルボキサミンマレイン酸塩として、1日50 mgを初期用量とし、1日150 mgまで増量し、1日2回に分割して経口投与する。</p> <p>なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。</p>	<p>通常、成人には1日1回夕食後、初期用量としてパロキセチン12.5 mgを経口投与し、その後1週間以上かけて1日用量として25 mgに増量する。なお、年齢、症状により1日50 mgを超えない範囲で適宜増減するが、いずれも1日1回夕食後に投与することとし、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として12.5 mgずつ行うこと。</p>
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。</p>	<p>本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。なお、肝障害及び高度の腎障害のある患者では、血中濃度が上昇することがあるので特に注意すること。（「薬物動態」の項参照）</p>
禁 忌	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者 [「相互作用」の項参照]</p> <p>(3) ピモジド、チザニジン塩酸塩、ラメルテオンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者（「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）</p> <p>3. ピモジドを投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p>
使 用 上 の 注 意	<p>(1) 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>1) 肝障害のある患者 [本剤のAUCが増大又は半減期が延長する。]</p> <p>2) 重篤な腎障害のある患者 [排泄が遅延するおそれがある。]</p> <p>3) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣を起こすことがある。]</p> <p>4) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>5) 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>6) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状を増悪させることがある。]</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>(2) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>(3) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状を増悪させることがある。]</p> <p>(4) 衝動性が高い併存障害を有する患者 [精神症状を増悪させることがある。]</p> <p>(5) てんかんの既往歴のある患者 [てんかん発作があらわれることがある。]</p> <p>(6) 緑内障のある患者 [散瞳があらわれることがある。]</p>

**Table 2. 同種同効品一覧表（フルボキサミンマレイン酸塩およびパロキセチン塩酸塩）**

一 般 的 名 称	フルボキサミンマレイン酸塩	パロキセチン塩酸塩
	<p>7) 衝動性が高い併存障害を有する患者〔精神症状を増悪させることがある。〕</p> <p>8) 心疾患のある患者〔房室ブロック、心室頻拍等があらわれたとの報告がある。（「高齢者への投与」の項参照）〕</p> <p>9) 出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者〔出血傾向が増強するおそれがある。〕</p> <p>10) 緑内障又は眼内圧亢進のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>11) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>12) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕</p>	<p>(7) 抗精神病剤を投与中の患者〔悪性症候群があらわれるおそれがある。〕（「相互作用」の項参照）</p> <p>(8) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(9) 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者〔皮膚及び粘膜出血（胃腸出血等）が報告されている。〕（「相互作用」の項参照）</p>
	<p>(2) 重要な基本的注意</p> <p>1) 眠気、意識レベルの低下・意識消失等の意識障害が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。</p> <p>2) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。</p> <p>3) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。</p> <p>5) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。これらの症状は治療開始早期に多くみられている。</p> <p>(2) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。</p> <p>(3) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 若年成人（特に大うつ病性障害患者）において、本剤投与中に自殺行動（自殺既遂、自殺企図）のリスクが高くなる可能性があるため、これらの患者に投与する場合には注意深く観察すること。（「その他の注意」の項参照）</p> <p>(5) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。</p> <p>(6) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行</p>

**Table 2. 同種同効品一覧表（フルボキサミンマレイン酸塩およびパロキセチン塩酸塩）**

一 般 的 名 称	フルボキサミンマレイン酸塩	パロキセチン塩酸塩			
	<p>導すること。</p> <p>6) 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、頭痛、嘔気、めまい、不安感、不眠、集中力低下等があらわれることが報告されているので、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。</p>	<p>い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。</p> <p>(7) 大うつ病エピソードは、双極性障害の初発症状である可能性があり、抗うつ剤単独で治療した場合、躁転や病相の不安定化を招くことが一般的に知られている。従って、双極性障害を適切に鑑別すること。</p> <p>(8) 投与中止（特に突然の中止）又は減量により、めまい、知覚障害（錯感覚、電気ショック様感覚、耳鳴等）、睡眠障害（悪夢を含む）、不安、焦燥、興奮、意識障害、嘔気、振戦、錯乱、発汗、頭痛、下痢等があらわれることがある。症状の多くは投与中止後数日以内にあらわれ、軽症から中等症であり、2週間程で軽快するが、患者によっては重症であったり、また、回復までに2、3ヵ月以上かかる場合もある。これまでに得られた情報からはこれらの症状は薬物依存によるものではないと考えられている。</p> <p>本剤の減量又は投与中止に際しては、以下の点に注意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 突然の投与中止を避けること。投与を中止する際は、患者の状態を見ながら数週間又は数ヵ月かけて徐々に減量すること。</li> <li>2) 減量又は投与中止後に耐えられない症状が発現した場合には、減量又は中止前の用量にて投与を再開し、より緩やかに減量することを検討すること。</li> <li>3) 減量又は中止する際にはパロキセチン5 mg含有速放性製剤の使用も考慮すること。</li> <li>4) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。また、飲み忘れにより上記のめまい、知覚障害等の症状が発現することがあるため、患者に必ず指示されたとおりに服用するよう指導すること。</li> </ol> <p>(9) 本剤を投与された婦人が出産した新生児では先天異常のリスクが増加するとの報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p>			
	<p>(3) 相互作用 本剤の代謝には肝薬物代謝酵素CYP2D6が関与していると考えられている。また、本剤は肝薬物代謝酵素のうちCYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4を阻害し、特にCYP1A2, CYP2C19の阻害作用は強いと考えられている。</p>	<p>3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素CYP2D6で代謝される。また、CYP2D6の阻害作用をもつ。</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="1193 1345 2033 1374"> <tr> <td data-bbox="1193 1345 1447 1374">薬剤名等</td> <td data-bbox="1447 1345 1783 1374">臨床症状・措置方法</td> <td data-bbox="1783 1345 2033 1374">機序・危険因子</td> </tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子			

**Table 2. 同種同効品一覧表（フルボキサミンマレイン酸塩およびパロキセチン塩酸塩）**

一 般 的 名 称	フルボキサミンマレイン酸塩			パロキセチン塩酸塩		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	1) 〔併用禁忌〕（併用しないこと）			MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー		
	モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフピー)	両薬剤の作用が増強されることがあるので、MAO阻害剤の中止後、本剤を投与する場合は、2週間以上の間隔をあけること。また、本剤投与後MAO阻害剤に切り替える場合は、少なくとも1週間以上の間隔をあけること。 なお、本剤の類薬とMAO阻害剤との併用によりセロトニン症候群があらわれたとの報告*がある。	脳内セロトニン濃度が高まるためと考えられる。		セロトニン症候群があらわれることがある。 MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者には投与しないこと。 また、本剤の投与中止後2週間以内にMAO阻害剤の投与を開始しないこと。（「重大な副作用」の項参照）	脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。
	ピモジド (オーラップ)	ピモジドの血中濃度が上昇又は半減期が延長することにより、QT延長、心室性不整脈 (torsades de pointesを含む) 等の心血管系の副作用が発現するおそれがある。	本剤は、肝臓で酸化的に代謝されるこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させると考えられる。	ピモジド オーラップ	QT延長、心室性不整脈 (torsades de pointesを含む) 等の重篤な心血管系の副作用があらわれるおそれがある。	ピモジド (2 mg) との併用により、ピモジドの血中濃度が上昇したことが報告されている。本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6を阻害することによると考えられる。
	チザニジン塩酸塩 (テルネリン)	チザニジンの血中濃度が上昇又は半減期が延長することにより、著しい血圧低下等の副作用が発現するおそれがある。		(2) 併用注意（併用に注意すること）		
	ラメルテオン (ロゼレム)	ラメルテオンの最高血中濃度、AUCが顕著に上昇するとの報告があり、併用により同剤の作用が強くあらわれるおそれがある。		セロトニン作用を有する薬剤 炭酸リチウム 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 トリプタン系薬剤 (スマトリプタン等) セロトニン前駆物質 (L-トリプトファン、5-ヒドロキシトリプトファン等) 含有製剤 又は食品等 トラマドール フェンタニル リネゾリド セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがある。 これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）	相互にセロトニン作用が増強するおそれがある。

Table 2. 同種同効品一覧表（フルボキサミンマレイン酸塩およびパロキセチン塩酸塩）

一 般 的 名 称	フルボキサミンマレイン酸塩			パロキセチン塩酸塩		
<p>2) [併用注意] (併用に注意すること)</p> <p>薬剤名等</p> <p>セロトニン作用を有する薬剤 炭酸リチウム L-トリプトファン含有製剤（アミノ酸製剤，経腸成分栄養剤等） トリプタン系薬剤（スマトリプタンコハク酸塩等） 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 トラマドール塩酸塩 リネゾリド等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</p> <p>抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン 三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩 アミトリプチリン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩 ベンゾジアゼピン系薬剤 アルプラゾラム プロマゼパム ジアゼパム等 オランザピン クロザピン</p>	<p>臨床症状・措置方法</p> <p>セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれるおそれがあるので，減量するなど，観察を十分に行いながら慎重に投与すること。</p>	<p>機序・危険因子</p> <p>セロトニン作用を相互に増強させるためと考えられる。</p>	<p>フェノチアジン系抗精神病剤 ペルフェナジン リスペリドン</p>	<p>これらの抗精神病剤との併用により悪性症候群があらわれるおそれがある。（「重大な副作用」の項参照） これらの薬剤の作用が増強され，過鎮静，錐体外路症状等の発現が報告されている。</p>	<p>本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6を阻害することにより，患者によってはこれら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ペルフェナジンとの併用により，ペルフェナジンの血中濃度が約6倍増加したことが報告されている。 リスペリドンとの併用により，リスペリドン及び活性代謝物の血中濃度が約1.4倍増加したことが報告されている。 イミプラミンとの併用により，イミプラミンのAUCが約1.7倍増加したことが報告されている。</p>	
	<p>抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン 三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩 アミトリプチリン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩 ベンゾジアゼピン系薬剤 アルプラゾラム プロマゼパム ジアゼパム等 オランザピン クロザピン</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので，これらの薬剤の用量を減量するなど，注意して投与すること。</p> <p>本剤は，肝臓で酸化的に代謝されるこれらの薬剤の代謝を阻害し，血中濃度を上昇，血中半減期を延長，又はAUCを増加させることがある。</p>	<p>三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩</p> <p>抗不整脈剤 プロパフェノン塩酸塩 フレカイニド酢酸塩</p> <p>β-遮断剤 チモロールマレイン酸塩</p> <p>メトプロロール酒石酸塩</p>	<p>これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。 これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。 これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。</p>	<p>メトプロロールとの併用投与により，重度の血圧低下が報告されている。</p> <p>本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6を阻害することにより，メトプロロールの（S）-体及び（R）-体のT<sub>1/2</sub>がそれぞれ約2.1及び2.5倍，AUCがそれぞれ約5及び8倍増加したことが報告されている。</p>	
			<p>アトモキセチン</p>	<p>併用によりアトモキセチンの血中濃度が上昇したとの報告がある。</p>	<p>本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6を阻害することによると考えられる。</p>	
			<p>タモキシフェン</p>	<p>タモキシフェンの作用が減弱されるおそれがある。 併用により乳癌による死亡リスクが増加したとの報告がある。</p>	<p>本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6を阻害することにより，タモキシフェンの活性代謝物の</p>	

Table 2. 同種同効品一覧表（フルボキサミンマレイン酸塩およびパロキセチン塩酸塩）

一 般 的 名 称	フルボキサミンマレイン酸塩		パロキセチン塩酸塩		
	ロピニロール塩酸塩 メキシレチン塩酸塩 シルデナフィルクエン酸塩				血中濃度が減少するおそれがある。
	β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩	プロプラノロールの血中濃度上昇によると考えられる徐脈、低血圧等が報告されているので、注意して投与すること。		キニジン シメチジン	本剤の作用が増強するおそれがある。  これらの薬剤の肝薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。シメチジンとの併用により、本剤の血中濃度が約50%増加したことが報告されている。
	キサンチン系気管支拡張剤 テオフィリン等	テオフィリンのクリアランスを1/3に低下させることがあるので、テオフィリンの用量を1/3に減量するなど、注意して投与すること。なお、併用により、めまい、傾眠、不整脈等があらわれたとの報告がある。		フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン リファンピシン	本剤の作用が減弱するおそれがある。  これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。フェノバルビタールとの併用により、本剤のAUC及びT <sub>1/2</sub> がそれぞれ平均25及び38%減少したことが報告されている。
	シクロスボリン	シクロスボリンの血中濃度上昇が報告されているので、注意して投与すること。		ホスアンブレナビルと リトナビルの併用時	本剤の作用が減弱するおそれがある。  作用機序は不明であるが、ホスアンブレナビルとリトナビルとの併用時に本剤の血中濃度が約60%減少したことが報告されている。
	クマリン系抗血液凝固剤 ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度が上昇することが報告されているので、プロトロンビン時間を測定し、ワルファリンの用量を調節するなど、注意して投与すること。		ワルファリン	ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。  本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。
	ゾルピデム酒石酸塩	ゾルピデムの血中濃度上昇が報告されているので、注意して投与すること。		ジゴキシン	ジゴキシンの作用が減弱されるおそれがある。  健康人において、本剤との併用によるジゴキシンの血中濃度の低下が認められている。
	メサドン塩酸塩	メサドンの血中濃度上	機序不明	止血・血液凝固を阻害する薬剤 非ステロイド性抗炎症薬	出血傾向が増強するおそれがある。  これらの薬剤を併用することにより作用が増強されることが考えら

**Table 2. 同種同効品一覧表（フルボキサミンマレイン酸塩およびパロキセチン塩酸塩）**

一 般 的 名 称	フルボキサミンマレイン酸塩			パロキセチン塩酸塩		
	<p>出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病薬 フェノチアジン系薬剤 三環系抗うつ薬 アスピリン等の非ステロイド系炎症剤 ワルファリンカリウム等</p>	<p>昇が報告されているので、注意して投与すること。 皮膚の異常出血（斑状出血、紫斑等）、出血症状（胃腸出血等）が報告されているので、注意して投与すること。</p>	<p>SSRIの投与により血小板凝集が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増強することがある。</p>	<p>症剤、アスピリン、ワルファリン等 出血症状の報告のある薬剤 フェノチアジン系抗精神病剤、非定型抗精神病剤、三環系抗うつ剤等</p>		<p>れる。  本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。</p>
(4) 副作用 承認時 うつ病・うつ状態、強迫性障害 うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者を対象とした臨床試験712例中、306例（43.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは、嘔気・悪心84件（11.8%）、眠気69件（9.7%）、口渇51件（7.2%）、便秘36件（5.1%）、倦怠感23件（3.2%）等であった。 社会不安障害 社会不安障害患者を対象とした臨床試験253例中、209例（82.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは、眠気111件（43.9%）、嘔気・悪心88件（34.8%）、倦怠感46件（18.2%）、腹痛31件（12.3%）、口渇30件（11.9%）等であった。 再審査終了時 うつ病・うつ状態、強迫性障害 うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者を対象とした使用成績調査2,935例中、600例（20.4%）に副作用（臨床検査値異常		<p>アルコール（飲酒） 本剤服用中は、飲酒を避けさせることが望ましい。</p>	<p>相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。</p>	<p>アルコール（飲酒） 本剤服用中は、飲酒を避けることが望ましい。</p>		<p>4. 副作用 パキシルCR錠：うつ病・うつ状態患者を対象とした日韓共同二重盲検比較試験において、本剤が投与された総症例161例（日本人症例141例を含む）中105例（65.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気28例（17.4%）、傾眠15例（9.3%）、口渇13例（8.1%）、便秘13例（8.1%）であった（承認時）。 パキシル錠（速放錠）：うつ病・うつ状態患者、パニック障害患者、強迫性障害患者及び社会不安障害患者を対象<sup>注1</sup>とした本邦での臨床試験において、総症例1424例中975例（68.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、傾眠336例（23.6%）、嘔気268例（18.8%）、めまい182例（12.8%）、頭痛133例（9.3%）、肝機能検査値異常120例（8.4%）、便秘113例（7.9%）であった（承認時）。 うつ病・うつ状態患者、パニック障害患者、強迫性障害患者及び社会不安障害患者を対象<sup>注2</sup>とした使用成績調査及び特定使用成績調査において、6482例中1453例（22.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気500例（7.7%）、傾眠389例（6.0%）、めまい107例（1.7%）、便秘95例（1.5%）であった（再審査申請時〔社会不安障害〕）。</p>

**Table 2. 同種同効品一覧表（フルボキサミンマレイン酸塩およびパロキセチン塩酸塩）**

一 般 的 名 称	フルボキサミンマレイン酸塩	パロキセチン塩酸塩
	<p>を含む）が認められた。その主なものは、嘔気・悪心213件（7.3%）、眠気103件（3.5%）、腹痛65件（2.2%）、食欲不振61件（2.1%）、頭痛31件（1.1%）等であった。</p> <p>社会不安障害 社会不安障害患者を対象とした長期特定使用成績調査1,790例中、326例（18.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは、嘔気・悪心112件（6.3%）、眠気85件（4.7%）、腹痛28件（1.6%）、便秘22件（1.2%）、不眠20件（1.1%）、下痢20件（1.1%）等であった。</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>① 痙攣、せん妄、錯乱、幻覚、妄想（各0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>② 意識レベルの低下・意識消失等の意識障害（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>③ ショック、アナフィラキシー（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>④ セロトニン症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので、錯乱、発熱、ミオクロヌス、振戦、協調異常、発汗等の副作用が発現した場合は投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。なお、セロトニン作用薬との併用において、昏睡状態となり、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。</p> <p>⑤ 向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬等）との併用により、悪性症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加</p>	<p>注）本邦における本剤の効能・効果は「うつ病・うつ状態」である。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) セロトニン症候群（頻度不明<sup>注1)</sup>・<sup>2)</sup>）：不安、焦燥、興奮、錯乱、幻覚、反射亢進、ミオクロヌス、発汗、戦慄、頻脈、振戦等があらわれるおそれがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること（「相互作用」の項参照）。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 悪性症候群（頻度不明<sup>注1)</sup>・<sup>2)</sup>）：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発現時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。</p> <p>3) 錯乱、幻覚、せん妄、痙攣（1%未満）：錯乱、幻覚、せん妄、痙攣があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量又は投与を中止する等適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（頻度不明<sup>注1)</sup>・<sup>3)</sup>）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明<sup>注1)</sup>・<sup>3)</sup>）：主に高齢者において、低ナトリウム血症、痙攣等があらわれることが報告されている。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 重篤な肝機能障害（頻度不明<sup>注1)</sup>・<sup>3)</sup>）：肝不全、肝壊死、肝炎、黄疸等があらわれることがある。必要に応じて肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 横紋筋融解症（頻度不明<sup>注1)</sup>）：横紋筋融解症があらわれることが</p>

**Table 2. 同種同効品一覧表（フルボキサミンマレイン酸塩およびパロキセチン塩酸塩）**

一 般 的 名 称	フルボキサミンマレイン酸塩	パロキセチン塩酸塩																																													
	<p>や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。</p> <p>⑥ 白血球減少（頻度不明）、血小板減少（0.1%未満）があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>⑦ AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、総ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、肝機能検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>⑧ 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）があらわれることがあるので、食欲不振、頭痛、嘔気、嘔吐、全身倦怠感等があらわれた場合には電解質の測定を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) その他の副作用 下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類\頻度</th> <th>5%以上</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明<sup>注2)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>眠気</td> <td>めまい・ふらつき・立ちくらみ、振戦・アカシジア様症状・顎の不随意運動・開口障害・頬筋の痙攣等の錐体外路障害、頭痛、不眠、頭がぼーっとする、</td> <td>ぼんやり、記憶減退、動作緩慢、圧迫感、神経過敏、舌麻痺、運動失調、知覚異常</td> <td>激越</td> </tr> </tbody> </table>	種類\頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>	精神神経系	眠気	めまい・ふらつき・立ちくらみ、振戦・アカシジア様症状・顎の不随意運動・開口障害・頬筋の痙攣等の錐体外路障害、頭痛、不眠、頭がぼーっとする、	ぼんやり、記憶減退、動作緩慢、圧迫感、神経過敏、舌麻痺、運動失調、知覚異常	激越	<p>あるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>8) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少（頻度不明<sup>注1) 2)</sup>）：汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) アナフィラキシー（頻度不明<sup>注1) 3)</sup>）：アナフィラキシー（発疹、血管浮腫、呼吸困難等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明<sup>注1)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身症状</td> <td>倦怠（感）、疲労</td> <td>ほてり</td> <td>無力症、発熱、悪寒</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>傾眠、頭痛、めまい、感情鈍麻、振戦、緊張亢進、不眠、躁病反応</td> <td>あくび、異常な夢（悪夢を含む）、知覚減退</td> <td>神経過敏、錐体外路障害、離人症、激越、アカシジア<sup>注4)</sup>、レストレスレッグス症候群、失神、味覚異常、健忘</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>嘔気、口渇、便秘、下痢、消化不良、腹痛、食欲不振</td> <td></td> <td>嘔吐</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>一過性の血圧上昇又は低下、心悸亢進</td> <td>頻脈、起立性低血圧</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹</td> <td>癢疹、血管浮腫、蕁麻疹、紅斑性発疹、光線過敏症</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>白血球増多、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値増加又は減少、異常出血（皮下溢血、紫斑、胃腸出血等）</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能検査値異常</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>	全身症状	倦怠（感）、疲労	ほてり	無力症、発熱、悪寒	精神神経系	傾眠、頭痛、めまい、感情鈍麻、振戦、緊張亢進、不眠、躁病反応	あくび、異常な夢（悪夢を含む）、知覚減退	神経過敏、錐体外路障害、離人症、激越、アカシジア <sup>注4)</sup> 、レストレスレッグス症候群、失神、味覚異常、健忘	消化器	嘔気、口渇、便秘、下痢、消化不良、腹痛、食欲不振		嘔吐	循環器		一過性の血圧上昇又は低下、心悸亢進	頻脈、起立性低血圧	過敏症		発疹	癢疹、血管浮腫、蕁麻疹、紅斑性発疹、光線過敏症	血液			白血球増多、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値増加又は減少、異常出血（皮下溢血、紫斑、胃腸出血等）	肝臓	肝機能検査値異常		
種類\頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>																																											
精神神経系	眠気	めまい・ふらつき・立ちくらみ、振戦・アカシジア様症状・顎の不随意運動・開口障害・頬筋の痙攣等の錐体外路障害、頭痛、不眠、頭がぼーっとする、	ぼんやり、記憶減退、動作緩慢、圧迫感、神経過敏、舌麻痺、運動失調、知覚異常	激越																																											
	1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>																																												
全身症状	倦怠（感）、疲労	ほてり	無力症、発熱、悪寒																																												
精神神経系	傾眠、頭痛、めまい、感情鈍麻、振戦、緊張亢進、不眠、躁病反応	あくび、異常な夢（悪夢を含む）、知覚減退	神経過敏、錐体外路障害、離人症、激越、アカシジア <sup>注4)</sup> 、レストレスレッグス症候群、失神、味覚異常、健忘																																												
消化器	嘔気、口渇、便秘、下痢、消化不良、腹痛、食欲不振		嘔吐																																												
循環器		一過性の血圧上昇又は低下、心悸亢進	頻脈、起立性低血圧																																												
過敏症		発疹	癢疹、血管浮腫、蕁麻疹、紅斑性発疹、光線過敏症																																												
血液			白血球増多、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値増加又は減少、異常出血（皮下溢血、紫斑、胃腸出血等）																																												
肝臓	肝機能検査値異常																																														

Table 2. 同種同効品一覧表（フルボキサミンマレイン酸塩およびパロキセチン塩酸塩）

一 般 的 名 称	フルボキサミンマレイン酸塩				パロキセチン塩酸塩			
			ぼんやり, 集中力低下, 記憶減退, 動作緩慢, あくび, 圧迫感, 抑うつ感, 神経過敏, 焦燥感, 不安感, 躁転, 気分高揚, 舌麻痺, 言語障害, しびれ, 運動失調, 知覚異常, 異常感覚・冷感, 性欲障害				(ALT (GPT), AST (GOT), $\gamma$ -GTP, LDH, Al-P, 総ビリルビンの上昇, ウロビリノーゲン陽性等)	
循環器	—	動悸, 血圧上昇	頻脈, 低血圧, 起立性低血圧, 徐脈	—	腎臓			BUN上昇, 尿沈渣 (赤血球, 白血球), 尿蛋白
過敏症	—	発疹, 痒痒感	蕁麻疹, 湿疹	光線過敏性反応	その他	発汗, 性機能異常 (射精遅延, 勃起障害等), 排尿困難, 総コレステロール上昇, 霧視	視力異常, 体重増加	血清カリウム上昇, 総蛋白減少, 尿閉, 乳汁漏出, 末梢性浮腫, 散瞳, 尿失禁, 急性緑内障, 高プロラクチン血症
血液	—	白血球減少, ヘモグロビン減少, 血清鉄低下, 貧血	血清鉄上昇, 紫斑・胃腸出血・斑状出血等の異常出血	—	発現頻度はパキシルCR錠の承認時までの臨床試験の結果に基づき算出した。 注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。 注2) パキシル錠 (速放錠) の国内使用経験における頻度: 1%未満 注3) 海外での頻度: 0.01%未満 注4) 内的な落ち着きのなさ, 静坐/起立困難等の精神運動性激越であり, 苦痛が伴うことが多い。治療開始後数週間以内に発現しやすい。			
肝臓	—	AST (GOT), ALT (GPT), $\gamma$ -GTP, LDH, Al-P上昇等の肝機能障害	—	—				
消化器	嘔気・悪心	口渇, 便秘, 嘔吐, 下痢, 腹痛, 腹部膨満感, 食欲不振, 消化不良	空腹感, 口腔内粘膜腫脹	—				
泌尿器	—	排尿困難, 排尿障害, 尿蛋白陽性	頻尿, 乏尿, BUN上昇, 尿閉	尿失禁				
血清電解質	—	—	血清カリウム上昇, 血清カリウム低下,	低ナトリウム血症				

**Table 2. 同種同効品一覧表（フルボキサミンマレイン酸塩およびパロキセチン塩酸塩）**

一 般 的 名 称	フルボキサミンマレイン酸塩					パロキセチン塩酸塩
	その他	—	倦怠感, 脱力感, 胸痛, 熱感, ほてり, 発汗, 耳鳴, CK (CPK) 上昇, 勃起障害・射精障害等の性機能異常	血中ナトリウム低下 上肢の虚脱, 息切れ, 灼熱感, 視調節障害, 眼痛, 眼圧迫感, 眼がチカチカする, 鼻閉, 苦味, 歯がカチカチする, 体重増加, 脱毛, 乳汁漏出, 月経異常, 関節痛, 筋肉痛, 浮腫, 発熱, しゃっくり, 味覚異常	高プロラクチン血症, 散瞳, 緑内障	
注2) 自発報告のため頻度不明						
<p>(5) 高齢者への投与 本剤は主として肝臓で代謝されるが, 高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続し, 出血傾向の増強等がおこるおそれがあるので, 増量に際しては, 用量等に注意して慎重に投与すること。また, 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群は主に高齢者において報告されているので, 注意すること。なお, 因果関係は不明であるが, 心疾患のある高齢者において, 房室ブロック, 心室頻拍等があらわれたとの報告がある。</p>				<p>5. 高齢者への投与 高齢者では血中濃度が上昇するおそれがあるため, 十分に注意しながら投与すること。また, 高齢者において抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH), 出血の危険性が高くなるおそれがあるので注意すること (「重大な副作用」及び「慎重投与」の項参照)。</p>		

Table 2. 同種同効品一覧表（フルボキサミンマレイン酸塩およびパロキセチン塩酸塩）

一 般 的 名 称	フルボキサミンマレイン酸塩	パロキセチン塩酸塩
	<p>(6) 妊婦，産婦，授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，投与しないことが望ましい。また，投与中に妊娠が判明した場合は投与を中止することが望ましい。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。 ① 妊娠末期に本剤を投与された妊婦から出生した新生児において，呼吸困難，振戦，筋緊張異常，痙攣，易刺激性，傾眠傾向，意識障害，嘔吐，哺乳困難，持続的な泣き等の症状が発現したとの報告がある。なお，これらの症状は，薬物離脱症状として報告される場合もある。 ② 海外の疫学調査において，妊娠中に他のSSRIを投与された妊婦から出生した新生児において，新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある。このうち1つの調査では，妊娠34週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は，妊娠早期の投与では2.4（95%信頼区間1.2-4.3），妊娠早期及び後期の投与では3.6（95%信頼区間1.2-8.3）であった。]</p> <p>2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]</p>	<p>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤の投与を開始すること。また，本剤投与中に妊娠が判明した場合には，投与継続が治療上妥当と判断される場合以外は，投与を中止するか，代替治療を実施すること。（「重要な基本的注意（9）」参照） [1] 海外の疫学調査において，妊娠第1三半期に本剤を投与された婦人が出産した新生児では先天異常，特に心血管系異常（心室又は心房中隔欠損等）のリスクが増加した。このうち1つの調査では，一般集団における新生児の心血管系異常の発生率は約1%であるのに対し，パロキセチン曝露時の発生率は約2%と報告されている。 2) 妊娠末期に本剤を投与された婦人が出産した新生児において，呼吸抑制，無呼吸，チアノーゼ，多呼吸，てんかん様発作，振戦，筋緊張低下又は亢進，反射亢進，びくつき，易刺激性，持続的な泣き，嗜眠，傾眠，発熱，低体温，哺乳障害，嘔吐，低血糖等の症状があらわれたとの報告があり，これらの多くは出産直後又は出産後24時間までに発現していた。なお，これらの症状は，新生児仮死あるいは薬物離脱症状として報告された場合もある。 3) 海外の疫学調査において，妊娠中に本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤を投与された婦人が出産した新生児において新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある<sup>1),2)</sup>。このうち1つの調査では，妊娠34週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は，妊娠早期の投与では2.4（95%信頼区間1.2-4.3），妊娠早期及び後期の投与では3.6（95%信頼区間1.2-8.3）であった<sup>2)</sup>。]</p> <p>(2) 授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）]</p>
	<p>(7) 小児等への投与</p> <p>1) 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（低出生体重児，新生児，乳児，幼</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 小児等に対する安全性は確立していない。また，長期投与による成長への影響については検討されていない。</p>

**Table 2. 同種同効品一覧表（フルボキサミンマレイン酸塩およびパロキセチン塩酸塩）**

一 般 的 名 称	フルボキサミンマレイン酸塩	パロキセチン塩酸塩
	<p>児については使用経験がなく，小児については使用経験が少ない。）</p> <p>2) 本剤の小児に対する有効性及び安全性を検証するための試験は行われていない。</p> <p>3) 類薬において，海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害（DSM-IVにおける分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。</p> <p>4) 海外では強迫性障害の小児にSSRIを投与し，食欲低下と体重減少・増加が発現したとの報告があるので，小児に長期間本剤を服用させる場合には，身長，体重の観察を行うこと。</p>	<p>(2) 海外で実施した7～18歳の大うつ病性障害患者（DSM-IV*における分類）を対象としたプラセボ対照試験においてパロキセチンの有効性が確認できなかったとの報告がある。（「警告」の項参照）</p> <p>また，7～18歳の大うつ病性障害，強迫性障害，社会不安障害患者を対象とした臨床試験を集計した結果，2%以上かつプラセボ群の2倍以上の頻度で報告された有害事象は以下のとおりであった。</p> <p>パロキセチン投与中：食欲減退，振戦，発汗，運動過多，敵意，激越，情動不安定（泣き，気分変動，自傷，自殺念慮，自殺企図等）</p> <p>なお，自殺念慮，自殺企図は主に12～18歳の大うつ病性障害患者で，また，敵意（攻撃性，敵対的行為，怒り等）は主に強迫性障害又は12歳未満の患者で観察された。</p> <p>パロキセチン減量中又は中止後：神経過敏，めまい，嘔気，情動不安定（涙ぐむ，気分変動，自殺念慮，自殺企図等），腹痛</p> <p>*DSM-IV：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition（DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル）</p>
	<p>(8) 過量投与</p> <p>徴候・症状：特徴的な症状は，悪心・嘔吐・下痢等の胃腸症状，眠気及びめまいである。その他に頻脈・徐脈・低血圧等の循環器症状，肝機能障害，痙攣及び昏睡がみられる。</p> <p>処置：特異的な解毒剤は知られていない。直ちに胃洗浄を行い，対症療法を行うこと。活性炭の投与が推奨される。強制排尿や透析はほとんど無効である。</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>徴候・症状：外国において，パロキセチン単独2000 mgまでの，また，他剤との併用による過量投与が報告されている。過量投与後にみられる主な症状は，「副作用」の項にあげる症状の他，発熱，不随意筋収縮及び不安等である。飲酒の有無にかかわらず他の精神病用薬と併用した場合に，昏睡，心電図の変化があらわれることがある。</p> <p>処置：特異的な解毒剤は知られていないので，必要に応じて胃洗浄等を行うとともに，活性炭投与等適切な療法を行うこと。</p>
	<p>(9) 適用上の注意</p> <p>1) 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）</p> <p>2) 服用時 十分な水とともに服用し，かみ砕かないよう指導すること</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p> <p>(2) 服用時：本剤は腸溶性フィルムコーティングを施した放出制御型の腸溶性徐放錠であるため，嚥んだり，割ったり，砕いたりせずそのまま服用するよう指導すること。</p>

**Table 2. 同種同効品一覧表（フルボキサミンマレイン酸塩およびパロキセチン塩酸塩）**

一 般 的 名 称	フルボキサミンマレイン酸塩	パロキセチン塩酸塩
	<p>(かみ砕くと苦みがあり、舌のしびれ感があらわれることがある)。</p> <p>(10) その他の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。</li> <li>2) サルを用いた身体依存性及び精神依存性試験の結果、依存性は認められなかった。しかし、本剤は中枢神経系用剤であることから、誤用、気分転換などの使用を防止するため、本剤の誤用あるいは乱用の徴候についての観察を十分に行うことが望ましい。</li> <li>3) 因果関係は不明であるが、自殺、心筋梗塞、AVブロック、動脈瘤、肺塞栓症・肺炎・出血性胸膜炎等の呼吸器系障害、再生不良性貧血、脳内出血、肺高血圧症、低ナトリウム血症、腫瘍又はがん、膵炎、糖尿病による死亡例が報告されている。</li> <li>4) 国内の臨床試験における副作用として嘔気・悪心が11.8%に認められたが、その半数は服用の中止又は減量を要さず、服用を継続するうちに消失した。特別の対症療法は定まっていないが、ドンペリドンやメトクロプラミド等嘔気に対して汎用される薬剤により、症状が消失した例も報告されている。</li> <li>5) 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。</li> <li>6) 海外で実施された臨床試験において、他の選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。</li> </ol>	<p>10. その他の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。</li> <li>(2) 海外で実施された精神疾患を有する成人患者を対象とした、パロキセチンのプラセボ対照臨床試験の検討結果より、大うつ病性障害の患者において、プラセボ群と比較してパロキセチン投与群での自殺企図の発現頻度が統計学的に有意に高かった（パロキセチン投与群3455例中11例（0.32%）、プラセボ群1978例中1例（0.05%））。なお、パロキセチン投与群での報告の多くは18～30歳の患者であった。（「重要な基本的注意（4）」参照）</li> <li>(3) 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。</li> <li>(4) 海外で実施された臨床試験において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。</li> </ol>

ベンラファキシン ER

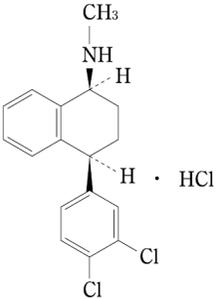
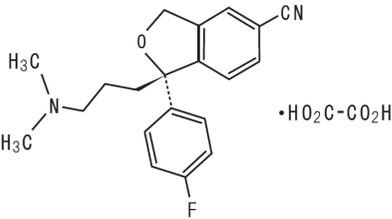
1.7 同種同効品一覧表

**Table 2. 同種同効品一覧表（フルボキサミンマレイン酸塩およびパロキセチン塩酸塩）**

一 般 的 名 称	フルボキサミンマレイン酸塩	パロキセチン塩酸塩
作 成 ・ 改 訂 年 月	2014年10月改訂	2015年2月改訂
備 考	—	—

ベンラファキシン ER  
1.7 同種同効品一覧表

Table 3. 同種同効品一覧表（塩酸セルトラリンおよびエスタロプラムシュウ酸塩）

一般的名称	塩酸セルトラリン	エスタロプラムシュウ酸塩
販売名	ジェイゾロフト <sup>®</sup> 錠25 mg ジェイゾロフト <sup>®</sup> 錠50 mg ジェイゾロフト <sup>®</sup> 錠100 mg ジェイゾロフト <sup>®</sup> OD錠25 mg ジェイゾロフト <sup>®</sup> OD錠50 mg ジェイゾロフト <sup>®</sup> OD錠100 mg	レクサプロ <sup>®</sup> 錠10 mg
会社名	ファイザー株式会社	持田製薬株式会社
承認年月日	ジェイゾロフト錠25 mg：2006年4月20日 ジェイゾロフト錠50 mg：2006年4月20日 ジェイゾロフト錠100 mg：2014年2月17日	2011年4月22日
再審査年月日	—	—
再評価年月日	—	—
規制区分	劇薬，処方箋医薬品	劇薬，処方せん医薬品
化学構造式		
剤形・含量	ジェイゾロフト錠25 mg： 塩酸セルトラリン28 mg（セルトラリンとして25 mg） ジェイゾロフト錠50 mg： 塩酸セルトラリン56 mg（セルトラリンとして50 mg） ジェイゾロフト錠100 mg： 塩酸セルトラリン112 mg（セルトラリンとして100 mg） ジェイゾロフトOD錠25 mg： 塩酸セルトラリン28 mg（セルトラリンとして25 mg） ジェイゾロフトOD錠50 mg： 塩酸セルトラリン56 mg（セルトラリンとして50 mg）	レクサプロ錠10 mg： 1錠中エスタロプラムシュウ酸塩12.77 mg（エスタロプラムとして10 mg）

**Table 3. 同種同効品一覧表（塩酸セルトラリンおよびエスシタロプラムシュウ酸塩）**

一般的名称	塩酸セルトラリン	エスシタロプラムシュウ酸塩
	ジェイゾロフトOD錠100 mg： 塩酸セルトラリン112 mg（セルトラリンとして100 mg）	
効能・効果	うつ病・うつ状態，パニック障害，外傷後ストレス障害	うつ病・うつ状態
効能・効果に関連する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>抗うつ剤の投与により，24歳以下の患者で，自殺念慮，自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため，本剤の投与にあたっては，リスクとベネフィットを考慮すること。〔「その他の注意」の項参照〕</li> <li>海外で実施された6～17歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。〔「小児等への投与」の項参照〕</li> <li>外傷後ストレス障害の診断は，DSM*等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し，基準を満たす場合にのみ投与すること。 *DSM：American Psychiatric Association（米国精神医学会）のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（精神疾患の診断・統計マニュアル）</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>抗うつ剤の投与により，24歳以下の患者で，自殺念慮，自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため，本剤の投与にあたっては，リスクとベネフィットを考慮すること。（「その他の注意」の項参照）</li> <li>海外で実施された6～17歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において，6～11歳の患者で有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を12歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。（「小児等への投与」の項参照）</li> </ol>
用法・用量	通常，成人にはセルトラリンとして1日25 mgを初期用量とし，1日100 mgまで漸増し，1日1回経口投与する。なお，年齢，症状により1日100 mgを超えない範囲で適宜増減する。	通常，成人にはエスシタロプラムとして10 mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお，年齢・症状により適宜増減するが，増量は1週間以上の間隔をあけて行い，1日最高用量は20 mgを超えないこととする。
用法・用量に関連する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>本剤の投与量は，予測される効果を十分に考慮し，必要最小限となるよう，患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。〔「臨床成績」の項参照〕</li> <li>外傷後ストレス障害患者においては，症状の経過を十分に観察し，本剤を漫然と投与しないよう，定期的に本剤の投与継続の要否について検討すること。 〔ジェイゾロフトOD錠のみ〕</li> <li>本剤は口腔内で崩壊するが，口腔粘膜から吸収されることはないため，唾液又は水で飲み込むこと。〔「適用上の注意」の項参照〕</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>本剤の投与量は必要最小限となるよう，患者ごとに慎重に観察しながら投与すること。</li> <li>肝機能障害患者，高齢者，遺伝的にCYP2C19の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）では，本剤の血中濃度が上昇し，QT延長等の副作用が発現しやすいおそれがあるため，10 mgを上限とすることが望ましい。また，投与に際しては患者の状態を注意深く観察し，慎重に投与すること。（「慎重投与」「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）</li> </ol>
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**Table 3. 同種同効品一覧表（塩酸セルトラリンおよびエスシタロプラムシュウ酸塩）**

一 般 的 名 称	塩酸セルトラリン	エスシタロプラムシュウ酸塩
	(2) MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後14日間以内の患者 [「相互作用」の項参照] (3) ピモジドを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]	2. モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤を投与中あるいは投与中止後14日間以内の患者 (「相互作用」の項参照) 3. ピモジドを投与中の患者 (「相互作用」の項参照) 4. QT延長のある患者 (先天性QT延長症候群等) [心室頻拍 (torsades de pointesを含む), 心電図QT間隔の過度な延長を起こすことがある。]
使用上の注意	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 肝機能障害のある患者 [血中濃度半減期が延長し, AUC及びC <sub>max</sub> が増大することがある。 (「薬物動態」の項参照)] (2) 躁うつ病患者 [躁転, 自殺企図があらわれることがある。] (3) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者, 自殺念慮のある患者 [自殺念慮, 自殺企図があらわれることがある。] (4) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状を増悪させることがある。] (5) 衝動性が高い併存障害を有する患者 [精神症状を増悪させることがある。] (6) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣発作を起こすことがある。] (7) QT延長又はその既往歴のある患者, QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者, 著明な徐脈や低カリウム血症等がある患者 [QT延長, 心室頻拍 (torsades de pointesを含む) を起こす可能性がある。] (8) 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者, 出血傾向又は出血性素因のある患者 [鼻出血, 胃腸出血, 血尿等が報告されている。] (9) 緑内障又はその既往歴のある患者 [眼圧上昇を起こし, 症状が悪化するおそれがある。] (10) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照] (11) 小児 [「小児等への投与」の項参照] 2. 重要な基本的注意 (1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり, 自殺企図のおそれがあるので, このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 著明な徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者, QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者, うっ血性心不全, 低カリウム血症の患者 [本剤の投与によりQTが延長する可能性がある。] (「重要な基本的注意」の項参照) (2) 肝機能障害のある患者 [本剤のクリアランスが低下し, 血中濃度が上昇するおそれがある。] (「薬物動態」の項参照) (3) 高度の腎機能障害のある患者 [本剤のクリアランスが低下し, 血中濃度が上昇するおそれがある。] (「薬物動態」の項参照) (4) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者, 自殺念慮のある患者 [自殺念慮, 自殺企図があらわれることがある。] (5) 躁うつ病患者 [躁転, 自殺企図があらわれることがある。] (6) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状が増悪することがある。] (7) 衝動性が高い併存障害を有する患者 [精神症状が増悪することがある。] (8) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣発作を起こすことがある。] (9) 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者, 出血傾向又は出血性素因のある患者 [出血傾向が増強するおそれがある。] (10) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照) (11) 小児 (「小児等への投与」の項参照) 2. 重要な基本的注意 (1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり, 自殺企図のおそれがあるので, このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 (2) 不安, 焦燥, 興奮, パニック発作, 不眠, 易刺激性, 敵意, 攻撃性,

**Table 3. 同種同効品一覧表（塩酸セルトラリンおよびエスシタロプラムシュウ酸塩）**

一 般 的 名 称	塩酸セルトラリン	エスシタロプラムシュウ酸塩												
	<p>(2) 不安, 焦燥, 興奮, パニック発作, 不眠, 易刺激性, 敵意, 攻撃性, 衝動性, アカシジア/精神運動不穏, 軽躁, 躁病等があらわれることが報告されている。また, 因果関係は明らかではないが, これらの症状・行動を来した症例において, 基礎疾患の悪化又は自殺念慮, 自殺企図, 他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに, これらの症状の増悪が観察された場合には, 服薬量を増量せず, 徐々に減量し, 中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 自殺目的での過量服用を防ぐため, 自殺傾向が認められる患者に処方する場合には, 1回分の処方日数を最小限にとどめること。</p> <p>(4) 家族等に自殺念慮や自殺企図, 興奮, 攻撃性, 易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い, 医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。</p> <p>(5) 眠気, めまい等があらわれることがあるので, 自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。</p> <p>(6) 投与中止（突然の中止）により, 不安, 焦燥, 興奮, 浮動性めまい, 錯感覚, 頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には, 突然の中止を避け, 患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。</p>	<p>衝動性, アカシジア/精神運動不穏, 軽躁, 躁病等があらわれることが報告されている。また, 因果関係は明らかではないが, これらの症状・行動を来した症例において, 基礎疾患の悪化又は自殺念慮, 自殺企図, 他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに, これらの症状の増悪が観察された場合には, 服薬量を増量せず, 徐々に減量し, 中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 自殺目的での過量服用を防ぐため, 自殺傾向が認められる患者に処方する場合には, 1回分の処方日数を最小限にとどめること。</p> <p>(4) 家族等に自殺念慮や自殺企図, 興奮, 攻撃性, 易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い, 医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。</p> <p>(5) 眠気, めまい等があらわれることがあるので, 本剤投与中の患者には, 自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。</p> <p>(6) 投与中止（突然の中止）により, 不安, 焦燥, 興奮, 浮動性めまい, 錯感覚, 頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には, 突然の中止を避け, 患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。</p> <p>(7) 本剤投与によりQT延長がみられていることから, 心血管系障害を有する患者に対しては, 本剤の投与を開始する前に心血管系の状態に注意を払うこと。</p>												
	<p>3. 相互作用 本剤は肝代謝酵素CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6及びCYP3A4等で代謝される<sup>1)</sup>。[「薬物動態」の項参照]</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p>	<p>3. 相互作用 本剤は主に肝代謝酵素CYP2C19で代謝され, CYP2D6及びCYP3A4も代謝に関与している。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p>												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="439 1193 663 1222">薬剤名等</th> <th data-bbox="663 1193 954 1222">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="954 1193 1171 1222">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="439 1222 663 1378">MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフピー)</td> <td data-bbox="663 1222 954 1378">発汗, 不穏, 全身痙攣, 異常高熱, 昏睡等の症状があらわれることがある。なお, MAO阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合, また本剤投与後にMAO阻害剤を</td> <td data-bbox="954 1222 1171 1378">セロトニンの分解が阻害され, 脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフピー)	発汗, 不穏, 全身痙攣, 異常高熱, 昏睡等の症状があらわれることがある。なお, MAO阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合, また本剤投与後にMAO阻害剤を	セロトニンの分解が阻害され, 脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1193 1193 1440 1222">薬剤名等</th> <th data-bbox="1440 1193 1776 1222">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1776 1193 2033 1222">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1193 1222 1440 1378">モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー</td> <td data-bbox="1440 1222 1776 1378">セロトニン症候群があらわれることがある。MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後14日間以内の患者には投与しないこと。また, 本剤投与後にMAO阻害剤を投与する場合には, 14日間以上の</td> <td data-bbox="1776 1222 2033 1378">セロトニンの分解が阻害され, 脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー	セロトニン症候群があらわれることがある。MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後14日間以内の患者には投与しないこと。また, 本剤投与後にMAO阻害剤を投与する場合には, 14日間以上の	セロトニンの分解が阻害され, 脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフピー)	発汗, 不穏, 全身痙攣, 異常高熱, 昏睡等の症状があらわれることがある。なお, MAO阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合, また本剤投与後にMAO阻害剤を	セロトニンの分解が阻害され, 脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー	セロトニン症候群があらわれることがある。MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後14日間以内の患者には投与しないこと。また, 本剤投与後にMAO阻害剤を投与する場合には, 14日間以上の	セロトニンの分解が阻害され, 脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。												

**Table 3. 同種同効品一覧表（塩酸セルトラリンおよびエスシタロプラムシュウ酸塩）**

一 般 的 名 称	塩酸セルトラリン			エスシタロプラムシュウ酸塩		
			投与する場合には、14日間以上の間隔をおくこと。			間隔をあけること。
	ピモジド（オーラップ）	ピモジドとの併用により、ピモジドのAUC及びC <sub>max</sub> がそれぞれ1.4倍増加したとの報告がある <sup>2)</sup> 。 ピモジドはQT延長を引き起こすことがあるので本剤と併用しないこと。	機序不明	ピモジド オーラップ	本剤のラセミ体であるシタロプラムとピモジドとの併用により、QT延長が発現したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照）	機序不明
	(2) 併用注意（併用に注意すること）			(2) 併用注意（併用に注意すること）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	リネゾリド	セロトニン症候群の症状（錯乱、協調運動障害、血圧上昇等）があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、本剤と併用薬の両方あるいはいずれか一方の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	リネゾリドは非選択的、可逆的MAO阻害作用を有する。	セロトニン作用薬 トリプタン系薬剤 スマトリプタン等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン前駆物質（L-トリプトファン） 含有製剤又は食品等 トラマドール塩酸塩 リネゾリド 炭酸リチウム セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがある。これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、セロトニン作用が増強されることがある。
	5-HT <sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬 スマトリプタンコハク酸塩 ゾルミトリプタン エレットリプタン臭化水素酸塩	脱力、反射亢進、協調運動障害、錯乱、不安、焦燥、興奮があらわれることがある。	相互に作用を増強させるおそれがある。	三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 等 フェノチアジン系抗精神病剤 リスペリドン ブチロフェノン系抗精神病剤 ハロペリドール 抗不整脈剤 フレカイニド酢酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、これらの薬剤を減量するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP2D6を阻害することによると考えられる。
	トラマドール メサドン ペンタゾシン	セロトニン作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤はセロトニン作用を有する。			
	L-トリプトファンを含有する製剤 アミノ酸製剤 経腸成分栄養剤		L-トリプトファンはセロトニンの前駆物質であるため、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。			
	セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーン		セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーン			

**Table 3. 同種同効品一覧表（塩酸セルトラリンおよびエスシタロプラムシュウ酸塩）**

一 般 的 名 称	塩酸セルトラリン			エスシタロプラムシュウ酸塩		
	ズ・ワート) 含有食品		ズ・ワート) はセロトニン作用を有する。	プロパフェノン塩酸塩		
	炭酸リチウム	セロトニンに関連した副作用（振戦等）が増大するおそれがある。	相互に作用を増強させるおそれがある。	β遮断剤 メトプロロール酒石酸塩	メトプロロールの血中濃度が上昇するおそれがあるので、メトプロロールを減量するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP2D6を阻害することによると考えられる。
	三環系抗うつ剤 クロミプラミン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 アミトリプチリン塩酸塩	薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝を阻害することがある。	シメチジン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	シメチジンが本剤の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
	ワルファリン	ワルファリンのプロトロンビン反応時間曲線下面積が軽度増加（8%）したとの報告がある <sup>3)</sup> 。本剤の投与を開始もしくは中止する場合は、プロトロンビン時間を慎重にモニターすること。	機序不明	オメプラゾール ランソプラゾール チクロピジン塩酸塩	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤が本剤の代謝酵素であるCYP2C19を阻害することによると考えられる。
	出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤 フェノチアジン系薬剤 三環系抗うつ剤 アスピリン等の非ステロイド系炎症剤 ワルファリン等	異常出血（鼻出血、胃腸出血、血尿等）が報告されているので、注意して投与すること。	SSRIの投与により血小板凝集能が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増大することがある。	ワルファリン	本剤のラセミ体であるシタロプラムとワルファリンとの併用により、ワルファリンのプロトロンビン時間が軽度延長（約5%）したとの報告がある。本剤の投与を開始もしくは中止する場合は、プロトロンビン時間を慎重にモニターすること。（「薬物動態」の項参照）	機序不明
	血糖降下薬 トルブタミド	トルブタミドのクリアランスが減少（16%）したとの報告がある <sup>4)</sup> 。	本剤がこの薬剤の代謝を阻害するためと考えられる。	出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤 フェノチアジン系抗精神病剤 三環系抗うつ剤 アスピリン等の非ステロイド系炎症剤 ワルファリン 等	出血傾向が増強することがある。	SSRIの投与により血小板凝集能が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増強することがある。
	シメチジン	本剤のAUC及びC <sub>max</sub> の増大（50%、24%）及びt <sub>1/2</sub> の延長（26%）がみられたとの報告	本剤の代謝が阻害されたためと考えられる。	アルコール（飲酒）	本剤服用中は飲酒を避けることが望ましい。	他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。

Table 3. 同種同効品一覧表（塩酸セルトラリンおよびエスシタロプラムシュウ酸塩）

一 般 的 名 称	塩酸セルトラリン		エスシタロプラムシュウ酸塩
	アルコール (飲酒)	がある <sup>5)</sup> 。 本剤投与中は、飲酒を避ける ことが望ましい。	本剤との相互作用は 認められていない が、他の抗うつ剤で 作用の増強が報告さ れている。
	<p>4. 副作用<sup>6)</sup> 承認時までのうつ病・うつ状態患者及びパニック障害患者を対象とした国内臨床試験において、本剤が投与された総症例1478例中881例（59.6%）に2075件の副作用が発現した。主な副作用は、悪心（18.9%）、傾眠（15.2%）、口内乾燥（9.3%）、頭痛（7.8%）、下痢（6.4%）、浮動性めまい（5.0%）等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) セロトニン症候群（頻度不明<sup>注1)</sup>）：不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクロヌス、自律神経不安定等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 悪性症候群（頻度不明<sup>注1)</sup>）：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発現時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。</p> <p>3) 痙攣（頻度不明<sup>注1)</sup>）、昏睡（頻度不明<sup>注1)</sup>）：痙攣、昏睡があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 肝機能障害（頻度不明<sup>注1)</sup>）：肝不全、肝炎、黄疸があらわれることがあるので、必要に応じて肝機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>		<p>4. 副作用 大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験（4試験）において、総症例550例中、409例（74.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。その主なものは悪心131例（23.8%）、傾眠129例（23.5%）、頭痛56例（10.2%）、口渇53例（9.6%）、浮動性めまい48例（8.7%）、倦怠感39例（7.1%）、下痢34例（6.2%）、腹部不快感32例（5.8%）等であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 痙攣（頻度不明） 痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明） 低ナトリウム血症、頭痛、集中力の欠如、記憶障害、錯乱、幻覚、痙攣、失神等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。</p> <p>3) セロトニン症候群（頻度不明） 不安、焦燥、興奮、振戦、ミオクロヌス、高熱等のセロトニン症候群があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること（「相互作用」の項参照）。異常が認められた場合には投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。</p> <p>4) QT延長（頻度不明）、心室頻拍（torsades de pointesを含む）（頻度不明） QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p>

**Table 3. 同種同効品一覧表（塩酸セルトラリンおよびエスシタロプラムシュウ酸塩）**

一 般 的 名 称	塩酸セルトラリン				エスシタロプラムシュウ酸塩																																																	
		<p>こと。</p> <p>5) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明<sup>注1)</sup>）：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明<sup>注1)</sup>）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>7) アナフィラキシー（頻度不明<sup>注1)</sup>）：アナフィラキシー（呼吸困難，喘鳴，血管浮腫等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>8) QT延長，心室頻拍（torsades de pointesを含む）（頻度不明<sup>注1)</sup>）：QT延長，心室頻拍（torsades de pointesを含む）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 注：自発報告又は海外での報告のため頻度不明</p> <p>(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと。</p>				<p>以下のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明<sup>注2)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身症状</td> <td>倦怠感</td> <td>無力症，異常感</td> <td>熱感，発熱，悪寒，疲労，体重増加，体重減少</td> <td>浮腫</td> </tr> <tr> <td>過敏症<sup>注1)</sup></td> <td></td> <td>発疹</td> <td>湿疹，蕁麻疹，痒痒</td> <td>アナフィラキシー反応，血管浮腫</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛，傾眠，浮動性めまい</td> <td>あくび，不眠症，体位性めまい，感覚鈍麻，易刺激性（いらいら感，焦燥）</td> <td>睡眠障害，異常夢（悪夢を含む），激越，不安，錯乱状態，躁病，落ち着きのなさ，錯感覚（ピリピリ感等），振戦，リビドー減退，歯ぎしり</td> <td>パニック発作，アカシジア，精神運動不穏，失神，幻覚，神経過敏，離人症，ジスキネジー，運動障害，無オルガズム症</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心，腹部不快感，下痢，口渇</td> <td>食欲減退，腹部膨満，腹痛，嘔吐，便秘，胃炎</td> <td>食欲亢進</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>動悸</td> <td>起立性低血圧，QT延長</td> <td>頻脈，徐脈</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>赤血球減少，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少</td> <td>白血球増加，血小板増加，血小板減少，鼻出血</td> <td>出血傾向（斑状出血，消化管出血等）</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>AST（GOT）・ALT（GPT）・ALP・γ-GTP・ビリルビンの上昇等の肝機能検査値異常</td> <td>肝炎</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>関節痛，筋肉痛，肩こり，こわばり</td> </tr> </tbody> </table>						5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>	全身症状	倦怠感	無力症，異常感	熱感，発熱，悪寒，疲労，体重増加，体重減少	浮腫	過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹	湿疹，蕁麻疹，痒痒	アナフィラキシー反応，血管浮腫	精神神経系	頭痛，傾眠，浮動性めまい	あくび，不眠症，体位性めまい，感覚鈍麻，易刺激性（いらいら感，焦燥）	睡眠障害，異常夢（悪夢を含む），激越，不安，錯乱状態，躁病，落ち着きのなさ，錯感覚（ピリピリ感等），振戦，リビドー減退，歯ぎしり	パニック発作，アカシジア，精神運動不穏，失神，幻覚，神経過敏，離人症，ジスキネジー，運動障害，無オルガズム症	消化器	悪心，腹部不快感，下痢，口渇	食欲減退，腹部膨満，腹痛，嘔吐，便秘，胃炎	食欲亢進		循環器		動悸	起立性低血圧，QT延長	頻脈，徐脈	血液		赤血球減少，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少	白血球増加，血小板増加，血小板減少，鼻出血	出血傾向（斑状出血，消化管出血等）	肝臓			AST（GOT）・ALT（GPT）・ALP・γ-GTP・ビリルビンの上昇等の肝機能検査値異常	肝炎	筋骨格系			
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>																																																		
全身症状	倦怠感	無力症，異常感	熱感，発熱，悪寒，疲労，体重増加，体重減少	浮腫																																																		
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹	湿疹，蕁麻疹，痒痒	アナフィラキシー反応，血管浮腫																																																		
精神神経系	頭痛，傾眠，浮動性めまい	あくび，不眠症，体位性めまい，感覚鈍麻，易刺激性（いらいら感，焦燥）	睡眠障害，異常夢（悪夢を含む），激越，不安，錯乱状態，躁病，落ち着きのなさ，錯感覚（ピリピリ感等），振戦，リビドー減退，歯ぎしり	パニック発作，アカシジア，精神運動不穏，失神，幻覚，神経過敏，離人症，ジスキネジー，運動障害，無オルガズム症																																																		
消化器	悪心，腹部不快感，下痢，口渇	食欲減退，腹部膨満，腹痛，嘔吐，便秘，胃炎	食欲亢進																																																			
循環器		動悸	起立性低血圧，QT延長	頻脈，徐脈																																																		
血液		赤血球減少，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少	白血球増加，血小板増加，血小板減少，鼻出血	出血傾向（斑状出血，消化管出血等）																																																		
肝臓			AST（GOT）・ALT（GPT）・ALP・γ-GTP・ビリルビンの上昇等の肝機能検査値異常	肝炎																																																		
筋骨格系				関節痛，筋肉痛，肩こり，こわばり																																																		
		1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>																																																		
精神系	睡眠障害（不眠等），錯乱状態	悪夢，易刺激性，興奮性，うつ病，躁病，精神症，多幸症，リビドー減退，記憶障害，注意力障害	攻撃的反応，不安，焦燥，興奮，幻覚																																																			
神経系	傾眠，頭痛，浮動性めまい，振戦，感覚減退	起立性めまい，味覚異常，頭部不快感，運動障害（アカシジア，錐	不随意性筋収縮，ジスキネジー，ジスト																																																			

Table 3. 同種同効品一覧表（塩酸セルトラリンおよびエシタロプラムシュウ酸塩）

一 般 的 名 称	塩酸セルトラリン			エシタロプラムシュウ酸塩					
				体外路症状, 運動過多, 歯ぎしり, 歩行異常等), 錯感覚	ニー, 片頭痛, 失神	泌尿器・生殖器		排尿困難, 頻尿, 尿蛋白陽性, 射精障害	勃起不全
感覚器			調節障害, 視覚異常 (霧視, 羞明, 視力低下等), 耳鳴, 耳閉感, 回転性眩暈	散瞳	その他		耳鳴, 多汗症	回転性めまい, 味覚異常, 脱毛, コレステロール上昇, 血中ナトリウム低下, 乳汁漏出, 胸部不快感	視覚異常, 散瞳, 副鼻腔炎
循環器	動悸		起立性低血圧, 血圧低下, 血圧上昇, 頻脈						
肝臓	ALT (GPT) 増加, AST (GOT) 増加, $\gamma$ -GTP 増加		LDH増加, Al-P増加, 総ビリルビン増加, 直接ビリルビン増加						
血液			白血球数増加又は減少, 単球増加, 血小板数減少, 出血傾向 (鼻出血, 胃腸出血, 血尿等)	血小板機能異常, 紫斑, 斑状出血, 皮下出血					
消化器系	悪心・嘔吐, 口内乾燥, 下痢・軟便, 便秘, 腹部不快感, 腹痛, 腹部膨満, 消化不良, 食欲不振		胃腸障害, 食欲亢進	痔炎					
過敏症	発疹		蕁麻疹, そう痒症, 顔面浮腫, 眼窩周囲浮腫	光線過敏性反応					
泌尿器・生殖器			排尿困難, 尿閉, 頻尿, 性機能障害 (射精遅延, 持続勃起症等), 月経障害	尿失禁・夜尿, 乳汁漏出症, 女性化乳房					
筋・骨格系			背部痛, 関節痛, 筋緊張異常 (筋硬直, 筋緊張亢進, 筋痙攣等)						
代謝・内分泌			総蛋白減少, 総コレステロール増加, 尿糖, 尿蛋白	甲状腺機能低下症, 低ナトリウム血症, 高プ					

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。  
注2) 自発報告又は海外での報告のため頻度不明

**Table 3. 同種同効品一覧表（塩酸セルトラリンおよびエスシタロプラムシュウ酸塩）**

一 般 的 名 称	塩酸セルトラリン				エスシタロプラムシュウ酸塩
<p>その他</p>	<p>倦怠感, 多汗 (発汗, 寝汗 等)</p>	<p>無力症, 熱感, 異常感, 胸痛, 胸部圧迫感, 疲 労, 発熱, ほてり, 悪 寒, 体重減少, 体重増 加, 末梢性浮腫, あく び, 脱毛症</p>	<p>ロラクチン血 症, 血糖異常</p>	<p>気管支痙攣</p>	
<p>注：自発報告又は海外での報告のため頻度不明</p>					
<p>5. 高齢者への投与 本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続し、出血傾向の増強等がおこるおそれがある。高齢者においては、肝機能、腎機能の低下を考慮し、用量等に注意して慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕</p>			<p>5. 高齢者への投与 高齢者での薬物動態試験で、血中濃度が高い傾向が認められているので、用量に留意して、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」「薬物動態」の項参照）</p>		
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 1) 妊娠末期に本剤あるいは他のSSRI, SNRIが投与された婦人が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。臨床所見としては、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体温調節障害、哺乳障害、嘔吐、低血糖症、筋緊張低下、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、びくつき、易刺激性、持続性の泣きが報告されている。 2) 海外の疫学調査において、妊娠中に本剤を含むSSRIを投与された婦人が出産した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある<sup>7,8)</sup>。このうち1つの調査では、妊娠34週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では2.4(95%信頼区間1.2-4.3)、</p>			<p>6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 1) 生殖発生毒性試験（ラット）において、臨床曝露量を超える高い曝露により胎児毒性（体重減少、骨化遅延）及び出生児の死亡率の増加が認められた。なお、動物実験（ラット）において、催奇形作用は認められていない。 2) 本剤のラセミ体であるシタロプラムの生殖発生毒性試験（ラット）において、心血管系の異常を有する胎児数の増加が認められたが、再試験においては認められなかった。 3) 妊娠末期に本剤あるいは他のSSRI, SNRIを投与された妊婦から出生した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。臨床所見としては、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体温調節障害、哺乳障害、嘔吐、低血糖症、筋緊張低下、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、びくつき、易刺激性、持続性の泣きが報告されている。 4) 海外の疫学調査において、妊娠中に本剤のラセミ体であるシタ</p>		

**Table 3. 同種同効品一覧表（塩酸セルトラリンおよびエスシタロプラムシュウ酸塩）**

一 般 的 名 称	塩酸セルトラリン	エスシタロプラムシュウ酸塩
	<p>妊娠早期及び後期の投与では3.6 (95%信頼区間1.2-8.3)であった<sup>8)</sup>。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている<sup>9)</sup>。(「薬物動態」の項参照)]</p>	<p>ロプラムを含む他のSSRIを投与された妊婦から出生した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある<sup>1,2)</sup>。このうち1つの調査では、妊娠34週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では2.4 (95%信頼区間1.2-4.3)、妊娠早期及び後期の投与では3.6 (95%信頼区間1.2-8.3)であった<sup>2)</sup>。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。 [ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]</p>
	<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は国内で確立していない（使用経験がない）。</p> <p>(2) 海外で実施された6～17歳のうつ病性障害 (DSM-IV*における分類) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。また、本剤群でみられた自殺企図 [1.1% (2/189例)] は、プラセボ群 [1.1% (2/184例)] と同様であり、自殺念慮は本剤群で1.6% (3/189例) にみられた。これらの事象と本剤との関連性は明らかではない<sup>10)</sup> (海外において本剤は小児うつ病性障害患者に対する適応を有していない)。</p> <p>(3) 海外で実施された6～17歳の外傷後ストレス障害 (DSM-IV*における分類) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。当該試験にて自殺企図はみられなかったが、自殺念慮は本剤群でのみ4.5% (3/67例) にみられた<sup>11)</sup> (海外において本剤は小児外傷後ストレス障害患者に対する適応を有していない)。</p> <p>*DSM-IV : American Psychiatric Association (米国精神医学会) のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル)</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。</p> <p>(2) 海外で実施された6～17歳のうつ病性障害 (DSM-IV*における分類) 患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において、6～11歳の患者で有効性が確認できなかったとの報告がある<sup>3)</sup>。</p> <p>*DSM-IV : American Psychiatric Association (米国精神医学会) のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル)</p>
	<p>8. 過量投与</p> <p>本剤の過量投与、又は本剤の過量投与と他剤やアルコールとの併用による死亡例が海外で報告されている。過量投与によ</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>(1) 徴候・症状</p> <p>海外において、本剤1000 mgを超える過量投与が報告されている。ま</p>

**Table 3. 同種同効品一覧表（塩酸セルトラリンおよびエスシタロプラムシュウ酸塩）**

一 般 的 名 称	塩酸セルトラリン	エスシタロプラムシュウ酸塩
	<p>る症状は、傾眠、胃腸障害（悪心・嘔吐等）、頻脈、振戦、不安、焦燥、興奮、浮動性めまいのようなセロトニン性の副作用であり、まれに昏睡が認められた。</p> <p>処置：特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて気道確保、酸素吸入等を行い、胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。催吐は薦められない。一般的な対症療法とともに心・呼吸機能のモニターを行うことが望ましい。本剤は分布容積が大きいので、強制利尿、透析、血液灌流及び交換輸血はあまり効果的でない。</p>	<p>た、本剤を過量投与した患者において、死亡例が海外で報告されている。主な症状として、中枢神経障害（めまい、振戦、不安、焦燥、興奮、セロトニン症候群、痙攣、昏睡）、胃腸障害（悪心・嘔吐等）、心血管障害（低血圧、頻脈、QT延長、不整脈）、電解質及び水分バランス異常（低カリウム血症、低ナトリウム血症）等が報告されている。</p> <p>(2) 処置 特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて気道確保、酸素吸入等を行い、胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。一般的な対症療法とともに心・呼吸機能のモニターを行うことが望ましい。</p>
	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>(2) 服用時（ジェイゾロフトOD錠のみ）： 本剤は舌の上への唾液を湿潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。</p>
	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。</p> <p>(2) 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。</p> <p>(3) 海外で実施された臨床試験において、本剤を含む選択的セ</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。</p> <p>(2) 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。</p> <p>(3) 海外で実施された臨床試験において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。</p>

**Table 3. 同種同効品一覧表（塩酸セルトラリンおよびエスシタロプラムシュウ酸塩）**

一般的名称	塩酸セルトラリン	エスシタロプラムシュウ酸塩
	<p>ロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている<sup>11,12</sup>。</p> <p>(4) 電気けいれん療法との併用については、その有効性及び安全性が確立されていない。</p>	<p>(4) ラット反復投与毒性試験において、本剤投与後に、心毒性（心筋炎に基づくうっ血性心不全）による死亡が認められている。心毒性は本剤のC<sub>max</sub>に依存して発現するものと考えられ、発現の閾値におけるラット及びヒト曝露量の乖離は約8倍と推察されている。</p> <p>(5) ラット反復投与毒性試験において、本剤投与後に、肺、精巣上体及び副腎にリン脂質症に関連する所見（光顕的に認められる泡沫状肺胞マクロファージの集簇及び細胞の空胞化）が認められ、これらの所見はヒトにおける曝露量よりも低い曝露量より認められた。休薬により、リン脂質症に関連する所見は回復した。</p>
作成・改訂年月	2015年3月改訂	2015年4月改訂
備考	—	—