Taking these medicines together with Brintellix may increase the risk of serotonin syndrome. This syndrome may be associated with hallucinations, involuntary twitching, accelerated heartbeat, high blood pressure, fever, nausea and diarrhoea.

- have had fits (seizures).
  Your doctor will treat you cautiously if you have a history of fits or have unstable fit disorders/elpilepsy. Fits are a potential risk with medicines used to treat depression. Treatment should be discontinued in any patient who develops fits or where there is an increase in the frequency of fits.

- have had mania.
- have a tendency bleed or bruise easily.
- have low sodium level in the blood.
- are 65 years of age or older.
- have a severe kidney disease..
- have a severe liver disease or a liver disease called cirrhosis.

Thoughts of suicide and worsening of your depression

If you are depressed and/or have anxiety disorders you can sometimes have thoughts of harming or killing yourself. These may be increased when first starting antidepressants, since these medicines all take time to work, usually about two weeks but sometimes longer.

You may be more likely to think like this if you:
- have previously had thoughts about killing or harming yourself.
- are a young adult.

Information from clinical trials has shown an increased risk of suicidal behaviour in adults aged less than 25 years with psychiatric conditions who were treated with an antidepressant.

If you have thoughts of harming or killing yourself at any time, contact your doctor or go to a hospital straight away. You may find it helpful to tell a relative or close friend that you are depressed or have an anxiety disorder, and ask them to read this leaflet. You might ask them to tell you if they think your depression or anxiety is getting worse, or if they are worried about changes in your behaviour.

Children and adolescents

Brintellix is not recommended in children and adolescents under 18 years due to lack of information for this age group.

Other medicines and Brintellix

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Tell your doctor if you are taking any of the following medicines:
- phenelzine, iproniazid, isocarboxazid, nialamide, tranylcypromine (medicines to treat depression called non-selectve monoamine oxidase inhibitors) you must not take any of these medicines together with Brintellix. If you have taken any of these medicines, you will need to wait 14 days before you start taking Brintellix. After stopping Brintellix, you must allow 14 days before taking any of these medicines.
- moclobemide (a medicine to treat depression).
- selegiline, rasagiline (medicines to treat Parkinson's disease).
- linezolid (a medicine to treat bacterial infections) .
- lithium (a medicine to treat depression and mental disorders) or tryptophan.
- medicines known to cause low sodium level.
- rifampicin (a medicine to treat tuberculosis and other infections).

- carbamazepine, phenytoin (medicines to treat epilepsy or other illness).
- warfarin, dipyridamole, phenprocoumon, low-dose acetylsalicylic acid (blood thinning medicines).

Medicines that increase the risk of fits:
- sumatriptan and similar medicines with active substance names ending in “triptans”.
- tramadol (a strong painkiller).
- mefloquine (a medicine to prevent and treat malaria).
- bupropion (a medicine to treat depression also used to wean from smoking).
- fluoxetine, paroxetine and other medicine to treat depression called SSRI/SNRIs, tricyclics.
- St John’s wort (hypericum perforatum) (a medicine to treat depression).
- quinidine (a medicine to treat heart rhythm disorders).
- chlorpromazine, chlorprothixene, haloperidol (medicines to treat mental disorders belonging to the group called phenothiazines, thioxanthenes, butyrophenones).

Please tell your doctor if you are taking any of the medicine above, since your doctor needs to know if you already are at risk for seizures.

Brintellix with alcohol

Combining this medicine with alcohol is not advisable.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

Pregnancy

Brintellix should not be used during pregnancy unless the doctor says it is absolutely necessary.

If you take medicine to treat depression, including Brintellix, during the last 3 months of your pregnancy, you should be aware that the following effects may be seen in your newborn baby: trouble with breathing, bluish skin, fits, body temperature changes, feeding difficulties, vomiting, low blood sugar, stiff or floppy muscles, vivid reflexes, tremor, jitteriness, irritability, lethargy, constant crying, sleepiness and sleeping difficulties. Contact your doctor immediately if your newborn baby has any of these symptoms.

Make sure your midwife and/or doctor know you are on Brintellix. When taken during pregnancy, particularly in the last 3 months of pregnancy, medicines like Brintellix may increase the risk of a serious condition in babies, called persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN), making the baby breathe faster and appear bluish. These symptoms usually begin during the first 24 hours after the baby is born. If this happens to your baby, you should contact your midwife and/or doctor immediately.

Breast-feeding

It is expected that the ingredients of Brintellix will pass into breast milk. Brintellix is not to be used during breast-feeding. Your doctor will make a decision on whether you should stop breast-feeding, or stop using Brintellix taking into account the benefit of breast-feeding for your child, and the benefit of therapy for you

Driving and using machines

Brintellix has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, as adverse reactions such as diziness have been reported, caution is advised during such activities when beginning Brintellix treatment or changing the dose.

3. How to take Brintellix

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose of Brintellix is 10 mg vortioxetine taken as one daily dose in adults less than 65 years of age. The dose may be increased by your doctor to a maximum of 20 mg vortioxetine per day or lowered to a minimum of 5 mg vortioxetine per day depending on your response to treatment.

For elderly people 65 years of age or older the starting dose is 5 mg vortioxetine taken once daily.

Method of administration

Take one tablet with a glass of water.
The tablet can be taken with or without food.

Duration of treatment

Take Brintellix for as long as your doctor recommends.

Continue to take Brintellix even if it takes some time before you feel any improvement in your condition.

Treatment should be continued for at least 6 months after you feel well again.

If you take more Brintellix than you should

If you take more than the prescribed dose of Brintellix, contact your doctor or nearest hospital emergency department immediately. Have the container and any remaining tablets available. Do this even if there are no signs of discomfort. Overdose signs are dizziness, nausea, diarrhoea, stomach discomfort, itching of the whole body, sleepiness and flushing.

Following intake of dosages several times higher than the prescribed dose, fits (seizures) and a rare condition called serotonin syndrome have been reported.

If you forget to take Brintellix

Take the next dose at the usual time. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Brintellix

Do not stop taking Brintellix without talking with your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

In general, the observed side effects were mild to moderate and occurred within the first two weeks of treatment. The reactions were usually temporary and did not lead to cessation of therapy.

Side effects listed below have been reported in the following frequencies.

Very common: may affect more than 1 in 10 people
- nausea

Common: may affect up to 1 in 10 people
- diarrhoea, constipation, vomiting
- dizziness
- itching of the whole body
- abnormal dreams

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people
- flushing
- night sweats

Not known: frequency cannot be estimated from available data
- low levels of sodium in the blood (the symptoms may include feeling dizzy, weak, confused, sleepy or very tired, or feeling or being sick; more serious symptoms are fainting, fits or falls)
- serotonin syndrome (see section 2)
- allergic reactions, that may be serious, causing swelling of the face, lips, tongue or throat, difficulties breathing or swallowing, and/or a sudden drop in blood pressure (making you feel dizzy or lightheaded)
- hives
- excessive or unexplained bleeding (including bruising, nose bleeding, gastrointestinal and vaginal bleeding
- rash

An increased risk of bone fracture has been observed in patients taking this type of medicines.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacis. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Brintellix

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date that is stated on the packaging after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Brintellix contains

- The active substance is vortioxetine. Each film-coated tablet contains 15 mg vortioxetine (as hydrobromide).
- The other ingredients are mannitol (E421), microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, sodium starch glycolate (type A), magnesium stearate, hypromellose, Macrogol 400, titanium dioxide (E171), iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172)

What Brintellix looks like and contents of the pack

Orange, almond-shaped 5 x 8.4 mm film-coated tablet (tablet) marked with “TL” on one side and “15” on the other side.

Brintellix film-coated tablets 15 mg are available in blister packs of 14, 28, 56, 56 x 1, 98, 98 x 1, 490 (5 x (98x1)) tablets and in tablet containers of 100 and 200 tablets.

The pack sizes of 56 x 1, 98 x 1 and 490 film-coated tablets are presented in unit dose blister.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denmark

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien
Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 797 9

България
Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Česká republika
Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Danmark
Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Deutschland
Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Eesti
Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Lietuva
H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311(Danija)
lietuva@lundbeck.com

Luxembourg/Luxemburg
Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 340 2828

Magyarország
Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Malta
H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

Nederland
Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge
H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Ελλάδα
Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España
Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France
Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska
Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 6448263

Ireland
Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 468 9800

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος
Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija
H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311(Dānija)
latvia@lundbeck.com

Österreich
Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 266 91 08

Polska
Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal
Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România
Lundbeck Export A/S
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija
Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika
Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland
Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige
H. Lundbeck AB
Tel: +46 40 699 8200

United Kingdom
Lundbeck Limited
Tel: +44 1908 64 9966

This leaflet was last revised in MM/YYYY

Other sourses of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu

Package leaflet: Information for the patient

Brintellix 20 mg film-coated tablets
vortioxetine

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Brintellix is and what it is used for
2. What you need to know before you take Brintellix
3. How to take Brintellix
4. Possible side effects
5. How to store Brintellix
6. Contents of the pack and other information

1. What Brintellix is and what it is used for

Brintellix contains the active substance vortioxetine. It belongs to a group of medicines called antidepressants.

Brintellix is used to treat major depressive episodes in adults.

Brintellix has been shown to reduce the broad range of depressive symptoms, including sadness, inner tension (feeling anxious), sleep disturbances (reduced sleep), reduced appetite, difficulty in concentrating, feelings of worthlessness, loss of interest in favourite activities, feeling of being slowed down.

2. What you need to know before you take Brintellix

Do not take Brintellix:

- if you are allergic to vortioxetine or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you are taking other medicines for depression known as non-selective monoamine oxidase inhibitors or selective MAO-A inhibitors. Ask your doctor if you are uncertain.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking Brintellix if you:

- taking medicines with a so-called serotonergic effect, such as:
  - tramadol (a strong pain killer).
  - sumatriptan and similar medicines ending in “triptans” (used to treat migraine).

Taking these medicines together with Brintellix may increase the risk of serotonin syndrome. This syndrome may be associated with hallucinations, involuntary twitching, accelerated heartbeat, high blood pressure, fever, nausea and diarrhoea.

- have had fits (seizures).
  Your doctor will treat you cautiously if you have a history of fits or have unstable fit disorders/epilepsy. Fits are a potential risk with medicines used to treat depressionTreatment should be discontinued in any patient who develops fits or where there is an increase in the frequency of fits.

- have had mania
- have a tendency bleed or bruise easily.
- have low sodium level in the blood.
- are 65 years of age or older.
- have a severe kidney disease.
- have a severe liver disease or a liver disease called cirrhosis.

Thoughts of suicide and worsening of your depression

If you are depressed and/or have anxiety disorders you can sometimes have thoughts of harming or killing yourself. These may be increased when first starting antidepressants, since these medicines all take time to work, usually about two weeks but sometimes longer.

You may be more likely to think like this if you:
- have previously had thoughts about killing or harming yourself.
- are a young adult.

Information from clinical trials has shown an increased risk of suicidal behaviour in adults aged less than 25 years with psychiatric conditions who were treated with an antidepressant.

If you have thoughts of harming or killing yourself at any time, contact your doctor or go to a hospital straight away. You may find it helpful to tell a relative or close friend that you are depressed or have an anxiety disorder, and ask them to read this leaflet. You might ask them to tell you if they think your depression or anxiety is getting worse, or if they are worried about changes in your behaviour.

Children and adolescents

Brintellix is not recommended in children and adolescents under 18 years due to lack of information for this age group.

Other medicines and Brintellix

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Tell your doctor if you are taking any of the following medicines:
  phenelzine, iproniazid, isocarboxazid, nialamide, tranylcypromine (medicines to treat depression called non-selective monoamine oxidase inhibitors) you must not take any of these medicines together with Brintellix. If you have taken any of these medicines, you will need to wait 14 days before you start taking Brintellix. After stopping Brintellix, you must allow 14 days before taking any of these medicines.
- moclobemide (a medicine to treat depression).
- selegiline and rasagiline (medicines to treat Parkinson's disease).
- linezolid (a medicine to treat bacterial infections).
- lithium (a medicine to treat depression and mental disorders) or tryptophan-
- medicines known to cause low sodium level.
- rifampicin (a medicine to treat tuberculosis and other infections).

- carbamazepine, phenytoin (medicines to treat epilepsy or other illness).
- warfarin, dipyridamole, phenprocoumon, low-dose acetylsalicylic acid (blood thinning medicines).

Medicines that increase the risk of fits:
- sumatriptan and similar medicines with active substance names ending in “triptans”
- tramadol (a strong painkiller).
- mefloquine (a medicine to prevent and treatmalaria).
- bupropion (a medicine to treat depression also used to wean from smoking).
- fluoxetine, paroxetine and other medicines to treat depression called SSRI/SNRIs, tricyclics.
- St John’s wort (hypericum perforatum) (a medicine to treat depression).
- quinidine (a medicine to treat heart rhythm disorders).
- chlorpromaine, chlorprothixene, haloperidol (medicines to treat mental disorders belonging to the group called phenothiazines, thioxanthenes,butyrophenones).

Please tell your doctor if you are taking any of the medicine above, since your doctor needs to know if you already are at risk for seizures.

Brintellix with alcohol

Combining this medicine with alcohol is not advisable.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

Pregnancy

Brintellix should not be used during pregnancy unless the doctor says it is absolutely necessary.
If you take medicine to treat depression including Brintellix during the last 3 months of your pregnancy you should be aware that the following effects may be seen in your newborn baby: trouble with breathing, bluish skin, fits, body temperature changes, feeding difficulties, vomiting, low blood sugar, stiff or floppy muscles, vivid reflexes, tremor, jitteriness, irritability, lethargy, constant crying, sleepiness and sleeping difficulties. Contact your doctor immediately if your newborn baby has any of these symptoms.

Make sure your midwife and/or doctor know you are on Brintellix. When taken during pregnancy, particularly in the last 3 months of pregnancy, medicines like Brintellix may increase the risk of a serious condition in babies, called persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN), making the baby breathe faster and appear bluish. These symptoms usually begin during the first 24 hours after the baby is born. If this happens to your baby you should contact your midwife and/or doctor immediately.

Breast-feeding

It is expected that the ingredients of Brintellix will pass into breast milk. Brintellix is not to be used during breast-feeding. Your doctor will make a decision on whether you should stop breast-feeding, or stop using Brintellix taking into account the benefit of breast-feeding for your child, and the benefit of therapy for you

Driving and using machines

Brintellix has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, as adverse reactions such as diziness have been reported, caution is advised during such activities when beginning Brintellix treatment or changing the dose.

3. How to take Brintellix

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The normally recommended dose of Brintellix is 10 mg vortioxetine taken as one daily dose in adults less than 65 years of age. The dose may be increased by your doctor to a maximum of 20 mg vortioxetine per day or lowered to a minimum of 5 mg vortioxetine per day depending on your response to treatment.

For elderly 65 years of age or older the starting dose is 5 mg vortioxetine taken once daily.

Method of administration

Take one tablet with a glass of water.
The tablet can be taken with or without food.

Duration of treatment

Take Brintellix for as long as your doctor recommends.

Continue to take Brintellix even if it takes some time before you feel any improvement in your condition.

Treatment should be continued for at least 6 months after you feel well again.

If you take more Brintellix than you should

If you take more than the prescribed dose of Brintellix, contact your doctor or nearest hospital emergency department immediately. Have the container and any remaining tablets available. Do this even if there are no signs of discomfort. Overdose signs could be dizziness, nausea, diarrhoea, stomach discomfort, itching of the whole body, sleepiness and flushing.

Following intake of dosages several times higher than the prescribed dose, fits (seizures) and a rare condition called serotonin syndrome have been reported.

If you forget to take Brintellix

Take the next dose at the usual time. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Brintellix

Do not stop taking Brintellix without talking with your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

In general, the observed side effects were mild to moderate and occurred within the first two weeks of treatment. The reactions were usually temporary and did not lead to cessation of therapy.

Side effects listed below have been reported in the following frequencies.

Very common: may affect more than 1 in 10 people
- nausea

Common: may affect up to 1 in 10 people
- diarrhoea, constipation, vomiting
- dizziness
- itching of the whole body
- abnormal dreams

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people
- flushing
- night sweats

Not known: frequency cannot be estimated from available data
- low levels of sodium in the blood (the symptoms may include feeling dizzy, weak, confused, sleepy or very tired, or feeling or being sick; more serious symptoms are fainting, fits or falls)
- serotonin syndrome (see section 2)
- allergic reactions, that may be serious, causing swelling of the face, lips, tongue or throat, difficulties breathing or swallowing, and/or a sudden drop in blood pressure (making you feel dizzy or lightheaded)
- hives
- excessive or unexplained bleeding (including bruising, nose bleeding, gastrointestinal and vaginal bleeding
- rash

An increased risk of bone fracture has beenobserved in patients taking this type of medicines.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacis. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Brintellix

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date that is stated on the packaging after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Brintellix contains

- The active substance is vortioxetine. Each film-coated tablet contains 20 mg vortioxetine (as hydrobromide).
- The other ingredients are mannitol (E421), microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, sodium starch glycolate (type A), magnesium stearate, hypromellose, Macrogol 400, titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172).

What Brintellix looks like and contents of the pack

Red, almond-shaped 5 x 8.4 mm film-coated tablet (tablet) marked with “TL” on one side and “20” on the other side.

Brintellix film-coated tablets 20 mg are available in blister packs of 14, 28, 56, 56x1, 98, 98x1, 126 (9x14), 490 (5x(98x1)) tablets and in tablet containers of 100, 200 tablets.

The pack sizes of 56 x1, 98 x1 and 490 film-coated tablets are presented in unit dose blister.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denmark

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien
Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 7979

България
Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Česká republika
Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Danmark
Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Deutschland
Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Eesti
Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Lietuva
H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311(Danija)
lietuva@lundbeck.com

Luxembourg/Luxemburg
Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 340 2828

Magyarország
Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Malta
H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

Nederland
Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge
H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Ελλάδα
Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España
Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France
Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska
Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 6448263

Ireland
Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 468 9800

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος
Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija
H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311(Dānija)
latvia@lundbeck.com

Österreich
Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 266 91 08

Polska
Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal
Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România
Lundbeck Export A/S
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija
Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika
Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland
Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige
H. Lundbeck AB
Tel: +46 40 699 8200

United Kingdom
Lundbeck Limited
Tel: +44 1908 64 9966

This leaflet was last revised in MM/YYYY

Other sourses of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu

Package leaflet: Information for the patient

Brintellix 20 mg/ml oral drops, solution
vortioxetine

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Brintellix is and what it is used for
2. What you need to know before you take Brintellix
3. How to take Brintellix
4. Possible side effects
5. How to store Brintellix
6. Contents of the pack and other information

1. What Brintellix is and what it is used for

Brintellix contains the active substance vortioxetine.It belongs to a group of medicines called antidepressants.

Brintellix is used to treat major depressive episodes in adults.

Brintellix has been shown to reduce the broad range of depressive symptoms, including sadness, inner tension (feeling anxious), sleep disturbances (reduced sleep), reduced appetite, difficulty in concentrating, feelings of worthlessness, loss of interest in favourite activities, feeling of being slowed down.

2. What you need to know before you take Brintellix

Do not take Brintellix:

- if you are allergic to vortioxetine or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you are taking other medicines for depression known as non-selective monoamine oxidase inhibitors or selective MAO-A inhibitors. Ask your doctor if you are uncertain.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking Brintellix if you:

- are taking medicines with a so-called serotonergic effect, such as:
  - tramadol (a strong pain killer).
  - sumatriptan and similar medicines with active substance names ending in “triptans” (used to treat migraine).

Taking these medicines together with Brintellix may increase the risk of serotonin syndrome. This syndrome may be associated with hallucinations, involuntary twitching, accelerated heartbeat, high blood pressure, fever, nausea and diarrhoea.

- have had fits (seizures).
  Your doctor will treat you cautiously if you have a history of fits or have unstable fit disorders/epilepsy. Fits are a potential risk with medicines used to treat depression.Treatment should be discontinued in any patient who develops fits or where there is an increase in the frequency of fits.

- have had mania.
- have a tendency to bleed or bruise easily.
- have low sodium level in the blood.
- are 65 years of age or older.
- have a severe kidney disease.
- have a severe liver disease or a liver disease called cirrhosis.

Thoughts of suicide and worsening of your depression

If you are depressed and/or have anxiety disorders you can sometimes have thoughts of harming or killing yourself. These may be increased when first starting antidepressants, since these medicines all take time to work, usually about two weeks but sometimes longer.

You may be more likely to think like this if you:
- have previously had thoughts about killing or harming yourself.
- are a young adult.

Information from clinical trials has shown an increased risk of suicidal behaviour in adults aged less than 25 years with psychiatric conditions who were treated with an antidepressant.

If you have thoughts of harming or killing yourself at any time, contact your doctor or go to a hospital straight away. You may find it helpful to tell a relative or close friend that you are depressed or have an anxiety disorder, and ask them to read this leaflet. You might ask them to tell you if they think your depression or anxiety is getting worse, or if they are worried about changes in your behaviour.

Children and adolescents

Brintellix is not recommended in children and adolescents under 18 years due to lack of information for this age group.

Other medicines and Brintellix

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Tell your doctor if you are taking any of the following medicines:
- phenelzine, iproniazid, isocarboxazid, nialamide, tranylcypromine (medicines to treat depression called non-selective monoamine oxidase inhibitors) you must not take any of these medicines together with Brintellix. Iif you have taken any of these medicines, you will need to wait 14 days before you start taking Brintellix. After stopping Brintellix, you must allow 14 days before taking any of these medicines.
- moclobemide (a medicine to treat depression).
- selegiline and rasagiline (medicines to treat Parkinson’s disease).
- linezolid (a medicine to treat bacterial infections).
- lithium (a medicine to treat depression an d mental disorders) or tryptophan.
- medicines known to cause low sodium level.
- rifampicin (a medicine to treat tuberculosis and other infections).

- carbamazepine, phenytoin (medicines to treat epilepsy or other illness).
- warfarin, dipyridamole, phenprocoumon, low-dose acetylsalicylic acid (blood thinning medicines).

Medicines that increase the risk of fits:
- sumatriptan and similar medicines with active substance names ending in “triptans”.
- tramadol (a strong painkiller).
- mefloquine (a medicine to prevent and treat malaria).
- bupropion (a medicine to treat depression also used to wean from smoking).
- fluoxetine, paroxetine and other medicines to treat depression called SSRI/SNRIs, tricyclics.
- St John’s wort (hypericum perforatum)(a medicine to treat depression).
- quinidine (a medicine to treat heart rhythm disorders).
- Chlorpromazine, chlorprothixene, haloperidol (medicines to treat mental disorders and belong to the group called phenothiazines, thioxanthenes, butyrophenones).

Please tell your doctor if you are taking any of the medicine above, since your doctor needs to know if you already are at risk for seizure.

Brintellix with alcohol

Combining this medicine with alcohol is not advisable.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

Pregnancy

Brintellix should not be used during pregnancy unless the doctor says it is absolutely necessary.

If you take medicine to treat depression, including Brintellix, during the last 3 months of your pregnancy, you should be aware that the following effects may be seen in your newborn baby: trouble with breathing, bluish skin, fits, body temperature changes, feeding difficulties, vomiting, low blood sugar, stiff or floppy muscles, vivid reflexes, tremor, jitteriness, irritability, lethargy, constant crying, sleepiness and sleeping difficulties. Contact your doctor immediately if your newborn baby has any of these symptoms.

Make sure your midwife and/or doctor know you are on Brintellix. When taken during pregnancy, particularly in the last 3 months of pregnancy, medicines like Brintellix may increase the risk of a serious condition in babies, called persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN), making the baby breathe faster and appear bluish. These symptoms usually begin during the first 24 hours after the baby is born. If this happens to your baby, you should contact your midwife and/or doctor immediately.

Breast-feeding

It is expected that the ingredients of Brintellix will pass into breast milk. Brintellix is not to be used during breast-feeding. Your doctor will make a decision on whether you should stop breast-feeding, or stop using Brintellix taking into account the benefit of breast-feeding for your child, and the benefit of therapy for you

Driving and using machines

Brintellix has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, as adverse reactions such as diziness have been reported, caution is advised during such activities when beginning Brintellix treatment or changing the dose.

Brintellix contains ethanol. This medicine contains small amounts of ethanol (alcohol), less than 100 mg per dose.

3. How to take Brintellix

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose of Brintellix is 10 mg vortioxetine taken as one daily dosein adults less than 65 years of age. The dose may be increased by your doctor to a maximum of 20 mg vortioxetine per day or lowered to a minimum of 5 mg vortioxetine per day depending on your response to treatment.

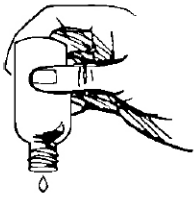
For elderly 65 years of age or older the starting dose is 5 mg vortioxetine taken once daily.

5 mg corresponding to 5 drops.
10 mg corresponding to 10 drops.
15 mg corresponding to 15 drops.
20 mg corresponding to 20 drops.

Method of administration

Brintellix can be taken with or without food.
The drops can be mixed with water, juice or other non-alcoholic drinks.
Brintellix oral drops are not to be mixed with other medicinal products.

Turn the bottle completely upside down. If no drops come out, tap the bottle lightly to start the flow.



Duration of treatment

Take Brintellix for as long as your doctor recommends.

Continue to take Brintellix even if it takes some time before you feel any improvement in your condition.

Treatment should be continued for at least 6 months after you feel well again.

If you take more Brintellix than you should

If you take more than the prescribed dose of Brintellix, contact your doctor or nearest hospital emergency department immediately. Have the bottle and any remaining solution available. Do this even if there are no signs of discomfort. Overdose signs are dizziness, nausea, diarrhoea, stomach discomfort, itching of the whole body, sleepiness and flushing.

Following intake of dosages several times higher than the prescribed dose, fits (seizures) and a rare condition called serotonin syndrome have been reported.

If you forget to take Brintellix

Take the next dose at the usual time. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Brintellix

Do not stop taking Brintellix without talking with your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

In general, the observed side effects were mild to moderate and occurred within the first two weeks of treatment. The reactions were usually temporary and did not lead to cessation of therapy.

Side effects listed below have been reported in the following frequencies.

Very common: may affect more than 1 in 10 people
- nausea

Common: may affect up to 1 in 10 people
- diarrhoea, constipation, vomiting
- dizziness
- itching of the whole body
- abnormal dreams

Uncommon: may affect up to1 in 100 people
- flushing
- night sweats

Not known: frequency cannot be estimated from available data
- low levels of sodium in the blood (the symptoms may include feeling dizzy, weak, confused, sleepy or very tired, or feeling or being sick; more serious symptoms are fainting, fits or falls)
- serotonin syndrome (see section 2)
- allergic reactions, that may be serious, causing swelling of the face, lips, tongue or throat, difficulties breathing or swallowing, and/or a sudden drop in blood pressure (making you feel dizzy or lightheaded)
- hives
- excessive or unexplained bleeding (including bruising, nose bleeding, gastrointestinal and vaginal bleeding
- rash

An increased risk of bone fractures has been observed in patients taking this type of medicines.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacis. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Brintellix

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date that is stated on the packaging after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

After first opening the drops should be used within 8 weeks.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Brintellix contains

- The active substance is vortioxetine. Each drop of solution contains 1 mg vortioxetine (as (D,L)-lactate).
- The other ingredients are hydroxypropylbetadex, ethanol (96 percent) and purified water

What Brintellix looks like and contents of the pack
Oral drops, solution
Clear, nearly colourless to yellowish solution.

Brintellix oral drops, solution, are available in 20 ml amber glass bottle including screw cap with dropper (child-resistant closure).

Each bottle contains 15 ml Brintellix oral drops, solution.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denmark

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien
Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 7979

Lietuva
H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311(Danija)
lietuva@lundbeck.com

България
Lundbeck Export A/S Representative Office

Luxembourg/Luxemburg
Lundbeck S.A.

Tel: +359 2 962 4696

Česká republika
Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Danmark
Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Deutschland
Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Eesti
Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Ελλάδα
Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España
Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France
Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska
Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 6448263

Ireland
Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 468 9800

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος
Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija
H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311(Dānija)
latvia@lundbeck.com

Tél: +32 2 340 2828

Magyarország
Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Malta
H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

Nederland
Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge
H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich
Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 266 91 08

Polska
Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal
Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România
Lundbeck Export A/S
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija
Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika
Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland
Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige
H. Lundbeck AB
Tel: +46 40 699 82 00

United Kingdom
Lundbeck Limited
Tel: +44 1908 64 9966

This leaflet was last revised in MM/YYYY

Other sourses of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu

別添 I

欧州製品概要

1. 製品名

ブリンテリックス5 mgフィルムコーティング錠

ブリンテリックス10 mgフィルムコーティング錠

ブリンテリックス15 mgフィルムコーティング錠

ブリンテリックス20 mgフィルムコーティング錠

2. 組成・成分

ブリンテリックス5 mgフィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠1錠中にボルチオキセチン5 mgに相当するボルチオキセチン臭化水素酸塩を含有する。

ブリンテリックス10 mgフィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠1錠中にボルチオキセチン10 mgに相当するボルチオキセチン臭化水素酸塩を含有する。

ブリンテリックス15 mgフィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠1錠中にボルチオキセチン15 mgに相当するボルチオキセチン臭化水素酸塩を含有する。

ブリンテリックス20 mgフィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠1錠中にボルチオキセチン20 mgに相当するボルチオキセチン臭化水素酸塩を含有する。

添加物の詳細なリストについては6.1項を参照のこと。

3. 性状

フィルムコーティング錠（錠剤）

ブリンテリックス5 mgフィルムコーティング錠

ピンク色、アーモンド形（5×8.4 mm）のフィルムコーティング錠であり、片面に「TL」、反対面に「5」と刻印されている。

ブリンテリックス10 mgフィルムコーティング錠

黄色、アーモンド形（5×8.4 mm）のフィルムコーティング錠であり、片面に「TL」、反対面に「10」と刻印されている。

ブリンテリックス15 mgフィルムコーティング錠

オレンジ色、アーモンド形（5×8.4 mm）のフィルムコーティング錠であり、片面に「TL」、反対面に「15」と刻印されている。

ブリンテリックス20 mgフィルムコーティング錠

赤色、アーモンド形（5×8.4 mm）のフィルムコーティング錠であり、片面に「TL」、反対面に「20」と刻印されている。

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

ブリンテリックスは成人の大うつ病性障害の治療に用いられる。

4.2 用法・用量

用量

65歳未満の成人患者において、ブリンテリックスの開始及び推奨用量はボルチオキセチンとして、10 mg 1日1回である。

患者の反応性に応じて最大20 mg 1日1回まで増量、また、5 mg 1日1回に減量可能である。

うつ症状が消失した後、少なくとも6ヵ月間治療を維持することが推奨される。

投与の中止

ボルチオキセチンの投与を受けた患者は、減量することなくすぐに中止することができる（5.1項参照）。

特殊な集団

高齢者

65歳以上の患者における開始用量はいつもボルチオキセチンとして、5 mg 1日1回にすべきである。臨床データが限られているため、65歳以上の患者にボルチオキセチン10 mg 1日1回を上回る用量で投与する場合には注意が必要である（4.4項参照）。

チトクロームP450阻害剤

個々の患者の反応に応じて、ボルチオキセチンの投与に強力なCYP2D6阻害剤（ブプロピオン、キニジン、フルオキセチン、パロキセチン等）を追加する場合、低用量のボルチオキセチンを投与することを考慮する（4.5項参照）。

チトクロームP450誘導剤

個々の患者の反応に応じて、ボルチオキセチンの投与に広範囲のCYPP450誘導剤（リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等）を追加する場合、ボルチオキセチンの用量調節を考慮する（4.5項参照）。

小児

18歳未満の小児及び青年におけるブリンテリックスの安全性及び有効性は確立されていない。データが得られていない（4.4項参照）。

投与方法

ブリンテリックスは経口投与用である。

フィルムコーティング錠は食事の影響なく服用することができる。

4.3 禁忌

有効成分又は6.1項に記載されている添加物に対する過敏症。

非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤（MAOI）又は選択的MAO-A阻害剤との併用（4.5項参照）。

4.4 警告及び使用上の注意

小児への投与

ボルチオキセチンの安全性及び有効性が18歳未満の患者において確立されていないため、ブリンテリックスは同年齢集団に対するうつ病の治療には推奨されない（4.2項参照）。他の抗うつ剤を投与された小児及び青年を対象とした臨床試験では、自殺関連行動（自殺企図及び自殺思考）及び敵意（主に攻撃性、敵対的な行動、怒り）がプラセボを投与された患者よりも高頻度に認められた。

自殺／自殺思考又は臨床的悪化

うつ病は、自殺思考、自傷及び自殺（自殺関連事象）のリスクと関連している。このリスクは著明な寛解が得られるまで持続する。治療の最初の少なくとも数週間に改善がみられない可能性が

あるため、改善がみられるまで慎重に観察すること。一般的な臨床経験として、回復の初期段階で自殺のリスクが増大する可能性がある。

自殺関連事象の既往歴のある患者又は投与開始前に顕著な自殺念慮を呈した患者については、自殺思考又は自殺企図のリスクが高まることが知られており、投与中には慎重に観察すること。精神障害のある成人を対象とした抗うつ剤のプラセボ対照臨床試験のメタアナリシスによると、25歳未満の患者ではプラセボと比較して抗うつ剤による自殺行動のリスクが増大した。

とりわけリスクの高い患者に対しては、治療に際して特に初期の投与時及び用量変更後に十分な管理を行うこと。患者（及び患者の介護者）に臨床的悪化、自殺行動又は自殺思考及び行動の変化の有無を観察する必要があり、これらの症状が現れた場合には速やかに医師の診察を受けるよう警告すること。

痙攣発作

痙攣発作は抗うつ剤に伴う潜在的リスクである。そのため、ボルチオキセチンは痙攣発作の既往歴のある患者又は不安定なてんかんを有する患者に対しては慎重に投与を開始すること（4.5項参照）。

痙攣発作を発症した患者又は痙攣発作の発現頻度が上昇した患者に対しては治療を中止すること。

セロトニン症候群（SS）又は悪性症候群（NMS）

ボルチオキセチン投与により生命を脅かす可能性のあるセロトニン症候群（SS）又は悪性症候群（NMS）が発症する可能性がある。SS又はNMSのリスクはセロトニン作用物質（トリプタン等）、セロトニンの代謝を妨げる医薬品（MAOI等）、抗精神病剤及びその他のドパミン拮抗薬との併用により増大する。SS又はNMSの徴候及び症状の有無について患者を観察すること（4.3項及び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、昏睡等）、自律神経不安定（頻脈、不安定血圧、高熱等）、神経筋異常（反射亢進、協調運動障害等）及び／又は胃腸症状（悪心、嘔吐、下痢）がある。症状が現れた場合、ボルチオキセチンの投与を速やかに中止し、対症療法を開始すること。

躁病／軽躁

躁病／軽躁の既往がある患者には、ボルチオキセチンを慎重に投与し、患者が躁病期に入った際には投与を中止すること。

出血

ボルチオキセチンを含むセロトニン作用を持つ抗うつ剤の使用による斑状出血等の出血異常、紫斑及び胃腸出血又は不正性器出血等の出血事象がまれに報告されている。抗凝固薬及び／又は血小板機能に影響することが知られている医薬品［非定型抗精神病剤及びフェノチアジン系、ほとんどの三環系抗うつ剤、非ステロイド系抗炎症剤（NSAID）、アセチルサリチル酸（ASA）等］を服用している患者（4.5項参照）並びに既知の出血傾向／出血性障害のある患者には注意が必要である。

低ナトリウム血症

セロトニン作用を持つ抗うつ剤（SSRI、SNRI）の使用に伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）に起因すると考えられる低ナトリウム血症の報告はまれである。高齢者、肝硬変患者又は症候性低ナトリウム血症の原因となることが知られている医薬品を併用している患者等、リスクのある患者には注意が必要である。

症候性低ナトリウム血症の患者については、ボルチオキセチンの投与中止を検討し、適切な医学的介入を開始すること。

高齢者

大うつ病エピソードの高齢患者にブリンテリックスを投与したデータは少ないため、65歳以上の患者にボルチオキセチン10 mg以上を1日1回投与する際は注意すること（4.2項、4.8項及び5.2項参照）。

腎機能障害

重度の腎機能障害患者に関するデータは少ないため、注意が必要である（5.2項参照）。

肝機能障害

ボルチオキセチンは、重度の肝機能障害患者を対象に検討されていないため、これらの患者を治療する際には注意が必要である（5.2項参照）。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

ボルチオキセチンは肝臓において主にCYP2D6、また程度は低いがCYP3A4/5及びCYP2C9により酸化され、広範な代謝を受ける（5.2項参照）。

その他の医薬品がボルチオキセチンに影響を及ぼす可能性

不可逆的非選択的MAOI

セロトニン症候群のリスクにより、ボルチオキセチンは不可逆的非選択的MAOIとの併用は禁忌である。ボルチオキセチンは不可逆的非選択的MAOIの投与中止後少なくとも14日間は、投与を開始しないこと。不可逆的非選択的MAOIの投与開始前少なくとも14日間は、ボルチオキセチンの投与を中止すること（4.3項参照）。

可逆的選択的MAO-A阻害剤（モクロベミド）

ボルチオキセチンとモクロベミド等の可逆的かつ選択的なMAO-A阻害剤との併用は禁忌である（4.3項参照）。併用が必要であると示された場合、追加する医薬品は最低用量で投与し、セロトニン症候群の有無を臨床的に観察すること（4.4項参照）。

可逆的非選択的MAOI（リネゾリド）

抗生剤リネゾリド等の弱い可逆的かつ非選択的MAOIとボルチオキセチンとの併用は禁忌である（4.3項参照）。併用が必要であると示された場合、追加する医薬品は最低用量で投与し、セロトニン症候群の有無を臨床的に観察すること（4.4項参照）。

不可逆的、選択的MAO-B阻害剤（セレギリン、ラサギリン）

セロトニン症候群のリスクはMAO-A阻害剤よりMAO-B阻害剤の方が低いとみられているが、セレギリン又はラサビリン等の不可逆的MAO-B阻害剤とボルチオキセチンを併用する場合には慎重に投与すること。併用する場合には、セロトニン症候群の有無について慎重に観察する必要がある（4.4項参照）。

セロトニン作動性の医薬品

セロトニン作用を持つ医薬品（トラマドール、スマトリプタン及び他のトリプタン系等）との併用によりセロトニン症候群が発現する可能性がある（4.4項参照）。

セント・ジョーンズ・ワート

セロトニン作用を持つ抗うつ剤とセント・ジョーンズ・ワート（*セイヨウオトギリソウ*）を含む生薬との併用により、セロトニン症候群等の副作用の発現頻度が上昇する可能性がある（4.4項参照）。

痙攣閾値を下げる医薬品

セロトニン作用を持つ抗うつ剤は痙攣閾値を下げることができる。痙攣閾値を下げることができる他の医薬品［抗うつ剤（三環系、SSRI、SNRI）、抗精神病剤（フェノチアジン系、チオキサンテン系及びブチロフェノン系）、メフロキン、ブプロピオン、トラマドール等］を併用する場合に

は注意が必要である（4.4項参照）。

ECT（電撃療法）
ボルチオキセチンとECTを併用した臨床経験はないため、注意することが望ましい。

CYP2D6阻害剤
健康被験者にボルチオキセチン10 mg/日とブプロピオン（強力なCYP2D6阻害剤150 mg 1日2回）を14日間併用投与したとき、曲線下面積（AUC）のボルチオキセチンへの曝露量は2.3倍増加した。併用による副作用の発現率は、ボルチオキセチンをブプロピオンに追加した時よりもブプロピオンをボルチオキセチンに追加した時の方が上昇した。個々の患者の反応に応じて、強力なCYP2D6阻害剤（ブプロピオン、キニジン、フルオキセチン、パロキセチン等）をボルチオキセチン治療に追加した場合には、ボルチオキセチンの減量を検討すること（4.2項参照）。

CYP3A4阻害剤及びCYP2C9及びCYP2C19阻害剤
健康被験者にケトコナゾール400 mg/日（CYP3A4/5及びP-gp阻害剤）を6日間投与後又はフルコナゾール200 mg/日（CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4/5阻害剤）を6日間投与後にボルチオキセチンを併用投与したとき、ボルチオキセチンのAUCに1.3倍及び1.5倍の増加が認められた。用量調節の必要ない。

健康被験者にオメプラゾール（CYP2C19阻害剤）40 mgを単回投与しても、ボルチオキセチンの反復投与時の薬物動態に対する阻害作用は認められなかった。

CYP2D6 poor metabolisersにおける相互作用
CYP2D6 poor metabolisers（5.2項参照）に対するCYP3A4の強力な阻害剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、ネファゾドン、コニバプタン及び多くのHIVプロテアーゼ阻害薬等）とCYP2C9の阻害剤（フルコナゾール及びアミオダロン等）との併用については具体的に検討されていないが、併用によりCYP2D6 poor metabolisersにおいて、上記に記載した中程度の影響と比較してボルチオキセチンの曝露量の著明に増加することが予想される。
CYP2D6 poor metabolisersにCYP3A4又はCYP2C9の強力な阻害剤を併用する場合、個々の患者の反応に応じて、ボルチオキセチンの減量を検討すること。

チトクロームP450誘導剤
リファンピシン600 mg/日（CYPアイソザイムの広範な誘導剤）を10日間投与後にボルチオキセチ

ン20 mgを健康被験者に単回併用投与したとき、ボルチオキセチンのAUCが72%低下した。個々の患者の反応に応じて、広範なチトクロームP450誘導剤（リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等）をボルチオキセチン治療に追加する場合には、用量調節を検討することができる（4.2項参照）。

アルコール

ボルチオキセチン20 mg又は40 mgとエタノール（0.6 g/kg）を健康被験者に単回併用投与したとき、ボルチオキセチン及びエタノールの薬物動態に影響はなく、プラセボと比較して認知機能に有意な障害も認められなかった。しかし、抗うつ剤の投与中のアルコール摂取は望ましくない。

アセチルサリチル酸

健康被験者では、アセチルサリチル酸150 mg/日の反復投与が反復投与時のボルチオキセチンの薬物動態に影響を及ぼすことはなかった。

ボルチオキセチンがその他の医薬品に影響を及ぼす可能性

抗凝固薬及び抗血小板医薬品

健康被験者にボルチオキセチンと一定用量のワーファリンを併用して反復投与したとき、プラセボと比較して、INR、プロトロンビン及び血漿R-/S-ワーファリン値に著明な影響はみられなかった。また、健康被験者にボルチオキセチンの反復投与後にアセチルサリチル酸150 mg/日を併用投与したとき、プラセボと比較して、アセチルサリチル酸又はサリチル酸の血小板凝集或いは薬物動態への著明な阻害作用は認められなかった。しかし、薬力学的相互作用に起因する出血リスクが増大する可能性があるため、ボルチオキセチンと経口の抗凝固剤又は抗血小板薬剤を併用する場合には注意すること（4.4項参照）。

チトクロームP450基質

In vitro では、ボルチオキセチンがチトクロームP450アイソザイムの阻害又は誘導に関連する可能性は示されなかった（5.2項参照）。

ボルチオキセチンの反復投与後、健康被験者ではチトクロームP450アイソザイムCYP2C19（オメプラゾール、ジアゼパム）、CYP3A4/5（エチニルエストラジオール、ミダゾラム）、CYP2B6（ブプロピオン）、CYP2C9（トルブタミド、S-ワルファリン）、CYP1A2（カフェイン）及びCYP2D6（デキストロメトルファン）に対する阻害作用は認められなかった。

薬力学的相互作用は認められなかった。ジアゼパム10 mgの単回投与とボルチオキセチンを併用し

たとき、プラセボと比較して認知機能に著明な障害は認められなかった。ボルチオキセチンと経口避妊薬（エチニルエストラジオール30 μg／レボノルゲストレル150 μg）を併用投与したとき、プラセボと比較して性ホルモン濃度に著明な影響はみられなかった。

リチウム、トリプトファン

健康被験者にボルチオキセチンの反復投与とリチウムを併用投与したとき、定常状態中に臨床的重要な影響はみられなかった。しかし、セロトニン作用を持つ抗うつ剤とリチウム又はトリプロファンを併用投与した際に影響が増大したとの報告があるため、ボルチオキセチンとこれらの医薬品の併用は慎重に行うこと。

4.6 生殖能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦にボルチオキセチンを投与したデータは限られている。

動物を用いた試験では生殖毒性が示されている（5.3項参照）。

呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、痙攣、体温不安定、摂取困難、嘔吐、低血糖、筋緊張亢進、筋緊張低下、反射亢進、振戦、びくつき、易刺激性、嗜眠、持続性の泣き、傾眠及び睡眠困難等の症状は、妊娠後期に母体にセロトニン作動性医薬品を投与したのちに新生児に発現する可能性がある。これらの症状は中止の影響又は過剰なセロトニン作用のいずれかに起因すると考えられる。大半の事例では、このような合併症は分娩直後か24時間以内に発現した。

疫学的データは、妊娠中特に妊娠後期にSSRIを投与すると新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）のリスクが上昇する可能性を示唆している。PPHNとボルチオキセチン投与との関連性を検討している試験はないが、関連する作用機序（セロトニン濃度の上昇）を考慮すると、リスクの可能性を否定することはできない。

期待されるベネフィットが胎児へのリスクの可能性を上回る場合のみ、妊婦にブリンテリックスを投与すること。

授乳

動物を用いたデータから、乳汁中にボルチオキセチン／ボルチオキセチン代謝産物が移行することが示されている。ボルチオキセチンがヒト母乳中に移行することが予想される（5.3項参照）。

乳児に対するリスクを除外することはできない。

乳児にとっての授乳のベネフィットと女性にとっての治療のベネフィットを考慮して、授乳を中止するかブリンテリックスの投与を中止／節制するかを決める必要がある。

生殖能

雌雄ラットを用いた生殖能試験では、生殖能、精子の質及び交尾行動に対するボルチオキセチンの影響はなかった（5.3項参照）。

関連する薬理学的分類の抗うつ剤（SSRI）からの医薬品を用いたヒトを対象とした症例報告では、可逆的である精子の質に影響を及ぼすことが明らかにされている。ヒトの生殖能に対する影響はこれまで認められていない。

4.7 自動車の運転能力及び機械の操作能力に対する影響

ブリンテリックスは自動車の運転能力及び機械の操作能力にはほとんど影響しない。しかし、めまい等の副作用が報告されているため、自動車の運転又は危険な機械を操作する際、特にボルチオキセチンの投与開始時又は用量変更時には注意すること。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

最も多くみられた副作用は悪心であった。

副作用の一覧表

副作用は、極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上～1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上～1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上～<1/1,000 未満）、極めてまれ（1/10,000 未満）、不明（入手可能なデータから予測不能）と分類されている。一覧表は臨床試験及び製造販売後経験に基づいている。

器官別大分類	頻度	副作用
免疫システム障害	不明*	アナフィラキシー反応
代謝及び栄養障害	不明*	低ナトリウム血症
精神障害	高頻度	異常な夢
神経系障害	高頻度	めまい
	不明*	セロトニン症候群

血管障害	低頻度	潮紅
	不明*	出血（挫傷、斑状出血、鼻出血、胃腸出血、膣出血を含む）
胃腸障害	極めて高頻度	悪心
	高頻度	下痢、便秘、嘔吐
皮膚及び皮下組織障害	高頻度	全身性そう痒症を含むそう痒症
	低頻度	寝汗
	不明*	血管性浮腫、蕁麻疹、発疹

*製造販売後の事象に基づく

特定の有害事象の説明

悪心

悪心は通常軽度又は中等度で投与の最初の2週間に発現した。副作用は通常一時的なものであり、投与の中止につながることはなかった。悪心等、胃腸に関する副作用は男性より女性に頻繁に認められた。

高齢者

ボルチオキセチン10 mg以上を1日1回投与した場合、65歳以上の患者で試験の脱落率がより高かった。

ボルチオキセチン20 mgを1日1回投与した場合、悪心及び便秘の発現率は65歳以上の患者（それぞれ42%及び15%）の方が65歳未満の患者（それぞれ27%及び4%）より高かった（4.4項参照）。

性機能不全

臨床試験では、アリゾナ性体験尺度（ASEX）を用いて性機能不全を評価した。5～15 mgの用量では、プラセボとの差はなかった。しかし、ボルチオキセチン20 mgでは性機能不全（TESD）との関連性が認められた（5.1項参照）。

薬剤クラス共通の影響

主に50歳以上の患者を対象に実施された疫学研究では、抗うつ剤（SSRI又はTCA）に関連する薬理学的クラスの医薬品を投与されている患者に骨折のリスクが高くなることを示している。骨折リスクの背景にある機序は不明であり、またこのリスクがボルチオキセチンにとって関連があるかどうかは明らかにされていない。

副作用と疑われるものに関する報告

医薬品の承認後、副作用と疑われるものについて報告することは重要である。報告により、その医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療関係者は付録Vに掲載される各国の報告制度を介して副作用と疑われるものについて報告するように求められる。

4.9 過量投与

臨床試験で40 mg～75 mgの用量範囲でボルチオキセチンを服用したとき、悪心、起立性めまい、下痢、腹部不快感、全身性そう痒症、傾眠及び潮紅等の副作用の増悪が認められた。

製造販売後経験は、主に 80 mg までのボルチオキセチンの過量投与に関するものである。大半の事象において、無症状または軽度の症状と報告された。最も頻繁に報告された症状は、悪心と嘔吐であった。

80 mg 以上のボルチオキセチンの過量投与に関する経験は少ない。治療用量範囲の数倍以上の用量を投与後、痙攣発作及びセロトニン症候群の事象が報告されている。

過量投与の管理として臨床症状の治療及び関連するモニタリングを行うこと。専門的な環境で医学的な経過観察を行うことが推奨される。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法グループ：精神賦活薬、その他の抗うつ剤、ATCコード：N06AX26

作用機序

ボルチオキセチンの作用機序は、セロトニン受容体に対する直接作用及びセロトニン（5-HT）トランスポーター阻害に関連していると考えられる。非臨床データから、ボルチオキセチンは5-HT_3、5-HT_7及び5-HT_{1D}受容体アンタゴニスト、5-HT_{1B}受容体部分アゴニスト、5-HT_{1A}受容体アゴニスト及び5-HTトランスポーター阻害薬であり、これらの薬理作用が、主には5-HTであるが、おそらくノルエピネフリン、ドパミン、ヒスタミン、アセチルコリン、GABA、及びグルタミン酸を含むいくつかの神経系での神経伝達調節につながることが示されている。このマルチモダル型の薬理作用は、動物試験でボルチオキセチンにより認められた、抗うつ薬様作用、抗不安薬様作用、認知機能、学習、及び記憶の改善作用に関与すると考えられている。しかし、観察された薬力学的プロファイルに対する個々の標的の寄与の程度は不明であり、動物実験データをヒトに外挿する場合には注意が必要である。

異なる用量における、ボルチオキセチンの脳内5-HTトランスポーター占有率を定量化するため、ヒトを対象に5-HTトランスポーターリガンド（^{11}C-MADAM 又は^{11}C-DASB）を用いた2件の陽電子放出断層撮影（PET）試験が実施されている。縫線核の5-HTトランスポーター占有率の平均値は5 mg/日で約50%、10 mg/日で65% であり、20 mg/日で80%超に増加した。

臨床上の有効性及び安全性

ボルチオキセチンの有効性及び安全性は、患者6,700例以上を組み入れた臨床プログラムで検討されており、そのうち3,700例以上が大うつ病性障害（MDD）の短期（12週間以下）試験で治療を受けている。高齢者を含む成人のMDDにおけるボルチオキセチンの短期的な有効性を検討するために、12件の6/8週間二重盲検プラセボ対照固定用量試験が実施されている。ボルチオキセチンの有効性は12件中9件の試験の1つ以上の用量群を用いて実施され、モントゴメリー-アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）又はハミルトンうつ病評価尺度24項目（HAM-D_{24}）の合計スコアでプラセボと2点以上の差があることが示された。このことは、奏効例及び寛解例の割合及び臨床全般印象-全般改善度（CGI-I）スコアの改善によって示される臨床的関連性によって裏付けられた。ボルチオキセチンの有効性は用量増量に伴い高まった。

個々の試験の効果は、成人を対象とした短期プラセボ対照試験の 6/8 週目の MADRS 合計スコアにおけるベースラインからの平均変化量のメタアナリシス（MMRM）によって裏付けられた。メタアナリシスでは、各試験のプラセボに対する総合平均差は 5、10 及び 20 mg/日の用量でそれぞれ、-2.3 点（$p = 0.007$）、-3.6 点（$p < 0.001$）及び-4.6 点（$p < 0.001$）と統計学的有意であった。メタアナリシスでは 15 mg/日の用量でプラセボと差はなかったが、差の平均値は-2.6 点であった。ボルチオキセチンの有効性は、奏効例のプール解析によって裏付けられており、ボルチオキセチンの奏効例の割合が 46～49%であるのに対し、プラセボでは 34％であった（$p < 0.01$、NRI 解析）。

また、ボルチオキセチンは5～20 mg/日の用量範囲で、広範囲のうつ症状に対して有効性が証明された（全てのMADRS単一項目スコアの改善により評価）。

ボルチオキセチン10又は20 mg/日の有効性は、MDD患者を対象にアゴメラチン25又は50 mg/日と比較した12週間二重盲検可変用量比較試験で更に証明された。ボルチオキセチンはMADRS合計スコアにおける改善度で測定したところ、アゴメラチンより統計学的有意に良好であり、奏効例及び寛解例との割合並びにCGI-Iの改善度により証明された臨床的関連性によって裏付けられた。

維持

抗うつ剤の有効性が維持されることは、再発予防試験で実証された。最初の12週間非盲検治療期後に寛解に至った患者を無作為化によりボルチオキセチン5 mg/日、10 mg/日又はプラセボに割り

付けて24週間以上（24～64週間）の二重盲検期で再発の有無を観察した。ボルチオキセチンは主要転帰項目であるMDD再発までの時間においてハザード比2.0とプラセボよりも優れていた（p=0.004）。すなわち、再発リスクはボルチオキセチン群よりプラセボ群の方が2倍高かった。

高齢者

高齢のうつ病患者（65歳以上、452例、うち156例にボルチオキセチン投与）を対象とした8週間二重盲検プラセボ対照固定用量試験では、MADRS及び$HAM\text{-}D_{24}$合計スコアの改善度により測定したところ、ボルチオキセチン5 mg/日はプラセボよりも優れていた。ボルチオキセチンにより認められた効果は、8週目のMADRS合計スコアではプラセボに対して4.7点差であった（MMRM解析）。

重度のうつ病患者とうつ病及び高度の不安症状のある患者

重度のうつ病患者（ベースラインのMADRS合計スコア30以上）及び高度の不安症状を伴ううつ病患者（ベースラインのHAM-A合計スコア20以上）では、ボルチオキセチンは成人を対象とした短期試験でも有効性が認められた（6/8週目のMADRS合計スコアにおけるプラセボに対する全体の平均差はそれぞれ2.8～7.3点及び3.6～7.3点（MMRM解析））。高齢者を対象として特化した試験では、ボルチオキセチンは重度のうつ病患者とうつ病及び高度の不安症状のある患者にも有効であった。

抗うつ剤の有効性の維持については、長期再発予防試験におけるこの患者集団でも有効性が実証された。

数字符号置換検査（DSST）、UCSD日常生活技能簡易評価尺度（UPSA）（客観的指標）並びに知覚欠損質問票（PDQ）及び認知・身体機能質問票（CPFQ）（主観的指標）スコアに対するボルチオキセチンの効果

MDD患者におけるボルチオキセチン（5～20 mg/日）の有効性は、成人2例及び高齢者1例を対象とした短期プラセボ対象試験で検討されている。

ボルチオキセチンはプラセボと比較して*数字符号置換検査（DSST）*に統計学的有意な効果をもたらし、成人を対象とした2試験では$\Delta = 1.75$（$p = 0.019$）～4.26（$p < 0.0001$）、高齢者を対象とした試験では$\Delta = 2.79$（$p = 0.023$）であった。3試験全てでDSSTの正確な記号数におけるベースラインからの平均変化量をメタアナリシス（ANCOVA、LOCF）解析したところ、ボルチオキセチンは標準化効果量0.35とプラセボと差が認められた（$p<0.05$）。同じ試験のメタアナリシスでMADRS合計スコアの変化量を調整したところ、ボルチオキセチンは標準化効果量0.24とプラセボと差が認められた（$p<0.05$）。

ある試験では、UCSD日常生活技能簡易評価尺度（UPSA）を用いてボルチオキセチンが機能的能力に及ぼす影響を評価した。ボルチオキセチンの8.0点に対してプラセボは5.1点という結果となり、ボルチオキセチンはプラセボとの間に統計学的差があった（p=0.0003）。

ある試験で知覚欠損質問票を用いて評価したところ、ボルチオキセチン-14.6、プラセボ-10.5（p = 0.002）とボルチオキセチンはプラセボより主観的指標において優れていた。
ボルチオキセチンは、認知・身体機能質問票を用いて評価したところ、結果がボルチオキセチン-8.1、プラセボ-6.9（p=0.086）となり、主観的指標においてプラセボと差がなかった。

忍容性及び安全性
ボルチオキセチンの安全性及び忍容性は5～20 mg/日の用量範囲で短期及び長期の試験において確立されている。副作用については4.8項を参照のこと。
ボルチオキセチンではプラセボと比較して不眠症及び傾眠の発現率が上昇しなかった。

短期及び長期のプラセボ対照臨床試験では、ボルチオキセチンの突然の中止後に離脱症状の可能性について体系的に評価した。ボルチオキセチンの短期（6～12週間）又は長期（24～64週間）投与後の離脱症状の発現率又は性質については、プラセボとの間に臨床的に関連する差はなかった。

ボルチオキセチンを用いた短期及び長期臨床試験では、自己報告された性的副作用の発現率は低く、プラセボとほぼ同じであった。アリゾナ性体験尺度（ASEX）を用いた試験では、治療により発現した性機能不全（TESD）の発現率及びASEX合計スコアから、ボルチオキセチン5～15 mg/日の用量では性機能不全の症状にプラセボとの臨床的に関連する差はないことが判明した。20 mg/日では、プラセボと比較してTESDの増加が認められた（発現率の差14.2%、95%信頼区間［1.4、27.0］）。

短期及び長期の臨床試験では、ボルチオキセチンはプラセボと比較して体重、心拍数及び血圧に影響を及ぼすことはなかった。

臨床試験における肝機能及び腎機能の評価に臨床的に重要な変化はみられなかった。

ボルチオキセチンはMDD患者のQT、QTc、PR及びQRS間隔等のECGパラメータに臨床的に重要な影響は示していない。健康被験者に40 mg/日を投与したQTc評価試験では、QTc延長の可能性は認められなかった。

小児

欧州医薬品庁は、7歳未満の小児にボルチオキセチンを用いた大うつ病性障害の試験結果を提出する義務を放棄している（小児への投与に関する情報については4.2項を参照のこと）。

欧州医薬品庁は、7～18歳の小児及び青年にボルチオキセチンを用いた大うつ病性障害の試験結果を提出する義務を延期している（小児への投与に関する情報については4.2項を参照のこと）。

5.2 薬物動態の特性

吸収

ボルチオキセチンは経口投与後、緩徐であるが良好に吸収され、7～11時間で最高血漿中濃度に達する。5、10又は20 mg/日の反復投与後、C_{max}平均値9～33 ng/mLが認められた。絶対バイオアベイラビリティーは75%である。薬物動態に対する食事の影響は認められなかった（4.2項参照）。

分布

平均分布容積（Vss）は2,600 Lであり、血管外に広く分布することを示している。
ボルチオキセチンは、血漿蛋白との結合性が高く（98～99%）、この結合はボルチオキセチンの血漿濃度に依存しないと考えられる。

代謝

ボルチオキセチンは肝臓において主にCYP2D6、わずかであるがCYP3A4/5及びCYP2C9による酸化によって広く代謝され、その後グルクロン酸抱合により代謝される。

CYPアイソザイムのCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1又はCYP3A4/5に対する薬物間相互作用試験では、ボルチオキセチンの阻害作用及び誘導作用は認められなかった（4.5項参照）。ボルチオキセチンは弱いP-gp基質であり阻害剤である。

ボルチオキセチンの主要代謝物は薬理学的に不活性である。

排泄

平均消失半減期及び経口クリアランスはそれぞれ、66時間及び33 L/hである。薬理活性のないボルチオキセチンの代謝物の約2/3は尿中に排泄され、約1/3は糞中に排泄される。ボルチオキセチンはごく微量が糞中に排泄される。定常状態の血漿中濃度は約2週間で到達する。

線形／非線形

薬物動態は線形であり、検討された用量範囲（2.5～6.0 mg/日）では時間依存性ではなかった。半減期に従って、5～20 mg/日の反復投与後の$AUC_{0\text{-}24h}$に基づく蓄積係数は5～6である。

特殊な患者集団

高齢者

高齢の健康被験者（65歳以上、20例）では、10 mg/日の反復投与後、若年の健康対照被験者（45歳以下）と比較して、ボルチオキセチンの曝露量が27%まで上昇した（C_{max}及びAUC）。65歳以上の患者における開始用量はいつも最低有効用量であるボルチオキセチン5 mg 1日1回にすべきである（4.2項参照）。ただし、ボルチオキセチン10 mg以上を1日1回高齢患者に処方する際は注意すること（4.4項参照）。

腎機能障害

ボルチオキセチン10 mgを単回投与後、コッククロフト・ゴールト式を用いて推定した腎機能障害（軽度、中等度又は重度、各群8例）により、対応する健常な対照例よりもわずかに曝露量が増加した（30%まで）。末期腎疾患の患者では、ボルチオキセチン10 mgの単回投与後、透析中に少量のボルチオキセチンしか失われなかった（AUC及びC_{max}はそれぞれ13%及び27%低下、8例）。用量調節の必要ない（4.4項参照）。

肝機能障害

ボルチオキセチン10 mgを単回投与後、ボルチオキセチンの薬物動態に対する軽度及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh基準A又はB、各群8例）の影響は認められなかった（AUCの変化は10%未満）。用量調節の必要はない（4.2項参照）。ボルチオキセチンは重度の肝機能障害患者で検討されていないため、これらの患者を治療する際は注意すること（4.4項参照）。

CYP2D6遺伝子型

ボルチオキセチンの血漿中濃度は、extensive metabolisersよりCYP2D6のpoor metabolisersの方が約2倍高かった。CYP2D6のpoor metabolisersに対して強力なCYP3A4/2C9阻害剤を併用すれば、より高い曝露量になる可能性がある（4.5項参照）。

CYP2D6のultra-rapid metabolisersでは、ボルチオキセチン10 mg/日の血漿中濃度は5 mg/日と10 mg/日におけるextensive metabolisersで得られた血漿中濃度の間になった。個々の患者の反応に応じて用量調節を検討することができる（4.2項参照）。

5.3 前臨床安全性データ

ボルチオキセチンのマウス、ラット及びイヌを用いた一般毒性試験では、主に中枢神経系（CNS）に関連した一般状態所見が認められた。それら所見は、流涎（ラット及びイヌ）、散瞳（イヌ）及び2回の痙攣（イヌ）であった。痙攣の対する無影響量は、ヒト最大推奨用量20 mg/日に対して、5倍の安全域があった。標的器官の毒性は腎臓（ラット）及び肝臓（マウス及びラット）に限定していた。ラットの腎臓（糸球体腎炎、尿細管閉塞、尿細管中の結晶性物質）並びにマウス及びラットの肝臓（肝細胞肥大、肝細胞壊死、胆管過形成、胆管中の結晶性物質）の変化は、ヒト最大推奨用量20 mg/日におけるヒトの曝露量の10倍（マウス）及び2倍（ラット）以上の曝露量で認められた。これらの所見は、げっ歯類特有のボルチオキセチン関連結晶物質による尿細管あるいは胆管の閉塞に起因するものであり、ヒトに対するリスクは低いと考えられた。

ボルチオキセチンは標準的組合せによる*in vitro*及び*in vivo*試験において、遺伝毒性を示さなかった。

マウス又はラットを用いた従来の2年間がん原性試験の結果、ボルチオキセチンはヒトにおけるがん原性のリスクはないと考えられる。

ボルチオキセチンはラットの生殖能、交尾行動、生殖器官並びに精子の形態及び運動性に影響を及ぼさなかった。ボルチオキセチンはラット及びウサギにおいて催奇形性を示さなかったが、ラットにおいて、ヒト最大推奨用量20 mg/日におけるヒトの曝露量の10倍以上の曝露量で、胎児体重減少及び骨化遅延が認められた。ウサギでは、同様の影響がヒトの曝露量以下で認められた。

ラットを用いた出生前及び出生後の試験では、ボルチオキセチンは母体に毒性がみられなかった用量で出生児死亡率の増加、出生児体重の増加抑制及び出生児の発育遅延が認められ、その用量における曝露量は、ボルチオキセチン20 mg/日投与後のヒト曝露量とほぼ同じであった（4.6項参照）。

ボルチオキセチン関連物質が授乳中のラットの乳汁に移行していた（4.6項参照）。

ラットを用いた幼若動物の毒性試験では、ボルチオキセチン投与に関連した所見は成熟動物で認められたものと一致していた。

ボルチオキセチンは環境に対し生物濃縮性で有毒な難分解性化学物質（魚類に対するリスク）の可能性があると環境リスク評価試験で示されている。しかし、推奨される患者の使用法により、ボルチオキセチンは水生環境及び陸生環境に対して無視できるリスクであると考えられている（6.6項参照）。

6. 製剤について

6.1 添加物

ブリンテリックス5 mgフィルムコーティング錠

素錠

マンニトール

結晶セルロース

ヒドロキシプロピルセルロース

デンプングリコール酸ナトリウム（タイプA）

ステアリン酸マグネシウム

錠剤のコーティング

ヒプロメロース

マクロゴール400

酸化チタン（E171）

赤色酸化鉄（E172）

ブリンテリックス10 mgフィルムコーティング錠

素錠

マンニトール

結晶セルロース

ヒドロキシプロピルセルロース

デンプングリコール酸ナトリウム （タイプA）

ステアリン酸マグネシウム

錠剤のコーティング

ヒプロメロース

マクロゴール400

酸化チタン（E171）

黄色酸化鉄（E172）

ブリンテリックス15 mgフィルムコーティング錠

素錠

マンニトール

結晶セルロース
ヒドロキシプロピルセルロース
デンプングリコール酸ナトリウム （タイプA）
ステアリン酸マグネシウム

錠剤のコーティング
ヒプロメロース
マクロゴール400
酸化チタン（E171）
赤色酸化鉄（E172）
黄色酸化鉄（E172）

ブリンテリックス20 mgフィルムコーティング錠
素錠
マンニトール
結晶セルロース
ヒドロキシプロピルセルロース
デンプングリコール酸ナトリウム （タイプA）
ステアリン酸マグネシウム

錠剤のコーティング
ヒプロメロース
マクロゴール400
酸化チタン（E171）
赤色酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌
該当なし。

6.3 有効期間
4 年。

6.4 保存に関する注意
この医薬品には特別な保存条件を必要としない。

6.5 容器・包装

ブリンテリックス5 mgフィルムコーティング錠

ブリスター：透明、ポリ塩化ビニル（PVC）／ポリ塩化ビニリデン（PVdC）／アルミニウムブリスター

包装サイズ：14、28及び98錠

ミシン目入りのブリスター包装：PVC／PVdC／アルミニウム

包装サイズ：56×1及び98×1錠

126 (9×14)及び490 (5×(98×1))マルチパック

高密度ポリエチレン（HDPE）錠剤容器

包装サイズ：100及び200錠

ブリンテリックス10 mgフィルムコーティング錠

ブリスター：透明、PVC／PVdC／アルミニウムブリスター

包装サイズ：7、14、28、56及び98錠

ミシン目入りのブリスター包装：PVC／PVdC／アルミニウム

包装サイズ：56×1及び98×1フィルムコーティング錠

126 (9×14)及び490 (5×(98×1))マルチパック

高密度ポリエチレン（HDPE）錠剤容器

包装サイズ：100及び200錠

ブリンテリックス15 mgフィルムコーティング錠

ブリスター：透明、PVC／PVdC／アルミニウムブリスター

包装サイズ：14、28、56及び98錠

ミシン目入りのブリスター包装：PVC／PVdC／アルミニウム

包装サイズ：56×1及び98×1錠

490 (5×(98×1))マルチパック

高密度ポリエチレン（HDPE）錠剤容器

包装サイズ：100及び200錠

ブリンテリックス20 mgフィルムコーティング錠

ブリスター：透明、PVC／PVdC／アルミニウムブリスター

包装サイズ：14、28、56及び98錠

ミシン目入りのブリスター包装：PVC／PVdC／アルミニウム

包装サイズ：56×1及び98×1錠

126 (9×14)及び490 (5×(98×1))マルチパック

高密度ポリエチレン（HDPE）錠剤容器

包装サイズ：100及び200錠

全ての包装サイズが市販されているとは限らない。

6.6 廃棄時の特別な注意

本医薬品は環境への危険をもたらす可能性がある（5.3項参照）。

未使用の医薬品又は廃棄物は各地の要件に従って処分する。

7. 製造販売業者

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Denmark

8.製造承認番号

ブリンテリックス5 mgフィルムコーティング錠

EU/1/13/891/001-007

EU/1/13/891/037-038

ブリンテリックス10 mgフィルムコーティング錠

EU/1/13/891/008-017

EU/1/13/891/039

ブリンテリックス15 mgフィルムコーティング錠

EU/1/13/891/018-026

ブリンテリックス20 mgフィルムコーティング錠

EU/1/13/891/027-035

EU/1/13/891/040

9. 初回承認日・承認更新日

初回承認日：2013年12月18日

最終更新日：2018年11月20日

10. 本文の改訂日

本医薬品に関する詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイトhttp://www.ema.europa.euで得ることができる。

[redacted]

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vortioxetine

[redacted]

企業中核データシートのため、非開示

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ボルチオキセチン臭化水素酸塩、ベンラファキシン塩酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩、ミルタザピン） 2
表 1.7-2 同種同効品一覧表（デュロキセチン塩酸塩、塩酸セルトラリン、パロキセチン塩酸塩水和物） 3

各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ボルチオキセチン臭化水素酸塩、ベンラファキシン塩酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩、ミルタザピン）

販売名	トリンテリックス錠 10 mg/20 mg	イフェクサーSR カプセル 37.5 mg/75 mg	レクサプロ錠 10 mg/20 mg	レメロン錠 15 mg/30 mg
一般名	ボルチオキセチン臭化水素酸塩	ベンラファキシン塩酸塩	エスシタロプラムシュウ酸塩	ミルタザピン
会社名	武田薬品工業株式会社	ファイザー株式会社	持田製薬株式会社	MSD 株式会社
効能又は効果	うつ病・うつ状態	うつ病・うつ状態	うつ病・うつ状態、社会不安障害	うつ病・うつ状態
添付文書改訂日	－	2019 年 7 月改訂（第 4 版）	2018 年 11 月改訂（第 8 版）	2019 年 5 月改訂（第 1 版）

表 1.7-2　同種同効品一覧表（デュロキセチン塩酸塩、塩酸セルトラリン、パロキセチン塩酸塩水和物）

販売名	サインバルタカプセル 20 mg/30 mg	ジェイゾロフト錠 25 mg/50 mg/100 mg ジェイゾロフト OD 錠 25 mg/50 mg/100 mg	パキシル錠 5 mg/10 mg/20 mg
一般名	デュロキセチン塩酸塩	塩酸セルトラリン	パロキセチン塩酸塩水和物
会社名	塩野義製薬株式会社	ファイザー株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
効能又は効果	○うつ病・うつ状態 ○下記疾患に伴う疼痛 糖尿病性神経障害 線維筋痛症 慢性腰痛症 変形性関節症	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、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害
添付文書改訂日	2019 年 4 月改訂（第 1 版）	2019 年 7 月改訂（第 1 版）	2018 年 12 月改訂（第 30 版）

※※2019年７月改訂（第４版）
※2018年４月改訂

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤

日本標準商品分類番号
８７１１７９

劇薬、処方箋医薬品注）

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

EFFEXOR® SR CAPSULES

ベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル

	37.5 mg	75 mg
承認番号	22700AMX01007	22700AMX01008
薬価収載	2015年11月	
販売開始	2015年12月	
国際誕生	1993年９月	

貯　　法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【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
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］
3. 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者［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。］
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。］

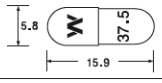
【組成・性状】

1. 組成

１カプセル中：

販売名 / 成分	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
有効成分	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）	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）
添加物	結晶セルロース、ヒプロメロース、エチルセルロース（カプセル本体）ゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、エチルセルロース（カプセル本体）ゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

2. 性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
イフェクサーSRカプセル37.5 mg		W 37.5	キャップ：淡灰色 ボディ：淡紅色 ３号硬カプセル
イフェクサーSRカプセル75 mg		W 75	キャップ：淡紅色 ボディ：淡紅色 １号硬カプセル

【効能・効果】

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。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］
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］

【用法・用量】

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週間以上の間隔をあけて１日用量として75 mgずつ行うこと。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

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］
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］
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］

【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）

⑴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）］
⑵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）］
⑶双極性障害患者［躁転、自殺企図があらわれることがある。］
⑷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。］
⑸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。］
⑹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。］
⑺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。］
⑻緑内障又は眼内圧亢進のある患者［症状が増悪することがある。］
⑼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）］
⑽QT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。］

⑾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。］
⑿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。］
⒀小児［「小児等への投与」の項参照］
⒁高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

2.重要な基本的注意

⑴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。
⑵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。
⑶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。
⑷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。
⑸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。
⑹眠気、めまい等が起こることがあるので、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。また、患者に、これらの症状を自覚した場合は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、指導すること。
⑺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、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。
⑻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。

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。

⑴併用禁忌（併用しないこと）

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） ラサギリンメシル酸塩（アジレクト）	本剤又は他の抗うつ剤で、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。	主にMAO阻害剤による神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。

⑵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
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。
メチルチオニ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。
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	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］
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］
	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。
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。
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、ワルファリン等の抗凝固剤	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ることがある。
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
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。
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。	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。
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。

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）。

⑴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**[注)]）：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。

3) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明**[注)]）：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。

4) **QT延長（0.5％）、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動（頻度不明**[注)]）：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。

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。

6) **アナフィラキシー（頻度不明**[注)]）：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。

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**[注)]）：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。

8) **横紋筋融解症（頻度不明**[注)]）：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障害の発症に注意すること。

9) **無顆粒球症、再生不良性貧血、汎血球減少症（頻度不明**[注)]）、**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。

10) **間質性肺疾患（頻度不明**[注)]）：間質性肺疾患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。

11) **高血圧クリーゼ（頻度不明**[注)]）：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。

12) **尿閉（0.2％）**：尿閉があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には投与を中止し、導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。

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

⑵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。

	5％以上	1～5％	1％未満	頻度不明[注)]
過敏症		発疹、そう痒症	蕁麻疹	血管浮腫、光線過敏性反応
精神神経系	傾眠、不眠症、頭痛、浮動性めまい	易刺激性、異常感覚（錯感覚、感覚鈍麻等）、筋緊張亢進（筋骨格硬直、筋痙縮等）、振戦	躁病、激越、落ち着きのなさ、幻覚、せん妄、異常な夢（悪夢等）、無感情、失神、味覚異常、リビドー減退、アカシジア、ジスキネジー、ミオクローヌス	錯乱状態、神経過敏、鎮静、離人症、錐体外路障害（ジストニーを含む）、協調運動障害、平衡障害
消化器	悪心、嘔吐、口内乾燥、腹部不快感（腹痛、膨満、便秘等）、下痢	食欲減退		膵炎、歯ぎしり
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・Al-P・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）、無力症（疲労、倦怠感等）	ほてり、体重増加	あくび、悪寒、呼吸困難、脱毛症、骨折	

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

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。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴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。］

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。

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[1]。

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[1]。

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[2]。

⑵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[3,4]。（「薬物動態」の項参照）］

7.小児等への投与

⑴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。

⑵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報告がある[5]。

*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）

⑶18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[6]。

8.過量投与

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。

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。

9.適用上の注意

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。］

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、そのまま噛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。］

10.その他の注意

⑴海外で実施し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。

⑵主に50歳以上を対象に実施し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した患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

⑶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われる可能性がある[7,8]。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[9]。

【薬物動態】

1.血中濃度

⑴単回投与[10]

健康成人男性に本剤を空腹時単回経口投与したとき、ベンラファキシン未変化体の血漿中濃度は投与6時間後に最高値に達した。本剤の主代謝物であり薬理活性を有するO-脱メチルベンラファキシン（ODV）の血漿中濃度は投与8～10時間後に最高値に達した。未変化体の最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）は用量比例性を示さなかった。

投与量（mg）	測定物質	C_{max}（ng/mL）	$t_{1/2}$（h）	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）
37.5	未変化体	12±7	9.3±3.3	206±178
	ODV*	54±6	11.8±3.2	1316±311
75	未変化体	33±15	7.9±2.3	505±257
	ODV*	98±19	12.3±2.1	2462±391
150	未変化体	89±65	9.7±2.5	1830±1753
	ODV*	176±42	11.1±2.7	4598±995
225	未変化体	101±20	7.6±1.6	1471±238
	ODV*	322±22	11.7±1.1	8254±547

＊ベンラファキシン換算
平均値±標準偏差、例数：各用量6例

⑵反復投与[11]

健康成人男性に本剤を1日1回7日間反復経口投与したとき、未変化体及びODVのいずれも反復投与開始3日目には定常状態に到達した。

投与量（mg）	測定物質	C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-24h}（ng·h/mL）	
		1日目	7日目	1日目	7日目
75	未変化体	38±20	46±24	485±321	630±403
	ODV*	104±20	149±26	1732±272	2697±430
150	未変化体	108±58	143±90	1521±1021	2186±1680
	ODV*	196±64	276±87	3316±1056	5237±1728

＊ベンラファキシン換算
平均値±標準偏差、例数：各用量6例

2.吸収（食事の影響）[12]

健康成人男性6例に本剤75 mgを空腹時及び食後に単回経口投与し、食事の影響を検討した結果、未変化体及びODVのC_{max}及びAUCに空腹時投与時と食後投与時の差は認められなかった。

3.分布（蛋白結合）[13]

ヒト血漿又は血清を用いて平衡透析法により測定したベンラファキシン及びODVの蛋白結合率は、いずれも約30%であった。

4.相互作用（外国人データ）

⑴ハロペリドール[14]

健康成人25例にベンラファキシン（非徐放化製剤）75 mgの1日2回反復経口投与下において、ハロペリドール2 mgを併用単回投与し薬物動態を検討した。併用によりハロペリドールのAUCは約70%増加した。

⑵アルプラゾラム[15]

健康成人16例にベンラファキシン（非徐放化製剤）75 mgの1日2回反復経口投与下において、アルプラゾラム2 mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用によりベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかったが、アルプラゾラムのAUCは約30%減少した。

⑶イミプラミン[16]

デキストロメトルファン（主消失経路はCYP2D6による代謝）及びメフェニトイン（主消失経路はCYP2Cによる代謝）の代謝能が高い健康成人男性27例を2投与群に無作為に割り付け、ベンラファキシン（非徐放化製剤）反復経口投与下において、イミプラミンを併用反復経口投与し薬物動態を検討した。併用によりイミプラミンの薬物動態に影響はみられなかったが、イミプラミンの活性代謝物であるデシプラミンのAUCは35%増加した。

⑷ケトコナゾール（経口剤は国内未発売）[17]

健康成人（CYP2D6高代謝能群[EM]14例、CYP2D6低代謝能群[PM]7例）にケトコナゾール100 mgを12時間毎に4回経口投与し、その3回目にベンラファキシン（非徐放化製剤）をEMには50 mg、PMには25 mgを併用単回投与し薬物動態を検討した。併用により、EMではベンラファキシン及びODVのAUCが平均でそれぞれ21%、23%増加した。PMでは併用によるベンラファキシンのAUC及びC_{max}の変化率の範囲は単独投与時と比較して、それぞれ－1.9%～＋206%、－4.8%～+119%であり影響が一貫していなかった。

⑸シメチジン[18]

健康成人18例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mgを1日3回、シメチジン800 mgを1日1回併用反復経口投与し薬物動態を検討した。併用により、ベンラファキシンのAUCは約62%増加したが、ODVには影響を与えず、ベンラファキシンとODVのAUCの合算値としては約13%の増加であった。

⑹メトプロロール[19]

健康成人18例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mgを1日3回及びメトプロロール100 mgを1日1回併用反復経口投与し薬物動態を検討した。併用により、ベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかったが、メトプロロールのC_{max}とAUCはそれぞれ39%と33%増加した。

⑺リスペリドン[20]

健康成人30例にベンラファキシン（非徐放化製剤）75 mgの1日2回反復経口投与下において、リスペリドン1 mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討した。ベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかった。併用によりリスペリドンのC_{max}は29%増加し、AUCは32%増加したが、

リスペリドンの主活性代謝物（9-ヒドロキシリスペリドン）及び総活性体（リスペリドンと9-ヒドロキシリスペリドンの合計）としての影響はわずかであった。

(8)インジナビル[21, 22]

健康成人9例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mgの1日3回反復経口投与下において、インジナビル800 mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用によりベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかったが、インジナビルのC_{max}は36％減少し、AUCは28％減少した。しかし、健康成人12例に本剤75 mgを1日1回反復経口投与下において、インジナビル800 mgを併用単回経口投与したときの薬物動態に関する報告では、ベンラファキシン及びインジナビルの薬物動態にほとんど影響はみられなかった。

(9)リチウム[23]

健康成人12例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mgを1日3回7日間経口投与後、リチウム600 mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用により、リチウムの薬物動態には、ほとんど影響はみられなかった。

(10)カルバマゼピン[24]

健康成人16例にカルバマゼピン200 mgを1日2回単独反復経口投与あるいはベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mgを1日3回併用反復経口投与し薬物動態を検討した。ベンラファキシンとカルバマゼピンの薬物動態にほとんど影響はみられなかった。

(11)ジアゼパム[25]

健康成人男性18例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mgを1日3回反復経口投与後、ジアゼパム10 mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用により、ベンラファキシンとジアゼパムの薬物動態にほとんど影響はみられなかった。

(12)トルブタミド[26]

健康成人12例にベンラファキシン（非徐放化製剤）37.5 mg又は75 mgを1日2回反復経口投与後、トルブタミド500 mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用により、ベンラファキシン及びトルブタミドの薬物動態にほとんど影響はみられなかった。

5.代謝、排泄（外国人データ）[27]

健康成人男性9例に^{14}C標識ベンラファキシン50 mg（非徐放化製剤）を単回経口投与したとき、投与後48時間で総放射能の87％が尿中に排泄され、その内訳は未変化体（4.7％）、ODV（29.4％）、ODVのグルクロン酸抱合体（26.4％）、その他の代謝物（26.5％）であった。

(1)腎機能障害患者[28]

腎機能障害患者にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mgを単回経口投与したとき、未変化体及びODVの$AUC_{0-\infty}$は腎機能の低下に伴い増大する傾向がみられた。

対象	例数	測定物質	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL/F* (L/h/kg)	CL_r (mL/h/kg)
健康成人	18	未変化体	494±483	2.1±1.4	73±37
		ODV	2044±880	0.36±0.15	96±36
軽度腎障害	6	未変化体	458±244	2.1±1.8	36±12
		ODV	2821±886	0.26±0.07	65±26
中等度腎障害	5	未変化体	844±839	1.3±0.6	37±16
		ODV	2047±1045	0.46±0.25	46±17

＊ODVではCL/F/f_m
平均値±標準偏差

(2)肝機能障害患者[29]

Child-PughA又はBの肝機能障害患者にベンラファキシン（非徐放化製剤）を単回経口投与したとき、肝機能がより低い集団で未変化体の$AUC_{0-\infty}$は高い値を示したが、ODVの$AUC_{0-\infty}$には一定の傾向はみられなかった。

対象	例数	投与量 (mg)	測定物質	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL/F* (L/h/kg)
健康成人	20	75	未変化体	769±763	2.25±1.75
			ODV	2861±1039	0.46±0.53
Child-PughA	8	37.5	未変化体	1823±1265＊＊	0.90±0.83
			ODV	4231±2289＊＊	0.28±0.09
Child-PughB	11	37.5	未変化体	2407±1874＊＊	0.62±0.55
			ODV	2651±977＊＊	0.94±2.10

＊　ODVではCL/F/f_m
＊＊投与量を75 mgとした場合の換算値として表記
平均値±標準偏差

(3)CYP2D6遺伝子多型別の薬物動態[30]

CYP2D6の遺伝子型より高代謝型（EM）と低代謝型（PM）に分類された健康成人にそれぞれ本剤75 mgを空腹時単回経口投与したとき、未変化体とODVの血漿中濃度はCYP2D6表現型の影響を受けることが示唆された。

CYP2D6表現型	例数	測定物質	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
EM	7	未変化体	40±14	10.9±2.4	591±246
		ODV	104±27	13.6±3.2	3078±838
PM	6	未変化体	99±11	12.7±1.8	2548±451
		ODV	23±12	14.4±3.6	844±329

平均値±標準偏差

(4)乳汁中移行[4]

ベンラファキシン（非徐放化製剤）を服薬中（平均投与量244 mg/日）の授乳婦6例の定常状態におけるベンラファキシンとODVの乳汁中濃度は血漿中濃度のそれぞれ2.5倍と2.7倍であった。

【臨床成績】

承認時における臨床試験成績の概要は以下のとおりであった。

1.二重盲検比較試験[9]

うつ病・うつ状態の患者を対象として、本剤（75 mg又は75～225 mg）又はプラセボを8週間投与した結果、主要評価項目であるハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D_{17}）合計点の最終評価時におけるベースラインからの平均変化量は下表のとおりであり、本剤（75 mg）のプラセボに対する優越性が示された。

HAM-D_{17}合計点の要約とプラセボ群との比較結果

投与群	例数	HAM-D_{17}合計点の平均値（標準偏差）			プラセボ群との対比較[a]	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差［95％信頼区間］	p値
プラセボ群	184	22.4 (4.10)	13.2 (6.73)	−9.2 (6.78)	−	−
75 mg/日群	174	22.6 (4.05)	11.8 (7.20)	−10.8 (7.26)	1.50 [0.14, 2.87]	0.031
75～225 mg/日群	177	22.3 (4.00)	12.0 (6.69)	−10.3 (6.55)	1.12 [−0.24, 2.48]	0.106

a）治療群を因子、ベースラインのHAM-D_{17}合計点を共変量とした共分散分析モデル

2.長期投与試験[31]

うつ病・うつ状態の患者を対象として、本剤（75～225 mg）を最大52週間投与した結果、治療を継続できた患者では長期間にわたり抗うつ効果が維持された。

HAM-D_{17}合計点の要約（平均値（標準偏差））

評価時期	例数	HAM-D_{17}合計点	ベースラインからの変化量
ベースライン	297	15.8（8.30）	−
8週	292	8.5（5.74）	−7.4（7.57）
24/26週[a]	253	6.7（5.46）	−9.4（8.36）
44/52週[b]	198	5.4（5.41）	−11.0（8.04）

a）B2411264試験は24週、818-JA試験は26週
b）B2411264試験は44週、818-JA試験は52週

【薬効薬理】

1.抗うつ作用

(1)マウス尾懸垂試験において無動時間を短縮した[32]。
(2)マウス強制水泳試験において無動時間を短縮した[33]。
(3)ラット学習性無力モデルにおいて回避学習改善効果を示した[34]。
(4)ラット居住者・侵入者モデルにおいて抗うつ薬様作用を示した[35]。

2.作用機序

(1)本薬及び活性代謝物である*O*-脱メチルベンラファキシン（ODV）は*in vitro*においてラット脳シナプトソーム分画におけるセロトニン及びノルアドレナリンの取り込み阻害作用を示し、ドパミンの取り込みに対し弱い阻害作用を示した[36]。*in vivo*においてもセロトニン及びノルアドレナリンの取り込み阻害作用を示した[37]。
(2)ラット前頭葉皮質における細胞外セロトニン及びノルアドレナリンの濃度を共に増加させたが、セロトニンの増加は一過性かつ軽度であった[37]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベンラファキシン塩酸塩（Venlafaxine Hydrochloride）
化学名：1-[(1*RS*)-2-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)ethyl] cyclohexanol monohydrochloride
分子式：$C_{17}H_{27}NO_2$・HCl