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、ヴィアトリス製薬合同会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヴィアトリス製薬合同会社

目次

目次 1
表一覧 1
1.5.1 起源又は発見の経緯 2
1.5.2 疾患の病態及び治療 2
1.5.3 臨床試験 3
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量 5
1.5.5 治験相談等の経緯 5
1.5.6 本剤の特徴及び有用性 5
1.5.7 参考文献 6

表一覧

表 1.5.3-1 評価資料 2 試験の概要 4
表 1.5.3-2 開発の経緯 4
表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量 5

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起源又は発見の経緯

ベンラファキシン塩酸塩（化学名：1-[(1*RS*)-2-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol monohydrochloride：以下、ベンラファキシン）は米国ワイス社（現ファイザー社）社により創製されたセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）に分類される抗うつ薬である。SNRI は、主にセロトニン作動性およびノルアドレナリン作動性ニューロンに作用し、コリン作動性またはヒスタミン作動性受容体に対する作用をほとんどまたは全く示さない。ベンラファキシンは、輸送タンパク質を阻害し、シナプス前終末におけるその再取り込みを阻害することにより、CNS におけるセロトニンおよびノルエピネフリンを増加させる。この作用によりシナプスで有効な神経伝達物質が増加し、結果的にシナプス後受容体の刺激が増大する。また、ベンラファキシンは神経炎症を抑えることも知られている[(1)]。
ベンラファキシン徐放性製剤（ER）は、大うつ病性障害（MDD）を適応として、1997 年 6 月にスイスで最初に承認され、その後、1997 年 8 月に英国、1997 年 10 月に米国でも承認された。ベンラファキシン ER は、臨床現場で最も広く使用されている抗うつ薬の一つであり、成人の MDD、全般不安症／全般性不安障害（GAD）、社交不安障害（SAD）およびパニック障害（PD）を適応として承認されている。ベンラファキシン ER は国内においてファイザー社により「うつ病・うつ状態」の適応で製造販売承認申請され、2015 年 9 月に承認されており、日本で最も多く処方されている抗うつ薬の一つである。
ベンラファキシンは、世界の 84 の国および地域で GAD を適応として承認されているが、国内では GAD の適応は未承認である。GAD に対しては、申請者が本剤の国内臨床試験を 2022 年より実施した。

1.5.2 疾患の病態及び治療

GAD は、中核的な症状として、特別な状況による不安とは異なる、過剰な不安および心配を認める疾患であり、その症状は原因不明かつ長期的に経過する。その診断は身体症状の併発の有無および身体症状が日常生活活動に及ぼす影響の度合いを考慮して判断される。精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM）には精神障害が包括的に分類されており、診断の均一性を確保するために用いられ、現在は DSM-5[(2)]が GAD の主要な診断基準として用いられている）。
2013～2015 年にかけて実施された精神疾患の有病率に関する大規模疫学試験[(3)]により、DSM-IV 診断基準に基づく GAD の国内の生涯有病率は 1.6%、12 ヵ月有病率は 0.6%であることが明らかにされた。また、厚生労働省が実施した患者調査[(4)]から、不安障害に分類される患者 308,000 人が治療中であり、うち 115,000 人（約 40%）が GAD の治療を受けていると報告された。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にかけて、日本人患者 20,009 人を対象に、単一／複数の選択形式または自由回答形式の約 30 の質問からなる質問票を用いたウェブベースの横断調査[(5)]を実施した。その結果、全般不安症／全般性不安障害-7（GAD-7）のカットオフスコア 10 点以上および DSM-5 の基準を参考に作成された質問票に基づく GAD の全体の有病率は、それぞれ 7.6%（1,530 人）および 6.0%（1,197 人）であった。
ノルアドレナリン作動性、セロトニン作動性および他の神経伝達物質系は、ストレスに対する身体の反応に関与していると考えられる。セロトニン系およびノルアドレナリン作動系は、不安に関与する共通の経路である。不安の発現にはセロトニン系の活性低下とノルアドレナリン系の活性亢進が関与している[(6)]。

そのため、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）および SNRI が GAD の治療における第一選択薬であるが[7][8]、国内では GAD に対して承認された薬剤は存在しない。

1.5.3 臨床試験

ベンラファキシンは、GAD 患者を対象とした過去の外国臨床試験（参考資料）で既に検討されており、GAD に対するベネフィット・リスク比は良好であることが示されている。日本でのベンラファキシンの開発を進めるため、以下の国内臨床試験 2 試験（評価資料）を実施し、GAD への適応拡大を目指すこととした。

- B2411367 試験：全般不安症／全般性不安障害の日本人外来患者を対象としたベンラファキシンの有効性および安全性を評価するプラセボ対照、無作為化、二重盲検、多施設共同試験
- B2411368 試験：B2411367 試験を完了した全般不安症／全般性不安障害の日本人外来患者を対象としたベンラファキシンの安全性および有効性を評価する非盲検、長期継続投与、多施設共同試験

以下に評価資料 2 試験の概要、評価資料である国内臨床試験 2 試験の開発の経緯図をそれぞれ表 1.5.3-1、表 1.5.3-2 に示す。

表 1.5.3-1 評価資料 2 試験の概要

Study (Study No. and type with Indication)	Objectives	Endpoints	Disposition, Demographic and Baseline Characteristics	Efficacy Results Conclusion
Phase 3, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group B2411367 - Japan Evaluation	To investigate the superiority to placebo of the anxiolytic effects of Venlafaxine (75-225 mg/day) in patients with GAD. To further compare the effect of Venlafaxine versus Placebo on other assessments in patients with GAD. To evaluate the safety and tolerability of Venlafaxine in patients with GAD.	·Primary efficacy endpoints include, change in the HAM-A total score from baseline to treatment completion (Week 8) or discontinuation. ·Secondary efficacy endpoints include, change from baseline in HAM-A (psychic and somatic anxiety factor, CGI-S, GAD 7, ZSRAS and SDISS) and absolute score of CGI-I.	A total of 386 participants enrolled in the study, of which 357 participants completed a one-week Placebo lead-in period and were randomized into two groups to receive Venlafaxine/Placebo. All of the 357 participants were included in both efficacy and safety set. All participants were Japanese and baseline demographic characteristics like age, body weight, sex including baseline disease characteristics were similar across both the treatment arms.	Venlafaxine ER showed statistically significant efficacy compared to Placebo in Japanese adult patients with GAD across all primary and secondary efficacy endpoints and sensitivity analyses.
Phase 3, Open-label, Long-term extension, multicenter study B2411368 - Japan Evaluation	To investigate the safety of the long-term use of venlafaxine (75-225 mg/day) To investigate the efficacy of the long-term use of venlafaxine (75-225 mg/day)	·Incidence of adverse events (AEs) ·Absolute values and changes from baseline in body weight, vital signs, clinical laboratory tests (hematology tests, chemistry tests and urinalysis [qualitative] tests), standard 12-lead ECG ·Frequency of participants with suicidal ideation or suicidal behavior using C-SSRS	A total of 135 participants from the DB (B2411367) provided consent to participate in the Long-term extension study (LTE), all the participants were included in both efficacy and safety set. All participants were Japanese and received Venlafaxine irrespective of the treatment that they had received during the DB study.	Venlafaxine ER showed significant efficacy on long-term use in Japanese adult patients with GAD across all efficacy endpoints and subgroup analyses.

表 1.5.3-2 開発の経緯

試験項目	実施時期	2022	2023	2024	2025
国内第 3 相二重盲検試験（B2411367 試験）	2022 年 8 月～2024 年 7 月	―	―	―	
国内第 3 相長期継続投与試験（B2411368 試験）	2022 年 11 月～2024 年 10 月	―	―	―	
承認申請	2025 年 4 月				★

1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

臨床試験の結果、本剤の GAD に対する有効性・安全性が確認されたことから、表 1.5.4-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量

販売名	イフェクサーSR カプセル 37.5㎎ イフェクサーSR カプセル 75㎎
申請区分	医療用医薬品（4）新効能医薬品
効能又は効果	○うつ病・うつ状態 ○全般不安症
用法及び用量	通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75mg 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 225mg 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 75mg ずつ行うこと。

下線部：変更箇所

1.5.5 治験相談等の経緯

GAD の国内開発について、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談[redacted]を実施し、[redacted]、[redacted]および[redacted]に対する合意が得られ、その後医薬品医療機器総合機構の助言を踏まえて最終化した。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

現在、日本では GAD を適応として承認されている治療薬はない。外国では、ベンラファキシン ER は GAD に対する標準治療薬となっており、不安障害の治療に関するドイツ S3 ガイドライン[9]、カナダ不安障害学会（ADAC）ガイドライン[10]、生物学的精神医学会世界連合（WFSBP）ガイドライン[11]およびその他の主要ガイドラインの中で、SSRI や他の SNRI とともに、GAD に対する第一選択薬の一つとして推奨されている。一方、国内においては GAD を適応として承認された薬剤はなく、GAD に対する治療薬が求められている。
国内で実施した二重盲検試験（B2411367 試験）で、ベンラファキシン ER は、日本人 GAD 患者においてプラセボを上回る有効性を示し、安全かつ良好な忍容性が示された。また、長期継続投与試験（B2411368 試験）において、52 週間の長期間にわたり、ベンラファキシン ER の安全性および良好な忍容性が示された。さらに、ベンラファキシンの GAD に対する安全性プロファイルは、22 種類の薬剤を対象としたネットワークメタアナリシスにおいても、ベンラファキシンはプラセボに比べて有効性が高く、忍容性も比較的良好であると評価され、本剤を GAD の第一選択薬として使用するための臨床的基盤が強化されている[12]。
したがって、GAD に関する確立されたエビデンスを踏まえ、ベンラファキシン ER は日本人 GAD 患者の治療に寄与する第一選択薬となる可能性がある。

1.5.7 参考文献

(1) Singh D, Saadabadi A. Venlafaxine. [Updated 2024 Feb 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535363/
(2) American Psychiatric Association, ed. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR). Washington, DC, USA: American Psychiatric Publishing.
(3) Kawakami K. [Large-scale epidemiological study on prevalence estimates of mental disorders in the 2nd World Mental Health Japan Survey]. 2016 May (Amended 2017 Nov). Glant ID: H25-SEISHIN-IPPAN006 Sponsored by MHLW and 15dk0310020h0003 Sponsored by AMED. Available from: http://wmhj2.jp/WMHJ2-2016R.pdf
(4) Statistics Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications Browser, [Government Statistics Central Clearinghouse (e-Stat); 2017 Patient Survey (Code No. 00450022), Table 95] [Internet]. MHLW Insurance Statistics Office. 2017 [updated 2019 Mar 29; cited 2020 Aug 19]. Available from: https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003315902.
(5) Matsuyama S, Otsubo T, Nomoto K, Higa S, Takashio O. Prevalence of Generalized Anxiety Disorder in Japan: A General Population Survey. Neuropsychiatr Dis Treat. 2024 Jun 26;20:1355-1366. doi:10.2147/NDT.S456272
(6) Munir S, Takov V. Generalized Anxiety Disorder. [Updated 2022 Oct 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441870/
(7) Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, Möller HJ; WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care; WFSBP Task Force on Anxiety Disorders, OCD and PTSD. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive - compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. Int J Psychiatry Clin Pract 2012;16(2):77 84.
(8) Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, et al. The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. Dtsch Arztebl Int 2014;111(27 28):473–80.
(9) Bandelow B, Werner AM, Kopp I, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The German Guidelines for the treatment of anxiety disorders: first revision. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2022 Jun;272(4):571-582. doi: 10.1007/s00406-021-01324-1. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34609587; PMCID: PMC8490968.
(10) Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M; Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group on behalf of the Anxiety Disorders Association of Canada/Association Canadienne des troubles anxieux and McGill University; Antony MM, Bouchard S, Brunet A, Flament M, Grigoriadis S, Mendlowitz S, O'Connor K, Rabheru K, Richter PM, Robichaud M, Walker JR. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC Psychiatry. 2014;14 Suppl 1(Suppl 1):S1.
(11) Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, Costa DLDC, Denys D, Dilbaz N, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders - Version 3. Part I: Anxiety disorders. World J Biol Psychiatry. 2023 Feb;24(2):79-117.
(12) Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2019 Feb 23;393(10173):768-777. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31793-8. Epub 2019 Jan 31. Erratum in: Lancet. 2019 Apr 27;393(10182):1698. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30857-8. PMID: 30712879.

1.6　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（徐放性製剤）は、大うつ病性障害（MDD）を適応として、1997 年 6 月にスイスで最初に承認され、その後、1997 年 8 月に英国、1997 年 10 月に米国でも承認された。ベンラファキシン ER は、臨床現場で最も広く使用されている抗うつ薬の一つであり、成人の MDD、全般不安症/全般性不安障害（GAD）、社交不安障害（SAD）およびパニック障害（PD）を適応として承認されている。ベンラファキシン ER は国内において 2015 年 9 月に「うつ病・うつ状態」の適応で承認されており、日本で最も多く処方されている抗うつ薬の一つである。
ベンラファキシンは、GAD の適応では 1999 年 3 月に米国で承認され、世界の 84 の国および地域で GAD を適応として承認されている。
外国の添付文書として、米国および欧州の原文と和訳、ならびに企業中核データシート（CCDS）を添付する。

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® (venlafaxine extended-release) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 1997

WARNING: SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS
See full prescribing information for complete boxed warning.
- **Increased risk of suicidal thoughts and behavior in pediatric patients and young adults taking antidepressants. Closely monitor all antidepressant-treated patients for clinical worsening and emergence of suicidal thoughts and behaviors (5.1).**
- **Effexor XR is not approved for use in pediatric patients (8.4).**

---------- RECENT MAJOR CHANGES ----------
Warnings and Precautions (5.2, 5.4) 8/2023

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------
Effexor XR is a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) indicated for the treatment of adults with:
- Major Depressive Disorder (MDD) (1)
- Generalized Anxiety Disorder (GAD) (1)
- Social Anxiety Disorder (SAD) (1)
- Panic Disorder (PD) (1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------

Indication	Starting Dose	Target Dose	Maximum Dose
MDD (2.2)	37.5-75 mg/day	75 mg/day	225 mg/day
GAD (2.3)	37.5-75 mg/day	75 mg/day	225 mg/day
SAD (2.4)	75 mg/day	75 mg/day	75 mg/day
PD (2.5)	37.5 mg/day	75 mg/day	225 mg/day

- Take once daily with food. Capsules should be taken whole; do not divide, crush, chew, or dissolve (2.1).
- When discontinuing treatment, reduce the dose gradually (2.10, 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 (2.9).
- 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% (2.8).

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------
- Extended-release capsules: 37.5 mg, 75 mg, and 150 mg (3).

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
- Hypersensitivity to venlafaxine hydrochloride, desvenlafaxine succinate, or any excipients in the Effexor XR formulation (4).
- Concomitant use of monoaminoxidase inhibitors (MAOIs) or within 14 days of discontinuing an MAOI (4, 5.2, 7.1).

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- *Serotonin Syndrome:* Increased risk when co-administered with other serotonergic agents, but also when taken alone. If it occurs, discontinue Effexor XR and serotonergic agents and initiate supportive treatment (4, 5.2, 7.1).
- *Elevated Blood Pressure:* Control hypertension before initiating treatment. Monitor blood pressure regularly during treatment (5.3).
- *Increased Risk of Bleeding:* Concomitant use of aspirin, NSAIDs, other antiplatelet drugs, warfarin, and other anticoagulants may increase risk (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 or Hypomania:* Screen patients for bipolar disorder (5.6).
- *Discontinuation Syndrome:* Taper dose and monitor for discontinuation symptoms (5.7).
- *Seizures:* Can occur. Use cautiously in patients with seizure disorder (5.8).
- *Hyponatremia:* Can occur in association with SIADH (5.9).
- *Interstitial Lung Disease and Eosinophilic Pneumonia:* Can occur (5.12).
- *Sexual Dysfunction:* Effexor XR may cause symptoms of sexual dysfunction (5.13).

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
Most common adverse reactions (incidence ≥ 5% and at least twice the rate of placebo): nausea, somnolence, dry mouth, sweating, abnormal ejaculation, anorexia, constipation, impotence (men), and libido decreased (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Viatris at 1-877-446-3679 (1-877-4-INFO-RX) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
Pregnancy: Third trimester use may increase risk for symptoms of poor neonatal adaptation (respiratory distress, temperature instability, feeding difficulty, hypotonia, tremor, irritability) in the neonate (8.1).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 8/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 General Administration Information
2.2 Major Depressive Disorder
2.3 Generalized Anxiety Disorder
2.4 Social Anxiety Disorder (Social Phobia)
2.5 Panic Disorder
2.6 Screen for Bipolar Disorder Prior to Starting Effexor XR
2.7 Switching Patients from Effexor Tablets
2.8 Dosage Recommendations for Patients with Hepatic Impairment
2.9 Dosage Recommendations for Patients with Renal Impairment
2.10 Discontinuing Treatment with Effexor XR
2.11 Switching Patients to or from a Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI) Antidepressant
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Suicidal Thoughts and Behaviors in Adolescents and Young Adults
5.2 Serotonin Syndrome
5.3 Elevated Blood Pressure
5.4 Increased Risk of Bleeding
5.5 Angle-Closure Glaucoma
5.6 Activation of Mania or 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
5.13 Sexual Dysfunction
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Studies Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Drugs Having Clinically Important Interactions with Effexor XR
7.2 Other Drug Interactions with Effexor XR
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment

8.7 Renal Impairment
9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE
9.1 Controlled Substance
9.2 Abuse
9.3 Dependence
10 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
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 pediatric and young adult patients in short-term studies. Closely monitor all antidepressant-treated patients for clinical worsening, and emergence of suicidal thoughts and behaviors *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Effexor XR is not approved for use in pediatric patients *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

Effexor XR is indicated in adults for the treatment of:

- Major Depressive Disorder (MDD) *[see Clinical Studies (14.1)]*
- Generalized Anxiety Disorder (GAD) *[see Clinical Studies (14.2)]*
- Social Anxiety Disorder (SAD) *[see Clinical Studies (14.3)]*
- Panic Disorder (PD) *[see Clinical Studies (14.4)]*

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 General Administration Information

Administer Effexor XR as 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)]*. Swallow capsules whole with fluid. Do not divide, crush, chew, or place in water.

The capsule may also 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).

2.2 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. In the clinical studies establishing efficacy, upward titration was permitted at intervals of 2 weeks or more.

2.3 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.

2.4 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.

2.5 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.

2.6 Screen for Bipolar Disorder Prior to Starting Effexor XR

Prior to initiating treatment with Effexor XR, screen patients for a personal or family history of bipolar disorder, mania, or hypomania *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

2.7 Switching Patients from Effexor Tablets

Patients with depression who are currently being treated with Effexor 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.

2.8 Dosage Recommendations for Patients with Hepatic Impairment

Reduce the Effexor XR total daily dose by 50% in patients with mild (Child-Pugh Class A) to moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. Reduce the total daily dose by 50% or more in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) or hepatic cirrhosis *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

2.9 Dosage Recommendations for Patients with Renal Impairment

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

2.10 Discontinuing Treatment with Effexor XR

A gradual reduction in the dose, rather than abrupt cessation, is recommended when discontinuing therapy with Effexor XR. 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. In some patients, discontinuation may need to occur over a period of several months *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

2.11 Switching Patients to or from a Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI) Antidepressant

At least 14 days must elapse between discontinuation of an MAOI antidepressant and initiation of Effexor XR. In addition, at least 7 days must elapse after stopping Effexor XR before starting an MAOI antidepressant *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.2), and Drug Interactions (7.1)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Effexor XR® is available in the following strengths:

- 37.5 mg extended-release capsule: grey cap and peach body with "W" and "Effexor XR" on the cap and "37.5" on the body
- 75 mg extended-release capsule: peach cap and body with "W" and "Effexor XR" on the cap and "75" on the body
- 150 mg extended-release capsule: dark orange cap and body with "W" and "Effexor XR" on the cap and "150" on the body

4 CONTRAINDICATIONS

Effexor XR is contraindicated in patients:

- with known hypersensitivity to venlafaxine hydrochloride, desvenlafaxine succinate or to any excipients in the formulation *[see Adverse Reactions (6.2)]*.
- taking, or within 14 days of stopping, MAOIs (including the MAOIs linezolid and intravenous methylene blue) because of the risk of serotonin syndrome *[see Dosage and Administration (2.11), Warnings and Precautions (5.2), and Drug Interactions (7.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Suicidal Thoughts and Behaviors in Adolescents and Young Adults

In pooled analyses of placebo-controlled trials of antidepressant drugs (SSRIs and other antidepressant classes) that included approximately 77,000 adult patients and 4,500 pediatric patients, the incidence of suicidal thoughts and behaviors in antidepressant-treated patients age 24 years and younger was greater than in placebo-treated patients. There was considerable variation in risk of suicidal thoughts and behaviors among drugs, but there was an increased risk identified in young patients for most drugs studied. There were differences in absolute risk of suicidal thoughts and behaviors across the different indications, with the highest incidence in patients with MDD. The drug-placebo differences in the number of cases of suicidal thoughts and behaviors per 1,000 patients treated are provided in Table 1.

Table 1:Risk Differences of the Number of Patients of Suicidal Thoughts and Behaviors in the Pooled Placebo-Controlled Trials of Antidepressants in Pediatric* and Adult Patients

Age Range	Drug-Placebo Difference in Number of Patients of Suicidal Thoughts and Behaviors per 1,000 Patients Treated
	Increases Compared to Placebo
<18 years old	14 additional patients
18-24 years old	5 additional patients
	Decreases Compared to Placebo
25-64 years old	1 fewer patient
≥65 years old	6 fewer patients

*Effexor XR is not approved in pediatric patients.

It is unknown whether the risk of suicidal thoughts and behaviors in children, adolescents, and young adults extends to longer-term use, i.e., beyond four months. However, there is substantial evidence from placebo-controlled maintenance trials in adults with MDD that antidepressants delay the recurrence of depression and that depression itself is a risk factor for suicidal thoughts and behaviors.

Monitor all antidepressant-treated patients for any indication for clinical worsening and emergence of suicidal thoughts and behaviors, especially during the initial few months of drug therapy, and at times of dosage changes. Counsel family members or caregivers of patients to monitor for changes in behavior and to alert the healthcare provider. Consider changing the therapeutic regimen, including possibly discontinuing Effexor XR, in patients whose depression is persistently worse, or who are experiencing emergent suicidal thoughts or behaviors.

5.2 Serotonin Syndrome

Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), including Effexor XR, can precipitate serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition. The risk is increased with concomitant use of other serotonergic drugs (including triptans, tricyclic antidepressants, fentanyl, lithium, tramadol, meperidine, methadone, tryptophan, buspirone, amphetamines, and St. John's Wort) and with drugs that impair metabolism of serotonin, i.e., MAOIs *[see Contraindications (4), Drug Interactions (7.1)]*. Serotonin syndrome can also occur when these drugs are used alone.

Serotonin syndrome signs and symptoms may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, delirium, coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, dizziness, diaphoresis, flushing, hyperthermia), neuromuscular symptoms (e.g., tremor, rigidity, myoclonus, hyperreflexia, incoordination), seizures, and gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhea).

The concomitant use of Effexor XR with MAOIs is contraindicated. In addition, do not initiate Effexor XR in a patient being treated with MAOIs such as linezolid or intravenous methylene

blue. No reports involved the administration of methylene blue by other routes (such as oral tablets or local tissue injection). If it is necessary to initiate treatment with an MAOI such as linezolid or intravenous methylene blue in a patient taking Effexor XR, discontinue Effexor XR before initiating treatment with the MAOI *[see Contraindications (4), Drug Interactions (7.1)].*

Monitor all patients taking Effexor XR for the emergence of serotonin syndrome. Discontinue treatment with Effexor XR and any concomitant serotonergic agents immediately if the above symptoms occur, and initiate supportive symptomatic treatment. If concomitant use of Effexor XR with other serotonergic drugs is clinically warranted, inform patients of the increased risk for serotonin syndrome and monitor for symptoms.

5.3 Elevated 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 (6.1)]*.

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 ≥15 mm Hg increase in supine diastolic blood pressure (SDBP) ≥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 ≥20 mm Hg increase in supine systolic blood pressure (SSBP) with blood pressure ≥180 mm Hg, compared to 0.3% of patients in the placebo groups *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Treatment with Effexor XR was associated with sustained hypertension defined as SDBP ≥90 mm Hg and ≥10 mm Hg above baseline for three consecutive on-therapy visits *[see Adverse Reactions (6.1)]*. 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 Increased Risk of Bleeding

Drugs that interfere with serotonin reuptake inhibition, 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. Based on data from the published observational studies, exposure to SNRIs, particularly in the month

before delivery, has been associated with a less than 2-fold increase in the risk of postpartum hemorrhage *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Inform patients about the increased risk of bleeding associated with the concomitant use of Effexor XR and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), aspirin, or other drugs that affect coagulation. For patients taking warfarin, carefully monitor coagulation indices when initiating, titrating, or discontinuing Effexor XR.

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. Avoid use of antidepressants, including Effexor XR, in patients with untreated anatomically narrow angles.

5.6 Activation of Mania or Hypomania

In patients with bipolar disorder, treating a depressive episode with Effexor XR or another antidepressant may precipitate a mixed/manic episode. Mania or hypomania was reported in Effexor XR treated patients in the premarketing studies in MDD, SAD, and PD (see Table 2). Prior to initiating treatment with Effexor XR, screen for any personal or family history of bipolar disorder, 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.

There have been postmarketing reports of serious discontinuation symptoms which can be protracted and severe. Completed suicide, suicidal thoughts, aggression and violent behavior have been observed in patients during reduction in Effexor XR dosage, including during

discontinuation. Other postmarketing reports describe visual changes (such as blurred vision or trouble focusing) and increased blood pressure after stopping or reducing the dose of Effexor XR.

During marketing of Effexor XR, other SNRIs, and SSRIs, there have been reports of adverse events occurring upon discontinuation of these drugs, particularly when abrupt, including the following: irritability, lethargy, emotional lability, tinnitus, and seizures.

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. 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 healthcare provider may continue decreasing the dose, but at a more gradual rate. In some patients, discontinuation may need to occur over a period of several months *[see Dosage and Administration (2.10)]*.

5.8 Seizures

Cases of seizure have been reported with venlafaxine therapy. Effexor XR has not been systematically evaluated in patients with seizure disorder. Effexor XR should be prescribed with caution in patients with a seizure disorder.

5.9 Hyponatremia

Hyponatremia can occur as a result of treatment with 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 SNRIs. Also, patients taking diuretics, or those who are otherwise volume-depleted, may be at greater risk *[see Use in Specific Populations (8.5) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. 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[a] 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)
SAD (16 weeks)	-0.75 (n = 137)	+0.76 (n = 148)

[a]Effexor XR is not approved for use in pediatric patients.

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

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

[a] Effexor XR is not approved for use in pediatric patients.
[b] p <0.001 versus placebo

Weight loss was not limited to patients with 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).

Effexor XR is not approved for use in pediatric patients *[Use in Specific Populations (8.4)]*.

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 12 years old.

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

Indication (Duration)	Effexor XR	Placebo
MDD (8 weeks)	0.8 (n = 146)	0.7 (n = 147)
GAD (8 weeks)	0.3[b] (n = 122)	1.0 (n = 132)
SAD	1.0 (n = 109)	1.0 (n = 112)

(16 weeks)		

[a] Effexor XR is not approved for use in pediatric patients.
[b] 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) *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

5.11 Appetite Changes in Pediatric Patients

Decreased appetite (reported as 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).

Effexor XR is not approved for use in pediatric patients *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

Table 6: Incidence (%) of Decreased Appetite and Associated Discontinuation Rates[a] (%) in Pediatric Patients[b] in Placebo-controlled Studies of Effexor XR

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

[a] The discontinuation rates for weight loss were 0.7% for patients receiving either Effexor XR or placebo.
[b] Effexor XR is not approved for use in pediatric patients.

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 events should be considered in Effexor XR-treated patients who present with progressive dyspnea, cough or chest discomfort. Such patients should undergo a prompt medical evaluation, and discontinuation of Effexor XR should be considered.

5.13 Sexual Dysfunction

Use of SNRIs, including Effexor XR, may cause symptoms of sexual dysfunction *[see Adverse Reactions (6.1)]*. In male patients, SNRI use may result in ejaculatory delay or failure, decreased libido, and erectile dysfunction. In female patients, SNRI use may result in decreased libido and delayed or absent orgasm. It is important for prescribers to inquire about sexual function prior to initiation of Effexor XR and to inquire specifically about changes in sexual function during treatment, because sexual function may not be spontaneously reported. When evaluating changes in sexual function, obtaining a detailed history (including timing of symptom onset) is important because sexual symptoms may have other causes, including the underlying psychiatric disorder.

Discuss potential management strategies to support patients in making informed decisions about treatment.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in more detail in other sections of the labeling:

- Hypersensitivity *[see Contraindications (4)]*
- Suicidal Thoughts and Behaviors in Adolescents and Young Adults *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Serotonin Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Elevated Blood Pressure *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Increased Risk of 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)]*
- 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)]*
- Sexual Dysfunction *[see Warnings and Precautions (5.13)]*

6.1 Clinical Studies Experience

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

Body System **Adverse Reaction**	**Effexor XR** **n = 3,558**	**Placebo** **n = 2,197**
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

Indication	**Effexor XR**
MDD	705[a]
GAD	1,381
SAD	819
PD	1,314

[a] 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 ≥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 (≥2% and > placebo) in Placebo-controlled Studies (up to 12 Weeks Duration) across All Indications

Body System **Adverse Reaction**	**Effexor XR** **n = 3,558**	**Placebo** **n = 2,197**
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)[a]	9.9	0.5
Anorgasmia (men)[a]	3.6	0.1
Anorgasmia (women)[b]	2.0	0.2
Impotence (men)[a]	5.3	1.0

[a] Percentages based on the number of men (Effexor XR, n = 1,440; placebo, n = 923)
[b] 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, chills
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)

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 ≥15 mm Hg along with a blood pressure ≥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 ≥20 mm Hg with a blood pressure ≥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

	Effexor XR				**Placebo**	
Indication	**≤75 mg per day**		**>75 mg per day**			
(Duration)	**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 Supine Diastolic Blood Pressure [SDBP] ≥90 mm Hg and ≥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

Indication	**Dose Range (mg per day)**	**Incidence (%)**
MDD	75-375[a]	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)

[a] Maximum recommended dosage for Effexor XR is 225 mg once daily.

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)

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

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

Indication (Duration)	**Effexor XR**	**Placebo**
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 ≥50 mg/dL from baseline and to a value ≥261 mg/dL, or 2) an average on-therapy increase in serum cholesterol ≥50 mg/dL from baseline and to a value ≥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

Indication (Duration)	**Effexor XR**	**Placebo**
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

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval 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), takotsubo cardiomyopathy
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, Thoracic and Mediastinal Disorders – Anosmia, dyspnea, hyposmia, interstitial lung disease, pulmonary eosinophilia *[see Warnings and Precautions (5.12)]*
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 Drugs Having Clinically Important Interactions with Effexor XR

Table 15: Clinically Important Drug Interactions with Effexor XR

Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI)	
Clinical Impact	The concomitant use of SNRIs, including Effexor XR, with MAOIs increases the risk of serotonin syndrome.
Intervention	Concomitant use of Effexor XR is contraindicated in patients taking MAOIs, including MAOIs such as linezolid or intravenous methylene blue *[see Dosage and Administration (2.11), Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.2)].*
Other Serotonergic Drugs	
Clinical Impact	Concomitant use of Effexor XR with other serotonergic drugs (including other SNRIs, SSRIs, triptans, tricyclic antidepressants, opioids, lithium, buspirone, amphetamines, tryptophan, and St. John's Wort) increases the risk of serotonin syndrome.
Intervention	Monitor for symptoms of serotonin syndrome when Effexor XR is used concomitantly with other drugs that may affect the serotonergic neurotransmitter systems. If serotonin syndrome occurs, consider discontinuation of Effexor XR and/or

	concomitant serotonergic drugs *[see Dosage and Administration (2.11) and Warnings and Precautions (5.2)]*.
Drugs that Interfere with Hemostasis	
Clinical Impact	Concomitant use of Effexor XR with an antiplatelet or anticoagulant drug may potentiate the risk of bleeding. This may be due to the effect of Effexor XR on the release of serotonin by platelets.
Intervention	Closely monitor for bleeding for patients receiving an antiplatelet or anticoagulant drug when Effexor XR is initiated or discontinued *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
Effect of CYP3A Inhibitors	
Clinical Impact	Concomitant use of a CYP3A inhibitor increases the C_{max} and AUC of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine (ODV) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of toxicity of Effexor XR.
Intervention	Consider reducing the dose of Effexor XR.
CYP2D6 Substrates	
Clinical Impact	Concomitant use of Effexor XR increases C_{max} and AUC of a CYP2D6 substrate, which may increase the risk of toxicity of the CYP2D6 substrate *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
Intervention	Consider reduction in dose of concomitant CYP2D6 substrates.

7.2 Other Drug Interactions with Effexor XR

Central Nervous System (CNS)-Active Drugs

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

Weight Loss Agents

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

Laboratory Test Interference

False-positive urine immunoassay screening tests for phencyclidine (PCP) and amphetamine have been reported in patients taking venlafaxine 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

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antidepressants, including Effexor XR, during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the National Pregnancy Registry for Antidepressants at 1-844-405-6185 or visiting online at https://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/antidepressants/.

Risk Summary

Based on data from published observational studies, exposure to SNRIs, particularly in the month before delivery, has been associated with a less than 2-fold increase in the risk of postpartum hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.4) and Clinical Considerations]*.

Available data from published epidemiologic studies on venlafaxine use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse fetal outcomes *(see Data)*. Available data from observational studies with venlafaxine have identified a potential increased risk for preeclampsia when used during mid to late pregnancy; exposure to SNRIs near delivery may increase the risk for postpartum hemorrhage *(see Clinical Considerations)*. There are risks associated with untreated depression in pregnancy and poor neonatal adaptation in newborns with exposure to SNRIs, including Effexor XR, during pregnancy *(see Clinical Considerations)*.

In animal studies, there was no evidence of malformations or fetotoxicity following administration of venlafaxine during organogenesis at doses up to 2.5 times (rat) or 4 times (rabbit) the maximum recommended human daily dose on a mg/m^2 basis. Postnatal mortality and decreased pup weights were observed following venlafaxine administration to pregnant rats during gestation and lactation at 2.5 times (mg/m^2) the maximum human daily dose.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Women who discontinue antidepressants during pregnancy are more likely to experience a relapse of major depression than women who continue antidepressants. This finding is from a prospective, longitudinal study that followed 201 pregnant women with a history of major depression who were euthymic and taking antidepressants at the beginning of pregnancy.

Consider the risk of untreated depression when discontinuing or changing treatment with antidepressant medication during pregnancy and postpartum.

Maternal Adverse Reactions

Exposure to Effexor XR in mid to late pregnancy may increase the risk for preeclampsia, and exposure to Effexor XR in the month before delivery may be associated with an increased risk of postpartum hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Neonates exposed to SNRIs 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, tremors, jitteriness, irritability, and constant crying. These findings are consistent with either a direct toxic effect of 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)]*. Monitor neonates who were exposed to Effexor XR in the third trimester of pregnancy for drug discontinuation syndrome *(see Data)*.

Data

Human Data

Published epidemiological studies of pregnant women exposed to venlafaxine have not established an increased risk of major birth defects, miscarriage or other adverse developmental outcomes. Methodological limitations may both fail to identify true findings and also identify findings that are not true.

Retrospective cohort studies based on claims data have shown an association between venlafaxine use and preeclampsia, compared to depressed women who did not take an antidepressant during pregnancy. One study that assessed venlafaxine exposure in the second trimester or first half of the third trimester and preeclampsia showed an increased risk compared to unexposed depressed women (adjusted [adj] RR 1.57, 95% confidence interval [CI] 1.29-1.91). Preeclampsia was observed at venlafaxine doses equal to or greater than 75 mg per day and a duration of treatment >30 days. Another study that assessed venlafaxine exposure in gestational weeks 10-20 and preeclampsia showed an increased risk at doses equal to or greater than 150 mg per day. Available data are limited by possible outcome misclassification and possible confounding due to depression severity and other confounders.

Retrospective cohort studies based on claims data have suggested an association between venlafaxine use near the time of delivery or through delivery and postpartum hemorrhage. One study showed an increased risk for postpartum hemorrhage when venlafaxine exposure occurred through delivery, compared to unexposed depressed women (adj RR 2.24 [95% CI 1.69-2.97]).

There was no increased risk in women who were exposed to venlafaxine earlier in pregnancy. Limitations of this study include possible confounding due to depression severity and other confounders. Another study showed an increased risk for postpartum hemorrhage when SNRI exposure occurred for at least 15 days in the last month of pregnancy or through delivery, compared to unexposed women (adj RR 1.64-1.76). The results of this study may be confounded by the effects of depression.

Animal Data

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^2 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^2) the maximum human daily dose. The no effect dose for rat pup mortality was 0.25 times the human dose on a mg/m^2 basis.

When desvenlafaxine succinate, the major metabolite of venlafaxine, was administered orally to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis at doses up to 300 mg/kg/day and 75 mg/kg/day, respectively, no fetal malformations were observed. These doses were associated with a plasma exposure (AUC) 19 times (rats) and 0.5 times (rabbits) the AUC exposure at an adult human dose of 100 mg per day. However, fetal weights were decreased and skeletal ossification was delayed in rats in association with maternal toxicity at the highest dose, with an AUC exposure at the no-effect dose that is 4.5-times the AUC exposure at an adult human dose of 100 mg per day.

8.2 Lactation

Risk Summary

Data from published literature report the presence of venlafaxine and its active metabolite in human milk and have not shown adverse reactions in breastfed infants *(see Data)*. There are no data on the effects of venlafaxine on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Effexor XR and any potential adverse effects on the breastfed child from Effexor XR or from the underlying maternal condition.

Data

In a lactation study conducted in 11 breastfeeding women (at a mean of 20.1 months post-partum) who were taking a mean daily dose of 194.3 mg of venlafaxine and in a lactation study conducted in 6 breastfeeding women who were taking a daily dose of 225 mg to 300 mg of venlafaxine (at a mean of 7 months post-partum), the estimated mean relative infant dose was 8.1% and 6.4% based on the sum of venlafaxine and its major metabolite, desvenlafaxine. No adverse reactions were seen in the infants.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of Effexor XR in pediatric patients have not been established.

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 use in pediatric patients.

In the studies conducted in pediatric patients ages 6 to 17 years, the occurrence of blood pressure and cholesterol increases was considered to be clinically relevant in pediatric patients and was similar to that observed in adult patients *[see Warnings and Precautions (5.3), Adverse Reactions (6.1)]*. The following adverse reactions were also observed in pediatric patients: abdominal pain, agitation, dyspepsia, ecchymosis, epistaxis, and myalgia.

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, 5.11)]*. Decreased appetite and weight loss were observed in placebo-controlled studies of pediatric patients 6 to 17 years.

In pediatric clinical studies, the adverse reaction, suicidal ideation, was observed. Antidepressants increased the risk of suicidal thoughts and behaviors in pediatric patients *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)]*.

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 16.

Table 16: Percentage (and Number of Patients Studied) of Patients 65 Years of Age and Older by Indication[a]

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

[a] 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)]* (see Figure 1). 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 (2.8, 2.9)]*.

8.6 Hepatic Impairment

Dosage adjustment is recommended in patients with mild (Child-Pugh Class A), moderate (Child-Pugh Class B), or severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment or hepatic cirrhosis *[see Dosage and Administration (2.8) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Renal Impairment

Dosage adjustment is recommended in patients with mild (CLcr = 60-89 mL/min), moderate (CLcr = 30-59 mL/min), or severe (CLcr <30 mL/min) renal impairment, and in patients undergoing hemodialysis *[see Dosage and Administration (2.9) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

Effexor XR contains venlafaxine which is not a controlled substance.

9.2 Abuse

Abuse is the intentional, non-therapeutic use of a drug, even once, for its desirable psychological or physiological effects.

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, providers 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

Physical dependence is a state that develops as a result of physiological adaptation in response to repeated drug use, manifested by withdrawal signs and symptoms after abrupt discontinuation or a significant dose reduction of a drug.

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 (2.10) and Warnings and Precautions (5.7)]*.

10 OVERDOSAGE

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 overdosage 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 overdosage 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 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 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 overdosage, 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.

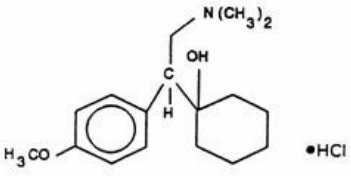
Management of Overdosage

No specific antidotes for Effexor XR are known. In managing overdosage, consider the possibility of multiple drug involvement. Consider contacting a Poison Center (1-800-222-1222) or a medical toxicologist for overdosage management recommendations for Effexor XR.

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 $C_{17}H_{27}NO_2$ HCl. Its molecular weight is 313.86. The structural formula is shown as follows:



venlafaxine hydrochloride

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 mechanism of action of venlafaxine in the treatment of MDD, GAD, SAD, and PD is unclear, but is thought to be related to the potentiation of serotonin and norepinephrine in the central nervous system, through inhibition of their reuptake.

12.2 Pharmacodynamics

In vitro studies have demonstrated that venlafaxine and its active metabolite, O-desmethylvenlafaxine (ODV), are potent and selective inhibitors of neuronal serotonin and

norepinephrine reuptake and weak inhibitors of dopamine reuptake. Venlafaxine and ODV have no significant affinity for muscarinic-cholinergic, H_1-histaminergic, or α_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.

Cardiac Electrophysiology

The effect of venlafaxine on the QT interval was evaluated in a randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled three-period crossover thorough QT study in 54 healthy adult subjects. No significant QT prolongation effect of venlafaxine at 450 mg (2 times the maximum recommended dosage) was detected.

12.3 Pharmacokinetics

Venlafaxine and ODV steady-state concentrations are reached within 3 days. Venlafaxine and ODV exhibited linear kinetics over the dosage range of 75 to 450 mg per day (0.33 to 2 times the maximum recommended dosage). Time of administration (AM versus PM) did not affect the pharmacokinetics of venlafaxine and ODV from the 75 mg Effexor XR capsule.

Absorption

Venlafaxine is well absorbed. 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 administered twice daily (Table 17). 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 17: 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

Effect of Food

Food did not affect the bioavailability of venlafaxine or its active metabolite, ODV.

Distribution

Venlafaxine is 27% and ODV is 30% bound to plasma proteins. The apparent volume of distribution at steady-state is 7.5 ± 3.7 L/kg for venlafaxine and 5.7 ± 1.8 L/kg for ODV.

Elimination

Mean ± SD plasma apparent clearance at steady-state is 1.3 ± 0.6 L/h/kg for venlafaxine and 0.4 ± 0.2 L/h/kg for ODV. The apparent elimination half-life is 5 ± 2 hours for venlafaxine and 11 ± 2 hours for ODV.

Metabolism

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 Figure 1).

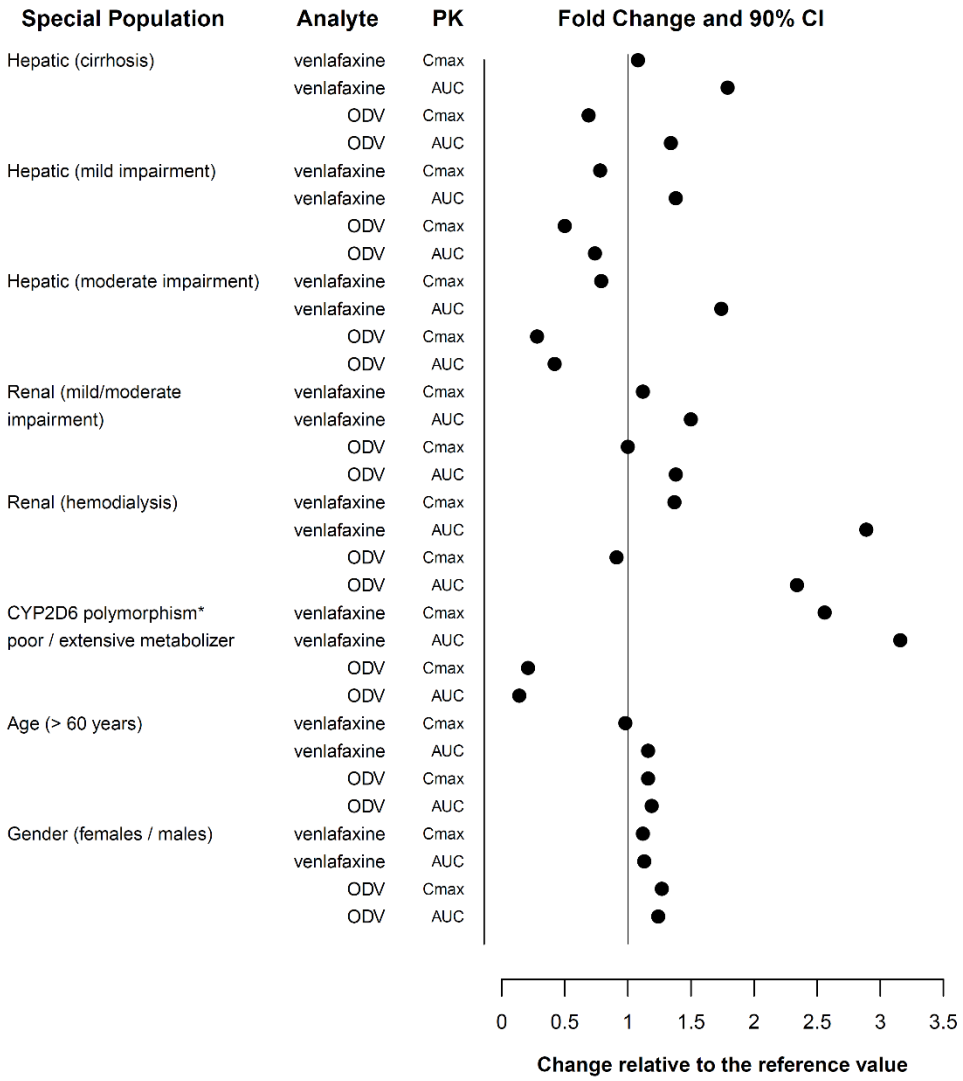
Excretion

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%).

Specific Populations

The effect of intrinsic patient factors on the pharmacokinetics of venlafaxine and its active metabolite ODV is presented in Figure 1.

Figure 1: Pharmacokinetics of Venlafaxine and Active Metabolite O-desmethylvenlafaxine (ODV) in Special Populations



ODV=O-desmethylvenlafaxine; AUC=area under the curve; C_{max}=peak plasma concentrations.
* Similar effect is expected with strong CYP2D6 inhibitors.

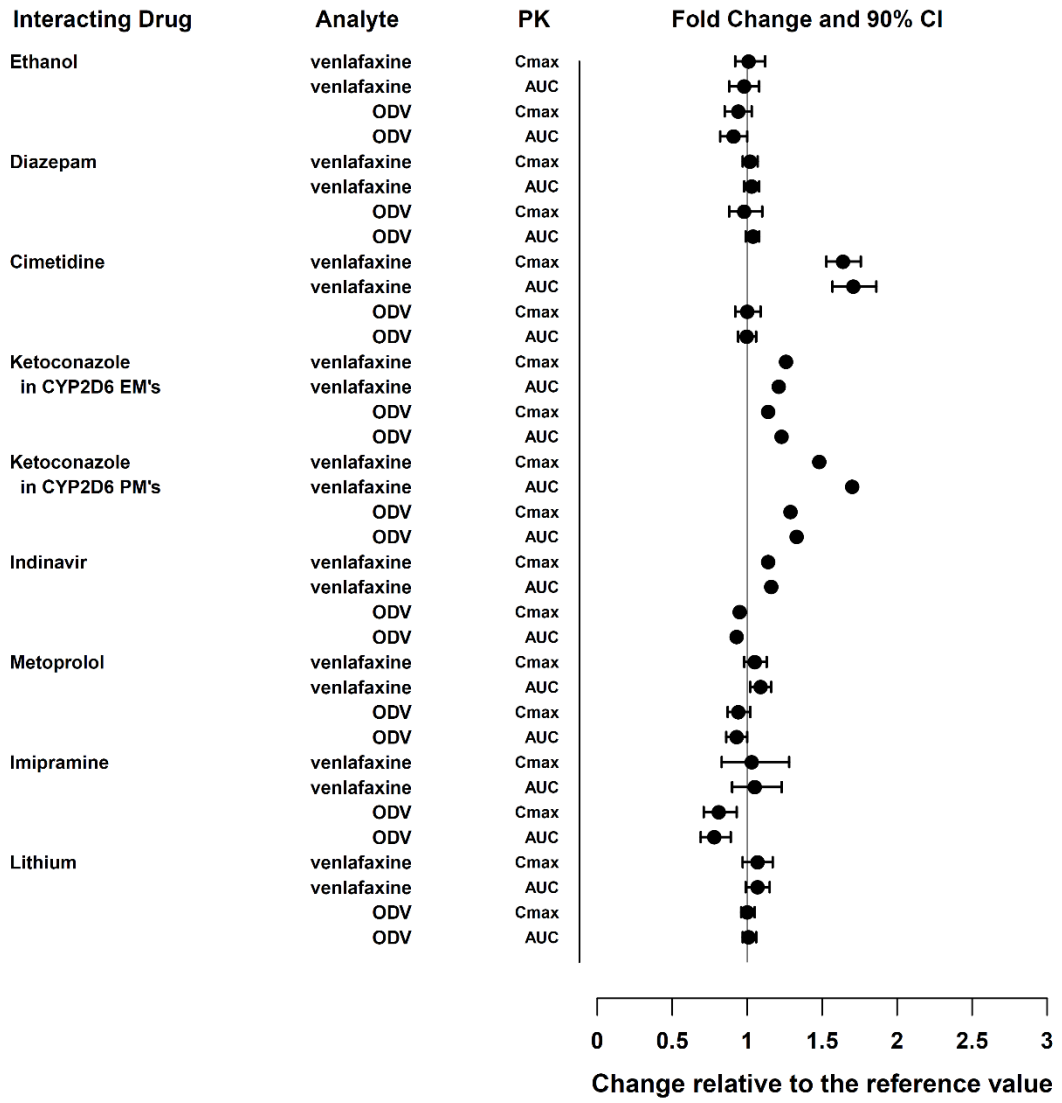
Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Effect of Other Drugs on Effexor XR and Active Metabolite ODV

The effects of other drugs on the exposure of venlafaxine and ODV are summarized in Figure 2.

Figure 2: Effect of Other Drugs on the Pharmacokinetics of Venlafaxine and Active Metabolite O-desmethylvenlafaxine (ODV)

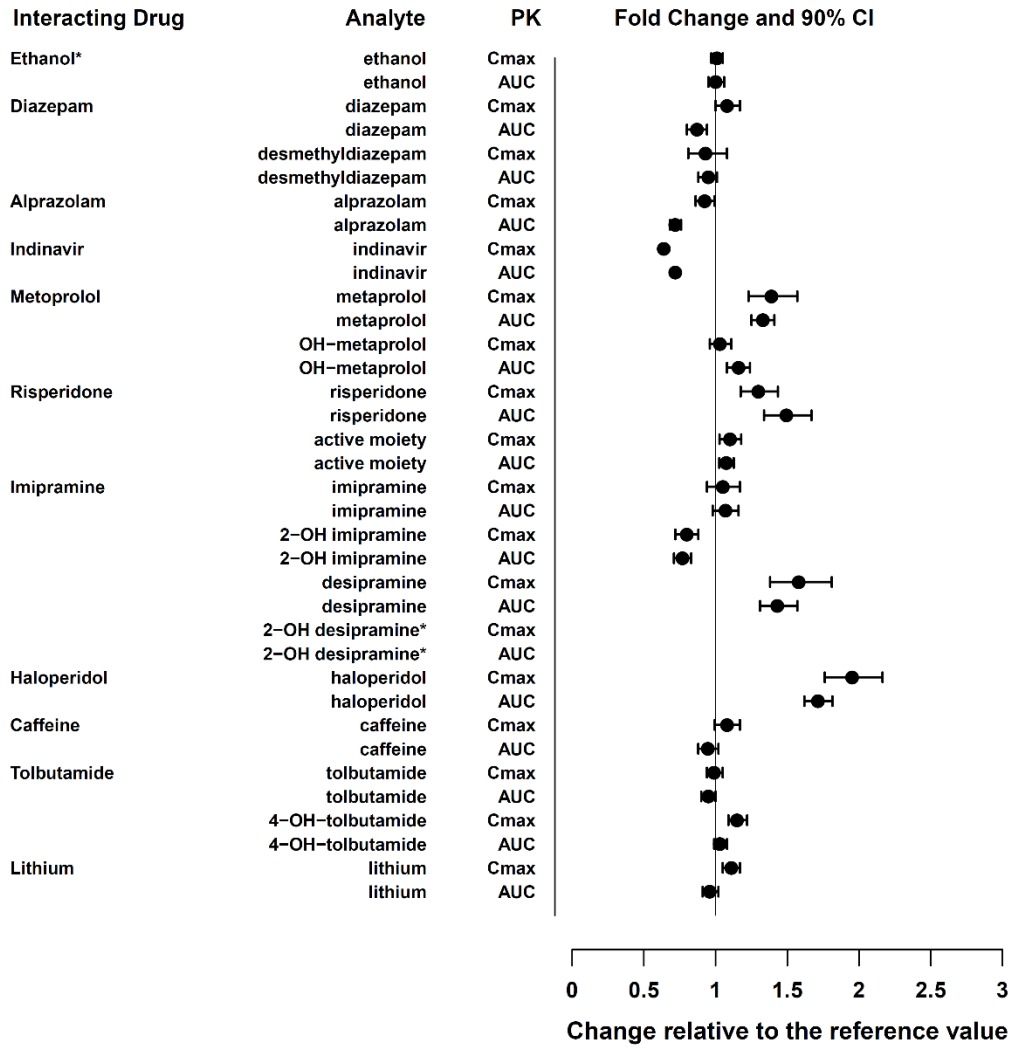


ODV=O-desmethylvenlafaxine; AUC=area under the curve; C_{max}=peak plasma concentrations; EM's=extensive metabolizers; PM's=poor metabolizers.

Effect of Effexor XR on Other Drugs

The effects of Effexor XR on the exposure of other drugs are summarized in Figure 3.

Figure 3: Effect of Venlafaxine on the Pharmacokinetics of Interacting Drugs and their Active Metabolites



AUC=area under the curve; C_{max}=peak plasma concentrations; OH=hydroxyl.
* Data for 2-OH desipramine were not plotted to enhance clarity; the fold change and 90% CI for C_{max} 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.

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^2 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 ODV were lower in rats than in patients receiving the maximum recommended dose. 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^2 basis. However, when desvenlafaxine succinate, the major human metabolite of venlafaxine, was administered orally to male and female rats, fertility was reduced at the high dose of 300 mg/kg/day, which is 10 (males) and 19 (females) times the AUC exposure at an adult human dose of 100 mg per day. There was no effect on fertility at 100 mg/kg/day, which is 3 (males) or 5 (females) times the AUC exposure at an adult human dose of 100 mg per day. These studies did not address reversibility of the effect on fertility. The relevance of these findings to humans is not known.

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 ≤3 and a HAM-D-21 total score of ≤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 ≥4 (moderately ill), (2) 2 consecutive CGI Severity of Illness item scores of ≥4, or (3) a final CGI Severity of Illness item score of ≥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 ≤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 ≥20; (2) no more than 2 HAM-D-21 total scores >10, and (3) no single CGI Severity of Illness item score ≥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 ≥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 18: Primary Efficacy Results for Studies in Major Depressive Disorder in Adults (Studies 1, 2, 3)

Study Number	**Treatment Group**		**Primary Efficacy Measure: HAM-D Score**	
		Mean Baseline Score (SD)	**LS Mean Change from Baseline**	**Placebo Subtracted Difference[a] (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.
[a] 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 19: Primary Efficacy Results for Studies in Generalized Anxiety Disorder in Adults (Studies 1, 2, 3, 4)

Study Number	**Treatment Group**	**Primary Efficacy Measure: HAM-A Score**		
		Mean Baseline Score (SD)	**LS Mean Change from Baseline (SE)***	**Placebo Subtracted Difference[a] (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)
	Ven 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 XR150 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.

[a] 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 20: Primary Efficacy Results for Studies in Social Anxiety Disorder in Adults (Studies 1, 2, 3, 4, 5)

Study Number	**Treatment Group**	**Primary Efficacy Measure: LSAS Score**		
		Mean Baseline Score (SD)	**LS Mean Change from Baseline (SE)**	**Placebo Subtracted Difference[a] (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.

[a] 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 ≤ 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 21: Primary Efficacy Results for Studies in Panic Disorder in Adults (Studies 1 and 2)

Study Treatment Group Number		**Primary Efficacy Measure: Whether Free of Full-symptom Panic Attacks**		
		Percent of Patients Free of Full Symptom Panic Attack	**Adjusted Odds Ratio[a] to Placebo**	**Adjusted Odds Ratio[a] 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)	--	--

[a] 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.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Effexor XR® is available as:

- 37.5 mg, grey cap/peach body with "W" and "Effexor XR" on the cap and "37.5" on the body.
  NDC 58151-125-93, bottle of 30 capsules in unit-of-use package.
  NDC 58151-125-77, bottle of 90 capsules in unit-of-use package.
- 75 mg, peach cap and body with "W" and "Effexor XR" on the cap and "75" on the body.
  NDC 58151-126-93, bottle of 30 capsules in unit-of-use package.
  NDC 58151-126-77, bottle of 90 capsules in unit-of-use package.
- 150 mg, dark orange cap and body with "W" and "Effexor XR" on the cap and "150" on the body.
  NDC 58151-127-93, bottle of 30 capsules in unit-of-use package.
  NDC 58151-127-77, bottle of 90 capsules in unit-of-use package.

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Suicidal Thoughts and Behaviors

Advise patients and caregivers to look for the emergence of suicidality, especially early during treatment and when the dose is adjusted up or down, and instruct them to report such symptoms to the healthcare provider *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*.

Concomitant Medication

Instruct patients not to take Effexor XR with an MAOI or within 14 days of stopping an MAOI *[see Contraindications (4)]*.

Serotonin Syndrome

Caution patients about the risk of serotonin syndrome, particularly with the concomitant use of Effexor XR with other serotonergic drugs including triptans, tricyclic antidepressants, opioids, lithium, tryptophan, buspirone, amphetamines, St. John's Wort, and with drugs that impair metabolism of serotonin (in particular, MAOIs, both those intended to treat psychiatric disorders and also others, such as linezolid). Instruct patients to contact their healthcare provider or report

to the emergency room if they experience signs or symptoms of serotonin syndrome *[see Warnings and Precautions (5.2) and Drug Interactions (7.1)]*.

Elevated Blood Pressure

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

Increased Risk of Bleeding

Inform patients about the concomitant use of Effexor XR with NSAIDs, aspirin, other antiplatelet drugs, warfarin, or other drugs that affect coagulation because the combined use has been associated with an increased risk of bleeding. Advise patients to inform their health care providers if they are taking or planning to take any prescription or over-the-counter medications that increase the risk of bleeding *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Activation of Mania/Hypomania

Advise patients, their families and caregivers to observe for signs of activation of mania/hypomania and instruct them to report such symptoms to the healthcare provider *[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 Adverse Reactions (6.1)]*.

Discontinuation Syndrome

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

Sexual Dysfunction

Advise patients that use of Effexor XR may cause symptoms of sexual dysfunction in both male and female patients. Inform patients that they should discuss any changes in sexual function and potential management strategies with their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.13)]*.

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 (7.2)]*.

Allergic Reactions

Advise patients to notify their healthcare provider if they develop allergic phenomena such as rash, hives, swelling, or difficulty breathing *[see Contraindications (4) and Adverse Reactions (6.2)]*.

Pregnancy

Advise patients to notify their healthcare provider if they become pregnant or intend to become pregnant during treatment with Effexor XR. Advise patients that Effexor XR use during mid to late pregnancy may lead to an increased risk for preeclampsia and may increase the risk for neonatal complications requiring prolonged hospitalization, respiratory support, and tube feeding. Advise patients that there is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to Effexor XR during pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

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:
Viatris Specialty LLC
Morgantown, WV 26505 U.S.A.

Made in Ireland

© 2023 Viatris Inc.

EFFEXOR XR is a registered trademark of Viatris Specialty LLC, a Viatris Company.

UPJ:EFFXRXR:RX2


VIATRIS

MEDICATION GUIDE
EFFEXOR XR (e-fex-or XR)
(venlafaxine extended-release)
capsules

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

EFFEXOR XR may cause serious side effects, including:

- **Increased risk of suicidal thoughts and actions.** EFFEXOR XR and other antidepressant medicines may increase suicidal thoughts and actions in some children, adolescents, and young adults, **especially within the first few months of treatment or when the dose is changed. EFFEXOR XR is not for use in children.**
  - Depression or other serious mental illnesses are the most important causes of suicidal thoughts or actions.

  How can I watch for and try to prevent suicidal thoughts and actions in myself or a family member?
  - Pay close attention to any changes, especially sudden changes, in mood, behaviors, thoughts, or feelings. This is very important when an antidepressant medicine is started or when the dose is changed.
  - Call your healthcare provider right away to report new or sudden changes in mood, behavior, thoughts, or feelings.
  - Keep all follow-up visits with your healthcare provider as scheduled. Call your healthcare provider between visits as needed, especially if you have concerns about symptoms.

  Call your healthcare provider or get emergency help right away if you or a family member have any of the following symptoms, especially if they are new, worse, or worry you:
  - attempts to commit suicide
  - acting aggressive, being angry, or violent
  - new or worse depression
  - panic attacks
  - new or worse irritability
  - an extreme increase in activity or talking (mania)
  - thoughts about suicide or dying
  - acting on dangerous impulses
  - new or worse anxiety
  - feeling very agitated or restless
  - trouble sleeping
  - other unusual changes in behavior or mood

What is EFFEXOR XR?

EFFEXOR XR is a prescription medicine used to treat adults with:

- a certain type of depression called Major Depressive Disorder (MDD)
- Generalized Anxiety Disorder (GAD)
- Social Anxiety Disorder (SAD)
- Panic Disorder (PD)

It is not known if EFFEXOR XR is safe and effective for use in children.

Do not take EFFEXOR XR if you:

- are allergic to venlafaxine hydrochloride, desvenlafaxine succinate, or any of the ingredients in EFFEXOR XR. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in EFFEXOR XR.
- take a Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI)
- have stopped taking an MAOI in the last 14 days
- are being treated with the antibiotic linezolid or intravenous methylene blue

Ask your healthcare provider or pharmacist if you are not sure if you take an MAOI, including MAOIs such as linezolid or intravenous methylene blue.

Do not start taking an MAOI for at least 7 days after you stop treatment with EFFEXOR XR.

Before taking EFFEXOR XR tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- have, or have a family history of suicide, bipolar disorder, depression, mania or hypomania
- have high blood pressure
- have heart problems
- have cerebrovascular problems or had a stroke
- have or have had bleeding problems
- have high pressure in the eye (glaucoma)
- have high cholesterol or high triglycerides
- have kidney or liver problems
- have or had seizures or convulsions
- have low sodium levels in your blood
- have lung problems
- drink alcohol
- are pregnant or plan to become pregnant. EFFEXOR XR may harm your unborn baby. Talk to your healthcare provider about the risk to you and your unborn baby if you take EFFEXOR XR during pregnancy.
    - Tell your healthcare provider if you become pregnant or think you are pregnant during treatment with EFFEXOR XR.
    - **Pregnancy Exposure Registry.** There is a pregnancy registry for women who are exposed to EFFEXOR XR during pregnancy. The purpose of the registry is to collect information about the health of you and your baby. If you become pregnant during treatment with EFFEXOR XR, talk to your healthcare provider about registering with the National Pregnancy Registry for Antidepressants. You can register by calling 1-844-405-6185 or by visiting online at https://womensmentalhealth.org/research/pregnancyregistry/antidepressants.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. EFFEXOR XR passes into your breast milk and may harm your baby. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with EFFEXOR XR.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

EFFEXOR XR and other medicines may affect each other causing possible serious side effects. EFFEXOR XR may affect the way other medicines work and other medicines may affect the way EFFEXOR XR works.

Especially tell your healthcare provider if you take:

- medicines to treat migraine headaches known as triptans
- tricyclic antidepressants
- lithium
- tramadol, fentanyl, meperidine, methadone, or other opioids
- tryptophan
- buspirone
- amphetamines
- St. John’s Wort
- phentermine
- other medicines containing desvenlafaxine or venlafaxine
- medicines that can affect blood clotting such as aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), warfarin

Ask your healthcare provider if you are not sure if you are taking any of these medicines. Your healthcare provider can tell you if it is safe to take EFFEXOR XR with your other medicines.

Do not start or stop any other medicines during treatment with EFFEXOR XR without first talking to your healthcare provider. Stopping EFFEXOR XR suddenly may cause you to have serious side effects. **See "What are the possible side effects of EFFEXOR XR?"**

Know the medicines you take. Keep a list of them to show to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take EFFEXOR XR?

- Take EFFEXOR XR exactly as your healthcare provider tells you to. Do not change your dose or stop taking EFFEXOR XR without first talking to your healthcare provider.
- Your healthcare provider may need to change the dose of EFFEXOR XR until it is the right dose for you.
- Take EFFEXOR XR 1 time each day with food.
- EFFEXOR may be taken either in the morning or in the evening, but take it the same way each time.
- Swallow EFFEXOR XR whole with fluid. Do not divide, crush, chew, or dissolve EFFEXOR XR.
- If you cannot swallow EFFEXOR XR capsules whole, the EFFEXOR XR capsules may be opened and the entire contents sprinkled on a spoonful of applesauce.
  - Swallow the EFFEXOR XR and applesauce mixture right away without chewing.
  - Follow with a glass of water to make sure you have swallowed all of the EFFEXOR XR pellets.
- If you take too much EFFEXOR XR, call your healthcare provider or poison control center at 1-800-222-1222 or go to the nearest hospital emergency room right away.

What should I avoid while taking EFFEXOR XR?

- Do not drive, or operate heavy machinery, or do other dangerous activities until you know how EFFEXOR XR affects you. EFFEXOR XR can make you drowsy.
- You should not drink alcohol during treatment with EFFEXOR XR. Drinking alcohol during treatment with EFFEXOR XR can increase your risk of having serious side effects.

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?"**
- **Serotonin syndrome.** Taking EFFEXOR XR can cause a **potentially** life-threatening problem called serotonin syndrome. The risk of developing serotonin syndrome is increased when EFFEXOR XR is taken with certain other medicines. **See "Do not take EFFEXOR XR if you:"** Stop taking EFFEXOR XR and call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away if you have any of the following signs and symptoms of serotonin syndrome:
  - agitation
  - confusion
  - fast heartbeat
  - dizziness
  - flushing
  - tremors, stiff muscles, or muscle twitching
  - seizures
  - seeing or hearing things that are not real (hallucinations)
  - coma
  - changes in blood pressure
  - sweating
  - high body temperature (hyperthermia)
  - loss of coordination
  - nausea, vomiting, diarrhea
- **Increases in blood pressure.** Your healthcare provider should check your blood pressure before starting treatment and regularly during treatment with EFFEXOR XR. If you have high blood pressure, it should be controlled before you start treatment with EFFEXOR XR.
- **Increased risk of bleeding.** Taking EFFEXOR XR with aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or blood thinners may add to this risk. Tell your healthcare provider right away about any unusual bleeding or bruising.

- **Eye problems (angle-closure glaucoma).** EFFEXOR XR may cause a certain type of eye problem called angle-closure glaucoma. 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 if you have eye pain, changes in your vision, or swelling or redness in or around the eye.
- **Manic episodes.** Manic episodes may happen in people with bipolar disorder who take EFFEXOR XR. Symptoms may include:
  - greatly increased energy
  - racing thoughts
  - unusually grand ideas
  - talking more or faster than usual
  - severe trouble sleeping
  - reckless behavior
  - excessive happiness or irritability
- **Discontinuation syndrome.** Suddenly stopping EFFEXOR XR may cause you to have serious side effects. Your healthcare provider may want to decrease your dose slowly. Symptoms may include:
  - dizziness
  - irritability and agitation
  - anxiety
  - sweating
  - seizures
  - ringing in your ears (tinnitus)
  - nausea
  - problems sleeping
  - tiredness
  - confusion
  - electric shock sensation (paresthesia)
  - headache
  - diarrhea
  - abnormal dreams
  - changes in your mood
  - hypomania
- **Seizures (convulsions).**
- **Low sodium levels in your blood (hyponatremia).** Low sodium levels can happen during treatment with EFFEXOR XR. Low sodium levels in your blood may be serious and may cause death. Elderly people may be at greater risk for this. Signs and symptoms of low sodium levels in your blood may include:
  - headache
  - difficulty concentrating
  - memory changes
  - confusion
  - weakness and unsteadiness on your feet which can lead to falls

  In severe or more sudden cases, signs and symptoms include:
  - hallucinations (seeing or hearing things that are not real)
  - fainting
  - seizures
  - coma
  - respiratory arrest
- **Lung problems.** Some people who have taken the medicine venlafaxine, which is the same kind of medicine as the medicine in EFFEXOR XR, have had lung problems. Symptoms of lung problems include difficulty breathing, cough, or chest discomfort. Tell your healthcare provider right away if you have any of these symptoms.
- **Sexual problems (dysfunction).** Taking selective serotonin reuptake inhibitors (SNRIs), including EFFEXOR XR, may cause sexual problems.

  Symptoms in males may include:
  - delayed ejaculation or inability to have an ejaculation
  - decreased sex drive
  - problems getting or keeping an erection

  Symptoms in females may include:
  - decreased sex drive
  - delayed orgasm or inability to have an orgasm

Talk to your healthcare provider if you develop any changes in your sexual function or if you have any questions or concerns about sexual problems during treatment with EFFEXOR XR. There may be treatments your healthcare provider can suggest.

Your healthcare provider may tell you to stop taking EFFEXOR XR if you develop serious side effects during treatment with EFFEXOR XR.

The most common side effects of EFFEXOR XR include:

- nausea
- dry mouth
- male and female sexual problems
- loss of appetite (anorexia)
- sleepiness
- sweating
- constipation

These are not all the possible side effects of EFFEXOR XR.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store EFFEXOR XR?

- Store EFFEXOR XR at room temperature between 68°F to 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 the safe and effective use of EFFEXOR XR.
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 symptoms that you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about EFFEXOR XR that is written for healthcare professionals.

What are the ingredients in EFFEXOR XR?

Active ingredient: venlafaxine
Inactive ingredients: cellulose, ethylcellulose, gelatin, hypromellose, iron oxide, and titanium dioxide.

Distributed by:
Viatris Specialty LLC
Morgantown, WV 26505 U.S.A.

Made in Ireland

© 2023 Viatris Inc.

EFFEXOR XR is a registered trademark of Viatris Specialty LLC, a Viatris Company.

UPJ:MG:EFFXRXR:RX2

For more information about EFFEXOR XR, call Viatris at 1-877-446-3679 (1-877-4-INFO-RX).

This Medication was approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 8/2023

VIATRIS™

処方情報の重要事項
以下の重要事項は、イフェクサーXR カプセルの安全かつ有効な使用に必要な情報を網羅しているわけではない。イフェクサーXR カプセルの全処方情報を参照のこと。

イフェクサーXR®（ベンラファキシン）徐放性カプセル（経口用）
米国における初回承認：1997 年

警告：自殺念慮および自殺行為
枠組み警告の詳細については全処方情報を参照のこと。
- **抗うつ薬を服用している小児患者および若年成人では、自殺念慮および自殺行動のリスクが増加する。臨床的悪化、自殺念慮および自殺行為について、抗うつ薬で治療されたすべての患者を注意深く観察すること（5.1）。**
- **イフェクサーXR カプセルは小児患者での使用は承認されていない（8.4）。**

---------- 最近の主な変更点 ----------
警告および使用上の注意（5.2、5.4） 8/2023

----------効能・効果 ----------
イフェクサーXR カプセルは、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRI）であり、成人患者の以下の治療に適応される：
- 大うつ病性障害（MDD）（1）
- 全般性不安障害（GAD）（1）
- 社会不安障害（SAD）（1）
- パニック障害（PD）（1）

---------- 用法・用量 ----------

適応症	開始用量	目標用量	最大用量
MDD（2.2）	37.5～75 mg/日	75 mg/日	225 mg/日
GAD（2.3）	37.5～75 mg/日	75 mg/日	225 mg/日
SAD（2.4）	75 mg/日	75 mg/日	75 mg/日
PD（2.5）	37.5 mg/日	75 mg/日	225 mg/日

- 1 日 1 回、食後に服用すること。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飲み込むこと（2.1）。
- 治療を中止する際は、徐々に減量すること（2.10、5.7）。
- 腎機能障害：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（2.9）。
- 肝機能障害：軽度から中程度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（2.8）。

----------剤型および含量 ----------
- 徐放性カプセル：37.5 mg、75 mg、150 mg（3）。

----------禁忌----------
- イフェクサーXR カプセルは、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）。
- モノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）との併用または MAOI 中止後 14 日以内の投与は禁忌である（4、5.2、7.1）。

---------- 警告および使用上の注意 ----------
- ***セロトニン症候群***：他のセロトニン作動薬と併用した場合にセロトニン症候群のリスクが増加するが、単独で投与した場にもリスクが増加する。発現した場合は、イフェクサーXR カプセルおよびセロトニン作動薬の投与を中止し、支持療法を開始すること（4、5.2、7.1）。
- 血圧上昇：投与開始前に高血圧をコントロールすること。投与中は定期的に血圧を測定すること（5.3）。
- ***出血リスクの増加***：アスピリン、非ステロイド系抗炎症薬、他の抗血小板薬、ワルファリンおよび他の抗凝固薬と併用した場合、出血のリスクが増加する可能性がある（5.4）。
- ***閉塞隅角緑内障***：抗うつ薬による治療を受けた、未治療の解剖学上の狭隅角患者において閉塞隅角緑内障が発現している（5.5）。
- ***躁病または軽躁***：双極性障害患者のスクリーニングを行うこと。(5.6)。
- ***離脱症候群***：用量を漸減し、離脱症状を観察すること（5.7）。
- ***痙攣発作***：痙攣発作が発現することがある。発作障害のある患者には慎重に投与すること（5.8）。
- ***低ナトリウム血症***：抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）に伴い、低ナトリウム血症が発現することがある（5.9）。
- ***間質性肺疾患および好酸球性肺炎***：間質性肺疾患および好酸球性肺炎が発現することがある（5.12）。
- ***性機能不全***：イフェクサーXR カプセルにより、性機能不全の症状が生じることがある（5.13）。

----------副作用 ----------
主な副作用（発現率が 5%以上かつプラセボ群の 2 倍以上）：悪心、傾眠、口内乾燥、発汗、射精異常、食欲不振、便秘、インポテンス（男性）、リビドー減退（6.1）。

副作用が疑われる場合の報告は、ヴィアトリス（1-877-446-3679（1-877-4-INFO-RX））または FDA（1-800-FDA-1088 または www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

---------- 特殊患者集団への投与 ----------
妊婦：妊娠後期に使用することにより、新生児において新生児適応不良の症状（呼吸窮迫、体温不安定、哺乳困難、筋緊張低下、振戦、易刺激性）のリスクが増加する可能性がある（8.1）。

患者に伝えるべき情報および医薬品ガイドについては 17 項を参照のこと。

改訂：2023 年 8 月

全処方情報：目次*

警告：自殺念慮および自殺行為
1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 一般投与情報
2.2 大うつ病性障害
2.3 全般性不安障害
2.4 社会不安障害（社会恐怖症）
2.5 パニック障害
2.6 イフェクサーXR カプセル開始前の双極性障害のスクリーニング
2.7 イフェクサーIR 錠からの切り替え
2.8 肝機能障害患者に対する推奨用量
2.9 腎機能障害患者に対する推奨用量
2.10 イフェクサーXR カプセルの投与中止
2.11 モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）への、または MAOI 抗うつ薬からの切り替え
3 剤型および含量
4 禁忌
5 警告および使用上の注意
5.1 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
5.2 セロトニン症候群
5.3 血圧上昇
5.4 出血リスクの増加
5.5 閉塞隅角緑内障
5.6 躁病または軽躁
5.7 離脱症候群
5.8 痙攣発作
5.9 低ナトリウム血症
5.10 小児患者における体重および身長の変化
5.11 小児患者における食欲の変化
5.12 間質性肺疾患および好酸球性肺炎
5.13 性機能不全

6 副作用
6.1 臨床試験での使用経験
6.2 市販後の使用経験
7 薬物相互作用
7.1 イフェクサーXR カプセルと臨床的に重要な相互作用を有する薬剤
7.2 イフェクサーXR カプセルとのその他の薬物相互作用
8 特殊患者集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 肝機能障害
8.7 腎機能障害
9 薬物乱用および薬物依存性
9.1 規制薬物分類
9.2 薬物乱用
9.3 薬物依存性
10 過量投与
11 組成・性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性、受胎能
14 臨床試験
14.1 大うつ病性障害
14.2 全般性不安障害
14.3 社会不安障害（別称、社会恐怖症）
14.4 パニック障害
16 供給形態／貯法および取扱い上の注意
17 患者に伝えるべき情報

*全処方情報から省略された項目または小項目は記載されていない。

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および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。臨床的悪化、自殺念慮および自殺行為について、抗うつ薬で治療されたすべての患者を注意深く観察する必要がある *［警告および使用上の注意（5.1）参照］*。イフェクサーXR カプセルは小児患者での使用は承認されていない *［特殊患者集団への投与（8.4）参照］*。

1 効能・効果

イフェクサーXR カプセルは、成人患者の以下の治療に適応される：

- 大うつ病性障害（MDD）*［臨床試験（14.1）参照］*
- 全般性不安障害（GAD）*［臨床試験（14.2）参照］*
- 社会不安障害（SAD）*［臨床試験（14.3）参照］*
- パニック障害（PD）*［臨床試験（14.4）参照］*

2 用法・用量

2.1 一般投与情報

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（12.3）参照］*。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してもよい。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。

2.2 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 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。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。

2.3 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 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。

2.4　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。

2.5　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。

2.6　イフェクサーXR カプセル開始前の双極性障害のスクリーニング

イフェクサーXR カプセルの投与を始める場合は、事前に、双極性障害、躁病、軽躁の既往歴または家族歴がないかスクリーニングを行うこと*［警告および使用上の注意（5.6）参照］*。

2.7　イフェクサー錠からの切り替え

イフェクサー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。

2.8　肝機能障害患者に対する推奨用量

軽度（Child-Pugh 分類 A）または中程度（Child-Pugh 分類 B）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 分類 C）の肝機能障害または肝硬変を有する患者では、1 日量として 50%以上減量して投与すること*［特殊患者集団への投与（8.6）参照］*。

2.9　腎機能障害患者に対する推奨用量

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推奨される*［特殊患者集団への投与（8.7）参照］*。

2.10　イフェクサーXR カプセルの投与中止

イフェクサーXR カプセルの投与を中止する際は、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。一部の患者では、数ヵ月間にわたって投与中止が必要になることがある*［警告および使用上の注意（5.7）参照］*。

2.11　モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）への、またはMAOI抗うつ薬からの切り替え

MAOI抗うつ薬の投与中止から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日間をおいて、MAOI抗うつ薬の投与を開始すること*［禁忌（4）、警告および使用上の注意（5.2）、薬物相互作用（7.1）参照］*。

3　剤型および含量

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徐放性カプセル（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徐放性カプセル（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徐放性カプセル（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

イフェクサーXRカプセルは以下の患者には禁忌である：

- 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*［副作用（6.2）参照］*。
- セロトニン症候群のリスクのため、MAOI（リネゾリドおよびメチレンブルー静注などのMAOIを含む）を服用している、または中止後14日以内の患者*［用法・用量（2.11）、警告および使用上の注意（5.2）、薬物相互作用（7.1）参照］*。

5　警告および使用上の注意

5.1　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

成人患者約77,000名および小児患者4,500名を対象とした抗うつ薬（SSRIおよびその他の抗うつ薬クラス）のプラセボ対照試験の併合解析では、24歳以下の抗うつ薬投与患者における自殺念慮および自殺行為の発現率は、プラセボ投与患者よりも高かった。薬剤間で自殺念慮および自殺行為のリスクに顕著なバラツキが認められたが、検討したほとんどの薬剤において若年患者におけるリスク増加が確認された。発現率が最も高かったのは大うつ病性障害患者で、適応症別の自殺念慮および自殺行為の絶対リスクには差がみられた。実薬群とプラセボ群において自殺念慮および自殺行為が認められた患者数の差（1000人中）をTable 1に示した。

Table 1. 小児*および成人患者を対象とした抗うつ薬のプラセボ対照試験の併合データにおける自殺念慮および自殺行為の患者数のリスク差

年齢層	実薬群とプラセボ群において自殺念慮および自殺行為が認められた患者数の差（1000 人中）
	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

*イフェクサーXR カプセルは小児患者での使用は承認されていない。

小児、青年および若年成人における自殺念慮および自殺行為のリスクが長期投与（4 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、大うつ病性障害の成人患者を対象としたプラセボ対照維持療法試験より、抗うつ薬がうつ病の再発を遅らせ、うつ病自体が自殺念慮および自殺行為のリスク因子であるというエビデンスは示されている。

特に投与開始後数ヵ月間および投与量の変更時は、臨床状態の悪化、自殺念慮および自殺行為がないか、いずれかの適応症で抗うつ薬を投与されているすべての患者を観察すること。患者の行動の変化を観察し、医療従事者に注意喚起するため、患者の家族や介護者に対しカウンセリングを行うこと。うつ病が悪化を続けている患者、または自殺念慮や自殺行為が発現している患者においては、投与中止の可能性も含めて、治療方法の変更を検討すること。

5.2　セロトニン症候群

イフェクサーXR カプセルを含むセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRI）は、生命に危険を及ぼす可能性のあるセロトニン症候群を引き起こすことがある。このリスクは、他のセロトニン作動薬（トリプタン系薬剤、三環系抗うつ薬、フェンタニル、リチウム、トラマドール、メペリジン、メサドン、トリプトファン、ブスピロン、アンフェタミン、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（MAOI）との併用により増加する *[**禁忌**（4）、**薬物相互作用**（7.1）参照]*。セロトニン症候群は、これらの薬剤を単独で使用した場合にも発現することがある。

セロトニン症候群の徴候および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、浮動性めまい、発汗、潮紅、高熱）、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）。

イフェクサーXR カプセルと MAOI の併用は禁忌である。リネゾリドまたはメチレンブルー静注などの MAOI を投与中の患者においても、イフェクサーXR カプセルの投与を開始しないこと。

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ゾ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ない場合、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（4）、薬物相互作用（7.1）参照］*。

イフェクサーXR カプセルを服用しているすべての患者でセロトニン症候群の発現がないか観察すること。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動薬の併用を中止し、支持療法を行うこと。イフェクサーXR カプセルと他のセロトニン作動薬との併用が臨床的に必要な場合、セロトニン症候群のリスク上昇について患者に知らせ、症状を観察すること。

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（6.1）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 カプセル群では収縮期血圧 180 mm Hg 以上で仰臥位収縮期血圧に 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（6.1）参照］*。イフェクサーXR カプセルの投与により持続的な高血圧（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（6.1）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 出血リスクの増加

イフェクサーXR カプセルを含むセロトニン再取り込みを阻害する薬剤は、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。公表されている観察研究のデータによると、SNRI への曝露（特に出産前 1 ヵ月間）により、分娩後出血のリスクが増加（2 倍未満）することが認められている*［特殊患者集団への投与（8.1）参照］*。

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伝えること。ワルファリンを服用している患者では、イフェクサーXR カプセルの投与開始時、用量漸増時または投与中止時に凝固指数を注意深く観察すること。

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。未治療の解剖学上の狭隅角患者では、イフェクサーXR カプセルを含む抗うつ薬を投与しないこと。

5.6 躁病または軽躁

双極性障害患者では、イフェクサーXR カプセルまたは他の抗うつ薬によるうつ病エピソードの治療により混合／躁病エピソードが起こる可能性がある。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）。イフェクサーXR カプセルの投与を開始する前に、双極性障害、躁病、軽躁の既往歴または家族歴がないかスクリーニングを行うこと。

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。

重篤な離脱症状が市販後に報告されており、これは長期化および重症化する可能性がある。イフェクサーXR カプセルの減量中（投与中止中を含む）に、自殺既遂、自殺念慮、攻撃性および暴力行為が認められている。他の市販後報告では、イフェクサーXR カプセルの中止または減量後の視覚変化（霧視や焦点調節障害など）および血圧上昇が報告されている。

イフェクサーXR カプセル、他の SNRI および SSRI が市販後において、これらの薬剤の投与中止、特に突然の中止で、易刺激性、嗜眠、情動不安定、耳鳴、発作等の有害事象が報告されている。

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、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検討する。その後、医療従事者はさらに緩やかに減量することが望まれる。一部の患者では、数ヵ月間にわたって投与中止が必要になることがある*［用法・用量（2.10）参照］*。

5.8 痙攣発作

ベンラファキシンの投与では、痙攣発作の症例が報告されている。発作障害患者を対象としたイフェクサーXR カプセルの系統的評価は行われていない。発作障害を有する患者では、イフェクサーXR カプセルを慎重に処方すること。

5.9 低ナトリウム血症

イフェクサーXR カプセルを含む 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、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。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可能性がある*［特殊患者集団への投与（8.5）、薬物動態（12.3）参照］*。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

<u>体重の変化</u>

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[a]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)

[a]イフェクサーXR カプセルは小児患者での使用は承認されていない。

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[a]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[b] (n = 333)	3.6 (n = 333)
社会不安障害 （16 週間）	47[b] (n = 137)	14 (n = 148)

[a]イフェクサーXR カプセルは小児患者での使用は承認されていない。
[b]プラセボ群に対する p <0.001

体重減少は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**（5.11）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 ヵ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。

イフェクサーXR カプセルは小児患者での使用は承認されていない*［**特殊患者集団への投与**（8.4）参照］*。

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[a]の身長の平均変化（cm）

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[b] (n = 122)	1.0 (n = 132)
社会不安障害 （16 週間）	1.0 (n = 109)	1.0 (n = 112)

[a]イフェクサーXR カプセルは小児患者での使用は承認されていない。
[b]p = 0.041

6 ヵ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*［特殊患者集団への投与（8.4）参照］*。

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）。

イフェクサーXR カプセルは小児患者での使用は承認されていない*［特殊患者集団への投与（8.4）参照］*。

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[b]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[a]（%）

適応症	イフェクサーXR カプセル		プラセボ	
（期間）	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

[a]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。
[b]イフェクサーXR カプセルは小児患者での使用は承認されていない。

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、イフェクサーXR カプセルの投与中止を検討すること。

5.13 性機能不全

イフェクサーXR カプセルを含む SNRI の投与により、性機能不全の症状が発現する可能性がある*［副作用（6.1）参照］*。男性患者では、SNRI の投与により射精遅延または射精不能、リビドー減退、勃起不全が生じる可能性がある。女性患者では、SNRI の投与によりリビドー減退、オルガズム遅延またはオルガズム消失が生じる可能性がある。性機能は自発的に報告されない可能性があるため、処方者は、イフェクサーXR カプセルの投与開始前に性機能について質問し、投与中の性機能の変化について詳細な質問をすることが重要である。性症状には基礎疾患である精神疾患など他の原因がある可能性があるため、性機能の変化を評価する際は、詳細な経過（症状の発現時期など）を入手することが重要である。患者が治療に関して説明に基づいた意思決定を行うのを支援するため、考えられる治療戦略について話合うこと。

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（4）参照］*
- 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*［警告および使用上の注意（5.1）参照］*
- セロトニン症候群*［警告および使用上の注意（5.2）参照］*
- 血圧上昇*［警告および使用上の注意（5.3）参照］*
- 出血のリスク*［警告および使用上の注意（5.4）参照］*
- 閉塞隅角緑内障*［警告および使用上の注意（5.5）参照］*
- 躁病／軽躁*［警告および使用上の注意（5.6）参照］*
- 離脱症候群*［警告および使用上の注意（5.7）参照］*
- 痙攣発作*［警告および使用上の注意（5.8）参照］*
- 低ナトリウム血症*［警告および使用上の注意（5.9）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（5.10）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（5.11）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（5.12）参照］*
- 性機能不全*［警告および使用上の注意（5.13）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。

<u>主な副作用</u>

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 3,558 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 2,197 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 **副作用**	**イフェクサーXR カプセル** **n = 3,558**	**プラセボ** **n = 2,197**
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[a]
全般性不安障害	1,381
社会不安障害	819
パニック障害	1,314

[a]イフェクサー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が 2,897 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 1,381 例、社会不安障害患者 819 例、パニック障害患者 1,001 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 副作用	**イフェクサーXR カプセル n = 3,558**	**プラセボ n = 2,197**
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）[a]	9.9	0.5
無オルガズム症（男性）[a]	3.6	0.1
無オルガズム症（女性）[b]	2.0	0.2
インポテンス（男性）[a]	5.3	1.0

[a] 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 = 1,440、プラセボ n = 923）
[b] 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 = 2,118、プラセボ n = 1,274）

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、悪寒
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**（5.4）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**（5.4）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**（5.10）参照］*、体重減少 *［**警告および使用上の注意**（5.10）参照］*
神経系 – 痙攣発作 *［**警告および使用上の注意**（5.8）参照］*、躁的反応 *［**警告および使用上の注意**（5.6）参照］*、激越、錯乱、アカシジア、幻覚、筋緊張亢進、ミオクローヌス、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）

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）

	イフェクサーXR カプセル				**プラセボ**	
適応症	**75 mg/日以下**		**75 mg/日超**			
（期間）	**SSBP**	**SDBP**	**SSBP**	**SDBP**	**SSBP**	**SDBP**
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 ヵ月間）	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 ヵ月間）	-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

イフェクサーXR カプセルの投与により持続的な高血圧（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[a]	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)

[a] イフェクサーXR カプセルの最大推奨用量は 225 mg 1 日 1 回である。

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**（5.3、5.4）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

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、社会不安障害および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 ヵ月間）	+2.3	-7.7
社会不安障害		
（12 週間）	+7.9	-2.9
（6 ヵ月間）	+5.6	-4.2
パニック障害		
（12 週間）	+5.8	-3.7

大うつ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 ヵ月間投与したとき、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 ヵ月間投与したとき、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 ヵ月間のプラセボ対照延長試験において、イフェクサーIR 錠を 3 ヵ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 ヵ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
社会不安障害		
（6 ヵ月間）	11.8	1.8
パニック障害		
（12 週間）	5.9	0.9
パニック障害		
（6 ヵ月間）	9.3	0.3

6.2 市販後の使用経験

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）、たこつぼ型心筋症
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**（5.4）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**（5.9）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**（5.9）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**（5.2）参照］*、セロトニン症候群*［警告および使用上の注意（5.2）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、胸郭および縦隔障害 – 無嗅覚、呼吸困難、嗅覚減退、間質性肺疾患、肺好酸球増多症*［**警告および使用上の注意**（5.12）参照］*
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**（5.5）参照］*

7　薬物相互作用

7.1　イフェクサーXR カプセルと臨床的に重要な相互作用を有する薬剤

Table 15. イフェクサーXR カプセルとの臨床的に重要な相互作用

モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）	
臨床的影響	イフェクサーXR カプセルを含む SNRI と MAOI との併用により、セロトニン症候群のリスクが上昇する。
介入方法	MAOI（リネゾリドおよびメチレンブルー静注などの MAOI を含む）を服用している患者では、イフェクサーXR カプセルの併用は禁忌である*［**用法・用量**（2.11）、**禁忌**（4）、**警告および使用上の注意**（5.2）参照］*。
その他のセロトニン作動薬	
臨床的影響	イフェクサーXR カプセルと他のセロトニン作動薬（他の SNRI、SSRI、トリプタン系薬剤、三環系抗うつ薬、オピオイド、リチウム、ブスピロン、アンフェタミン、トリプトファン、セント・ジョーンズ・ワートを含む）との併用により、セロトニン症候群のリスクが上昇する。
介入方法	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可能性のある他の薬剤を併用する場合は、セロトニン症候群の症状を観察すること。 セロトニン症候群が発現した場合、イフェクサーXR カプセルおよび／またはセロトニン作動薬の中止を検討すること*［**用法・用量**（2.11）、**警告および使用上の注意**（5.2）参照］*。
血液凝固を阻害する薬剤	
臨床的影響	イフェクサーXR カプセルと抗血小板薬また抗凝固薬との併用が出血のリスクを上昇させるおそれがある。これはイフェクサーXR カプセルが血小板によるセロトニン放出に影響を及ぼすためと考えられる。
介入方法	イフェクサーXR カプセルの投与を開始または中止する場合は、抗血小板薬または抗凝固薬の投与を受けている患者の出血について注意深く観察すること*［**警告および使用上の注意**（5.4）参照］*。
CYP3A 阻害薬の影響	
臨床的影響	CYP3A 阻害剤との併用により、ベンラファキシンおよび O-脱メチルベンラファキシン（ODV）の C_{max} および AUC が上昇し*［**臨床薬理**（12.3）参照］*、イフェクサーXR カプセルの毒性リスクが上昇する可能性がある。
介入方法	イフェクサーXR カプセルの減量を検討すること。
CYP2D6 基質	
臨床的影響	イフェクサーXR カプセルの併用により、CYP2D6 基質の C_{max} および AUC が増加し、これにより CYP2D6 基質の毒性リスクが上昇する可能性がある*［**臨床薬理**（12.3）参照］*。
介入方法	併用する CYP2D6 基質の減量を検討すること。

7.2 イフェクサーXR カプセルとのその他の薬物相互作用

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（アルコールを含む）を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、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。

減量薬

イフェクサーXR カプセルと減量薬の併用投与は推奨されない。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。

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、スクリーニング検査の特異性が低いことにより、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。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 妊婦

妊婦曝露レジストリ

妊娠中にイフェクサーXR カプセルを含む抗うつ薬に曝露された妊婦の妊娠転帰を追跡する妊婦曝露レジストリがある。医療従事者は、抗うつ薬の使用に関する全国妊婦レジストリ（National Pregnancy Registry for Antidepressants；1-844-405-6185）に連絡するか、https://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/antidepressants/にアクセスして患者を登録することが推奨される。

リスクの概要

公表されている観察研究のデータによると、SNRI への曝露（特に出産前 1 ヵ月間）により、分娩後出血のリスクが増加（2 倍未満）することが認められている *[**警告および使用上の注意**（5.4）、**臨床的留意点**参照]*。

妊婦を対象としたベンラファキシンの疫学研究の公表データでは、重大な先天異常、流産、胎児の有害転帰について薬剤関連のリスクは特定されていない（***データ**参照*）。ベンラファキシンの観察研究から得られたデータから、妊娠中期から後期にベンラファキシンを使用した場合、子癇前症のリスクが上昇する可能性が示された。分娩間際の SNRI への曝露により、分娩後出血のリスクが上昇する可能性がある（***臨床的留意点**参照*）。妊娠中は、妊娠時の未治療のうつ病やイフェクサーXR カプセルを含む SNRI 曝露による新生児適応不良に関連するリスクがある（***臨床的留意点**参照*）。

動物試験では、器官形成期にヒトの最大推奨 1 日用量の 2.5 倍（ラット）または 4 倍（ウサギ）に相当する用量（mg/m^2 換算）で本剤を投与したところ、奇形や胎児毒性のエビデンスは認められなかった。妊娠中および授乳中のラットにベンラファキシンをヒトの 1 日最大用量の 2.5 倍（mg/m^2）で投与したところ、出生後の死亡や出生児の体重減少が認められた。

適応集団における重大な先天異常および流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天異常、欠損またはその他の有害な転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常および流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。

臨床的留意点

疾患に関連する母体および／または胚／胎児リスク

妊娠中に抗うつ薬を中止した女性では、抗うつ薬を継続した女性よりも大うつ病が再発する可能性が高い。この所見は、寛解期の状態にあり、妊娠初期に抗うつ薬を服用していた大うつ病の既往を有する妊婦 201 名を追跡調査した前向き縦断研究からのものである。

妊娠中および出産後に抗うつ薬治療を中止または変更する場合は、未治療のうつ病のリスクを考慮すること。

母体の副作用

妊娠中期から後期にイフェクサーXR カプセルに曝露されることにより、子癇前症のリスクが上昇する可能性がある。出産前 1 ヵ月間にイフェクサーXR カプセルに曝露されることにより、分娩後出血のリスクが上昇する可能性がある*［**警告および使用上の注意**（5.4）参照］*。

胎児／新生児の副作用

妊娠第 3 期後半に SNRI 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ている。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、哺乳困難、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。これらの所見は 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**（5.2）参照］*。妊娠第 3 期にイフェクサーXR カプセルに曝露された新生児では、薬剤離脱症候群を観察すること（***データ****参照*）。

データ

ヒトでのデータ

公表されているベンラファキシンに曝露された妊婦の疫学研究では、重大な先天異常、流産、またはその他の有害な発達転帰のリスク増加は確認されていない。方法論的限界により、真実である所見も真実ではない所見のいずれも特定できていない可能性がある。

診療報酬請求データに基づく後ろ向きコホート研究では、妊娠中に抗うつ薬を服用しなかったうつ病患者と比較して、ベンラファキシンの使用と子癇前症との関連性が示されている。妊娠第 2 期または妊娠第 3 期前半におけるベンラファキシン曝露と子癇前症を評価した試験では、非曝露のうつ病患者と比較して、子癇前症のリスクが増加することが示された（補正後［adj］RR 1.57、95%信頼区間［CI］1.29-1.91）。子癇前症は、ベンラファキシンの用量 75 mg/日以上かつ 30 日超の投与期間で認められた。妊娠 10～20 週におけるベンラファキシン曝露と子癇前症を評価した別の試験では、150 mg/日以上の用量でリスク増加が認められた。入手可能なデータは、転帰の誤分類の可能性があり、うつ病の重症度やその他の交絡因子による交絡の可能性があるため、限定的である。

診療報酬請求データに基づく後ろ向きコホート研究では、出産間近または出産全体にわたってのベンラファキシン使用と分娩後出血との関連性が示唆されている。ある研究では、ベンラファキシンに曝露されていないうつ病女性と比較し、出産全体にわたってベンラファキシンに曝露された場合、分娩後出血リスクが上昇することが示された（adj RR 2.24［95% CI 1.69-2.97］）。

妊娠初期にベンラファキシンに曝露された女性では、リスクの増加は認められなかった。この研究の限界として、うつ病の重症度および他の交絡因子による交絡の可能性などが挙げられる。別の研究では、妊娠最終月において 15 日以上または出産全体にわたって SNRI に曝露されると、曝露されていない女性と比較して、分娩後出血のリスクが増加することが示された（adj RR 1.64-1.76）。この研究結果は、うつ病の影響による交絡を受けている可能性がある。

動物でのデータ

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）または 4 倍（ウサギ）に相当する用量（mg/m^2 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^2 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^2 換算）であった。

ベンラファキシンの主代謝物であるデスベンラファキシンコハク酸塩を器官形成期の妊娠ラットおよび妊娠ウサギに、それぞれ最大 300 mg/kg/日および 75 mg/kg/日の用量で経口投与したところ、胎児奇形は認められなかった。これらの用量は、ヒト成人用量（100 mg/日）における血漿中曝露量（AUC）の 19 倍（ラット）および 0.5 倍（ウサギ）に相当するものであった。しかしながら、ラットでは最高用量での母体毒性に関連して胎児体重の減少および骨化遅延が認められ、無影響量における AUC 曝露量はヒト成人用量（100 mg/日）における AUC 曝露量の 4.5 倍であった。

8.2 授乳婦

リスクの概要

公表文献のデータから、ヒト乳汁中においてベンラファキシンおよびその活性代謝物が存在することが報告されており、授乳児における副作用は示されていない（***データ****参照*）。ベンラファキシンの乳汁産生への影響に関するデータはない。

イフェクサーXR カプセルに対する母親の臨床的必要性、イフェクサーXR カプセルまたは母体の基礎疾患による授乳児への潜在的な有害作用と併せて、授乳による発達および健康上のベネフィットを考慮すること。

データ

ベンラファキシン（平均 1 日用量 194.3 mg）を服用していた授乳婦 11 名を対象とした授乳試験（平均分娩後期間 20.1 ヵ月）およびベンラファキシン（平均 1 日用量 225 mg～300 mg）を服用していた授乳婦 6 名を対象とした授乳試験（平均分娩後期間 7 ヵ月）において、ベンラファキシンとその主要代謝物であるデスベンラファキシンの合計に基づく、乳児の推定平均相対用量は 8.1%及び 6.4%であった。乳児における副作用は認められていない。

8.4 小児等への投与

小児患者におけるイフェクサーXR カプセル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*［**警告および使用上の注意**（5.3）、**副作用**（6.1）参照］*。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。

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**（5.10、5.11）参照］*。6～17 歳の小児患者を対象としたプラセボ対照試験では、食欲減退および体重減少が認められた。

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。
抗うつ薬の投与により小児患者の自殺念慮および自殺行為のリスクが上昇した*［**枠組み警告**、**警告および使用上の注意**（5.1）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 16 に示す。

Table 16. 適応症別の 65 歳以上の患者の割合（および対象患者数）[a]

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 (77/1,381)
社会不安障害	1 (10/819)
パニック障害	2 (16/1,001)

[a]イフェクサーIR 錠の市販前試験では、患者の 12%（357/2,897）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**（5.9）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__（12.3）参照*］（Figure 1 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__（2.8、2.9）参照］*。

8.6 肝機能障害

軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害または肝硬変を有する患者では、投与量の調節が推奨される*［__用法・用量__（2.8）及び__臨床薬理__（12.3）参照］*。

8.7 腎機能障害

軽度（CLcr = 60～89 mL/min）、中程度（CLcr = 30～59 mL/min）、重度（CLcr <30 mL/min）の腎機能障害を有する患者および血液透析を受ける患者においては、用量調節が推奨される*［__用法・用量__（2.9）、__臨床薬理__（12.3）参照］*。

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 はベンラファキシンを含有するが、これは規制薬物ではない。

9.2 薬物乱用

薬物乱用とは、精神的または生理学的作用を求めるために、一度でも薬物を意図的に非治療的目的で使用することである。

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、医療従事者は患者の薬物乱

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

身体的依存とは、反復的な薬物使用に対する生理学的適応の結果として発現する状態であり、薬物の突然の中止または用量著減後に離脱徴候として現れる。

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（2.10）、警告および使用上の注意（5.7）参照］*。

10 過量投与

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的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イフェクサーXRカプセルを処方すべきである。

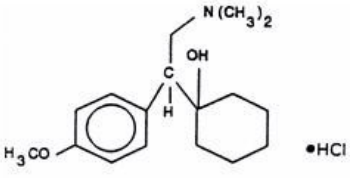
過量投与の処置

イフェクサーXRカプセルに対する特異的な解毒剤は知られていない。過量投与の処置においては、複数の薬剤が関与する可能性を考慮すること。イフェクサーXRカプセルの過量投与に対して推奨される処置については、Certified Poison Control Center（1-800-222-1222）または医療毒物専門家に連絡することを検討すること。

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、分子式は$C_{17}H_{27}NO_2HCl$。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

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有する。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

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治療におけるベンラファキシンの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。

12.2　薬力学

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。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_1 受容体およびアドレナリン α_1 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。

心臓電気生理学

ベンラファキシンの QT 間隔に対する影響を、健康成人被験者 54 名を対象とした無作為化二重盲検プラセボ・陽性対照 3 期クロスオーバーthorough QT 試験で評価した。ベンラファキシン 450 mg（最大推奨用量の 2 倍）による顕著な QT 延長作用は認められなかった。

12.3　薬物動態

ベンラファキシン及び ODV の濃度は、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（最大推奨用量の 0.33～2 倍）、線形性を示した。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。

吸収

ベンラファキシンは良好な吸収を示す。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_{max} が低下し、T_{max} は遅延した（Table 17）。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 17. 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_{max} および T_{max} の比較

	ベンラファキシン		ODV	
	C_{max}（ng/mL）	**T_{max}（h）**	**C_{max}（ng/mL）**	**T_{max}（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

食事の影響

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。

分布

ベンラファキシンの血漿蛋白に対する結合率は 27%、ODV の血漿蛋白に対する結合率は 30%である。定常状態における見かけの分布容積は、ベンラファキシンで 7.5 ± 3.7 L/kg、ODV で 5.7 ± 1.8 L/kg である。

消失

定常状態における血漿中濃度から算出した見かけのクリアランスは、ベンラファキシンで 1.3 ± 0.6 L/h/kg、ODV で 0.4 ± 0.2 L/h/kg である（平均値 ± 標準偏差）。見かけの消失半減期は、ベンラファキシンで 5 ± 2 時間、ODV で 11 ± 2 時間である。

代謝

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（Figure 1 参照）。

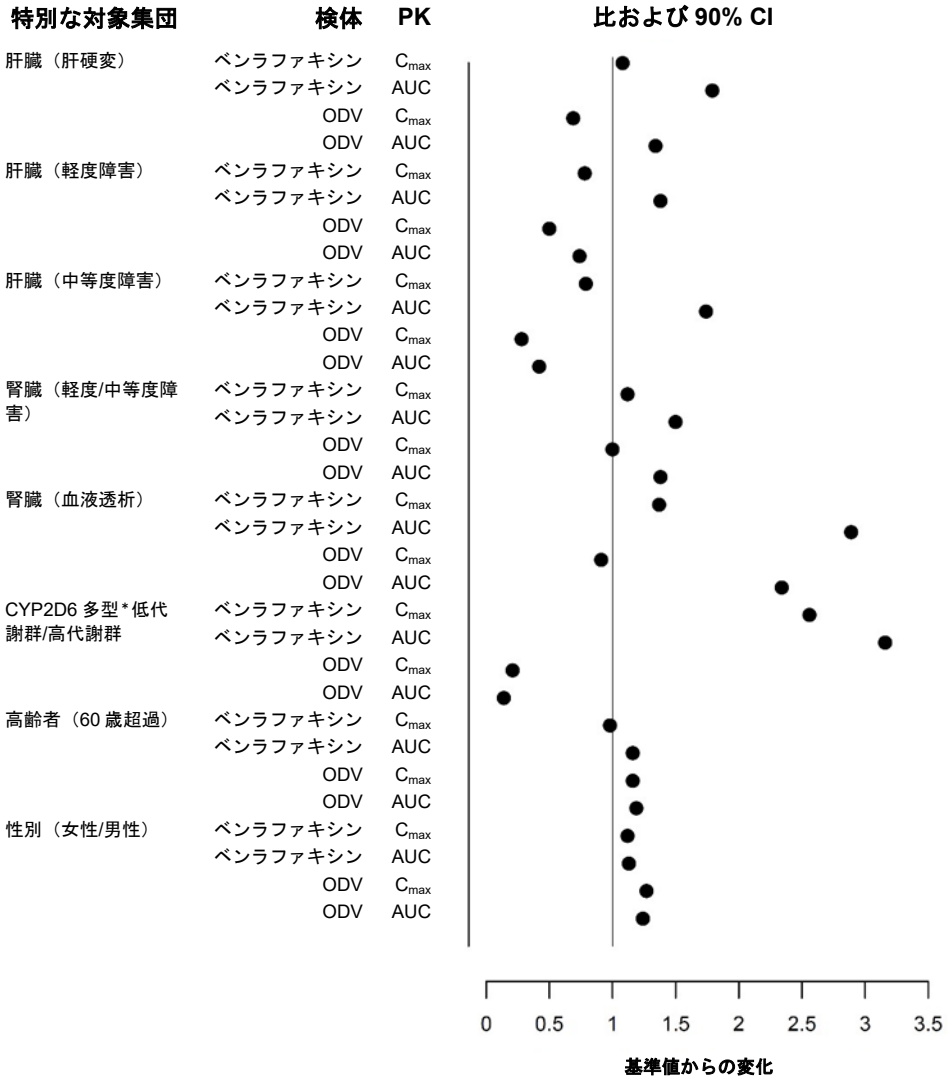
排泄

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。

特殊患者集団

ベンラファキシンおよびその活性代謝物 ODV の薬物動態に対する内因性患者因子の影響を図 1 に示す。

Figure 1. 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_{max}：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。

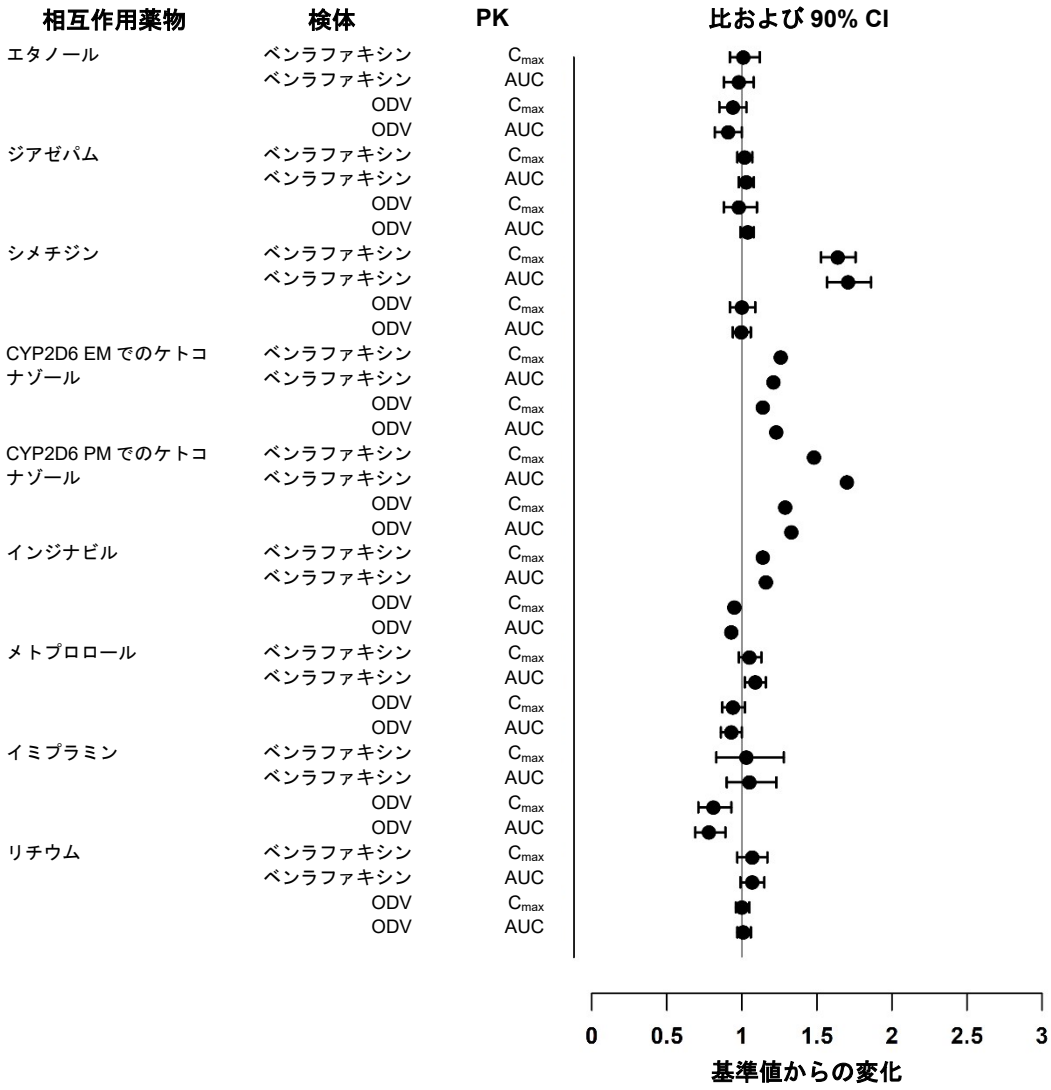
<u>薬物相互作用試験</u>

臨床試験

イフェクサーXR カプセルおよび活性代謝物 ODV に及ぼす他剤の影響

ベンラファキシンおよび ODV の曝露量に対する他剤の影響を Figure 2 に要約する。

Figure 2. 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他剤の影響

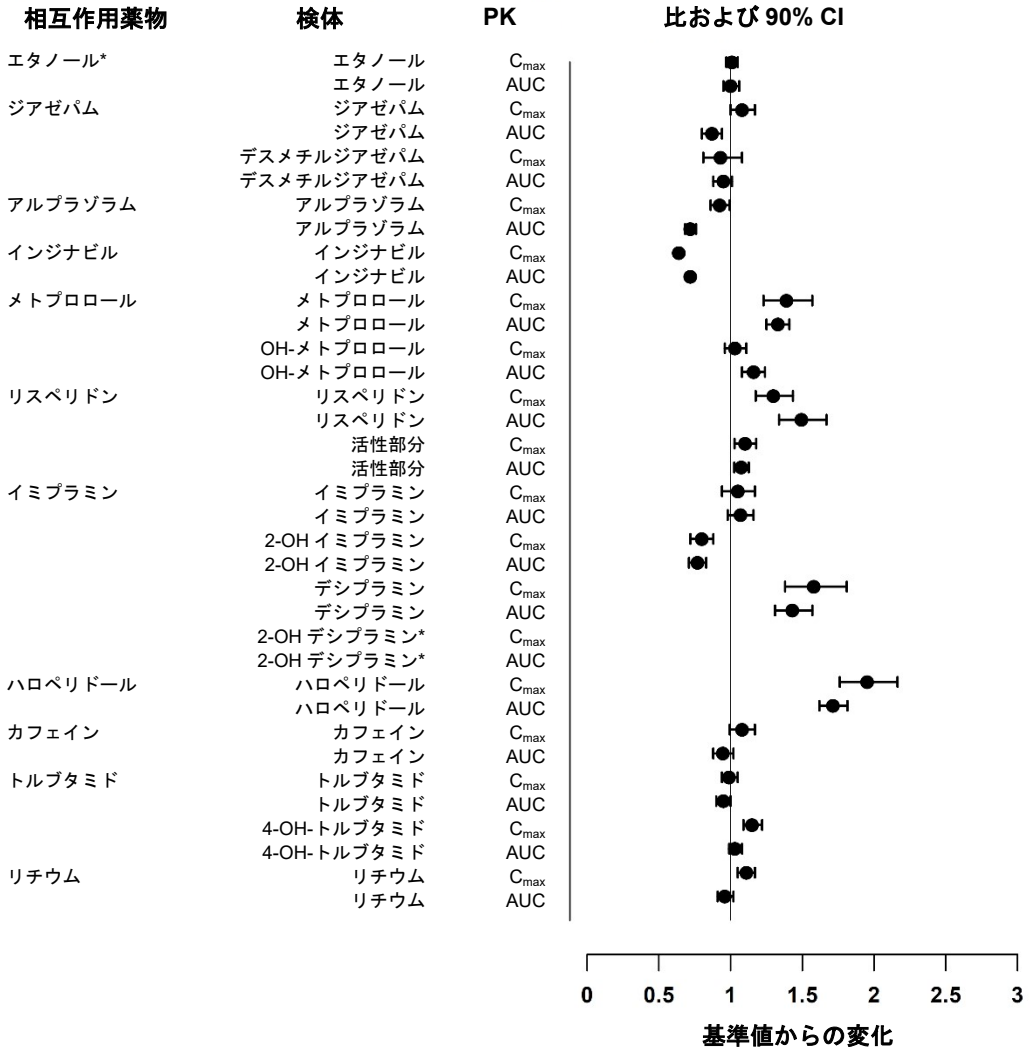


ODV：O-脱メチルベンラファキシン、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度曲線下面積、EM：extensive metabolizer、PM：poor metabolizer

他剤に及ぼすイフェクサーXR カプセルの影響

他剤の曝露量に及ぼすイフェクサーXR カプセルの影響を Figure 3 に要約する。

Figure 3. 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_{max}：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_{max} 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。
備考：*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。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能

<u>がん原性</u>

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^2 換算でヒト最大推奨用量の 1.7 倍に相当）を 18 ヵ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 ヵ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^2 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、ベンラファキシンのヒト主代謝物であるデスベンラファキシンコハク酸塩を雌雄ラットに経口投与したとき、ヒト成人用量（100 mg/日）の AUC 曝露量の 10 倍（雄）または 19 倍（雌）に相当する高用量の 300 mg/kg/日で受胎能の低下が認められた。ヒト成人用量（100 mg/日）の AUC 曝露量の 3 倍（雄）または 5 倍（雌）に相当する 100 mg/kg/日を投与したとき、受胎能に対する影響は認められなかった。これらの試験では、受胎能に対する影響の可逆性は検討されなかった。これらの所見とヒトとの関連性は不明である。

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 18. 大うつ病性障害の成人患者を対象とした試験における有効性の主要結果（試験 1、2、3）

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[a]（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、LS Mean：最小二乗平均、CI：信頼区間
[a]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/日を評価した試験（試験 3）およびイフェクサーXR カプセルの 75～225 mg/日を評価した試験（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 19. 全般性不安障害の成人患者を対象とした試験における有効性の主要結果（試験 1、2、3、4）

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[a]（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)
	ベンラファキシン 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、LS Mean：最小二乗平均、CI：信頼区間
[a]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

14.3　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 20. 社会不安障害の成人患者を対象とした試験における有効性の主要結果（試験 1、2、3、4、5）

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[a]（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)	

SD：標準偏差、SE：標準誤差、LS Mean：最小二乗平均、CI：信頼区間
[a]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

14.4　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 21. パニック障害の成人患者を対象とした試験（試験 1 および 2）における有効性の主要結果

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 [a]	調整オッズ比 [a] 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)	--	--

[a] 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）
95% CI：反復投与群で調整していない 95%信頼区間
*プラセボに対し統計的に有意な優越性を示した用量

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 58151-125-93、1 ボトル 30 カプセル入り。
  NDC 58151-125-77、1 ボトル 90 カプセル入り。

- 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 58151-126-93、1 ボトル 30 カプセル入り。
  NDC 58151-126-77、1 ボトル 90 カプセル入り。

- 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 58151-127-93、1 ボトル 30 カプセル入り。
  NDC 58151-127-77、1 ボトル 90 カプセル入り。

20°C～25°C（68°F～77°F）の恒温で貯蔵すること。

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）を読むよう患者に指示すること。

自殺念慮および自殺行為

自殺傾向が、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、患者および患者の介護者に注意を促し、そのような症状が認められた場合は医療従事者に報告するよう指導すること *[**枠組み警告、警告および使用上の注意**（5.1）参照]*。

併用薬

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を患者に指導すること *[**禁忌**（4）参照]*。

セロトニン症候群

特に、イフェクサーXR カプセルとセロトニン作動薬（トリプタン系薬剤、三環系抗うつ薬、オピオイド、リチウム、トリプトファン、ブスピロン、アンフェタミン、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、例えばリネゾリドおよびメチレンブルー静注）との併用時に、セロトニン症候群のリスクがあることを患者に注意喚起すること。セロトニン症候群の徴候また症状を呈した場合には、医療従事者に連絡するか、救急治療室

に報告するよう患者に指導すること*［**警告および使用上の注意**（5.2）及び**薬物相互作用**（7.1）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**（5.3）参照］*。

出血リスクの増加

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、他の抗血小板薬、ワルファリン、血液凝固に影響を及ぼすような他の薬剤との併用により出血のリスクが上昇することを患者に伝えること。出血リスクを高める処方薬または市販薬を使用中または使用を予定している場合は、医療従事者に知らせるよう患者に指導すること*［**警告および使用上の注意**（5.4）参照］*。

躁病／軽躁

患者、患者の家族および患者の介護者に躁病／軽躁の徴候について観察し、このような症状がある場合は医療従事者に報告するよう指示すること*［**警告および使用上の注意**（5.6）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**（6.1）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場合があるため、血清脂質の測定を検討する場合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**（6.1）参照］*。

離脱症候群

医療従事者に相談することなくイフェクサーXR カプセルの服用を突然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場合があり、離脱症状を観察するよう患者に注意を促すこと*［**警告および使用上の注意**（5.7）、**副作用**（6.1）参照］*。

性機能不全

イフェクサーXR カプセルの使用により、男性及び女性患者で性機能不全の症状が生じる可能性があることを患者に説明すること。性機能の変化および考えられる管理戦略について、医療従事者と相談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**（5.13）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**（7.2）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、医療従事者にその旨を知らせるよう患者に指示すること *[**禁忌**（4）および**副作用**（6.2）参照]*。

妊娠

患者がイフェクサーXR カプセルによる治療中に妊娠または妊娠する意思がある場合は、医療従事者にその旨を知らせるよう指示すること。イフェクサーXR カプセルを妊娠中期から後期に投与すると、子癇前症のリスクが上昇する可能性があること、入院延長、呼吸補助や経管栄養を必要とする新生児合併症のリスクが上昇するおそれがあることを患者に説明すること。妊娠中にイフェクサーXR カプセルを含む抗うつ薬に曝露された妊婦の妊娠転帰を追跡する妊婦曝露レジストリがあることを患者に説明すること *[**特殊患者集団への投与**（8.1）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。

販売元：
Viatris Specialty LLC
Morgantown, WV 26505 U.S.A.

アイルランド製

© 2023 Viatris Inc.

イフェクサーXR カプセルは Viatris 社 Viatris Specialty LLC の登録商標です。

UPJ:EFFXRXR:RX2


VIATRIS™

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Efexor depot 37.5 mg prolonged-release capsules, hard
Efexor depot 75 mg prolonged-release capsules, hard
Efexor depot 150 mg prolonged-release capsules, hard
Efexor depot 225 mg prolonged-release capsules, hard

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Efexor depot 37.5 mg:
Each prolonged-release capsule contains 42.43 mg of venlafaxine hydrochloride, equivalent to 37.5 mg of venlafaxine free base.

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

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

Efexor depot 225 mg:
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

Prolonged-release capsule, hard.

Efexor depot 37.5 mg:
Opaque light grey cap and opaque peach body printed in red with ‘W’ and ‘37.5’, hard gelatin capsule, size 3 (15.9 mm x 5.82 mm).

Efexor depot 75 mg:
Opaque peach capsules printed in red with ‘W’ and ‘75’ hard gelatin capsule, size 1 (19.4 mm x 6.91 mm).

Efexor depot 150 mg:
Opaque dark orange capsules printed in white with ‘W’ and ‘150’, hard gelatin capsule, size 0 (23.5 mm x 7.65 mm).

Efexor depot 225 mg:
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). However, the time period required for tapering and the amount of dose reduction may depend on the dose, duration of therapy and the individual patient. In some patients, discontinuation may need to occur very gradually over periods of months or longer. 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

Overdose

Patients should be advised not to use alcohol, considering its CNS-effects and potential of clinical worsening of psychiatric conditions, and the potential for adverse interactions with venlafaxine including CNS-depressant effects (section 4.5). Overdose with venlafaxine has been reported predominantly in combination with alcohol and/or other medicinal products, including cases with

fatal outcome (section 4.9).

Prescriptions for venlafaxine should be written for the smallest quantity consistent with good patient management, in order to reduce the risk of overdose (see 4.9)

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 depot 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-threating condition, may occur with venlafaxine treatment, particularly with concomitant use of other agents that may affect the serotonergic neurotransmitter system (including triptans, SSRIs, SNRIs, tricyclic antidepressants, amphetamines, lithium, sibutramine, St.John's Wort [*Hypericum perforatum*], opioids [e.g., buprenorphine, 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 initation 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 (see section 5.1).

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. SSRIs/SNRIs, including venlafaxine, may increase the risk of postpartum haemorrhage (see sections 4.6 and 4.8). 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 some 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

Discontinuation effects are well known to occur with antidepressants, and sometimes these effects can be protracted and severe. Suicide/suicidal thoughts and aggression have been observed in patients during changes in venlafaxine dosing regimen, including during discontinuation. Therefore, patients should be closely monitored when the dose is reduced or during discontinuation (see above in section 4.4 - Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening, and Aggression). 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, headache, visual impairment and hypertension 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). In some patients, discontinuation could take months or longer.

Sexual dysfunction

Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) may cause symptoms of sexual dysfunction (see section 4.8). There have been reports of long-lasting sexual dysfunction where the symptoms have continued despite discontinuation of SNRIs.

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.

Sodium content

Efexor depot 150 mg and 225 mg contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per capsule, that is to say essentially 'sodium-free'.

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, tricyclic antidepressants, amphetamines, lithium, sibutramine, St. John's Wort [*Hypericum perforatum*], opioids [e.g., buprenorphine, 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

Patients should be advised not to use alcohol, considering its CNS-effects and potential of clinical worsening of psychiatric conditions, and the potential for adverse interactions with venlafaxine including CNS depressant effects.

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, α-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.

Drugs Metabolized by Cytochrome P450 Isoenzymes
In vivo studies indicate that venlafaxine is a relatively weak inhibitor of CYP2D6. Venlafaxine did not inhibit CYP3A4 (alprazolam and carbamazepine), CYP1A2 (caffeine), and CYP2C9 (tolbutamide) or CYP2C19 (diazepam) *in vivo*.

Oral contraceptives
In post-marketing experience unintended pregnancies have been reported in subjects taking oral contraceptives while on venlafaxine. There is no clear evidence these pregnancies were a result of drug interaction with venlafaxine. No interaction study with hormonal contraceptives has been performed.

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.

Observational data indicate an increased risk (less than 2-fold) of postpartum haemorrhage following SSRIs/SNRIs exposure within the month prior to birth (see sections 4.4 and 4.8).

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 postmarketing 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 depot should be made, taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of Efexor depot 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

Adverse reactions reported as very common (>1/10) 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, frequency category and decreasing order of medical seriousness within each frequency category.

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

Body System	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not Known
Blood and lymphatic system disorders				Agranulocytosis*, Aplastic anaemia*, Pancytopaenia*, Neutropaenia*	Thrombocytopaenia*	
Immune system disorders				Anaphylactic reaction*		
Endocrine disorders				Inappropriate antidiuretic hormone secretion*	Blood prolactin increased*	
Metabolism and nutrition disorders		Decreased appetite		Hyponatraemia*		

Body System	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not Known
Psychiatric disorders	Insomnia	Confusional state*, Depersonalization*, Abnormal dreams, Nervousness, Libido decreased, Agitation*, Anorgasmia	Mania, Hypomania, Hallucination, Derealization, Abnormal orgasm, Bruxism*, Apathy	Delirium*		Suicidal ideation and suicidal behaviours[a], Aggression[b]
Nervous system disorders	Headache*[c], Dizziness, Sedation	Akathisia*, Tremor, Paraesthesia, Dysgeusia	Syncope, Myoclonus, Balance disorder*, Coordination abnormal*, Dyskinaesia*	Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)*, Serotonin syndrome*, Convulsion, Dystonia*	Tardive dyskinaesia*	
Eye disorders		Visual impairment, Accommodation disorder, including vision blurred, Mydriasis		Angle-closure glaucoma*		
Ear and labyrinth disorders		Tinnitus*				Vertigo
Cardiac disorders		Tachycardia, Palpitations*		Torsade de pointes*, Ventricular tachycardia*, Ventricular fibrillation, Electrocardiogram QT prolonged*		Stress cardiomyopathy (takotsubo cardiomyopathy)*
Vascular disorders		Hypertension, Hot flush	Orthostatic hypotension, Hypotension*			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnoea*, Yawning		Interstitial lung disease*, Pulmonary eosinophilia*		

Body System	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not Known
Gastrointestinal disorders	Nausea, Dry mouth, Constipation	Diarrhoea*, Vomiting	Gastrointestinal haemorrhage*	Pancreatitis*		
Hepatobiliary disorders			Liver function test abnormal*	Hepatitis*		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Hyperhidrosis* (including night sweats)*	Rash, Pruritus*	Urticaria*, Alopecia*, Ecchymosis, Angioedema*, Photosensitivity reaction	Stevens-Johnson syndrome*, Toxic epidermal necrolysis*, Erythema multiforme*		
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Hypertonia		Rhabdomyolysis*		
Renal and urinary disorders		Urinary hesitation, Urinary retention, Pollakiuria*	Urinary incontinence*			
Reproductive system and breast disorders		Menorrhagia*, Metrorrhagia*, Erectile dysfunction[b], Ejaculation disorder[b]				Postpartum haemorrhage*[d]
General disorders and administration site conditions		Fatigue, Asthenia, Chills*			Mucosal haemorrhage*	
Investigations		Weight decreased, Weight increased, Blood cholesterol increased			Bleeding time prolonged*	

*ADR identified postmarketing.

a Cases of suicidal ideation and suicidal behaviours have been reported during venlafaxine therapy or early after treatment discontinuation (see section 4.4).

b See section 4.4

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

d This event has been reported for the therapeutic class of SSRIs/SNRIs (see sections 4.4 and 4.6).

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, flu syndrome, visual impairment and hypertension 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. However, in some patients severe aggression, and suicidal ideation occurred when the dose was reduced or during discontinuation (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 national reporting system listed in [To be completed nationally].

4.9 Overdose

In postmarketing experience, overdose with venlafaxine was reported predominantly in combination with alcohol and/or other medicinal products, including cases with fatal outcome. 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 [see section 5.1]), ventricular tachycardia, bradycardia, hypotension, hypoglycaemia, vertigo, and deaths. Severe poisoning symptoms may occur in adults after intake of approximately 3 grams of venlafaxine.

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.

Recommended treatment
Severe poisoning may require complex emergency treatment and monitoring. Therefore, in event of suspected overdose involving venlafaxine, prompt contact with [e.g. national poison information centre, poisoning specialist, to be adapted nationally] is recommended.

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 norepinephrine reuptake. Venlafaxine also weakly inhibits dopamine uptake. Venlafaxine and its active metabolite reduce β-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_1-histaminergic or α_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 twice daily 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).

Cardiac electrophysiology

In a dedicated thorough QTc study in healthy subjects, venlafaxine did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent at a supra-therapeutic dose of 450 mg/day (given as 225 mg twice daily). However, postmarketing cases of QTc prolongation/TdP and ventricular arrhythmia have been reported, especially in overdose or in patients with other risk factors for QTc prolongation/TdP (see sections 4.4, 4.8 and 4.9).

5.2 Pharmacokinetic properties

Venlafaxine is extensively metabolised, primarily to the active metabolite, O-desmethylvenlafaxine (ODV). Mean ± SD plasma half-lives of venlafaxine and ODV are 5±2 hours and 11±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±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 ± SD plasma steady-state clearances of venlafaxine and ODV are 1.3±0.6 L/h/kg and 0.4±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

Efexor depot 37.5 mg:
Capsule contents:
Microcrystalline cellulose
Ethylcellulose
Hypromellose
Talc

Capsule shell:
Gelatin
Black, red and yellow iron oxides (E172)
Titanium dioxide (E171)

Capsule printing ink:
Shellac
Red iron oxide (E172)
Ammonium hydroxide
Simethicone
Propylene glycol

Efexor depot 75 mg:
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

Efexor depot 150 mg:
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)

Efexor depot 225 mg:
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 depot 37.5 mg:
Clear or opaque PVC/Aluminium foil blister packs of 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 50, 60, 100; Hospital packs of 70 (10x7) or 1x70
PVC/ Aluminium foil blister unit dose packs of 14, 28, 84, 100
High-density polyethylene (HDPE) bottles of 7, 14, 20, 21, 35, 50, 100; Hospital pack of 70

Efexor depot 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

Efexor depot 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

Efexor depot 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

[To be completed nationally]

{Name and address}
{tel}
{fax}
{e-mail}

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

{DD/MM/YYYY}

Date of first authorisation: [To be completed nationally]
Date of latest renewal: [To be completed nationally]

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

[To be completed nationally]

1. 製品名

イフェクサーdepot 37.5 mg 徐放性硬カプセル
イフェクサーdepot 75 mg 徐放性硬カプセル
イフェクサーdepot 150 mg 徐放性硬カプセル
イフェクサーdepot 225 mg 徐放性硬カプセル

2. 成分と組成

イフェクサーdepot 37.5 mg：
各徐放性カプセルにベンラファキシン塩酸塩 42.43 mg（ベンラファキシン遊離塩基 37.5 mg に相当）が含まれる。

イフェクサーdepot 75 mg：
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。

イフェクサーdepot 150 mg：
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。

イフェクサーdepot 225 mg：
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

イフェクサーdepot 37.5 mg：
不透明な淡灰色のキャップおよび淡紅色のボディの 3 号硬ゼラチンカプセル（15.9 mm × 5.82 mm）に「W」および「37.5」と赤字で印字。

イフェクサーdepot 75 mg：
不透明な淡紅色の 1 号硬ゼラチンカプセル（19.4 mm × 6.91 mm）に「W」および「75」と赤字で印字。

イフェクサーdepot 150 mg：
不透明な赤褐色の 0 号硬ゼラチンカプセル（23.5 mm × 7.65 mm）に「W」および「150」と白字で印字。

イフェクサーdepot 225 mg：
不透明な淡灰色のキャップおよび赤褐色のボディの 00el 号硬ゼラチンカプセル（25.3 mm × 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depot（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 ヵ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depot（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 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depot（徐放性）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depot（徐放性）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）。ただし、漸減に要する期間および減量の程度は、用量、投与期間および患者によって異なる。患者によっては、数ヵ月またはそれ以上の時間をかけて非常に緩やかな投与中止が必要となる場合がある。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depot（徐放性）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。

イフェクサー即放錠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depot（徐放性）カプセルに切り替えることができる。例えば、イフェクサー即放錠 37.5 mg 1 日 2 回はイフェクサーdepot（徐放性）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depot（徐放性）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

過量投与

アルコールによる中枢神経系への影響と精神状態の臨床的悪化の可能性、およびベンラファキシンとの有害な相互作用の可能性（中枢神経系抑制作用を含む）を考慮し、アルコールを摂取しないよう患者に注意すること（4.5 項参照）。致死的転帰の症例を含む、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ている（4.9 項参照）。

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（4.9 項参照）。

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depot（徐放性）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、三環系抗うつ薬、アンフェタミン、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*］、オピオイド（［ブプレノルフィン、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］）、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 4.5 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（5.1 項参照）。

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。ベンラファキシンを含む SSRI/SNRI は、分娩後出血のリスクを高める可能性がある（4.6 項および 4.8 項参照）。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 ヵ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

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。ベンラファキシンおよび減量薬と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

抗うつ薬の投与中止により離脱症状が発現する場合があることがよく知られており、これらは長期化し、重症化する可能性がある。ベンラファキシンの投与計画の変更中（投与中止時を含む）に、自殺／自殺念慮および攻撃性が認められている。したがって、減量時または投与中止時は、患者の観察を十分に行うこと（4.4 項「自殺／自殺念慮または臨床的悪化」および「攻撃性」参照）。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（不眠症および強烈な夢を含む）、激越または不安、悪心および／または嘔吐、振戦、頭痛、視力障害および高血圧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）。患者によっては、中止に数ヵ月以上かかることがある。

性機能不全

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）により、性機能不全の症状が発現する可能性がある（4.8 項参照）。SNRI の投与を中止しても症状が持続する長期の性機能障害が報告されている。

アカシジア／精神運動不穏

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と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。

ナトリウム含量

イフェクサーdepot 150 mg および 225 mg カプセルは、1 カプセルあたり 1 mmol（23 mg）のナトリウムを含有し、実質的に「ナトリウムフリー」である。

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。

<u>セロトニン症候群</u>

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、三環系抗うつ薬、アンフェタミン、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*］、オピオイド［ブプレノルフィン、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］）、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）。

<u>中枢神経系興奮薬</u>

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。

<u>エタノール</u>

アルコールによる中枢神経系への影響と精神状態の臨床的悪化の可能性、およびベンラファキシンとの有害な相互作用の可能性（中枢神経系抑制作用を含む）を考慮し、アルコールを摂取しないよう患者に注意すること。

<u>QT 間隔を延長させる薬剤</u>

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）。

該当する薬剤には以下の通り：

- 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。

<u>他の薬剤のベンラファキシンへの影響</u>

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、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）とベンラファキシンの併用によりベンラファキシンと 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ンを併用する場合は注意が必要である。

<u>ベンラファキシンの他の薬剤への影響</u>

リチウム
ベンラファキ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的および薬力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 α-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ファラ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。

チトクローム P450 アイソザイムにより代謝される薬剤
In vivo 試験において、ベンラファキシンは弱い CYP2D6 阻害薬であることが示されている。ベンラファキシンは、*in vivo* で CYP3A4（アルプラゾラム、カルバマゼピン）、CYP1A2（カフェイン）、CYP2C9（トルブタミド）および CYP2C19（ジアゼパム）を阻害しなかった。

経口避妊薬
市販後の使用経験において、ベンラファキシンの投与中に経口避妊薬を服用していた患者において、予定外妊娠が報告されている。これらの妊娠がベンラファキシンとの薬物相互作用の結果であることを示す明確なエビデンスはない。ホルモン避妊薬との相互作用試験は実施していない。

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ている。このような合併症は分娩後直ぐ発現することがある。

観察研究のデータによると、出産前 1 ヵ月以内の SSRI/SNRI 曝露後により分娩後出血のリスクが増加（2 倍未満）することが示されている（4.4 項および 4.8 項参照）。

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 を使用した場合、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・中止するかの判断または本剤の投与を継続・中止するかの判断の際は、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

安全性プロファイルの要約

臨床試験において、very common（10%以上）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カテゴリーに基づき、各頻度カテゴリー内に重篤性の高い順に以下に示す。

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）、very rare（0.01%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	Very rare	Not known
血液およびリンパ系障害				無顆粒球症*、再生不良性貧血*、汎血球減少症*、好中球減少症*	血小板減少症*	
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*	血中プロラクチン増加*	
代謝および栄養障害		食欲減退		低ナトリウム血症*		

器官別大分類	Very common	Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
精神障害	不眠症	錯乱状態*、離人症*、異常な夢、神経過敏、リビドー減退、激越*、無オルガズム症	躁病、軽躁、幻覚、現実感消失、オルガズム異常、歯ぎしり*、無感情	譫妄*		自殺念慮および自殺行為[a]、攻撃性[b]
神経系障害	頭痛*[c]、浮動性めまい、鎮静	アカシジア*、振戦、錯感覚、味覚異常	失神、ミオクローヌス、平衡障害*、協調運動異常*、ジスキネジア*	悪性症候群*、セロトニン症候群*、痙攣、ジストニア*	遅発性ジスキネジア*	
眼障害		視力障害、霧視を含む調節障害、散瞳		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		頻脈、動悸*		トルサード・ド・ポワント*、心室性頻脈*、心室細動、心電図QT延長*		ストレス心筋症（たこつぼ型心筋症）*
血管障害		高血圧、ほてり	起立性低血圧、低血圧*			
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難*、あくび		間質性肺疾患*、肺好酸球増多症*		

器官別大分類	Very common	Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
胃腸障害	悪心、口内乾燥、便秘	下痢*、嘔吐	胃腸出血*	膵炎*		
肝胆道系障害			肝機能検査異常*	肝炎*		
皮膚および皮下組織障害	多汗症*（寝汗を含む）*	発疹、そう痒症*	蕁麻疹*、脱毛症*、斑状出血、血管浮腫*、光線過敏性反応	スティーヴンス・ジョンソン症候群*、中毒性表皮壊死融解症*、多形紅斑*		
筋骨格系および結合組織障害		筋緊張亢進		横紋筋融解症*		
腎および尿路障害		排尿躊躇、尿閉、頻尿*	尿失禁*			
生殖系および乳房障害		月経過多*、不正子宮出血*、勃起不全[b]、射精障害[b]				分娩後出血*[d]
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、無力症、悪寒*			粘膜出血*	
臨床検査		体重減少、体重増加、血中コレステロール増加			出血時間延長*	

* 市販後に特定された副作用

a ベンラファキシン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）

b 4.4 項参照

c 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ン投与例およびプラセボ投与例で同様であった。

d 本事象は SSRI/SNRI の薬効分類で報告されている（4.4 項および 4.6 項参照）。

投与の中止

ベンラファキシン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。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、インフルエンザ症候群、視力障害および高血圧は最も頻度の高い反応である。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、ベンラファキシン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。しかしながら、減量時または投与中止時に、一部の患者で重度の攻撃性や自殺念慮がみられた（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ン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、［各国で記入］に記載されている国内報告システムを介して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（致死的な転帰を含む）。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［5.1 項参照］）、心室性頻脈、徐脈、低血圧、低血糖、回転性めまいおよび死亡が報告されている。ベンラファキシンを約 3 g 摂取した成人に重度の中毒症状が発現するおそれがある。

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、致死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。

推奨される処置

重度の中毒は、複合的な緊急治療およびモニタリングを要する場合がある。したがって、ベンラファキシンの過量投与が疑われる場合は、直ちに［国内の中毒情報センター、中毒専門家など、国別に適応］に連絡することが推奨される。

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 β-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_1 受容体またはアドレナリン α_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、イフェクサー即放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。ベンラファキシン徐放性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ベンラファキシン徐放性カプセル（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、同用量のベンラファキシン徐放性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、ベンラファキシン徐放性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、ベンラファキシン徐放性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、ベンラファキシン徐放性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）のベンラファキシン徐放性カプセルを患者に継続投与した。

心臓電気生理学

健康被験者を対象とした thorough QTc 試験において、治療用量を上回る 450 mg/日（225 mg 1 日 2 回）でベンラファキシンを投与したとき、臨床的に関連がある程度の QT 間隔の延長は認められなかった。しかしながら、QTc 延長／TdP および心室性不整脈の市販後症例が報告されており、特に過量投与や他に QTc 延長／TdP のリスク因子を有する患者において報告されている（4.4 項、4.8 項および 4.9 項参照）。

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

イフェクサー即放錠を単回経口投与すると、ベンラファキシンの 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。イフェクサー即放錠の投与後、ベンラファキシンおよび 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。ベ

ンラファキシン徐放性カプセルを投与したとき、ベンラファキシンおよび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。イフェクサー即放錠またはベンラファキシン徐放性カプセルにて同じ1日量を投与したとき、イフェクサー即放錠と比べてベンラファキシン徐放性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ンの分布容積は4.4 ± 1.6 L/kgである。

生体内変化

ベンラファキ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 ± 0.6 L/h/kgおよび0.4 ± 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

イフェクサーdepot 37.5 mg：
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
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

イフェクサーdepot 75 mg：
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

イフェクサーdepot 150 mg：
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）

イフェクサーdepot 225 mg：
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depot 37.5 mg：
透明または不透明 PVC／アルミ箔ブリスターパック 7、10、14、20、21、28、30、35、50、60、100 単位；病院用パック 70（10 × 7）または（1 × 70）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 7、14、20、21、35、50、100 単位；病院用パック 70 単位

イフェクサーdepot 75 mg：
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
HDPE ボトル 14、20、50、100 単位；病院用パック 500、1000 単位

イフェクサーdepot 150 mg：
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
HDPE ボトル 14、20、50、100 単位；病院用パック 500、1000 単位

イフェクサーdepot 225 mg：
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

｛名称および所在地｝
｛電話番号｝
｛fax｝
｛電子メール｝

8.　販売承認番号

9.　初回承認日／承認更新日

｛DD/MM/YYYY｝

初回承認日：
承認更新日：

10.　改訂日

COMPANY CORE DATA SHEET

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

[®=U.S. Registered Trademark; trade names and trademark registration status vary as per local registration approvals.]

Applies to venlafaxine immediate-release tablets only:

Altven®, Bitural, Efectin, Efexor®, Effexor®, Faxin, Trevilor, Vandral, Vanaflex

Applies to venlafaxine extended-release capsules only:

Altven XR, Bitural XR, Efectin ER, Efexor Depot, Efexor EXCEL, Efexor EXEL, Efexor ER, Efexor XL, Efexor XR, Effexor LP, Effexor® XR, Faxin ER, Trevilor ER, Trevilor LP, Trevilor Retard, Vandral ER, Vandral Retard, Vandral XR

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Where local formulations deviate from those in this CCDS, the information related to the excipients must be adapted accordingly.

Excipient(s) with known effect:

3. PHARMACEUTICAL FORM

Applies to venlafaxine immediate-release tablets only:

Immediate-release tablets for oral administration

Applies to venlafaxine extended-release capsules only:

Extended-release capsules for oral administration

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

The following represents the maximum registered indications. Locally approved indications may differ but should not exceed as listed.

Applies to venlafaxine immediate-release tablets only:

- Treatment of depression, including depression with associated anxiety

- For prevention of relapse and prevention of recurrence of depression

Applies to venlafaxine extended-release capsules only:

- Treatment of depression, including depression with associated anxiety
- For prevention of relapse and prevention of recurrence of depression
- Treatment of anxiety or generalized anxiety disorder, including long-term treatment
- Treatment of social anxiety disorder, including long-term treatment
- Treatment of panic disorder, including long-term treatment

4.2 Posology and method of administration

Locally approved posology recommendations may differ. However, maximum exposure as detailed in the CCDS must not be exceeded (maximum dose/duration/patient group exposure).

Applies to venlafaxine immediate-release tablets only:

The recommended starting dose of venlafaxine immediate-release tablets is 75 mg/day in two or three divided doses taken with food.
When required, the venlafaxine dose can be increased in increments of up to 75 mg/day, at intervals of no less than 4 days. The venlafaxine dose can be titrated up to 225 mg/day in moderately depressed patients and up to 375 mg/day in severely depressed patients.
The maximum recommended dose of venlafaxine is 375 mg/day, generally administered in three divided doses.

Applies to venlafaxine extended-release capsules only:

It is recommended that venlafaxine extended-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, or it may be administered by carefully opening the capsule and sprinkling the entire contents on a spoonful of applesauce.[3] This drug/food mixture should be swallowed immediately without chewing and should be followed with a glass of water to ensure complete swallowing of the pellets.

With the exception of patients with social anxiety disorder (SAD) (see below), patients not responding to the 75 mg/day dose may benefit from dose increases in increments of up to 75 mg/day to a maximum of 225 mg/day. Extended-release venlafaxine dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more, but not less than 4 days.

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

Major Depressive Disorder

The recommended starting dose of venlafaxine extended-release capsules is 75 mg given once daily. Patients not responding to the initial 75 mg/day dose may benefit from dose increases to a maximum of 225 mg/day.[4]

While the recommended dose of venlafaxine immediate-release tablets in moderately depressed patients is up to 225 mg/day more severely depressed patients in one study responded to a mean dose of 350 mg/day (range of 150 to 375 mg/day).[5]

Generalized Anxiety Disorder

The recommended starting dose of venlafaxine extended-release capsules is 75 mg given once daily. Patients not responding to the initial 75 mg/day dose may benefit from dose increases to a maximum of 225 mg/day.

Social Anxiety Disorder

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

Panic Disorder

It is recommended that a dose of 37.5 mg/day of venlafaxine extended-release capsules be used for 7 days. The dose should then be increased to 75 mg/day. Patients not responding to the 75 mg/day dose may benefit from dose increases to a maximum of 225 mg/day.

Applies to venlafaxine immediate-release tablets and extended-release capsules:

Discontinuing Venlafaxine

Gradual dose tapering is recommended when discontinuing venlafaxine therapy (see sections 4.4 and 4.8). In clinical trials with venlafaxine extended-release capsules, tapering was achieved by reducing the daily dose by 75 mg at 1-week intervals. However, the time period required for tapering and the amount of dose reduction may depend on the dose, duration of therapy, and the individual patient. In some patients, discontinuation may need to occur very gradually over periods of months or longer.[219]

Use in Patients with Renal Impairment

The total daily dose of venlafaxine should be reduced by 25% to 50% in patients with renal impairment with a glomerular filtration rate (GFR) of 10 to 70 mL/min.[6]

The total daily dose of venlafaxine should be reduced by 50% in hemodialysis patients.

Because of individual variability in clearance in these patients, individualization of dosage may be desirable.

Use in Patients with Hepatic Impairment

The total daily dose of venlafaxine should be reduced by 50% in patients with mild to moderate hepatic impairment.7,8 Reductions of more than 50% may be appropriate for some patients.

Because of individual variability in clearance in these patients, individualization of dosage may be desirable.

Use in Children and Adolescents

There is insufficient experience with the use of venlafaxine in patients younger than 18 years of age (see sections 4.4 and 4.8).

Use in Elderly Patients

No specific dose adjustments of venlafaxine are recommended based on patient age.[9,10]

4.3 Contraindications

Where local formulations deviate from those in this CCDS, the information related to the excipients including any contraindications is to be adapted accordingly.

This CCDS section represents the minimum safety information to be covered in local label.

Hypersensitivity to venlafaxine or any excipients in the formulation.

Concomitant use of venlafaxine and any monoamine oxidase inhibitor (MAOI).[11,12,13,14,15,16] Venlafaxine must not be initiated for at least 14 days after discontinuation of treatment with an MAOI; a shorter interval may be justified in the case of a reversible MAOI[17] (see prescribing information of the reversible MAOI). Venlafaxine must be discontinued for at least 7 days before starting treatment with any MAOI (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Where local formulations deviate from those in this CCDS, the information related to the excipients including any warnings is to be adapted accordingly.

Overdose

Patients should be advised not to use alcohol, considering its CNS-effects and potential of clinical worsening of psychiatric conditions, and the potential for adverse interactions with venlafaxine including CNS-depressant effects (section 4.5). Overdose with venlafaxine has been reported predominantly in combination with alcohol and/or other medicinal products, including cases with fatal outcome (section 4.9).

Prescriptions for venlafaxine should be written for the smallest quantity consistent with good patient management, in order to reduce the risk of overdose (see 4.9)

Suicide/Suicidal Thoughts or Clinical Worsening

All patients treated with venlafaxine should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening and suicidality. Patients, their families, and their caregivers should be encouraged to be alert to the emergence of anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia (psychomotor restlessness), hypomania, mania, other unusual changes in behavior, worsening of depression, and suicidal ideation, especially when initiating therapy or during any change in dose or dosage regimen.[18,19,20,21] The risk of suicide attempt must be considered, especially in patients with depression, and the smallest quantity of drug, consistent with good patient management, should be provided to reduce the risk of overdose. (see also sections 4.8)

Suicide is a known risk of depression and certain other psychiatric disorders, and these disorders themselves are strong predictors of suicide. Pooled analyses of short-term placebo-controlled trials of antidepressant medicines (selective serotonin reuptake inhibitors [SSRIs] and others) showed that these medicines increase the risk of suicidality in children, adolescents, and young adults (ages 18-24 years) with major depression and other psychiatric disorders. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults older than 24 years of age; there was a reduction in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults age 65 years and older.[22]

Aggression

Aggression may occur in some patients who have received antidepressants, including venlafaxine treatment, dose reduction, or discontinuation.[37] As with other antidepressants, venlafaxine should be used cautiously in patients with a history of aggression.

Discontinuation

Discontinuation effects are well known to occur with antidepressants, and sometimes these effects can be protracted and severe (see section 4.8). Suicide/suicidal thoughts and aggression have been observed in patients during changes in venlafaxine dosing regimen, including during discontinuation (see above in section 4.4 - Suicide/Suicidal Thoughts or Clinical Worsening and Aggression). It is therefore recommended that the dosage of venlafaxine be tapered gradually and individually and the patients be closely monitored during discontinuation (see section 4.2).[49,142] In some patients, discontinuation could take months or longer.[219]

Sexual Dysfunction

Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) may cause symptoms of sexual dysfunction (see section 4.8). There have been reports of long-lasting sexual dysfunction where the symptoms have continued despite discontinuation of SNRIs.[220]

Bone Fractures

Epidemiological studies show an increased risk of bone fractures in patients receiving serotonin reuptake inhibitors (SRIs) including venlafaxine. The mechanism leading to this risk is not fully understood.[23]

Use in Children and Adolescents

Efficacy in patients younger than 18 years of age has not been established.

Regular measurement of weight and blood pressure is recommended if venlafaxine is used in children and adolescents. Discontinuation of venlafaxine treatment should be considered in children and adolescents who experience a sustained increase in blood pressure. Measurement of serum cholesterol levels should be considered during long-term treatment of children and adolescents (see sections 4.2 and 4.8). Safety in children younger than 6 years of age has not been evaluated.

NMS-like Reactions

As with other serotonergic agents, serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition or NMS like reactions may occur with venlafaxine treatment, particularly with concomitant use of other serotonergic drugs including SSRIs, SNRIs, amphetamines,[216] and triptans, opioids[221] (e.g., fentanyl, dextromethorphan, tramadol, tapentadol, meperidine, methadone, pentazocine),[211] with drugs that impair metabolism of serotonin including MAOIs, e.g. methylene blue, or with antipsychotics or other dopamine antagonists.[24,25,26] Symptoms of serotonin syndrome may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, and coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, and hyperthermia), neuromuscular aberrations (e.g., hyperreflexia, incoordination), and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, and diarrhea).[25] 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 (see section 4.5).

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.

Angle Closure Glaucoma

Mydriasis may occur in association with venlafaxine. It is recommended that patients with raised
intra-ocular pressure or patients at risk for acute narrow angle glaucoma (angle closure glaucoma) be closely monitored.[27,28]

Cardiovascular System

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.[29]

Dose-related increases in blood pressure have been reported in some patients treated with venlafaxine.[30] Cases of elevated blood pressure requiring immediate treatment have been reported in postmarketing experience.[31] Measurement of blood pressure is recommended for patients receiving venlafaxine. Pre-existing hypertension should be controlled before treatment with venlafaxine.[31] Caution should be exercised in patients whose underlying conditions might be compromised by increases in blood pressure.

Increases in heart rate can occur, particularly with higher doses.[32] Caution should be exercised in patients whose underlying conditions might be compromised by increases in heart rate.

Cases of QTc prolongation, Torsade de Pointes (TdP), ventricular tachycardia, and sudden death have been reported during the postmarketing use of venlafaxine. The majority of reports occurred in association with overdose or in patients with other risk factors for QTc prolongation/TdP. Therefore, venlafaxine should be used with caution in patients with risk factors for QTc prolongation.[212]

Convulsions

Convulsions may occur with venlafaxine therapy. As with all antidepressants, venlafaxine should be introduced with caution in patients with a history of convulsions.[29,33]

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.[34,35,36]

Hyponatremia

Cases of hyponatremia and/or the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion may occur with venlafaxine, usually 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.[38,39,40]

Bleeding

Drugs that inhibit serotonin uptake may lead to abnormalities of platelet aggregation.[41,42,43,44] There have been reports of bleeding abnormalities with venlafaxine ranging from skin and mucous membrane bleeding and gastrointestinal hemorrhage[45] to life-threatening hemorrhage.[46,47,48,49,211] As with other SRIs, venlafaxine should be used cautiously in patients predisposed to bleeding, including patients on anticoagulants and platelet inhibitors.[50]

Weight Loss

The safety and efficacy of venlafaxine therapy in combination with weight loss agents, including phentermine, have not been established. Co-administration of venlafaxine hydrochloride and weight loss agents is not recommended. Venlafaxine hydrochloride is not indicated for weight loss, alone or in combination with other products.[51]

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.[52]

Abuse and Dependence

Clinical studies did not show evidence of drug-seeking behavior, development of tolerance, or dose escalation over time.[29,53,54]

In vitro studies revealed that venlafaxine has virtually no affinity for opiate, benzodiazepine, phencyclidine (PCP), or N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptors.[1,55]

Venlafaxine was not found to have any significant central nervous system (CNS) stimulant activity in rodents. In primate drug discrimination studies, venlafaxine showed no significant stimulant or depressant abuse liability.[56] In a self administration study, rhesus monkeys have been shown to self-administer venlafaxine intravenously.[57]

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

This CCDS section represents the minimum safety information to be covered in local label.

Monoamine Oxidase Inhibitors

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[11,12,13,14,15,16] (see section 4.3). These reactions have included tremor, myoclonus, diaphoresis, nausea, vomiting, flushing, dizziness, and hyperthermia with features resembling NMS, seizures, and death.

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 venlafaxine is taken in combination with other CNS-active drugs.

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, other SNRIs, amphetamines,[216] lithium, sibutramine, opioids[221] (e.g., fentanyl and its analogues, tramadol, dextromethorphan, tapentadol, meperidine, methadone, pentazocine)[211] or St. John's wort (*Hypericum perforatum*),[58] with drugs that impair the metabolism of serotonin such as MAOIs, including linezolid (an antibiotic, which is a reversible non-selective MAOI) and methylene blue); or with serotonin precursors such as tryptophan supplements (see sections 4.3 and 4.4).[26]

If concomitant treatment with venlafaxine and an SSRI, an SNRI, or a 5-hydroxytryptamine receptor agonist (triptan) is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases.[25]

The concomitant use of venlafaxine with serotonin precursors such as tryptophan supplements is not recommended (see section 4.4).

Drugs that Prolong QT Interval

The risk of QTc prolongation and/or ventricular arrhythmias (e.g., TdP) is increased with concomitant use of other drugs, which prolong the QTc interval (e.g., some antipsychotics and antibiotics) [212] (see section 4.4).

Indinavir

A pharmacokinetic study with indinavir has shown a 28% decrease in area under the concentration versus time curve (AUC) and a 36% decrease in C_{max} for indinavir. Indinavir did not affect the pharmacokinetics of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine (ODV). The clinical significance of this interaction is unknown.

Ethanol

Patients should be advised not to use alcohol, considering its CNS-effects and potential of clinical worsening of psychiatric conditions, and the potential for adverse interactions with venlafaxine including CNS depressant effects.

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.[60] This should be taken into account in patients treated with haloperidol and venlafaxine concomitantly.

Cimetidine

At steady state, cimetidine has been shown to inhibit first-pass metabolism of venlafaxine; However, cimetidine had no effect on the pharmacokinetics of ODV. The overall pharmacological activity of venlafaxine plus ODV is expected to increase only slightly in most patients.[61] In the elderly and in patients with hepatic dysfunction, this interaction may be more pronounced.

Imipramine

Venlafaxine did not affect the pharmacokinetics of imipramine and 2-OH-imipramine. However, desipramine AUC, C_{max}, and C_{min} increased by about 35% in the presence of venlafaxine. There was an increase of 2-OH-desipramine AUC by 2.5 to 4.5 fold. Imipramine did not affect the pharmacokinetics of venlafaxine and ODV.[62] This should be taken into account in patients treated with imipramine and venlafaxine concomitantly.

Ketoconazole

A pharmacokinetic study with ketoconazole in extensive metabolizers (EM) and poor metabolizers (PM) of CYP2D6 resulted in higher plasma concentrations of both venlafaxine and ODV in subjects, following administration of ketoconazole. Venlafaxine C_{max} increased by 26% in EM subjects and 48% in PM subjects. C_{max} values for ODV increased by 14% and 29% in EM and PM subjects, respectively. Venlafaxine AUC

increased by 21% in EM subjects and 70% in PM subjects. AUC values for ODV increased by 23% and 33% in EM and PM subjects, respectively [63,64] (see section 4.5, Potential for Other Drugs to Affect Venlafaxine).

Metoprolol

Concomitant administration of venlafaxine (50 mg every 8 hours for 5 days) and metoprolol (100 mg every 24 hours for 5 days) to healthy volunteers in a pharmacokinetic interaction study for both drugs resulted in increase in plasma concentrations of metoprolol by approximately 30%-40% without altering the plasma concentrations of its active metabolite, α-hydroxymetoprolol. Venlafaxine appeared to reduce the blood pressure lowering effect of metoprolol in this study of healthy volunteers. The clinical relevance of this finding in hypertensive patients is unknown. Metoprolol did not alter the pharmacokinetic profile of venlafaxine or its active metabolite, ODV.[65] Caution should be exercised with co-administration of venlafaxine and metoprolol.

Risperidone

Venlafaxine increased risperidone AUC by 32% but did not significantly alter the pharmacokinetic profile of the total active moiety (risperidone plus 9-hydroxyrisperidone).[66] The clinical significance of this interaction is unknown.

Diazepam

Diazepam does not appear to affect the pharmacokinetics of either venlafaxine or ODV . Venlafaxine has no effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of diazepam and its active metabolite, desmethyldiazepam.[67]

Lithium

The steady-state pharmacokinetics of venlafaxine and ODV are not affected when lithium is co-administered. Venlafaxine has no effect on the pharmacokinetics of lithium[68] *(*See also subheading above, CNS Active Drugs*.)*

Drugs Highly Bound to Plasma Proteins

Venlafaxine is not highly bound to plasma proteins (27% bound); therefore, administration of venlafaxine to a patient taking another drug that is highly protein bound is not expected to cause increased free concentrations of the other drug.[69,70]

Drugs Metabolized by Cytochrome P450 Isoenzymes

Studies indicate that venlafaxine is a relatively weak inhibitor of CYP2D6.[71,72] Venlafaxine did not inhibit CYP3A4, CYP1A2, and CYP2C9 in vitro.[72] This was confirmed by in vivo studies with the following drugs: alprazolam[73] (CYP3A4), caffeine[74] (CYP1A2), carbamazepine[75] (CYP3A4), diazepam,[67] (CYP3A4 and CYP2C19), and tolbutamide (CYP2C9).[72,76]

Potential for Other Drugs to Affect Venlafaxine

The metabolic pathways for venlafaxine include CYP2D6 and CYP3A4. Venlafaxine is

primarily metabolized to its active metabolite, ODV, by the cytochrome P450 enzyme, CYP2D6. CYP3A4 is a minor pathway relative to CYP2D6 in the metabolism of venlafaxine.[77]

CYP2D6 Inhibitors

Concomitant use of CYP2D6 inhibitors and venlafaxine may reduce the metabolism of venlafaxine to ODV, resulting in increased plasma concentrations of venlafaxine and decreased concentrations of ODV. As venlafaxine and ODV are both pharmacologically active, no dosage adjustment is required when venlafaxine is co-administered with a CYP2D6 inhibitor.[2,78]

CYP3A4 Inhibitors

Concomitant use of CYP3A4 inhibitors and venlafaxine may increase the levels of venlafaxine and ODV (see section 4.5,).[64,79] Therefore, caution is advised when combining venlafaxine with a CYP3A4 inhibitor.

CYP2D6 and CYP3A4 Inhibitors

The concomitant use of venlafaxine with drug treatment(s) that potentially inhibits both CYP2D6 and CYP3A4, the primary metabolizing enzymes for venlafaxine, has not been studied. However, this concomitant use would be expected to increase venlafaxine plasma concentrations. Therefore, caution is advised when combining venlafaxine with any agent(s) that produces simultaneous inhibition of these two enzyme systems.[2,64,78,80]

Electroconvulsive Therapy

There are no clinical data establishing the benefit of electroconvulsive therapy combined with venlafaxine treatment.

Drug-Laboratory Test Interactions

False-positive urine immunoassay screening tests for 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.[81]

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

This CCDS section represents the minimum safety information to be covered in local label.

The safety of venlafaxine in human pregnancy has not been established. Venlafaxine must be administered to pregnant women only if the expected benefits outweigh the possible risks. If venlafaxine is used until or shortly before birth, discontinuation effects in the newborn should be considered.[82] some neonates exposed to venlafaxine late in the third trimester have developed complications requiring tube feeding, respiratory support, or prolonged hospitalization. Such complications can arise immediately upon delivery.[83,84]

When venlafaxine was administered orally to pregnant rats throughout gestation and lactation, 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.[85] The cause of these deaths is not known. These effects occurred at 10 times the human daily dose (on a mg/kg basis) or 2.5 times (on a mg/m2 basis) the human daily dose of 375 mg of venlafaxine. The no-effect dose for rat pup mortality was 1.4 times the human dose, on a mg/kg basis, or 0.25 times the human dose, on a mg/m^2 basis.
A prospective longitudinal study of 201 women with a history of major depression who were euthymic at the beginning of pregnancy showed that women who discontinued antidepressant medication during pregnancy were more likely to experience a relapse of major depression than women who continued antidepressant medication.[217]

Exposure to SNRIs in mid to late pregnancy may increase the risk for preeclampsia, and exposure to SNRIs near delivery may increase the risk for postpartum haemorrhage.[217]

Venlafaxine and ODV are excreted in human milk; therefore, a decision should be made whether to breast-feed or to discontinue venlafaxine.[86]

4.7 Effects on ability to drive and use machines

This CCDS section represents the minimum safety information to be covered in local label.

Venlafaxine did not affect psychomotor, cognitive, or complex behavior performance in healthy volunteers. However, any psychoactive drug may impair judgment, thinking, and motor skills. Therefore, patients should be cautioned about their ability to drive or operate hazardous machinery.87,88,89

4.8 Undesirable effects

This CCDS section represents the minimum safety information to be covered in local label.

The following table lists adverse drug reactions (ADRs) within each standard System Organ Class (SOC) by decreasing order of medical seriousness.

System Organ Class	Adverse Drug Reactions
Blood and lymphatic system disorders	Agranulocytosis*.101, 102, Aplastic anaemia*.101, 103, Pancytopenia*.101, 103, Neutropenia*.101, 104, Thrombocytopenia*.100
Immune system disorders	Anaphylactic reaction*
Endocrine disorders	Inappropriate antidiuretic hormone secretion*.110, Blood prolactin increased*.111, 112
Metabolism and nutrition disorders	Hyponatraemia*, Decreased appetite
Psychiatric disorders	Delirium*.123, 124, Confusional state*.116, Mania, Hypomania, Depersonalisation*.117, Hallucination, Insomnia, Abnormal dreams, Nervousness, Libido decreased, Agitation*.118, 119, Anorgasmia, Abnormal orgasm, Bruxism*.95, Apathy
Nervous system disorders	Neuroleptic malignant syndrome*, Serotonin syndrome*.122, Akathisia*.121, Syncope, Convulsion, Headache*.115, Dizziness, Sedation, Tremor, Paraesthesia, Dysgeusia, Myoclonus, Balance disorder*.120, Coordination abnormal*.120, Dyskinesia*.125, 126, Dystonia*.125, 126, Tardive dyskinesia*.127
Eye disorders	Angle closure glaucoma*.28, Visual impairment, Accommodation disorder, Mydriasis
Ear and labyrinth disorders	Tinnitus*.138, 139
Cardiac disorders	Stress cardiomyopathy (takotsubo cardiomyopathy)*,218, torsade de pointes*.94, Ventricular tachycardia*.94, Ventricular fibrillation 94, Electrocardiogram QT prolonged*.94, Tachycardia, Palpitations*.93
Vascular disorders	Hypertension, Orthostatic hypotension, Hypotension*, Hot flush
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea*.210, Interstitial lung disease213, Pulmonary eosinophilia*.128, 129, Yawning
Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal haemorrhage*.45, Pancreatitis*.98, 99, Diarrhoea*.96, 97, Vomiting, Nausea, Dry mouth, Constipation
Hepatobiliary disorders	Hepatitis*.106, 107, 108, 109, Liver function test abnormal*
Skin and subcutaneous tissue disorders	Stevens-Johnson syndrome*.133, Toxic epidermal necrosis*.137, Angioedema*.92, Erythema multiforme*.132, Rash, Hyperhidrosis*, Pruritus*.134, 135, Night sweats*.130, Urticaria*.136, Alopecia*.131, Ecchymosis, Photosensitivity reaction

System Organ Class	Adverse Drug Reactions
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Rhabdomyolysis*.113, 114, Hypertonia
Renal and urinary disorders	Urinary hesitation, Urinary retention, Urinary incontinence*.141, Pollakiuria*.141
Reproductive system and breast disorders	Ejaculation disorder220, Erectile dysfunction220, Metrorrhagia*.140, Menorrhagia*.140
General disorders and administration site conditions	Fatigue, Asthenia, Chills*.91, Mucosal haemorrhage*
Investigations	Bleeding time prolonged*, Weight decreased, Weight increased, Blood cholesterol increased*.105
Injury, poisoning and procedural complications	Bone fracture23

*ADR identified post-marketing.

Discontinuation Effects

The following symptoms have been reported in association with abrupt discontinuation or dose reduction, or tapering of treatment[49,142]: hypomania, anxiety, agitation, nervousness, confusion, insomnia or other sleep disturbances, fatigue, somnolence, paresthaesia, dizziness, convulsion,[143] vertigo, headache, flu-like symptoms,[144] tinnitus,[145] impaired coordination and balance,[120] tremor,[146] sweating, dry mouth, anorexia, diarrhoea, nausea, vomiting,[147] visual impairment, and hypertension.[219] In premarketing studies, the majority of discontinuation reactions were mild and resolved without treatment (see sections 4.2 and 4.4).[148,149] While these events are generally self-limiting, there have been reports of serious discontinuation symptoms, and sometimes these effects can be protracted and severe.[219]

Pediatric Patients

In general, the adverse reaction profile of venlafaxine (in placebo-controlled clinical trials) in children and adolescents (aged 6 to 17) was similar to that seen in adults. As with adults, decreased appetite, weight loss, increased blood pressure, and increased serum cholesterol were observed (see sections 4.4 and 4.8).

In pediatric clinical trials, the adverse reaction suicidal ideation was observed. There were also increased reports of hostility and, especially in major depressive disorder, self-harm.[150]

Particularly, the following adverse reactions were observed in pediatric patients: abdominal pain, agitation, dyspepsia, ecchymosis, epistaxis, and myalgia.[151]

4.9 Overdose

This CCDS section represents the minimum safety information to be covered in local label.

In postmarketing experience, overdose with venlafaxine was reported predominantly in combination with alcohol and/or other drugs, including cases with fatal outcome.[49,152,153,154,155] The most commonly reported events in overdose include tachycardia, changes in level of consciousness (ranging from somnolence to coma), mydriasis, convulsion, and vomiting.[156] Other events reported include electrocardiographic changes (e.g., prolongation of QT interval, bundle branch block, QRS prolongation), ventricular tachycardia, bradycardia, hypotension, vertigo, and death. Severe poisoning symptoms may occur in adults after intake of approximately 3 grams of venlafaxine.

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.[157,158,159,160] Epidemiological studies have shown that venlafaxine-treated patients have a higher burden of suicide risk factors than SSRI-treated patients.[161,162,163] 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.

Recommended Treatment

Severe poisoning may require complex emergency treatment and monitoring. Therefore, in event of suspected overdose involving venlafaxine, prompt contact with [e.g. national poison information center, poisoning specialist, to be adapted nationally] is recommended.

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 drug absorption.

Forced diuresis, dialysis, hemoperfusion, and exchange transfusion are unlikely to be of benefit.

No specific antidotes for venlafaxine are known.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Clinical / Non-clinical information in this section may be locally adapted upon agreement with labelling team.

5.1 Pharmacodynamic properties

Venlafaxine and its active metabolite, ODV, are potent inhibitors of neuronal serotonin and norepinephrine reuptake and weak inhibitors of dopamine reuptake.[1,2] The antidepressant activity of venlafaxine is thought to be associated with potentiation of neurotransmitter activity in the CNS.[164] Venlafaxine and ODV have no significant affinity for muscarinic, histaminergic, or α_1-adrenergic receptors in vitro.[1] Activity at these receptors is potentially associated with various anticholinergic, sedative, and cardiovascular effects seen with other psychotropic drugs. In preclinical rodent models, venlafaxine demonstrated activity predictive of antidepressant and anxiolytic actions, and cognitive-enhancing properties.[2,165,166]

Cardiac Electrophysiology

In a dedicated thorough QTc study in healthy subjects, venlafaxine did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent at a dose of 450 mg/day (given as 225 mg twice a day).[215]

Venlafaxine Immediate-Release Tablets

The efficacy of venlafaxine immediate-release tablets was demonstrated in five randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trials. Four of these five trials were 6-week studies of outpatients who met the Diagnostic and Statistical Manual (DSM-III and DSM-III-R) criteria for major depression. Of these four trials, two evaluated venlafaxine titrated within ranges of 75 to 200 mg/day or 75 to 225 mg/day.[167,168] One of the four trials evaluated venlafaxine fixed-dose ranges of 75, 150 to 225, and 300 to 375 mg/day.[169] The fourth trial evaluated venlafaxine fixed-dose ranges of 25, 50 to 75, and 150 to 200 mg/day.[170] Results of these studies indicate that venlafaxine dosages ranging from 75 to 225 mg/day were superior to placebo and suggested a dose-response relationship up to 225 mg/day. One of the five trials was a randomized, parallel-group, 4-week study of inpatients meeting DSM-III-R criteria for major depression with melancholia.[5] Venlafaxine was rapidly titrated to doses up to 375 mg/day. A mean dose of approximately 350 mg/day was effective in severely depressed inpatients.

Venlafaxine Extended-Release Capsules

Depression

The efficacy of venlafaxine extended-release capsules as a treatment for depression, including depression with associated anxiety,[171] was established in two placebo-controlled

short-term studies.[172,173] Populations in both trials consisted of outpatients meeting DSM-III-R or DSM-IV criteria for major depression.

The first study compared extended-release venlafaxine 75 to 150 mg/day, immediate-release venlafaxine 75 to 150 mg/day, and placebo for 12 weeks. Extended-release venlafaxine showed significant advantage over placebo starting at Week 2 of treatment on the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) Score and HAM-D Depressed Mood Item,[174] at Week 3 on the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) total,[175] and at Week 4 on the Clinical Global Impressions (CGI) Severity of Illness Scale.[176] All advantages were maintained through the end of treatment. Extended-release venlafaxine also showed significant advantage over immediate-release venlafaxine at Weeks 8 and 12 on the HAM-D total and CGI Severity of Illness Scale and at Week 12 for all efficacy variables.[172]

The second study compared treatment with extended-release venlafaxine 75 to 225 mg/day and placebo for up to 8 weeks. Sustained statistical improvement over placebo was seen beginning at Week 2 for the CGI Severity of Illness Scale, beginning at Week 4 for the HAM-D total and MADRS total, and beginning at Week 3 for the HAM-D Depressed Mood Item.[173]

Generalized Anxiety Disorder

The efficacy of venlafaxine extended-release capsules as a treatment for GAD was established in two short-term (8-week), placebo-controlled, fixed-dose studies; one long-term (6-month), placebo-controlled, fixed-dose study; and one long-term (6-month), placebo-controlled, flexible-dose study in outpatients meeting DSM-IV criteria for GAD.

One short-term study evaluating extended-release venlafaxine doses of 75, 150, and 225 mg/day, and placebo showed that the 225 mg/day dose was more effective than placebo on the Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A) total score, both the HAM-A anxiety and tension items, and the CGI scale. While there was also evidence for superiority over placebo for the 75 and 150 mg/day doses, these doses were not as consistently effective as the highest dose.[177]

A second short-term study evaluating extended-release venlafaxine doses of 75 and 150 mg/day, and placebo showed that both doses were more effective than placebo on some of these same outcomes; however, the 75 mg/day dose was more consistently effective than the 150 mg/day dose.[178] Two long-term (6-month) studies, one with extended-release venlafaxine doses of 37.5, 75, and 150 mg/day and the other evaluating doses of 75 to 225 mg/day, showed that 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 after short-term (Week 8) and long-term (Month 6) treatment.[179,180,181,182]

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

At least 92% of venlafaxine is absorbed following single oral doses of immediate-release venlafaxine.[183] Absolute bioavailability is 40% to 45% due to presystemic metabolism.[184] In single-dose studies with 25 mg to 150 mg of immediate-release venlafaxine, mean peak plasma concentrations (C_{max}) range from 37 to 163 mg/mL respectively and are attained within 2.1 to 2.4 hours (t_{max}).[185] Following the administration of venlafaxine extended-release capsules, peak plasma concentrations of venlafaxine and ODV are attained within 5.5 and 9 hours, respectively.[186] Following the administration of venlafaxine immediate-release, peak plasma concentrations of venlafaxine and ODV are attained in 2 and 3 hours, respectively. Venlafaxine extended-release capsules and venlafaxine immediate-release tablets are associated with a similar extent of absorption.[186]

Distribution

Steady-state concentrations of both venlafaxine and ODV in plasma are attained within 3 days of multiple-dose therapy of immediate-release venlafaxine. Both show linear kinetics over a dose range of 75 to 450 mg/day when administered every 8 hours.[185] Venlafaxine and ODV are approximately 27% and 30% bound to human plasma proteins, respectively.[69,70] Since this binding is independent of respective drug concentrations up to 2,215 and 500 ng/mL, both venlafaxine and ODV have low potential for involvement in significant drug-drug interactions involving drug displacement from serum proteins. The volume of distribution for venlafaxine at steady state is 4.4 ± 1.9 L/kg following intravenous administration.[184]

Metabolism

Venlafaxine undergoes extensive hepatic metabolism.[187] In vitro and in vivo studies indicate that venlafaxine is biotransformed to its major active metabolite, ODV, by the P450 isoenzyme CYP2D6.[188] In vitro[189] and in vivo[77] studies indicate that venlafaxine is metabolized to a minor, less active metabolite, N-desmethylvenlafaxine,[2] by CYP3A4. Although the relative activity of CYP2D6 may differ among patients, related modification of the venlafaxine dosage regimen is not required.[190] Drug exposure (AUC) and fluctuation in plasma levels of venlafaxine and ODV were comparable following administration of equal daily doses of venlafaxine as twice daily or three times daily regimens of immediate-release venlafaxine.[191]

Elimination

Venlafaxine and its metabolites are excreted primarily through the kidneys.[183] Approximately 87% of 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%).[183]

Effects of Food

Food has no significant effect on the absorption of venlafaxine or the formation of ODV.[192,193]

Patients with Hepatic Impairment

The pharmacokinetic disposition of venlafaxine and ODV are significantly altered in some patients with compensated hepatic cirrhosis (moderate hepatic impairment) following oral administration of single-dose venlafaxine. In patients with hepatic impairment, mean plasma clearance of venlafaxine and ODV are reduced by approximately 30% to 33% and mean elimination half-lives are prolonged by 2-fold or more compared to normal subjects.[7]

In a second study, venlafaxine was administered orally and intravenously in normal subjects (n = 21), and in Child-Pugh A (n = 8) and Child-Pugh B (n = 11) subjects, mildly and moderately hepatically impaired, respectively. Oral bioavailability approximately doubled in patients with hepatic impairment compared to normal subjects. In patients with hepatic impairment, venlafaxine oral elimination half-life was approximately twice as long and oral clearance was reduced by more than half compared to normal subjects. In patients with hepatic impairment, ODV oral elimination half-life was prolonged by about 40% while oral clearance for ODV was similar to that for normal subjects. A large degree of intersubject variability was noted.[8,194]

Patients with Renal Impairment

Venlafaxine and ODV elimination half-lives increase with the degree of impairment in renal function. Elimination half-life increased by approximately 1.5-fold in patients with moderate renal impairment and by approximately 2.5-fold and 3-fold in patients with end-stage renal disease. [6]

Age and Gender Studies

A population pharmacokinetic analysis of 404 immediate-release venlafaxine-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.[195,196]

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenicity

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^2 basis.[197] Venlafaxine was also given to rats by oral gavage for 24 months at doses up to 120 mg/kg per day.[198] In rats receiving the 120 mg/kg dose, plasma concentrations of venlafaxine at necropsy were 6 times (female rats) and 1 times (male rats) the plasma concentrations of patients receiving the maximum recommended human dose. Plasma levels of ODV were lower in rats than in patients receiving the maximum recommended dose. Tumors were not increased by venlafaxine treatment in mice or rats.[197,198]

Mutagenicity

Venlafaxine and ODV were not mutagenic in the Ames reverse mutation assay in *Salmonella* bacteria or the Chinese hamster ovary/ hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) mammalian cell forward gene mutation assay.[199,200,201] 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.[201,202,203,204] O-desmethylvenlafaxine was not clastogenic in the in vitro Chinese hamster ovary cell chromosomal aberration assay, or in the in vivo chromosomal aberration assay in rat bone marrow.[201]

Impairment of Fertility

Reproduction and fertility studies in rats showed no effect on male or female fertility at oral doses of up to 8 times the maximum recommended human daily dose, on a mg/kg basis, or of up to 2 times, on a mg/m^2 basis.[205]

Reduced fertility was observed in a study in which both male and female rats were exposed to the major metabolite of venlafaxine (ODV). This ODV exposure was approximately 2 to 3 times that of a human venlafaxine dose of 225 mg/day.[206] The human relevance of this finding is unknown.[207]

Teratogenicity

Venlafaxine did not cause malformations in offspring of rats or rabbits given doses up to 11 times (rat) or 12 times (rabbit) the human dose of 375 mg/day of venlafaxine on a mg/kg basis, or 2.5 times (rat)[208] and 4 times (rabbit)[209] the human dose of 375 mg/day of venlafaxine, on a mg/m^2 basis.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

In accordance with local registration file

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

In accordance with local registration file

6.4 Special precautions for storage

In accordance with local registration file

6.5 Nature and contents of container

In accordance with local registration file

6.6 Special precautions for disposal <and other handling>

In accordance with local registration file

Annex A: REFERENCES

1. Muth EA, Haskins JT, Moyer JA, Husbands GE, Nielsen ST, Sigg E. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45,030, an ethyl cyclohexanol derivative. Biochem Pharmacol 1986;35(24):4493-7.

2. Muth EA, Moyer JA, Haskins JT, Andree TH, Husbands GE. Biochemical, neurophysiological, and behavioral effects of Wy-45,233 and other identified metabolites of the antidepressant venlafaxine. Drug Dev Res 1991;23:191-9.

3. CSR-41531, Version 1.0, Final Report: An open-label, 2-period, randomized, crossover study to evaluate the relative bioavailability of venlafaxine extended release sprinkled over applesauce, 24-May-2002.

4. Taylor L, Entsuah AR, Aguiar L. An open-label evaluation of the long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine extended-release capsules in depressed outpatients: final report (Protocol 0600B1-369-US). Wyeth GMR-29962, 1997.

5. Guelfi JD, White C, Hackett D, Guichoux J, Magni G. Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. J Clin Psychiatry 1995;56:450-8.

6. Troy SM, Schultz RW, Parker VD, Chiang ST, Blum RA. The effect of renal disease on the disposition of venlafaxine. Clin Pharmacol Ther 1994;56:14-21.

7. Troy S, Bulow L, Wallace D. Pharmacokinetic and statistical evaluation of the effect of hepatic disease on the disposition of venlafaxine: final report (Protocol 600A-110-US). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-18916, 1990.

8. Justification document: Venlafaxine Hydrochloride: Rationale for revisions to label wording for dosage adjustments for patients with hepatic impairment.

9. Klamerus KJ, Parker VD, Rudolph RL, Derivan AT, Chiang ST. Effects of age and gender on venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine pharmacokinetics. Pharmacother 1996;16(5):915-23.

10. Behrle JA, Malley MT, Richards L. Final report: The effects of age and gender on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of desvenlafaxine SR administered orally to health subjects (Protocol no. 0600D3-175-US). Wyeth Research CSR-50504, 2005.

11. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories. 1st Venlafaxine Periodic Safety Update Report (PSUR), 5-May-1994 to 5-May-1995.

12. Brubacher JF, Hoffman RS, Lurin MJ. Serotonin syndrome from venlafaxine-tranylcypromine interaction. Vet Human Toxicol 1996;38(5):358-61.

13. Hodgman M, Martin T, Dean B, Krenzelok E. Severe serotonin syndrome secondary to venlafaxine and maintenance tranylcypromine therapy. J Toxicol Clin Toxicol 1995;33(5):554.

14. Klysner R, Larsen JK, Sørensen P, Hyllested M, Pedersen BD. Toxic interaction of venlafaxine and isocarboxazide. Lancet 1995;346:1298-9.

15. Phillips SD, Ringo P. Phenelzine and venlafaxine interaction. Am J Psychiatry 1995;152(9):1400-1.

16. Heisler MA, Guidry JR, Arnecke B. Serotonin syndrome induced by administration of venlafaxine and phenelzine. Ann Pharmacother 1996;30:84.

17. Tiller JWG. Clinical overview on moclobemide. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat 1993;17:703-712.

18. Justification document: Venlafaxine: Revisions to labeling language regarding possible risk of suicide.

19. Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, et al. Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: Implications for the antidepressant-suicide controversy. *Journal of Affective Disorders* 2005;85:245-58.

20. Hansen L. A critical review of akathisia, and its possible association with suicidal behaviour. Hum Psychopharmacol Clin *Exp*. 2001;16:495-505.

21. Culpepper L, Davidson JRT, Dietrich AJ, et al. Suicidality as a Possible Side Effect of Antidepressant Treatment. *Physicians Postgraduate Press, Inc*. 2004;79-88.

22. Laughren T. Memorandum – Department of Health and Human Services Public Health Service, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Overview for December 13 Meeting of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC), dated November 16, 2006.

23. 2.5 Clinical Overview Venlafaxine CDS Revision_Bone Fracture_2012.

24. Justification Document: Venlafaxine HCL: Serotonin Syndrome/Drug interactions with CNS active drugs.

25. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. N Engl J Med 2005;352:1112-20.

26. 2.5 Clinical Overview. Potential Drug Interaction Between Venlafaxine and Methylene Blue.

27. Turner, ME. Increased Intraocular Pressure and Glaucoma. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories, 1998.

28. Justification document: Venlafaxine Hydrochloride: Angle closure glaucoma.

29. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories. Venlafaxine immediate-release NDA 20-151, 1993.

30. Thase M. Effects of Venlafaxine on Blood Pressure: A meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. J Clin Psychiatry 1998;59(10):502-8.

31. Justification document: Venlafaxine HCl: Modifications to labeling language on hypertension coincident with venlafaxine use.

32. Data on file, Justification for Heart Rate Precaution February 2000, Wyeth-Ayerst Laboratories.

33. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories. Venlafaxine immediate-release NDA 20-151, Volume 1, Integrated Summary of Safety Information: Final. 155-8, 170-3. ,1993.

34. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of psychiatry 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. p 258.

35. Yager J, Gitlin M. Clinical manifestations of psychiatric disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.* Vol 1.8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005: 964-1002.

36. Benazzi F, Koukopoulos A, Akisal HS. Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). J. Eur Psy 2003;19:85-90.

37. Justification document: Venlafaxine Hydrochloride: Aggression with venlafaxine HCl use and with venlafaxine HCl dose reduction or discontinuation.

38. Holohan NM, Kettl PA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion induced by venlafaxine. Proceedings of the Annual Meeting of the American Psychiatric Association 1998;151:86 Suppl: NR71.

39. Masood GR, Karki SD, Patterson WR. Hyponatremia with venlafaxine. Ann Pharmacother 1998;32(1):49-50.

40. Meynaar IA, Peeters AJ, Mulder AH, Ottervanger JP. Syndrome of inappropriate ADH secretion attributed to the serotonin re-uptake inhibitors, venlafaxine and paroxetine. Neth J Med 1997;50(6):243-5.

41. Pai VB, Kelly MW. Bruising associated with the use of fluoxetine. Ann Pharmacother. 1996;30:786-8.

42. Cooper TA, Valcour VG, Gibbons RB, et al. Spontaneous ecchymoses due to paroxetine administration. Am J Med. 1998;104:197-8.

43. Kohn S, Labbate LA. Venlafaxine and ecchymosis. Can J Psychiatry 1997;42:91.

44. DeClerck FF, Herman AG. 5-hydroxytryptamine and platelet aggregation. Fed Proc. 1983;149:228-232.

45. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Gastrointestinal hemorrhage.

46. Kohn S, Labbate LA. Venlafaxine and ecchymosis. Can J Psychiatry 1997;42(1):91.

47. Pai VB, Kelly MW. Bruising associated with the use of fluoxetine. Ann Pharmacother 1996;30:786-8.

48. Cooper TA, Valcour VG, Gibbons RB, et al. Spontaneous ecchymoses due to paroxetine administration. Am J Med 1998;104:197-198.

49. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories. Spontaneous Adverse Event Reporting System.

50. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Warfarin interaction.

51. Justification Document: Venlafaxine Hydrochloride: Recommendation Against Concomitant Use of Venlafaxine and Weight Loss Agents.

52. Justification Document: Venlafaxine hydrochloride: Increased cholesterol.

53. Shrivastava RK, Cohn C, Crowder J, et al. Long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression. J Clin Psychopharmacol 1994;14(5):322-9.

54. Magni G, Hackett D. An open-label evaluation of the long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine in depressed patients. Clin Neuropharm 1992;15 Suppl 1:323B.

55. Tasse R. The N-methyl-D-aspartic acid and phencyclidine receptor affinities of venlafaxine, Wy-45,233, and imipramine. Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-18813, 1990.

56. Nader MA, Woolverton WL. Evaluation of the discriminative stimulus effects of venlafaxine, a potential antidepressant, in rhesus monkeys. Drug Dev Res 1992;25:75-80.

57. Latta D. Venlafaxine: a drug dependency study on the reinforcing effect when administered by intravenous self-administration to rhesus monkeys (INA research inc. report no. LA05340, 2006). Wyeth Research. RPT-67102, 2006.

58. Mannel M. Drug interactions with St John's wort; mechanisms and clinical implications. Drug Safety 2004;27(11):773-97.

59. Troy SM, Turner MB, Unruh M, Parker VD, Chiang ST. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the potential drug interaction between venlafaxine and ethanol. J Clin Pharmacol 1997;37:1073-81.

60. Kelly EA. An open-label study to evaluate the effect of venlafaxine on the pharmacokinetic disposition of haloperidol in healthy male and female volunteers. Wyeth-Ayerst Laboratories Integrated Clinical and Statistical Report: Protocol 95-059-MA, 1996.

61. Troy SM, Rudolph R, Mayersohn M, Chiang S. The influence of cimetidine on the deposition kinetics of the antidepressant venlafaxine. J Clin Pharmacol 1998;38:467-74.

62. Troy SM, Kitzen JM, DiLea C. An open-label study of the effect of venlafaxine on imipramine metabolism mediated by the cytochrome P-450 isoenzyme CYP2D6 in extensive metabolizers of dextromethorphan and mephenytoin: Final Report (Protocol 600-A-129-US). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-26709, 1996.

63. Lindh JD, Annas A, Meurling L, Dahl ML, AL-Shurbaji A. Effect of ketoconazole on venlafaxine plasma concentrations in extensive and poor metabolizers of debrisoquine. Eur J Clin Pharmacol. 2003; 59: 401-6.

64. Correspondence: Email from Lindh JD dated 4/28/2006 to Nichols A.: Correction of mean AUC change.

65. Troy SM, Blackman BC, Patat A. Evaluation of the potential pharmacokinetic interaction between venlafaxine and metoprolol in healthy male volunteers (protocol 0600-A-132-SW). Wyeth Research CSR-26916, 2004.

66. Amchin J, Zarycranski W, Taylor K, Albano D, Klockowski PM. Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of risperidone. J Clin Pharmacol 1999;39:297-309.

67. Troy SM, Lucki I, Peirgies AA, Parker VD, Klockowski P, Chiang ST. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the potential drug interaction between venlafaxine and diazepam. J Clin Pharmacol 1995;35:410-19.

68. Troy SM, Parker VD, Hicks DR, Boudino D, Chiang ST. Pharmacokinetic interaction between multiple-dose venlafaxine and single-dose lithium. J Clin Pharmacol 1996;36:175-181.

69. Houck C, Knowles J, Sisenwine S. Protein Binding of ^{14}C-Wy-45,030 in Human, Rat and Dog Plasma and Serum. Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-12087, 1985.

70. Peri-Okonny U, Howell S. Protein Binding of Wy-45,233 in Rat, Dog and Human Plasma. Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-17425, 1989.

71. Amchin JD, Ereshefsky L, Zarycranski WM. Effect of venlafaxine versus fluoxetine on the metabolism of dextromethorphan. Proceedings of the 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 4-9, 1996; New York, NY. NR362:p. 165.

72. Ball SE, Ahern D, Scatina J, Kao J. Venlafaxine: *in vitro* inhibition of CYP2D6 dependent imipramine and desipramine metabolism; comparative studies with selected SSRIs, and effects on human hepatic CYP3A4, CYP2C9 and CYP1A2. Br J Clin Pharmacol 1997;43:619-26.

73. Amchin J, Zarycranski W, Taylor K, Albano D, Klockowski PM. Effects of venlafaxine on the pharmacokinetics of alprazolam. Psychopharmacology Bulletin 1998;34(2):211-19.

74. Amchin J, Zarycranski W, Taylor K, Albano D, Klockowski PM. Effect of venlafaxine on CYP1A2-dependent pharmacokinetics and metabolism of caffeine. J Clin Pharmacol 1999;39:252-59.

75. Wiklander B, Danjou P, Rolan P; Tamin SK, Toon S. Evaluation of the potential pharmacokinetic interaction of venlafaxine and carbamazepine. Eur Neuropsychopharmacol 5(3):310-311 (Abs P-2-106) 1995; 8th Congr Eur Coll Neuropsychopharmacol, Venice Sep 30-Oct 4, 1995.

76. Fruncillo R. An open-label, multiple-dose drug interaction study to assess the effects of a therapeutic regimen of venlafaxine on CYP2C9 metabolism of tolbutamide: final report (Protocol no. 0600A1-118-US). Wyeth Laboratories CSR-31542 (Synopsis), 2001.

77. Ermer JC, Howell SR, Pruch JM. A ^{14}C-Labeled metabolic disposition study of an antidepressant (Venlafaxine; Wy-45,030) in healthy volunteers: Final report (Protocol 600A-109-US).Wyeth Ayerst GMR-17400, 1989.

78. Dawson LA, McGonigle P. Effects of acute treatment with Wy-45233, WAY-120197 and WAY-120198 on brain levels of serotonin and norepinephrine in rat cortex (Protocol no.: 776). Wyeth-Ayerst Research. RPT-43824, 2002.

79. Lindh JD, Annas A, Meurling L, Dahl ML, AL-Shurbaji A. Effect of ketoconazole on venlafaxine plasma concentrations in extensive and poor metabolizers of debrisoquine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 59: 401-406.

80. Lindh JD, Annas A, Meurling L, Dahl ML, AL-Shurbaji A. Effect of ketoconazole on venlafaxine plasma concentrations in extensive and poor metabolizers of debrisoquine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 59: 401-406.

81. PF-00345408 - Venlafaxine_2.5 Clinical Overview Venlafaxine CDS Revision_False Positive Drug Screen_2012.

82. Warner L. Justification document – Neonatal Discontinuation Effects.

83. Justification Document: Venlafaxine: Neonatal respiratory support or prolongation of hospitalization following transplacental exposure.

84. Haddad PM. Antidepressant Discontinuation syndromes: Clinical relevance. Prevention and management. Drug Safety 2001;24(3):183-197.

85. Hite M. Wy-45,030 HCl* segment III study in rats. Wyeth-Ayerst Research GTR-16269, 1988.

86. Illett KF, Hackett LP, Dusci LJ, et al. Distribution and excretion of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in human milk. Br J Clin Pharmacol 1998;45:459-62.

87. Fabre LF, Putman HP. An ascending single-dose tolerance study of Wy-45,030, a bicyclic antidepressant, in healthy men. Curr Ther Res 1987;42:901-9.

88. Saletu B, Grünberger J, Anderer P, Linzmayer L, Semlitsch HV, Magni G. Pharmacodynamics of venlafaxine evaluated by EEG brain mapping psychometry and psychophysiology. Br J Clin Pharmacol 1992;33(6):589-601.

89. Semlitsch HV, Anderer P, Saletu B, Binder GA, Decker KA. Acute effects of the novel anti-depressant venlafaxine on cognitive event-related potentials (P300), eye blink rate and mood in young healthy subjects. Inter Clin Psychopharmacol 1993;8:155-66.

90. Data on file, Supportive documentation for adverse reaction table, February 8, 2000, Wyeth-Ayerst Laboratories.

91. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Chills.

92. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Angioedema.

93. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Palpitations.

94. Popik SR: Justification document – QT prolongation, Torsade de pointes, Ventricular tachycardia, Ventricular fibrillation.

95. Bostwick JM, Jaffee MS. Buspirone as an antidote to SSRI-induced bruxism in 4 cases. J Clin Psychiatry 1999;60(12):857-860.

96. Justification Document: Venlafaxine: Diarrhea.

97. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of diarrhea.

98. Justification Document: Venlafaxine HCL: Pancreatitis.

99. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of pancreatitis.

100. Popik, SR: Justification Document – Thrombocytopenia.

101. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of blood dyscrasias.

102. Offutt, L: Justification document - Agranulocytosis.

103. Offutt, L: Justification document - Aplastic Anemia and Pancytopenia.

104. Offutt, L: Justification document - Neutropenia.

105. Data on file, Supportive documentation for cholesterol changes, February 8, 2000, Wyeth-Ayerst Laboratories.

106. Horsmans Y, De Clercq M, Sempoux C. Venlafaxine-associated hepatitis [Letter]. Ann Intern Med. 1999;130:944.

107. Cardona X, Avila A, Castellanos P. Venlafaxine-associated hepatitis [Letter]. Ann Intern Med. 2000;132:417.

108. Warner L. Justification document – Hepatitis.

109. Popik, SR: Justification document – Hepatitis.

110. Popik, SR: Justification document – Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH).

111. Justification Document: Venlafaxine HCL: Prolactin increased.

112. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of prolactin increased.

113. Justification Document: Venlafaxine HCL: Rhabdomyolysis.

114. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of rhabdomyolysis.

115. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Headache.

116. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Confusion.

117. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Depersonalization.

118. Justification Document: Venlafaxine HCL: Adverse Reaction: Agitation.

119. Justification Document: Venlafaxine: Frequency of agitation.

120. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Impaired coordination and balance.

121. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for Akathisia.

122. Popik, SR: Justification document – Serotonergic Syndrome.

123. Justification document: Venlafaxine HCL: Adverse Reaction: Delirium.

124. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of delirium.

125. Justification Document: Venlafaxine HCL: Extrapyramidal reactions (including dystonia and dyskinesia).

126. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of extrapyramidal reactions (including dystonia and dyskinesia).

127. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of tardive dyskinesia.

128. Justification Document: Venlafaxine Hydrochloride: Adverse Reaction: Pulmonary Eosinophilia.

129. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of pulmonary eosinophilia.

130. Contento R: Justification document – Night Sweats.

131. Contento R: Justification document – Alopecia.

132. Warner L. Justification document – Erythema multiforme.

133. Warner L. Justification document – Stevens-Johnson syndrome.

134. Justification Document: Venlafaxine: Pruritus.

135. Justification Document: Venlafaxine: Reporting rate of pruritus.

136. Justification document: Venlafaxine Hydrochloride: Urticaria.

137. Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Toxic epidermal necrolysis.

138. Justification Document: Venlafaxine HCL: Tinnitus.

139. Justification Document: Venlafaxine: Frequency of tinnitus.

140. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Menstrual disorders.

141. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Urinary frequency increased and urinary incontinence.

142. Rudolph RL, Derivan AT. The safety and tolerability of venlafaxine hydrochloride: Analysis of the clinical trials database. J Clin Psychopharmacol 1996;16(3) Suppl 2:54S-61S.

143. Justification Document: Venlafaxine HCL: Seizures with Discontinuation.

144. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine: Flu-like symptoms.

145. Justification Document: Venlafaxine HCL: Tinnitus with venlafaxine HCL use and with venlafaxine HCL discontinuation.

146. Justification for a safety labeling decision for venlafaxine hydrochloride: Tremor in withdrawal/discontinuation.

147. Justification Document: Justification for a safety labeling decision for venlafaxine – Discontinuation symptoms.

148. Germain, J, Mannion J, White C, Hackett D. Double-blind, placebo controlled, parallel-group, fixed-dose study of venlafaxine extended release and diazepam followed by a randomized, placebo-controlled, flexible-dose evaluation of relapse prevention and prophylaxis in outpatients with generalized anxiety disorder: Final report (Protocol No. 0600B2-377-EU). Wyeth-Ayerst Research. GMR-31785, 1998.

149. Parks V, White C, Hackett D. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study of venlafaxine extended-release capsules in outpatients with generalized anxiety disorder: Final report (Protocol No.0600B2-378-EU). GMR-31786, 1998.

150. Justification Document: Venlafaxine HCL: Hostility and Suicide Related Adverse Events.

151. Justification Document: Venlafaxine HCL: Adverse reactions-Pediatric patients, including: decreased appetite, weight loss, increased blood pressure, increased serum cholesterol, abdominal pain, dyspepsia, myalgia, agitation, suicidal ideation, hostility, ecchymosis, epistaxis.

152. Banham NDG. Fatal venlafaxine overdose. Medical J Aust 1998;169(8):445-8.

153. Parsons AT, Anthony RM, Meeker JE. Two fatal cases of venlafaxine poisoning. J Anal Toxicol 1996;20(4):26-8.

154. Dahl B, Crouch BI, Rollins D. Death from venlafaxine overdose (Effexor®). J Toxicol Clin Toxicol 1996;34(5) Suppl 12:557.

155. Litovitz TL, Smilkstein M, Felberg L, Klein-Schwartz W, Berlin R, Morgan JL. 1996 Annual report of the american association of poison control centers toxic exposure surveillance system. Am J Emerg Med 1997;15(5):447, 468.

156. Justification Document: Venlafaxine HCL: Overdosage: Most commonly reported Adverse Events.

157. Shah R, Uren Z, Baker A, Majeed A. Deaths from antidepressants in England and Wales 1993-1997: analysis of a new national database. Psychological Medicine 2001;31:1203-1210.

158. Cheetah S, Schifano F, Oyefeso A, Webb L, Ghodse H. Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998–2000. British Journal of Psychiatry 2004;184:41-47.

159. Buckley NA, McManus PR. Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs: analysis of United Kingdom mortality data. BMJ 2002;325:1332–1333.

160. Morgan O, Griffiths C, Baker A, Majeed A. Fatal toxicity of antidepressants in England and Wales, 1993–2002. Health Statistics Quarterly 2004;23:18–24.

161. Mines D, Hill D, Yu H, Novelli L. Prevalence of risk factors for suicide in patients prescribed venlafaxine, fluoxetine, and citalopram. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2005;14:367-372.

162. Rubino A, Roskell N, Tennis P, Andrews E. Risk of suicide in patients treated with venlafaxine compared to fluoxetine, citalopram, and dothiepin. A longitudinal analysis of the GPRD. RTI-HS Project no. B0578. January 20, 2006.

163. Fireman B, Lee J, Hunkler E. The risk of suicide in patients treated with venlafaxine, fluoxetine, citalopram, or paroxetine at Kaiser Permanente in Northern California. Final report February 23, 2006.

164. Haskins JT, Moyer JA, Muth EA, Ernest B. DMI, WY-45,030, WY-45,881 and ciramadol inhibit locus coeruleus neuronal activity. Eur J Pharmacol 1985;115:139-46.

165. Bill DJ, Fletcher A. Chronic administration of the new antidepressant, venlafaxine, is anxiolytic in the mouse light:dark box model of anxiety. Can J Physiol Pharmacol 1994;17 Suppl 1:440.

166. Morris H, Boast C, Moyer JA, Muth EA. Venlafaxine and idebenone attenuate scopolamine-impaired radial-arm maze deficits in rats. Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-20531, 1992.

167. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. J Clin Psychopharmacol 1994;14(2):99-106.

168. Schweizer E, Feighner J, Mandos LA, Rickels K. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. J Clin Psychiatry 1994;55(3):104-8.

169. Rudolph R, Fabre L, Feighner J, Rickels K, Entsuah R, Derivan A. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. J Clin Psychiatry 1998;59:116-22.

170. Mendels J, Johnson R, Mattes J, Riesenberg R. Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose-response study. Psychopharmacol Bull 1993;29(2):169-74.

171. Feighner J, Entsuah A, McPherson M. Efficacy of once-daily venlafaxine extended release (XR) for symptoms of anxiety in depressed outpatients. J Affect Disord 1998;47:55-62.

172. Cunningham LA, for the Venlafaxine XR 208 Study Group. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. Ann Clin Psychiatry 1997;9(3):157-64.

173. Thase ME, for the Venlafaxine XR 209 Study Group. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended-release (XR) in outpatients with major depression. J Clin Psychiatry 1997;58(9):393-8.

174. Hamilton MA. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.

175. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 1979;134:382-9.

176. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised. DHEW Pub. No. (ADM) 76-338. Rockville, MD: National Institutes of Mental Health, 1976;217-222.

177. Derivan A, Haskins T, Rudolph R, Pallay A, Aguiar L, for the Venlafaxine XR 210 Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of once daily venlafaxine XR in outpatients with generalized anxiety disorder (GAD). Proceedings of the American Psychiatric Association Annual Meeting; June 1998;Toronto,Ontario.

178. Davidson J, DuPont R, Hedges D, Haskins T. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 1999;60:528-535.

179. Jokela H, Karkkainen J, Pekkarinen H, et al. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study of venlafaxine extended-release capsules in outpatients with general anxiety disorder: final report (Protocol 0600B2-378-EU). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-31786, 1997.

180. Hackett D, Parks V, Salinas E, for the Venlafaxine XR 378 Study Group. A 6-month evaluation of 3 dose levels of venlafaxine extended-release in non-depressed outpatients with generalized anxiety disorder. Proceeding from the Annual Meeting of the Anxiety Disorders Association of America; March 26, 1999; San Diego, CA.

181. Cunningham L, Hartford J, Londborg P, Munjack D, Patterson W, Smith W, et al. A six-month double-blind, placebo-controlled, parallel-group, comparison of venlafaxine extended release capsules and placebo in outpatients with generalized anxiety disorder: final report (Protocol 0600B2-218-US). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-32976, 1997.

182. Haskins JT, Rudolph R, Aguiar L, Entsuah R, Salinas E, for the Venlafaxine XR 218 Study Group. Venlafaxine XR is an efficacious short- and long-term treatment for generalized anxiety disorder. Proceedings from the Annual Meeting of the Anxiety Disorders Association of America; March 26, 1999; San Diego, CA.

183. Howell SR, Husbands GEM, Scatina JA, Sisenwine SF. Metabolic disposition of ^{14}C-venlafaxine in mouse, rat, dog, rhesus monkey and man. Xenobiotica 1993;23(4):349-59.

184. Patat A, Troy SM, Burke J, et al. The absolute bioavailability and EEG effects of conventional formulation and extended release venlafaxine in healthy subjects. J Clin Pharmacol 1998;38:256-67.

185. Klamerus KJ, Maloney K, Rudolph RL, Sisenwine SF, Jusko WJ, Chiang ST. Introduction of a composite parameter to the pharmacokinetics of venlafaxine and its active O-desmethyl metabolite. J Clin Pharmacol 1992;32:716-24.

186. Troy S, Dilea C, Martin P, Rosen A, Fruncillo R, Chiang S. Bioavailability of once-daily venlafaxine extended release compared with the immediate-release formulation in healthy adult volunteers. Curr Ther Res 1997;58(8):492-503.

187. Otton SV, Ball SE, Cheung SW, Inaba T, Rudolph RL, Sellers EM. Venlafaxine oxidation *in vitro* is catalysed by CYP2D6. Br J Pharmacol 1996;41:149-56.

188. Fogelman S, Schmider J, Greenblatt DJ, Shader RI. Metabolism of venlafaxine: the role of P450 isoforms. J Clin Pharmacol 1995;35:936.

189. Ball SE, Scatina JA, Sisenwine SF. Venlafaxine: Stereoselective metabolism and interactions with cytochromes P450 2D6 and 3A3/4 in Human liver mincrsomes-in vitro studies by Dr. Sellers (Protocol 600-A). Wyeth-Ayerst Research GTR-23916, 2003.

190. Blouin R, Fruncillo R. An open-label study of pharmacokinetics of venlafaxine in extensive and poor metabolizers of dextromethorphan: final report (Protocol 600A-131-US). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-26711, 1995.

191. Troy SM, Parker VD, Fruncillo RJ, Chiang ST. The pharmacokinetics of venlafaxine when given in a twice-daily regimen. J Clin Pharmacol 1995;35:404-9.

192. Troy S, Dilea C, Martin P, Leister C, Fruncillo R, Chiang S. Pharmacokinetics of once-daily venlafaxine extended release in healthy volunteers. Curr Ther Res 1997;58(8):504-14.

193. Troy S, Reed H, Conrad K. The effect of food on the bioavailability of orally administered venlafaxine HCl: final report (Protocol 600A-113-US). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-18470, 1989.

194. Blum R and Lasseter K. A randomized, open-label, crossover study of the pharmacokinetics of intravenous and oral venlafaxine in subjects with hepatic impairment and healthy control volunteers: final report (protocol 0600A1-140-US). Wyeth-Ayerst CSR-38553, 2002.

195. Jim K, Entsuah AR, Upton GV. Double-blind, placebo-controlled, parallel-group dosage-determination study of low doses of venlafaxine in depressed patients: interim report (Protocol 600A-313-US EXT). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-20520, 1991.

196. Bendas CM, Entsuah R, Upton GV. An open-label evaluation of the long-term safety and clinical acceptability of oral venlafaxine (Wy-45,030) tablets in depressed outpatients: interim report (Protocol 600A-312-US). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-20525, 1993.

197. Wetzel J. Wy-45,030 HCl eighteen month oral (intubation) carcinogenicity study – mice (Protocol 600A2-88515). Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-17646, 1990.

198. Wetzel J. Wy-45,030 HCl two year oral (intubation) toxicity and oncogenicity study – rats (Protocol 600A2-88516). Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-18320, 1990.

199. Peters, L. Evaluation of Wy-45,233* by the salmonella/microsome mutagenicity test (Ames test). Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-14871, 1987.

200. Loveday K, Kim N, Little A. CHO/HGPRT in vitro mammalian cell mutation assay with Wy-45,233 base. Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-17647, 1990.

201. 2.4 Nonclinical Overview for Desvenlafaxine: 2014-08 PF-00345408-Section 5.3- to support update for mutagenicity.

202. Stadnicki S. Evaluation of Wy-45,030 HCl and Wy-45,233 base in the BALB/c-3T3 cell transformation assay (Protocol 600A2-88520). Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-16898, 1989.

203. Stadnicki S. Wy-45,233C in vitro chromosomal aberration assay (Protocol 600A2-88521). Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-15984, 1989.

204. Stadnicki S. In vivo chromosomal aberration assay in rats with Wy-45,233 base (Protocol 600A2-88523). Wyeth-Ayerst Laboratories GTR-17770, 1990.

205. Ryan E. A Fertility and General Reproductive Performance Study in Rats with Wy-45,030* HCl (study code no. 154). Wyeth-Ayerst GTR-13878, 1987.

206. Justification Document: Venlafaxine HCl: Additional Wording to the “Impairment of Fertility” section of the CDS.

207. Justification Document: Venlafaxine HCl: Infertility.

208. Ryan EL. Wy-45,030* HCl teratology study in rats study code no 135. Wyeth GTR 13809, 1987.

209. Andersen J, Cook MJ. Wy-45030: Effect on pregnancy and foetal development in the dutch rabbit 45030/001 and 45030/002. Wyeth (U.K.) GTR 12657, 1986.

210. Clinical Overview: Venlafaxine HCl: Dyspnoea.

211. Venlafaxine_2012_Clinical Overview Nonrenewal_CDS update for CDS_USPI_SPC_Health Canada Class Labeling.

212. Clinical Overview: Venlafaxine and QTc Prolongation/Torsades de Pointes, March 2013.

213. Clinical Overview: Venlafaxine (CDS update Interstitial lung disease), May 2015.

214. Frequency Justification Document: Venlafaxine (CDS update ADR Frequency), September 2018.

215. Clinical Overview: Venalfaxine (CDS update to section 5.1), June 2017.

216. Clinical Overview: Venalfaxine (CDS update to section 4.4 and section 4.5), July 2017.

217. 2.5 Clinical Overview for Venlafaxine CDS Updates, Updates to section 4.6, August 2018.

218. 2.5 Clinical Overview for Venlafaxine CDS Updates, Updates to section 4.8 – Addition of Stress Cardiomyopathy, September 2018.

219. 2.5 Clinical Overview to Support the Updates of Discontinuation Effects to Sections 2, 4.2, 4.4, and 4.8 of the Venlafaxine Core Data Sheet, July 2019.

220. 2.5 Clinical Overview to Support the Update of Sexual Dysfunction after Discontinuation to Section 4.4 of the Venlafaxine Core Data Sheet, July 2019.

221. 2.5 Clinical Overview, To Support the Updates to Section 4.4 Special Warnings and Precuations to Use and Section 4.5 Interaction With Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction of the Core Data Sheet, May 2021.

Appendix B: ADRs and numeric frequencies listed in order of decreasing frequency within each SOC.[214, 214]

System Organ Class	ADR Term	Frequency (%)
Blood and lymphatic system disorders	Agranulocytosis*§	0.027
	Aplastic anaemia*§	0.027
	Pancytopenia*§	0.027
	Neutropenia*§	0.027
	Thrombocytopenia*	0.009
Immune system disorders	Anaphylactic reaction*§	0.027
Endocrine disorders	Inappropriate antidiuretic hormone secretion*§	0.027
	Blood prolactin increased*	0.009
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	9.565
	Hyponatraemia*	0.018
Psychiatric disorders	Insomnia	20.425
	Abnormal dreams	4.893
	Nervousness	4.847
	Libido decreased	3.956
	Agitation*	2.469
	Anorgasmia	2.175
	Abnormal orgasm	0.890
	Confusional state*	0.761
	Bruxism*	0.688
	Depersonalisation*	0.495
	Hallucination	0.358
	Apathy	0.275
	Hypomania	0.229
	Mania	0.192
	Delirium*§	0.027
Nervous system disorders	Headache*	32.938
	Dizziness	22.528
	Sedation	16.056
	Tremor	6.618
	Paraesthesia	3.185
	Akathisia*	1.624
	Dysgeusia	1.478
	Syncope	0.486
	Myoclonus	0.459
	Balance disorder*	0.459
	Coordination abnormal*	0.275
	Dyskinesia*	0.137
	Convulsion	0.082

System Organ Class	ADR Term	Frequency (%)
	Dystonia*	0.036
	Neuroleptic malignant syndrome*§	0.027
	Serotonin syndrome*§	0.027
	Tardive dyskinesia*	0.009
Eye disorders	Accommodation disorder	5.195
	Mydriasis	1.331
	Visual impairment	1.101
	Angle closure glaucoma*§	0.027
Ear and labyrinth disorders	Tinnitus*	2.396
Cardiac disorders	Palpitations	3.084
	Tachycardia	2.386
	Torsade de Pointes*§	0.027
	Ventricular tachycardia*§	0.027
	Ventricular fibrillation*§	0.027
	Electrocardiogram QT prolonged*	0.027
	Stress cardiomyopathy (takotsubo cardiomyopathy)*§	0.027
Vascular disorders	Hot flush	4.626
	Hypertension	4.112
	Orthostatic hypotension	0.660
	Hypotension*	0.403
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Yawning	2.726
	Dyspnoea*	1.138
	Interstitial lung disease*§	0.027
	Pulmonary eosinophilia*§	0.027
Gastrointestinal disorders	Nausea	34.223
	Dry mouth	19.122
	Constipation	12.934
	Diarrhoea*	9.428
	Vomiting	6.499
	Gastrointestinal haemorrhage*	0.413
	Pancreatitis*	0.018
Hepatobiliary disorders	Liver function test abnormal*	0.771
	Hepatitis*§	0.027
Skin and subcutaneous system disorders	Hyperhidrosis*	12.696
	Rash	2.928
	Pruritus*	1.634

System Organ Class	ADR Term	Frequency (%)
	Night sweats[*]	1.450
	Urticaria[*]	0.477
	Alopecia[*]	0.302
	Ecchymosis	0.293
	Photosensitivity reaction	0.229
	Stevens-Johnson syndrome[*§]	0.027
	Toxic epidermal necrolysis[*§]	0.027
	Angioedema[*§]	0.027
	Erythema multiforme[*§]	0.027
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Hypertonia	1.762
	Rhabdomyolysis[*§]	0.027
Renal and urinary system disorders	Pollakiuria[*]	2.368
	Urinary hesitation	1.450
	Urinary retention	1.184
	Urinary incontinence[*]	0.165
Reproductive system and breast disorders	Ejaculation disorder	7.387[a]
	Erectile dysfunction	6.101[a]
	Metrorrhagia[*]	0.627[b]
	Menorrhagia[*]	0.462[b]
General disorders and administration site conditions	Fatigue	8.923
	Asthenia	4.718
	Chills[*]	1.505
	Mucosal haemorrhage[*]	0.009
Investigations	Weight decreased	1.964
	Weight increased	1.955
	Blood cholesterol increased	0.201
	Bleeding time prolonged[*]	0.009
Injury, poisoning, and procedural complications	Bone fracture	0.541

[*] ADR identified post-marketing
[§] ADR frequency estimated using "The Rule of 3."
ADR = Adverse Drug Reaction
a. The ADR frequency calculation is based on male patient population (N = 4196).
b. The ADR frequency calculation is based on female patient population (N = 6697).

Appendix B: ADRs by SOC and CIOMS frequency category listed in order of decreasing medical seriousness within each frequency category and SOC [90, 214, 214]

System Organ Class	Very Common ≥ 1/10	Common ≥ 1/100 to < 1/10	Uncommon ≥ 1/1,000 to < 1/100	Rare ≥ 1/10,000 to < 1/1,000	Very Rare < 1/10,000	Frequency not known (cannot be estimated from the available data)
Blood and lymphatic system disorders				Agranulocytosis[*§], Aplastic anaemia[*§], Pancytopenia[*§], Neutropenia[*§]	Thrombocytopenia[*]	
Immune system disorders				Anaphylactic reaction[*§]		
Endocrine disorders				Inappropriate antidiuretic hormone secretion[*§]	Blood prolactin increased[*]	
Metabolism and nutrition disorders		Decreased appetite		Hyponatraemia[*]		
Psychiatric disorders	Insomnia	Abnormal dreams, Nervousness, Libido decreased, Agitation[*], Anorgasmia	Confusional state[*], Mania, Hypomania, Depersonalisation, Hallucination, Abnormal orgasm, Bruxism[*], Apathy	Delirium[*§]		
Nervous system disorders	Headache[*], Dizziness, Sedation	Akathisia[*], Tremor, Paraesthesia, Dysgeusia	Syncope, Myoclonus, Balance disorder[*] Coordination abnormal[*], Dyskinesia[*]	Neuroleptic malignant syndrome[*§], Serotonin syndrome[*§], Convulsion, Dystonia[*]	Tardive dyskinesia[*]	

System Organ Class	**Very Common ≥ 1/10**	**Common ≥ 1/100 to < 1/10**	**Uncommon ≥ 1/1,000 to < 1/100**	**Rare ≥ 1/10,000 to < 1/1,000**	**Very Rare < 1/10,000**	**Frequency not known (cannot be estimated from the available data)**
Eye disorders		Visual impairment, Accommodation disorder, Mydriasis,		Angle closure glaucoma*§		
Ear and labyrinth disorders		Tinnitus*				
Cardiac disorders		Tachycardia, Palpitations		Torsade de pointes*§, Ventricular tachycardia*§, Ventricular fibrillation*§, Electrocardiogram QT prolonged*, Stress cardiomyopathy (takotsubo cardiomyopathy)*§		
Vascular disorders		Hypertension, Hot flush	Orthostatic hypotension, Hypotension*			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnoea*, Yawning		Interstitial lung disease*§, Pulmonary eosinophilia*§		
Gastrointestinal disorders	Nausea, Dry mouth, Constipation	Diarrhoea*, Vomiting	Gastrointestinal haemorrhage*	Pancreatitis*		

System Organ Class	**Very Common ≥ 1/10**	**Common ≥ 1/100 to < 1/10**	**Uncommon ≥ 1/1,000 to < 1/100**	**Rare ≥ 1/10,000 to < 1/1,000**	**Very Rare < 1/10,000**	**Frequency not known (cannot be estimated from the available data)**
Hepatobiliary disorders			Liver function test abnormal*	Hepatitis*§		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Hyperhidrosis*	Rash, Pruritus*, Night sweats*	Urticaria*, Alopecia*, Ecchymosis, Photosensitivity reaction,	Stevens-Johnson syndrome*§, Toxic epidermal necrolysis*§, Angioedema*§, Erythema multiforme*§		
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Hypertonia		Rhabdomyolysis*§		
Renal and urinary disorders		Urinary hesitation, Urinary retention, Pollakiuria*	Urinary incontinence*			
Reproductive system and breast disorders		Erectile dysfunction, Ejaculation disorder	Metrorrhagia*, Menorrhagia*			
General disorders and administration site conditions		Fatigue, Asthenia, Chills*			Mucosal Haemorrhage*	
Investigations		Weight decreased, Weight increased	Blood cholesterol increased		Bleeding time prolonged*	

System Organ Class	**Very Common ≥ 1/10**	**Common ≥ 1/100 to < 1/10**	**Uncommon ≥ 1/1,000 to < 1/100**	**Rare ≥ 1/10,000 to < 1/1,000**	**Very Rare < 1/10,000**	**Frequency not known (cannot be estimated from the available data)**
Injury, poisoning and procedural complications			Bone fracture			

*ADR identified post-marketing
§ADR frequency estimated using "The Rule of 3."
ADR = Adverse Drug Reaction

1.7　同種同効品一覧表

本申請品目と同じ全般不安症の効能・効果を有する薬剤はない。

VIATRIS

最新の添付文書を参照のこと。

下線部：本申請による変更箇所

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤

ベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル

日本標準商品分類番号
871179

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品注）

イフェクサー®SR カプセル 37.5mg
イフェクサー®SR カプセル 75mg
EFFEXOR® SR CAPSULES

	37.5mg	75mg
承認番号	22700AMX01007	22700AMX01008
販売開始	2015年12月	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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［10.1参照］

2.3 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者［9.3.1参照］

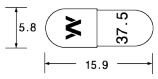
2.4 重度の腎機能障害（糸球体ろ過量15mL/min未満）のある患者又は透析中の患者［9.2.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イフェクサーSR カプセル 37.5mg	イフェクサーSR カプセル 75mg
有効成分	1カプセル中 ベンラファキシン塩酸塩 42.43mg （ベンラファキシンとして 37.5mg）	1カプセル中 ベンラファキシン塩酸塩 84.85mg （ベンラファキシンとして 75mg）
添加剤	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

3.2 製剤の性状

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 37.5mg		W 37.5	キャップ：淡灰色 ボディ：淡紅色 3号硬カプセル 徐放カプセル
イフェクサーSR カプセル 75mg		W 75	キャップ：淡紅色 ボディ：淡紅色 1号硬カプセル 徐放カプセル

4. 効能又は効果

○うつ病・うつ状態

○全般不安症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 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。［8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3、15.1.1参照］

〈うつ病・うつ状態〉

5.2 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。［9.7.2参照］

〈全般不安症〉

5.3 全般不安症の診断は、DSM注）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。

注）DSM：American Psychiatric Association（米国精神医学会）のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder（精神疾患の診断・統計マニュアル）

6. 用法及び用量

通常、成人にはベンラファキシンとして1日37.5mgを初期用量とし、1週後より1日75mg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225mg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75mgずつ行うこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。［15.1.3参照］

7.2 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37.5mgを2日に1回投与から開始し、1週間後に本剤37.5mg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37.5mg/日ずつ、1日112.5mg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。［9.3.2、16.6.2参照］

7.3 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。［9.3.2、16.6.2参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 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。［5.1、8.2-8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3、15.1.1参照］

8.2 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。［5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.1-9.1.4、9.7.3、15.1.1参照］

8.3 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。［5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3、15.1.1参照］

8.4 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。［5.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.4、9.7.3、15.1.1参照］

8.5 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。［9.1.7、11.1.11参照］

8.6 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。

8.7 投与中止（突然の中止）又は減量により、攻撃性、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、視覚障害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。

8.8 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 双極性障害患者

躁転、自殺企図があらわれることがある。［5.1、8.1-8.4、9.1.2、9.7.3、15.1.1 参照］

9.1.2 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。［5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.7.3、15.1.1 参照］

9.1.3 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状が増悪することがある。［8.2、8.4、9.1.4 参照］

9.1.4 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。［8.2、8.4、9.1.3 参照］

9.1.5 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。［11.1.5 参照］

9.1.6 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。

9.1.7 高血圧又は心疾患のある患者

本剤投与前に適切にコントロールし、定期的に血圧・脈拍数等を測定すること。

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。［8.5、11.1.11 参照］

9.1.8 QT 延長又はその既往歴のある患者、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（torsade de pointes を含む）を起こす可能性がある。［10.2、11.1.4 参照］

9.1.9 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。［10.2 参照］

9.1.10 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。

9.2 腎機能障害患者

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。

9.2.1 重度の腎機能障害（糸球体ろ過量 15mL/min 未満）のある患者又は透析中の患者

投与しないこと。また、本剤は透析ではほとんど除去されない。［2.4 参照］

9.2.2 軽度から中等度の腎機能障害のある患者

［16.6.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

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。

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

投与しないこと。［2.3 参照］

9.3.2 軽度から中等度の肝機能障害のある患者

［7.2、7.3、16.6.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.5.1 妊娠末期に本剤あるいは他の SSRI､SNRI が投与された女性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。

9.5.2 妊娠ラットにベンラファキシン 30mg/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]。

9.5.3 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 100mg/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]。

9.5.4 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]。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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]。［16.3.2 参照］

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.7.2 海外で実施した 7～17 歳の大うつ病性障害（DSM-IV[注]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]。［5.2 参照］

注）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）

9.7.3 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[6]。［5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照］

9.8 高齢者

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。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。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。［11.1.3 参照］

10. 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。

10.1 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） サフィナミドメシル酸塩（エクフィナ） ［2.2 参照］	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。

10.2 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
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。	相互に中枢神経抑制作用を増強させる可能性がある。
メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー）［11.1.1 参照］	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含有製剤、メサドン塩酸塩、ペンタゾシン含有製剤、ペチジン塩酸塩含有製剤、タペンタドール塩酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物含有製剤、フェンタニル含有	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
製剤､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 ［11.1.1参照］		
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 ［11.1.1参照］	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。
	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 ［9.1.9参照］	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 ［16.7.1参照］	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
イミプラミン塩酸塩 ［16.7.3参照］	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。	
シメチジン ［16.7.5参照］	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 ［16.7.4参照］	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。
メトプロロール酒石酸塩 ［16.7.6参照］	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。
インジナビル硫酸塩エタノール付加物 ［16.7.8参照］	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 ［16.7.7参照］	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。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 ［9.1.8、11.1.4参照］	QT延長を起こすおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 セロトニン症候群（0.1%）

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。［10.2参照］

11.1.2 悪性症候群（頻度不明）

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。

11.1.3 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。［9.8参照］

11.1.4 QT延長（0.5%）**、心室頻拍（torsade de pointesを含む）**（頻度不明）**、心室細動**（頻度不明）

［9.1.8、10.2参照］

11.1.5 痙攣（0.1%）

［9.1.5参照］

11.1.6 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸困難、喘鳴、血管性浮腫等）があらわれることがある。

11.1.7 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）**、皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）**、多形紅斑**（頻度不明）

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。

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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。

11.1.9 無顆粒球症（頻度不明）**、再生不良性貧血**（頻度不明）**、汎血球減少症**（頻度不明）**、好中球数減少**（0.2%）**、血小板数減少**（0.3%）

必要に応じて血液検査を行うこと。

11.1.10 間質性肺疾患（頻度不明）

11.1.11 高血圧クリーゼ（頻度不明）

血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。［8.5、9.1.7参照］

11.1.12 尿閉（0.2%）

導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	じん麻疹、そう痒症	血管性浮腫、光線過敏性反応
精神神経系	傾眠（24.1%）、浮動性めまい（20.1%）、頭痛（15.9%）、不眠症（14.3%）	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、歯ぎしり	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（28.7%）、腹部不快感（腹痛、膨満、便秘等）（23.5%）、口内乾燥（20.3%）、嘔吐	食欲減退、下痢		膵炎
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（10.8%）	血圧上昇、頻脈	血圧低下、起立性低血圧	

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明
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・AST・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	発汗（寝汗等）、無力症（疲労、倦怠感等）	ほてり、体重増加、体重減少	あくび、悪寒、呼吸困難、脱毛症、骨折	

13. 過量投与

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。

13.1 症状

主な症状として、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。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて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。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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

14.2 服用時の注意

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。［5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3 参照］

15.1.2 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。

15.1.3 健康成人及び大うつ病性障害患者に、本剤 225mg 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Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）では、本剤 75mg 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]。［7.1 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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[10]。

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[a)]	54±6	11.8±3.2	1316±311
75	未変化体	33±15	7.9±2.3	505±257
	ODV[a)]	98±19	12.3±2.1	2462±391
150	未変化体	89±65	9.7±2.5	1830±1753
	ODV[a)]	176±42	11.1±2.7	4598±995
225	未変化体	101±20	7.6±1.6	1471±238
	ODV[a)]	322±22	11.7±1.1	8254±547

a）ベンラファキシン換算
平均値±標準偏差、例数：各用量 6 例

16.1.2 反復投与

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[11]。

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[b)]	104±20	149±26	1732±272	2697±430
150	未変化体	108±58	143±90	1521±1021	2186±1680
	ODV[b)]	196±64	276±87	3316±1056	5237±1728

b）ベンラファキシン換算
平均値±標準偏差、例数：各用量 6 例

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性 6 例に本剤 75mg 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[12]。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合

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[13]。

16.3.2 乳汁中移行

ベンラファキシン（非徐放化製剤）を服薬中（平均投与量 244mg/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[4]（外国人データ）。［9.6 参照］

16.5 排泄

健康成人男性 9 例に ^{14}C 標識ベンラファキシン 50mg（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[14]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者にベンラファキシン（非徐放化製剤）50mg 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[15]（外国人データ）。［9.2.2 参照］

対象	例数	測定物質	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	CL/F[c)]（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

c) ODV では CL/F/f_m
平均値±標準偏差

16.6.2 肝機能障害患者

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[16]（外国人データ）。［7.2、7.3、9.3.2 参照］

対象	例数	投与量（mg）	測定物質	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	CL/F[d]（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[e]	0.90±0.83
			ODV	4231±2289[e]	0.28±0.09
Child-PughB	11	37.5	未変化体	2407±1874[e]	0.62±0.55
			ODV	2651±977[e]	0.94±2.10

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

16.6.3 CYP2D6 遺伝子多型別の薬物動態

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 75mg 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[17]（外国人データ）。

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ハロペリドール

健康成人 25 例にベンラファキシン（非徐放化製剤）75mg の 1 日 2 回反復経口投与下において、ハロペリドール 2mg 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[18]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.2 アルプラゾラム

健康成人 16 例にベンラファキシン（非徐放化製剤）75mg の 1 日 2 回反復経口投与下において、アルプラゾラム 2mg 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[19]（外国人データ）。

16.7.3 イミプラミン

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[20]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.4 ケトコナゾール（経口剤は国内未発売）

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 100mg 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 50mg、PM には 25mg 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[21]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.5 シメチジン

健康成人 18 例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50mg を 1 日 3 回、シメチジン 800mg 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[22]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.6 メトプロロール

健康成人 18 例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50mg を 1 日 3 回及びメトプロロール 100mg 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[23]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.7 リスペリドン

健康成人 30 例にベンラファキシン（非徐放化製剤）75mg の 1 日 2 回反復経口投与下において、リスペリドン 1mg 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[24]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.8 インジナビル

健康成人 9 例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50mg の 1 日 3 回反復経口投与下において、インジナビル 800mg 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 75mg を 1 日 1 回反復経口投与下において、インジナビル 800mg 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[25,26]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.9 リチウム

健康成人 12 例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50mg を 1 日 3 回 7 日間経口投与後、リチウム 600mg 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[27]（外国人データ）。

16.7.10 カルバマゼピン

健康成人 16 例にカルバマゼピン 200mg 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）50mg 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[28]（外国人データ）。

16.7.11 ジアゼパム

健康成人男性 18 例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50mg を 1 日 3 回反復経口投与後、ジアゼパム 10mg 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[29]（外国人データ）。

16.7.12 トルブタミド

健康成人 12 例にベンラファキシン（非徐放化製剤）37.5mg 又は 75mg を 1 日 2 回反復経口投与後、トルブタミド 500mg 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[30]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈うつ病・うつ状態〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照試験）

うつ病・うつ状態の患者を対象として、本剤（75mg 又は 75～225mg）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（$HAM\text{-}D_{17}$）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（75mg）のプラセボに対する優越性が示された[9]。

$HAM\text{-}D_{17}$ 合計点の要約とプラセボ群との比較結果

投与群	例数	$HAM\text{-}D_{17}$ 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[b]
プラセボ群	184	22.4（4.10）	13.2（6.73）	-9.2（6.78）	－	－
75mg/日群	174	22.6（4.05）	11.8（7.20）	-10.8（7.26）	1.50	0.031

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 b)
					［0.14, 2.87］	
75～225mg/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

b）有意水準両側 5%。75mg/日群とプラセボ群の検定において統計学的有意差が得られた場合にのみ 75～225mg/日群とプラセボ群の検定を行う計画であった。

有害事象発現頻度はプラセボ群で 67.2%（123/183 例）、75 mg/日群で 75.3%（131/174 例）、75～225 mg/日群で 81.7%（147/180 例）であった。主な有害事象は、悪心（13.1%、22.4%、29.4%）、鼻咽頭炎（22.4%、20.1%、17.8%）、傾眠（8.2%、12.1%、17.2%）、頭痛（7.7%、9.2%、10.0%）、口渇（7.7%、6.3%、10.0%）であった。

17.1.2 長期継続投与試験

国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照試験）を完了した患者（50 例）を対象として、本剤（75～225mg）を最大 44 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 [31]。

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	50	12.0 (6.10)	－
8 週	48	8.4 (4.59)	-3.88 (4.61)
24 週	44	6.8 (5.46)	-5.68 (5.08)
44 週	40	5.7 (6.00)	-7.08 (5.98)

有害事象は 49/50 例に認められ、主な事象は、鼻咽頭炎、頭痛、浮動性めまい、傾眠、便秘、悪心及び血圧上昇であった。

17.1.3 長期継続投与試験

国内第Ⅲ相試験（ミルナシプラン対照比較試験）を完了した患者（247 例）を対象として、本剤（75～150mg）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 [31]。

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	247	10.0 (6.09)	－
8 週	238	7.4 (5.79)	-2.60 (5.56)
26 週	201	6.7 (5.65)	-3.44 (5.64)
52 週	167	5.0 (4.98)	-5.40 (5.54)

有害事象発現頻度は 98.4%（243/247 例）であった。主な事象は、鼻咽頭炎（66.0%）、悪心（48.6%）、傾眠（48.2%）、浮動性めまい（40.9%）、不眠症（40.9%）、頭痛（38.9%）であった。

〈全般不安症〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照試験）

DSM-5 注）の基準により全般不安症と診断された患者を対象として、本剤（75～225mg）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不安評価尺度（HAM-A）合計点のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、本剤のプラセボに対する優越性が示された [32]。

HAM-A 合計点の要約とプラセボ群との比較結果

投与群	例数	HAM-A 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（8 週）	ベースラインからの変化量	群間差 b)［95%信頼区間］	p 値 c)
プラセボ群	174	24.7 (3.9)	15.1 (7.7)	-9.6 (6.6)	－	－
本剤群	164	25.4 (4.8)	13.6 (8.2)	-11.8 (7.4)	-1.9 ［-3.4, -0.4.］	0.012

a）群と時点を固定効果、群と時点の交互作用、ベースライン HAM-A 合計点を共変量とした Mixed effect Model for Repeated Measures（MMRM）による解析。共分散構造は UN、自由度は Kenward-Roger の方法により調整された。

b）最小二乗（LS）平均の差

c）有意水準両側 5%

副作用発現頻度はプラセボ群で 21.3%（38/178 例）、本剤群で 43.6%（78/179 例）であった。主な副作用は、傾眠（7.3%、14.0%）、悪心（1.7%、9.5%）、便秘（2.8%、6.1%）、不眠症（1.7%、5.0%）であった。

注）DSM-5：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition（DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル）

17.1.5 長期継続投与試験

国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照試験）を完了した患者（135 例）を対象として、本剤（75～225mg）を最大 52 週間投与した結果、本剤の長期投与での抗不安効果が確認された [33]。

HAM-A 合計点の要約（平均値（標準偏差））

評価時期	例数	HAM-A 合計点	ベースラインからの変化量
ベースライン	135	15.9 (8.2)	－
8 週	130	10.5 (7.2)	-5.4 (6.0)
28 週	118	8.6 (6.7)	-7.3 (7.1)
52 週	111	8.0 (7.1)	-8.3 (7.5)

副作用発現頻度は 51.1%（69/135 例）であった。主な副作用は、傾眠（11.9%）、悪心（10.4%）、体重増加（7.4%）、便秘（6.7%）、不眠症（5.2%）、口渇（4.4%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 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 [34]。*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 [35]。

18.1.2 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 [35]。

18.2 抗うつ作用

18.2.1 マウス尾懸垂試験において無動時間を短縮した [36]。

18.2.2 マウス強制水泳試験において無動時間を短縮した [37]。

18.2.3 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 [38]。

18.2.4 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 [39]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベンラファキシン塩酸塩（Venlafaxine Hydrochloride）

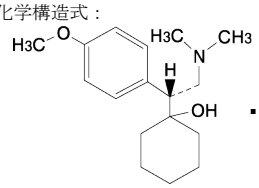
化学名：1-［(1*RS*) -2-Dimethylamino-1-（4-methoxyphenyl）ethyl］cyclohexanol monohydrochloride

分子式：$C_{17}H_{27}NO_2$・HCl

分子量：313.86

性状：白色の粉末である。水又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい。

化学構造式：



・HCl　及び鏡像異性体

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈イフェクサーSR カプセル 37.5mg〉

70 カプセル［14 カプセル（PTP）×5］
100 カプセル［10 カプセル（PTP）×10］
500 カプセル［10 カプセル（PTP）×50］
100 カプセル［瓶］

〈イフェクサーSR カプセル 75mg〉

100 カプセル［10 カプセル（PTP）×10］
500 カプセル［10 カプセル（PTP）×50］
100 カプセル［瓶］

23. 主要文献

1) 社内資料：毒性試験（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.4.5.3）
2) 社内資料：胎児移行性（ウサギ）（GTR-17290）（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.4.4）
3) 社内資料：乳汁中排泄（ラット）（GTR-17952）（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.6.3）
4) Ilett KF, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 (1) : 17-22
5) Emslie GJ, et al. : J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007 ; 46 (4) : 479-488
6) Hammad TA, et al. : Arch Gen Psychiatry. 2006 ; 63 (3) : 332-339
7) Harvey AT, et al. : Arch Gen Psychiatry. 2000 ; 57 (5) : 503-509
8) Debonnel G, et al. : Int J Neuropsychopharmacol. 2007 ; 10 (1) : 51-61
9) 社内資料：国内第 3 相試験（B2411263 試験）（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.35）
10) 社内資料：健康成人における単回投与時の薬物動態（156-JA 試験）（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.8）
11) 社内資料：健康成人における反復投与時の薬物動態（153-JA 試験）（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.9）
12) 社内資料：薬物動態における食事の影響（156-JA 試験）（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.1.2.4）
13) 社内資料：タンパク結合率（*in vitro*）（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
14) Howell SR, et al. : Xenobiotica. 1993 ; 23 (4) : 349-359
15) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.3.5）
16) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.3.6）
17) Preskorn S, et al. : J Clin Psychopharmacol. 2009 ; 29 (1) : 39-43
18) 社内資料：ハロペリドールとの薬物相互作用（95-059-MA 試験）（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.1.2.5.10）
19) Amchin J, et al. : Psychopharmacol Bull. 1998 ; 34 (2) : 211-219
20) 社内資料：イミプラミンとの薬物相互作用（129-US 試験）（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.1.2.5.7）
21) Lindh JD, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2003 ; 59 (5-6) : 401-406
22) Troy SM, et al. : J Clin Pharmacol. 1998 ; 38 (5) : 467-474
23) 社内資料：メトプロロールとの薬物相互作用（132-SW 試験）（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.1.2.5.6）
24) Amchin J, et al. : J Clin Pharmacol. 1999 ; 39 (3) : 297-309
25) Levin GM, et al. : Psychopharmacol Bull. 2001 ; 35 (2) : 62-71
26) Jann MW, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2012 ; 68 (5) : 715-721
27) Troy SM, et al. : J Clin Pharmacol. 1996 ; 36 (2) : 175-181
28) 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用（133-UK 試験）（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.5.2）
29) Troy SM, et al. : J Clin Pharmacol. 1995 ; 35 (4) : 410-419
30) 社内資料：トルブタミドとの薬物相互作用（118-US 試験）（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.5.11）
31) 社内資料：長期投与試験（B2411264 試験、818-JA 試験）（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.44）
32) 社内資料：国内第 3 相試験（B2411367 試験）（X 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.3.2.1）
33) 社内資料：長期投与試験（B2411368 試験）（X 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.7）
34) 社内資料：ラット脳シナプトソームにおけるモノアミン取り込み阻害作用（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2.1.2）
35) 社内資料：ラット大脳前頭皮質における細胞外 5-HT および NA 濃度増加作用（RPT-43824）（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
36) 社内資料：尾懸垂試験における無動時間短縮作用（マウス）（RPT-43898）（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2.2.2）
37) 社内資料：強制水泳試験における無動時間短縮作用（マウス）（GTR-21946）（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2.2.3）
38) 社内資料：学習性無力モデルにおける回避学習改善効果（ラット）（GTR-21948）（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2.2.4）
39) 社内資料：居住者・侵入者モデルにおける攻撃行動に対する作用（ラット）（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2.2.5）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目 3 番 1 号
フリーダイヤル　0120-419-043

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
東京都港区麻布台一丁目3番1号

Ⓡ登録商標

0.3

目次

目次 1
表一覧 1
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.1 効能又は効果（案） 2
1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠 2
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠 5
1.8.2.1 用法及び用量（案） 5
1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠 5
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 7

表一覧

表 1.8.2-1 Venlafaxine Dosage and Administration Comparison – Japan (Depression and Depressive State) and US (MDD) 5
表 1.8.2-2 Venlafaxine Dosage and Administration Comparison – US (GAD and MDD) 5
表 1.8.2-3 Venlafaxine Dosage and Administration Comparison – Great Britain (GAD and MDD) 5

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

○うつ病・うつ状態 ○全般不安症

下線部：変更箇所

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

本剤の全般不安症/全般性不安障害（GAD）を適応とした有効性を、2 つの国内臨床試験（B2411367 試験及び B2411368 試験）で評価した。以下に各試験デザイン、試験結果の概要を記載する。

1. B2411367 試験

B2411367 試験は、第 3 相、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、多施設共同、比較試験として、精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5）の診断基準により GAD と診断された日本人の外来患者を対象にベンラファキシン ER（徐放性製剤）の有効性および安全性の評価を目的として実施し、主要目的として GAD 外来患者を対象にベンラファキシン（75～225 mg/日）の抗不安効果のプラセボに対する優越性を検討し、副次目的としてその他の評価項目に対するベンラファキシンの効果をプラセボと比較した。また、ベンラファキシンの安全性および忍容性を評価した。本治験はスクリーニング期（1 週間）、プラセボリードイン期（1 週間、単盲検）、治療期（8 週間、二重盲検）、漸減期（2 週間、二重盲検）で構成された。8 週間の治療期では、適格な治験参加者をベンラファキシン群またはプラセボ群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割付けた。長期継続投与試験（B2411368 試験）に移行しないすべての治験参加者を対象に、治験薬の最終投与から 4 週間後に追跡調査を実施した

主な選択基準は、18 歳以上、DSM-5 の診断基準により GAD と診断されており、かつスクリーニング時、プラセボリードイン期およびベースライン時のハミルトン不安評価尺度（HAM-A）合計点が 20 点以上、概括重症度（CGI-S）スコアが 4 点以上、および GAD-7 合計点が 10 点以上の日本人外来患者とした。GAD が主診断で、DSM-5 の診断基準によりうつ病を併発していると診断された治験参加者の割合は 50%以下に制限した。MADRS（モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度）スコアが 20 点以上である、プラセボリードイン期において HAM-A 合計点に 20%以上の改善が認められる、ベンラファキシンまたはデスベンラファキシンに対して過敏症のある、自殺の危険性がある、重大な既往歴を有する治験参加者は除外した。

主要評価項目として、治療完了を仮定した HAM-A 合計点のベースラインから治療終了時（第 8 週）までの変化量を解析することにより有効性を評価した。

副次評価項目およびその他の評価項目には、HAM-A 精神的不安因子（項目 1～6 および項目 14）、HAM-A 身体的不安因子（項目 7～13）、概括重症度（CGI-S）、GAD-7 質問票、Zung 自己評価不安尺度（ZSRAS）、Sheehan 機能障害評価尺度（SDISS）のベースラインからの変化量および全般改善度スコア（CGI-I）の絶対値を含めた。

(1) 有効性

主解析の結果、ベンラファキシン（75～225 mg/日）群はプラセボ群と比較して高い有効性を示し、第 8 週の HAM-A 合計点を有意に改善した（$p = 0.012$）。主要評価項目の補足的解析および感度解析のいずれにおいても、主解析と同様にベンラファキシン群の治療効果がプラセボ群に比べて有意に高いことが一貫して示された。

すべての副次評価項目、すなわち、HAM-A サブスコア（精神的および身体的不安因子）の結果ならびにその他のすべての評価尺度および質問票（概括重症度、GAD-7、ZSRAS、SDISS および全般性改善度スコアの絶対値）の結果から、第 8 週でベンラファキシン群がプ

ラセボ群に比べて統計学的に有意に優れることが示され（$p \leq 0.05$）、主要評価項目の結果と基本的に一致していた。
ベンラファキシン ER は、日本人の成人 GAD 患者において、有効性のすべての主要評価項目および副次評価項目の解析結果ならびに感度分析より、プラセボに比べて、統計学的に有意な有効であることが確認された。すべての結果に一貫性がみられることから、エビデンスの頑健性が示唆され、日本人患者集団におけるベンラファキシンの有効性が裏付けられた。

(2) 安全性

B2411367 試験において、報告された治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現率はベンラファキシン群の方がプラセボ群よりもわずかに高かったが（それぞれ 63.1%および 47.2%）、この差は過去の報告データと一致しており、臨床的に意味のある差とはみなされず、本剤のベネフィット・リスクプロファイルを変化させるものではなかった（イフェクサーSR カプセル電子添文（第 7 版））。
TEAE の大部分の重症度は軽度であった。ベンラファキシン群で試験中止に至った TEAE が 14 件（7.8%）認められ、このうち 8 件（4.5%）は治験薬と関連ありと判断された。プラセボ群で死亡に至った TEAE が 1 件のみ認められ、治験薬の使用と関連なしと判断された。試験中に認められた主な AE（発現割合別）は傾眠（11.2%）であった。自殺傾向の解析の結果からはベンラファキシン群とプラセボ群に有意差はないことが示されたが、新たな自殺念慮の発現率は、数値上はベンラファキシン群（2.8%）の方がプラセボ群（5.1%）よりも低かった。
血液学的検査値、生化学検査値、尿検査値、体重、身体的診察所見、心電図および QTcF に臨床的に重要な変化は認められず、イフェクサーER の既知の安全性プロファイルと一致していた。
日本人の成人 GAD 患者におけるベンラファキシン ER の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容できるものであった。全般的な安全性プロファイルは、既存の知見と一致しており、電子添文（イフェクサーSR カプセル電子添文（第 7 版））とも一致していた。

2. B2411368 試験

B2411368 試験は、第 3 相、非対照、可変用量、非盲検、多施設共同試験であり、DSM-5 の診断基準に基づいて GAD と診断された日本人の外来患者を対象にベンラファキシンの安全性および有効性を評価することを目的として実施し、主要目的として、ベンラファキシンを可変用量（75～225 mg/日）で長期投与したときの安全性を検討し、副次目的として、ベンラファキシンを長期投与したときの有効性を検討した。
先行試験の二重盲検比較試験である B2411367 試験の第 10 週の来院（有効性評価期間の最終来院）を完了した治験参加者のみが本試験に参加することができるとした。本治験は、1～3 週間の漸減期を含む 52 週間の治療期で構成され、ベースライン（先行試験の第 10 週）時から適格患者にベンラファキシンを 52 週間投与し、その後、患者は漸減期に移行した。治療期に治験薬の投与を中止した場合も漸減期に移行するとした。治験薬投与の期間の長さにかかわらず、ベンラファキシンの投与を受けたすべての治験参加者を対象に追跡調査を実施した。追跡調査は漸減期の終了から 4 週間後に実施した。
先行する二重盲検比較試験の第 10 週の来院（漸減期を含む有効性評価期間の最終来院）を完了した治験参加者のみが、本治験に参加することができた。自殺の危険性があると判断された、重篤な急性／慢性の医学的もしくは精神的状態を有する、ならびに本試験参加中に他の臨床試験への参加を希望する治験参加者は除外した。
主要評価項目は、有害事象の発現割合、体重、バイタルサイン、臨床検査［血液学的検査、血液生化学検査、尿検査（定性）］、標準 12 誘導心電図（ECG）の絶対値およびベースラインからの変化量、ならびに C-SSRS を用いた自殺念慮もしくは自殺行動歴がある治験参加者の頻度確認とした。
副次評価項目は、HAM-A 合計点、概括重症度（CGI-S）のベースラインからの変化量および全般性改善度（CGI-I）の絶対値とした。

(1) 有効性

第 52 週における HAM-A 合計点のベースラインからの変化量の全体平均値（SD）は-8.3（7.5）、HAM-A 精神的不安因子は-4.8（4.6）、HAM-A 身体的不安因子は-3.4（3.5）であった。概括重症度スコアはベースラインから第 52 週［1.1（1.2）］まで減少し、全般性改善度スコアもベースライン［2.7（1.1）］から第 52 週［1.7（0.9）］まで減少した。この 52 週間の試験期間にわたり認められた評価可能な有効性パラメータである HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子および HAM-A 身体的不安因子の減少が非常に一定であったことから、長期投与期間（52 週間）にわたるベンラファキシン使用の有効性の増加が示唆された。

その結果、HAM-A 合計点、HAM-A サブスコアのベースラインからの変化量は経時的に一定しており、ベンラファキシンの長期的有効性が示された。この結果は、概括重症度および全般性改善度スコアによってさらに裏付けられた。概括重症度スコアはベースラインから第 52 週まで減少し、スコアの改善が示された。

ベンラファキシン ER は、日本人の成人 GAD 患者を対象とした長期使用において、すべての有効性評価項目および部分集団解析において有意な有効性を示した。

(2) 安全性

先行する二重盲検試験でベンラファキシンを投与された治験参加者をベンラファキシン群ーベンラファキシン群（V-V 群）、二重盲検試験でプラセボを投与された治験参加者をプラセボ群ーベンラファキシン群（P-V 群）とした。TEAE の発現割合は投与群間で同程度であった（V-V 群 83.1%、P-V 群 84.3%）。両投与群の主な TEAE は、上咽頭炎、便秘、悪心、傾眠および体重増加であった。これらの TEAE は、過去の二重盲検試験（B2411367 試験）で報告された TEAE およびイフェクサー電子添文（イフェクサーSR カプセル電子添文（第 7 版））で既に報告されているものと一致しており、本剤のベネフィット・リスクプロファイルを変化させるものではない。TEAE は大部分が軽度であった。本試験期間中に TESAE および死亡例は報告されなかった。また、自殺念慮や心電図の変化について、長期にわたる使用や高用量での使用によるリスクの増加は認められなかった。

血液学的検査値、生化学検査値、尿検査値、体重、身体的診察所見、ECG および QTcF に臨床的に重要な変化は認められず、イフェクサーER の既知の安全性プロファイルと一致していた。

52 週間にわたる長期投与において、日本人の成人 GAD 患者におけるベンラファキシン ER の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容できるものであった。全般的な安全性プロファイルは、既存の知見と一致しており、電子添文（イフェクサーSR カプセル電子添文（第 7 版））とも一致していた。また、長期継続投与試験（B2411368 試験）で認められた全般的な安全性プロファイルは、先行する二重盲検試験（B2411367 試験）の既存の知見と一致していた。

以上より、国内で実施した二重盲検試験（B2411367 試験）で、ベンラファキシン ER は、日本人 GAD 患者においてプラセボを上回る有効性を示し、安全かつ良好な忍容性が示された。また、長期継続投与試験（B2411368 試験）において、52 週間の長期間にわたり、ベンラファキシン ER の安全性および良好な忍容性が示されたことから、本剤の効能・効果を「全般不安症」と設定した。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75mg 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 225mg 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 75mg ずつ行うこと。

1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

国内では、本剤は「うつ病・うつ状態」の適応が既承認であり、その用法・用量は米国の大うつ病性障害（MDD）とほぼ同一である（表 1.8.2-1）。また、海外では、GAD の用法・用量は MDD とほぼ同一である。以下、GAD と MDD について、米国（表 1.8.2-2）および英国（表 1.8.2-3）で承認されている用法・用量を比較した。GAD の用法・用量は、日本において「うつ病・うつ状態」の適応で既承認である用法・用量と同じであると考えられたため、申請者はこれを国内第 3 相試験（B2411367 試験、B2411368 試験）で使用する用法・用量として選択した。

表 1.8.2-1 Venlafaxine Dosage and Administration Comparison – Japan (Depression and Depressive State) and US (MDD)

	Japan (Depression and Depressive State)	**US (MDD)**
Initial Dose	37.5 mg/day (1 week)	75 mg/day For some patients, it may be desirable to start at 37.5 mg per day for 4 to 7 days
Maintenance Dose	75 mg/day	75 mg/day
Maximum Dose	225 mg/day	225 mg/day
Dose Escalation Method	Increments of 75 mg/day at intervals of not less than 1 week	Increments of up to 75 mg per day, at intervals of not less than 4 days

表 1.8.2-2 Venlafaxine Dosage and Administration Comparison – US (GAD and MDD)

	US (GAD)	**US (MDD)**
Initial Dose	75 mg/day For some patients, it may be desirable to start at 37.5 mg per day for 4 to 7 days	75 mg/day For some patients, it may be desirable to start at 37.5 mg per day for 4 to 7 days
Maintenance Dose	75 mg/day	75 mg/day
Maximum Dose	225 mg/day	225 mg/day
Dose Escalation Method	Increments of up to 75 mg per day, at intervals of not less than 4 days	Increments of up to 75 mg per day, at intervals of not less than 4 days

表 1.8.2-3 Venlafaxine Dosage and Administration Comparison – Great Britain (GAD and MDD)

	Great Britain (GAD)	**Great Britain (MDD)**
Initial Dose	75 mg/day	75 mg/day
Maintenance Dose	75 mg/day	75 mg/day
Maximum Dose	225 mg/day	375 mg/day
Dose Escalation Method	At intervals of 2 weeks or more	At intervals of 2 weeks or more Although the dose may be increased after a shorter interval, if necessary, the dose must not be increased after an interval of less than 4 days.

The differences between GAD and MDD are shown underlined.

さらに、MDD を対象に外国臨床試験で、最大 225 mg/日の用量までのベンラファキシンの安全性および有効性が検討された。外国では、ベンラファキシン即放錠の最大投与量は 1 日 375 mg である。欧州では、即放錠の生物学的利用率が徐放カプセルとほぼ同等であることから、本剤徐放カプセルの最大投与量も同様に 1 日 375 mg と考えるが、米国では本剤徐放カプセルの臨床試験成績に基づき、最大投与量は 1 日 225 mg とした。国内では、外国臨床試験成績や使用成績調査

の結果から、日本人のうつ病・うつ状態患者を対象とした第 3 相試験（B2411263 試験）における最大用量は 225 mg/日と設定した。B2411263 試験の結果から、国内においても、ベンラファキシン徐放カプセルの最大用量を 225 mg/日と設定することが妥当であると考えた。したがって、ベンラファキシン徐放カプセルの用量反応性については、MDD において、日本と海外で差異はないと判断した。
B2411367 試験における本剤の用量は、外国における GAD を対象とした臨床試験を総合的に検討して、漸増法による可変用量設定（75～225 mg/日）とした。B2411367 試験における本剤の用法・用量は、米国における MDD および米国・英国における GAD の用法・用量とほぼ同一である。B2411367 試験における初期用量 37.5 mg/日および用量漸増間隔（少なくとも 1 週間、75 mg/日ずつ増量）は、日本のうつ病患者または抑うつ状態の患者に対して用いられる用量と同一である。
B2411367 試験におけるこの可変用量設定（75～225 mg/日）により、主要評価項目である第 8 週における HAM-A 合計点のベースラインからの変化量において、プラセボ群と比較して、ベンラファキシン群で統計学的に有意な改善（p 値 0.012）が認められた。安全性については、ベンラファキシンは、日本の GAD 患者において、許容できる安全性プロファイルであり良好な忍容性を示した。安全性プロファイルは、これまでの知見と一致しており、電子添文（イフェクサー SR カプセル電子添文（第 7 版））に沿ったものであった。他の人種や適応症における既知の薬剤プロファイルからの意味のある逸脱は認められなかった。
さらに、長期継続投与試験（B2411368 試験）の結果から、治験参加者の症状に応じて用量を調整し、最大 52 週間のベンラファキシン ER（75～225 mg）の投与が有効であり、長期にわたりベンラファキシン ER の安全性及び良好な忍容性が示された。

以上より、国内で既承認である「うつ病・うつ状態」と同一の用法・用量である可変用量（75～225 mg）は、GAD の適応症にも適切であると考えた。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

イフェクサー®SR カプセル 37.5mg、同 75mg 添付文書（2024 年 7 月改訂、第 7 版）から今回の申請に伴い、追加・改訂/削除した箇所に下線/取消線を付し、設定根拠を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 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［10.1 参照］ 2.3 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［9.3.1 参照］ 2.4 重度の腎機能障害（糸球体ろ過量 15mL/min 未満）のある患者又は透析中の患者［9.2.1 参照］	
5. 効能又は効果に関連する注意 **〈効能共通〉** 5.1 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。［8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3、15.1.1 参照］ **〈うつ病・うつ状態〉** 5.2 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。［9.7.2 参照］ **〈全般不安症〉** 5.3 全般不安症の診断は、DSM 注）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。 注）DSM：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder（精神疾患の診断・統計マニュアル）	本申請に伴い、効能毎の記載にするために設定した。 5.3 本剤の投与に際し、適切に全般不安症を選択するために設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 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。［15.1.3 参照］ 7.2 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 37.5mg を 2 日に 1 回投与から開始し、1 週間後に本剤 37.5mg 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 37.5mg/日ずつ、1 日 112.5mg を超えない	

使用上の注意（案）	設定根拠
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。［9.3.2、16.6.2 参照］ 7.3 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。［9.3.2、16.6.2 参照］	
8. 重要な基本的注意 8.1 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。［5.1、8.2-8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3、15.1.1 参照］ 8.2 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。［5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.1-9.1.4、9.7.3、15.1.1 参照］ 8.3 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。［5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3、15.1.1 参照］ 8.4 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。［5.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.4、9.7.3、15.1.1 参照］ 8.5 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。［9.1.7、11.1.11 参照］ 8.6 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。	

使用上の注意（案）	設定根拠
8.7 投与中止（突然の中止）又は減量により、攻撃性、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、視覚障害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。 8.8 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。	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 双極性障害患者** 躁転、自殺企図があらわれることがある。［5.1、8.1-8.4、9.1.2、9.7.3、15.1.1 参照］ **9.1.2 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。［5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.7.3、15.1.1 参照］ **9.1.3 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者** 精神症状が増悪することがある。［8.2、8.4、9.1.4 参照］ **9.1.4 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。［8.2、8.4、9.1.3 参照］ **9.1.5 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。［11.1.5 参照］ **9.1.6 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。 **9.1.7 高血圧又は心疾患のある患者** 本剤投与前に適切にコントロールし、定期的に血圧・脈拍数等を測定すること。 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。［8.5、11.1.11 参照］ **9.1.8 QT 延長又はその既往歴のある患者、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（torsade de pointes を含む）を起こす可能性がある。［10.2、11.1.4 参照］ **9.1.9 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。［10.2 参照］ **9.1.10 前立腺肥大等排尿困難のある患者**	

使用上の注意（案）	設定根拠
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。 **9.2 腎機能障害患者** 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。 **9.2.1 重度の腎機能障害（糸球体ろ過量 15mL/min 未満）のある患者又は透析中の患者** 投与しないこと。また、本剤は透析ではほとんど除去されない。［2.4 参照］ **9.2.2 軽度から中等度の腎機能障害のある患者** ［16.6.1 参照］ **9.3 肝機能障害患者** 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。 **9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者** 投与しないこと。［2.3 参照］ **9.3.2 軽度から中等度の肝機能障害のある患者** ［7.2、7.3、16.6.2 参照］ **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。 9.5.1 妊娠末期に本剤あるいは他の SSRI、SNRI が投与された女性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。 9.5.2 妊娠ラットにベンラファキシン 30mg/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。 9.5.3 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 100mg/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。 9.5.4 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。 **9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。［16.3.2 参照］ **9.7 小児等** 9.7.1 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.7.2 海外で実施した 7～17 歳の大うつ病性障害（DSM-IV注）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。［5.2 参照］
注）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）
9.7.3 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。［5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照］
9.8 高齢者
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。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。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。［11.1.3 参照］</td><td></td></tr>
<tr><td>10. 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。
10.1 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<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>
<tr><td>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）
サフィナミドメシル酸塩（エクフィナ）
［2.2 参照］</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<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>
</table></td><td></td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
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。	相互に中枢神経抑制作用を増強させる可能性がある。	
メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー） ［11.1.1 参照］	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含有製剤、メサドン塩酸塩、ペンタゾシン含有製剤、ペチジン塩酸塩含有製剤、タペンタドール塩酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物含有製剤、フェンタニル含有製剤、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 ［11.1.1 参照］	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。	
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 ［11.1.1 参照］	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。	
	本剤及び *O*-脱メチル体の血中濃度が低下するおそれ	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素（CYP3A4）	

使用上の注意（案）			設定根拠
	があるので注意して投与すること。	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 ［9.1.9 参照］	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 ［16.7.1 参照］	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	
イミプラミン塩酸塩 ［16.7.3 参照］	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。		
シメチジン ［16.7.5 参照］	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 ［16.7.4 参照］	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。	
メトプロロール酒石酸塩 ［16.7.6 参照］	メトプロロールの血中濃度が上昇するおそれがあるの	機序不明	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td></td><td>で注意して投与すること。</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>インジナビル硫酸塩エタノール付加物
［16.7.8 参照］</td><td>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。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>リスペリドン
［16.7.7 参照］</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>QT 延長を起こすことが知られている薬剤
［9.1.8、11.1.4 参照］</td><td>QT 延長を起こすおそれがある。</td><td>併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>
11. 副作用
次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 セロトニン症候群（0.1%）
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。［10.2 参照］
11.1.2 悪性症候群（頻度不明）
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 の上昇がみられることが多く、また、
</td><td>本申請に用いた全般不安症/全般性不安障害（GAD）を対象とした国内第Ⅲ相試験（B2411367 試験及び B2411368 試験）の副作用を既存の集計と合算し、発現頻度を更新した。
11.1.6、11.2 血管性浮腫の名称に記載整備した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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。
11.1.3 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。［9.8 参照］
11.1.4 QT 延長（0.5%）**、心室頻拍**（torsade de pointes を含む）（頻度不明）**、心室細動**（頻度不明）
［9.1.8、10.2 参照］
11.1.5 痙攣（0.1%）
［9.1.5 参照］
11.1.6 アナフィラキシー（頻度不明）
アナフィラキシー（呼吸困難、喘鳴、血管性浮腫等）があらわれることがある。
11.1.7 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）**、皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）**、多形紅斑**（頻度不明）
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。
11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）
筋肉痛、脱力感、CK 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。
11.1.9 無顆粒球症（頻度不明）**、再生不良性貧血**（頻度不明）**、汎血球減少症**（頻度不明）**、好中球数減少**（0.2%）**、血小板数減少**（0.3%）
必要に応じて血液検査を行うこと。
11.1.10 間質性肺疾患（頻度不明）
11.1.11 高血圧クリーゼ（頻度不明）
血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。［8.5、9.1.7 参照］
11.1.12 尿閉（0.2%）
導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

使用上の注意（案）					設定根拠
過敏症		発疹、~~そう痒症~~	じん麻疹、そう痒症	血管性浮腫、光線過敏性反応	
精神神経系	傾眠（24.1%）、浮動性めまい（20.1%）、頭痛（15.9%）、不眠症（14.3%）	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、歯ぎしり	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（28.7%）、腹部不快感（腹痛、膨満、便秘等）（23.5%）、口内乾燥（20.3%）、~~嘔吐、下痢~~	食欲減退、下痢		膵炎、~~歯ぎしり~~	
感覚器	調節障害	耳鳴、~~視覚障害~~	視覚障害	散瞳、閉塞隅角緑内障	
循環器	動悸（10.8%）	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・AST・γ-			肝炎	

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td></td><td>GTP・LDH・Al-P・血中ビリルビンの上昇等）~~（10.0%）~~</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>泌尿器・生殖器</td><td>排尿困難</td><td>頻尿</td><td>月経障害、射精障害、勃起不全</td><td>尿失禁、オルガズム障害、無オルガズム症</td></tr><tr><td>代謝・内分泌</td><td></td><td>血中コレステロール増加</td><td>低ナトリウム血症</td><td>血中プロラクチン増加</td></tr><tr><td>その他</td><td>~~体重減少、~~発汗（寝汗等）、無力症（疲労、倦怠感等）</td><td>ほてり、体重増加<u>、体重減少</u></td><td>あくび、悪寒、呼吸困難、脱毛症、骨折</td><td></td></tr></table>	
13. 過量投与 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。 **13.1 症状** 主な症状として、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。 **13.2 処置** 特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて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。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。	
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤交付時の注意** 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ある。 **14.2 服用時の注意** 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。	

使用上の注意（案）	設定根拠
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 15.1.1 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。［5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3 参照］ 15.1.2 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。 15.1.3 健康成人及び大うつ病性障害患者に、本剤 225mg 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。また、国内第 III 相試験（二重盲検比較試験）では、本剤 75mg 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。［7.1 参照］	

1.9 一般的名称に係る文書

平成 27 年 1 月 30 日付け薬食審査発 0130 第 1 号により一般的名称（JAN）は以下のように通知された。

JAN（日本名）ベンラファキシン塩酸塩
JAN（英　名）Venlafaxine Hydrochloride

薬食審査発 0130 第 1 号
平 成 27 年 1 月 30 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて」（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添 1 のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

また、「医薬品の一般的名称について」（平成 14 年 10 月 15 日医薬審発第 1015001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の別添中、登録番号 14-2-B3 の記載内容について、別添 2 のとおり新たに定めたので、今後の各申請及び届出に際しては当該 JAN を用いるよう、併せて御周知願いたい。なお、本通知の適用の際現にある旧通知に基づく JAN が記載された書類等については、今後、新しく定めた JAN へ読み替えた上で、なお有効とする。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2）

登録番号　25-1-B17

JAN（日本名）：イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Inotuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖　DVQVTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSLA NSYGNTFLSW YLHKPGKAPQ

LLIYGISNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCLQGTHQP

YTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK

VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE

VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H鎖　EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYRFT NYWIHWVRQA PGQGLEWIGG

INPGNNYATY RRKFQGRVTM TADTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCTREG

YGNYGAWFAY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV

KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK

TYTCNVDHKP SNTKVDKRVE SKYGPPCPPC PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD

TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST

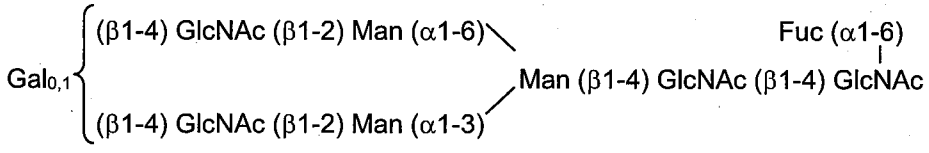
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY

TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD

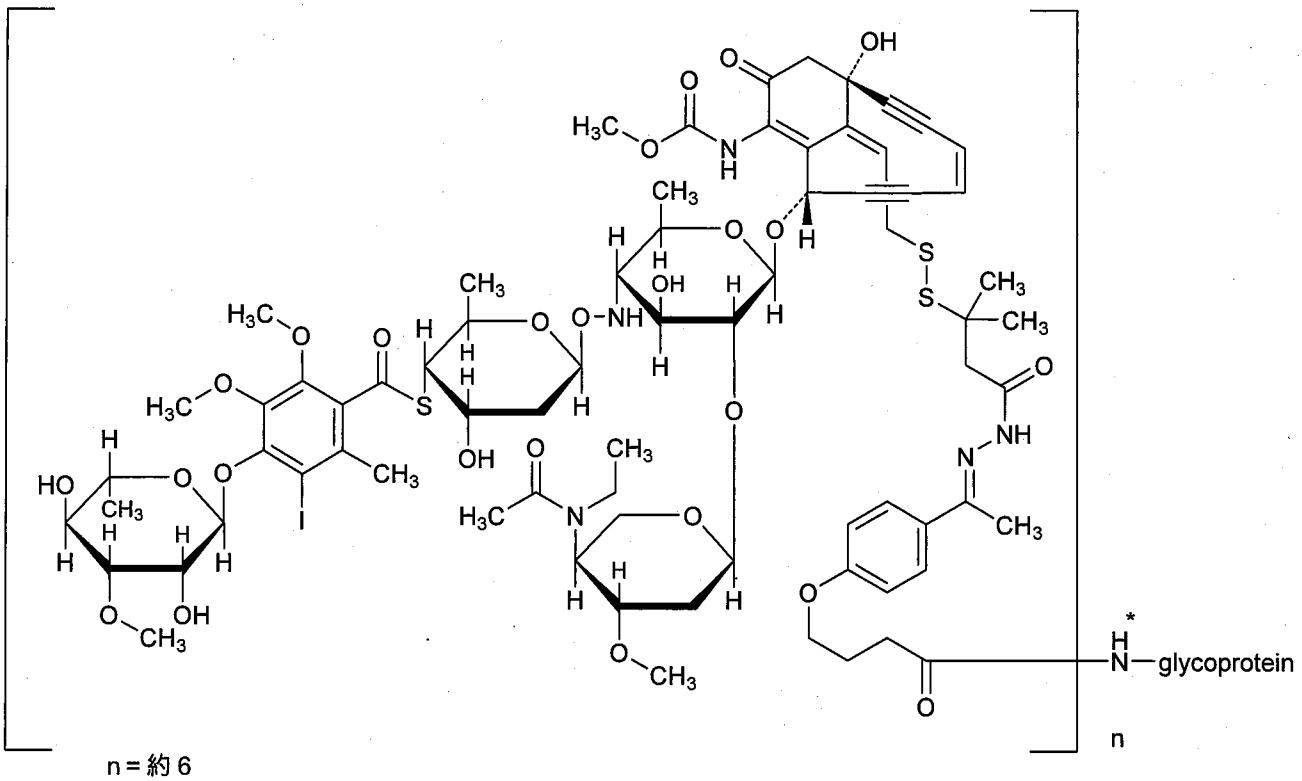
SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK

H 鎖 N298：糖鎖結合；K247, K291, K335, K393:薬物結合可能部位；K448：部分的プロセシング；
L 鎖 C219－H 鎖 C135，H 鎖 C227－H 鎖 C227，H 鎖 C230－H 鎖 C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



オゾガマイシンの構造式



n＝約 6

* InotuzumabのLys残基のアミノ基

$C_{6518}H_{10002}N_{1738}O_{2036}S_{42}$（タンパク質部分, 4 本鎖）

H 鎖　$C_{2206}H_{3381}N_{585}O_{676}S_{16}$

L 鎖　$C_{1053}H_{1624}N_{284}O_{342}S_{5}$

イノツズマブ　オゾガマイシンは，抗体薬物複合体（分子量：約 159,000）であり，遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約 149,000）の平均 6 個の Lys 残基に，オゾガマイシン（メチル　{(1*R*, 4*Z*, 8*S*, 13*E*)-8-(4,6-ジデオキシ-4-{[(4-*S*-{4-[(6-デオキシ-3-*O*-メチル-*α*-L-マンノピラノシル)オキシ]-3-ヨード-5,6-ジメトキシ-2-メチルベンゾイル}-4-スルファニル-*β*-D-*リボ*-ヘキソピラノシル)オキシ]アミノ}-2-*O*-[2,4-ジデオキシ-4-(*N*-エチルアセトアミド)-3-*O*-メチル-*α*-L-*トレオ*-ペントピラノシル]-*β*-D-グルコピラノシルオキシ)-13-[2-({4-[2-(1-{[4-(4-アミノ-4-オキソブチル)オキシ]フェニル}エチリデン)ヒドラジニル]-2-メチル-4-オキソブタン-2-イル}ジスルファニル)エチリデン]-1-ヒドロキシ-11-オキソビシクロ[7.3.1]トリデカ-4,9-ジエン-2,6-ジイン-10-イル}カルバミン酸（$C_{73}H_{97}IN_6O_{25}S_3$; 分子量: 1,681.68)）が結合している.
抗体部分は，ヒト化モノクローナル抗体で，マウス抗ヒト CD22 抗体の相補性決定部及びヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり，チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される. タンパク質部分は，448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質である.

Inotuzumab Ozogamicin is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 159,000) consisting of Ozogamicin (methyl {(1*R*,4*Z*,8*S*,13*E*)-8-(4,6-dideoxy-4-{[(4-*S*-{4-[(6-deoxy-3-*O*-methyl-*α*-L-mannopyranosyl)oxy]-3-iodo-5,6-dimethoxy-2-methylbenzoyl}-4-sulfanyl-*β*-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]amino}-2-*O*-[2,4-dideoxy-4-(*N*-ethylacetamido)-3-*O*-methyl-*α*-L-*threo*-pentopyranosyl]-*β*-D-glucopyranosyloxy)-13-[2-({4-[2-(1-{[4-(4-amino-4-oxobutyl)oxy]phenyl}ethylidene)hydrazinyl]-2-methyl-4-oxobutan-2-yl}disulfanyl)ethylidene]-1-hydroxy-11-oxobicyclo[7.3.1]trideca-4,9-diene-2,6-diyn-10-yl}carbamate ($C_{73}H_{97}IN_6O_{25}S_3$; molecular weight: 1,681.68)) attached to an average of 6 Lys residues of a recombinant monoclonal antibody (molecular weight: ca. 149,000).
The monoclonal antibody moiety is a humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human CD22 monoclonal antibody and framework regions and constant regions from human IgG4 and produced in Chinese hamster ovary cells. The protein moiety is a glycoprotein composed of 2 H-chains (γ4-chain) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chain) consisting of 219 amino acid residues each.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

別添 2

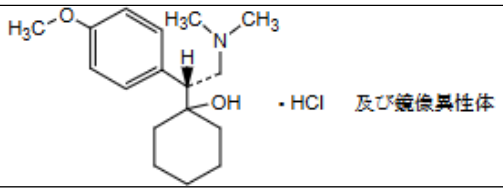
登録番号　14-2-B3

旧 JAN 日本名	新 JAN 日本名
塩酸ベンラファキシン	ベンラファキシン塩酸塩※

※（参考）JAN 英名：Venlafaxine Hydrochloride

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

＜現行＞

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>1-［(1RS) -2-Dimethylamino-1-（4-methoxyphenyl）ethyl］cyclohexanol monohydrochloride
（別名 ベンラファキシン塩酸塩）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>うつ病・うつ状態</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>劇薬：原体、製剤</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ベンラファキシン塩酸塩
製剤：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)］</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性
<table>
<tr><td>概略の致死量</td><td>経口（mg/kg）</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>♂♀320</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>♂400，♀280</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>♂♀75</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量（mg/kg/日）</td><td>無毒性量（mg/kg/日）</td><td>主な所見等</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>6 ヵ月</td><td>経口</td><td>4.5, 40, 170, 340</td><td>♂♀40</td><td>40 mg/kg/日：流涎、散瞳、接触過敏
170 mg/kg/日：下腹部被毛尿汚れ、直腸温低下、自発運動量減少、間代性･強直性痙攣、振戦、摂餌量減少を伴う体重抑制、死亡
340 mg/kg/日：運動失調</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>6 ヵ月</td><td>経口</td><td>2, 7, 22</td><td>♂♀7</td><td>2 mg/kg/日：瞳孔反射減少または消失を伴う散瞳
22 mg/kg/日：流涎、異常姿勢、舌なめずり行動、見当識障害、一過性の心拍数低下</td></tr>
<tr><td></td><td>12 ヵ月</td><td>経口</td><td>4, 10, 24</td><td>♂♀4</td><td>4 mg/kg/日：散瞳
10 mg/kg/日：摂餌量減少を伴う体重減少</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国内短期投与試験
副作用の発現率 733/924 = 79.3 % 臨床検査値異常 [a] 発現率 365/896=40.7%</td></tr>
</table>

	副作用の種類	件数	%	臨床検査値異常[a]の種類	件数	%
	悪心	304	32.9	尿蛋白陽性	145	16.3
	傾眠	211	22.8	尿潜血陽性	38	10.9
	口内乾燥	188	20.3	トリグリセリド増加	37	10.6
	便秘	176	19.0	総コレステロール増加	51	5.7
	浮動性めまい	149	16.1	白血球増加	42	4.7
			等			等
	a. 臨床的に意味のある可能性のある変動					
会社	ヴィアトリス製薬合同会社					

＜追加＞（下線部を追加）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	○うつ病・うつ状態 ○全般不安症
用法・用量	
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	GAD 患者対象の国内短期投与試験 **副作用の発現率 78/179 = 43.6 %**

副作用の種類	件数	%
傾眠	25	14.0
悪心	17	9.5
便秘	11	6.1
不眠	9	5.0
口内乾燥	7	3.9
		等

会社	

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
5.3	試験報告書及び関連情報							
5.3.1	生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.3	*In Vitro* - *In Vivo*の関連を検討した試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	B2411367: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Venlafaxine in Japanese Outpatients with Generalized Anxiety Disorder (GAD).	—	2022年8月～2024年7月	国内	国内	社内資料	評価	提出
5.3.5.1.2	210-US: A Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel-Group, Dose finding Study of Venlafaxine Extended-Release Capsules in Outpatients with Generalized Anxiety Disorder.	—	1995年5月～1996年6月	米国	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.1.3	214-US: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Comparison of Venlafaxine Extended-Release Capsules and Buspirone in Outpatients with Generalized Anxiety Disorder.	—	1996年1月～1997年5月	米国	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.1.4	218-US: A Six-Month Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel- Group, Comparison of Venlafaxine Extended Release Capsules and Placebo in Outpatients with Generalized Anxiety Disorder.	—	1996年5月～1997年10月	米国	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.1.5	377-EU:Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Fixed-Dose Study of Venlafaxine Extended Release and Diazepam Followed by Evaluation of Relapse Prevention and Prophylaxis in Outpatients with Generalized Anxiety Disorder.	—	1996年4月～1997年12月	欧州	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.1.6	378-EU:A Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study of Venlafaxine Extended-Release Capsules in Outpatients with Generalized Anxiety Disorder.	—	1996年2月～1997年11月	欧州	海外	社内資料	参考	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
5.3.5.2	非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	B2411368: An Open-Label, Long-Term Extension, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Venlafaxine in Japanese Outpatients with Generalized Anxiety Disorder who Completed Study B2411367.	—	2022年11月～2024年10月	国内	国内	社内資料	評価	提出
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3	Integrated Summary of Safety for 210-US, 214-US, 218-US, 377-EU and 378-EU	—	—	—	海外	—	参考	—
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6	Periodic Safety Update Report for Venlafaxine (06-May-2023 to 05-May-2024)	—	—	—	—	社内資料	参考	—
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	—	評価	—
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	—	評価	—
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	—	評価	—
5.4	参考文献							
5.4	Venlafaxine extended release(ER) in the treatment of generalised disorder	Allgulander C	—	—	—	British Journal of Psychiatry. 2001	参考	—
5.4	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive- Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders - First Revision	Bandelow B	—	—	—	The World Journal of Biological Psychiatry. 2008	参考	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
5.4	Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive - compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care	Bandelow B	—	—	—	International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. 2012	参考	—
5.4	The Diagnosis of and Treatment Recommendations for Anxiety Disorders	Bandelow B	—	—	—	Dtsch Arztebl Int. 2014	参考	—
5.4	Treatment of anxiety disorders	Bandelow B	—	—	—	Dialogues in Clinical Neuroscience. 2017	参考	—
5.4	The German Guidelines for the treatment of anxiety disorders: first revision	Bandelow B	—	—	—	European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2022	参考	—
5.4	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders - Version 3. Part I: Anxiety disorders	Bandelow B	—	—	—	THE WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY. 2023	参考	—
5.4	GUIDELINE ON THE CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR GENERALISED ANXIETY DISORDER	The European Medicines Agency	—	—	—	—	参考	—
5.4	Efficacy, Safety, and Tolerability of Venlafaxine Extended Release and Buspirone in Outpatients With Generalized Anxiety Disorder	Davidson JRT	—	—	—	J Clin Psychiatry. 1999	参考	—
5.4	DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS FIFTH EDITION	American Psychiatric Association	—	—	—	—	参考	—

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
5.4	Effexor SR Capsule Japan Label Jul 2024	—	—	—	—	—	参考	—
5.4	Efficacy of Venlafaxine Extended-Release Capsules in Nondepressed Outpatients With Generalized Anxiety Disorder	Gelenberg AJ	—	—	—	JAMA. 2000	参考	—
5.4	A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder	Hackett D	—	—	—	European Psychiatry. 2003	参考	—
5.4	Prevalence, treatment, and the correlates of common mental disorders in the mid 2010's in Japan: The results of the world mental health Japan 2nd survey	Ishikawa H	—	—	—	Journal of Affective Disorders. 2018	参考	—
5.4	Sex Differences in Anxiety Disorders: A Review	Jalnapurkar I	—	—	—	J Psychiatr Depress Anxiety. 2018	参考	—
5.4	Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders	Katzman MA	—	—	—	BMC Psychiatry. 2014	参考	—
5.4	精神疾患の有病率等に関する大規模疫学調査研究：世界精神保健日本調査セカンド	Kawakami K	—	—	—	—	参考	—
5.4	Anxiety disorders in women: does gender matter to treatment?	Kinrys G	—	—	—	Rev Bras Psiquiatr. 2005	参考	—
5.4	Prevalence of Generalized Anxiety Disorder in Japan: A General Population Survey	Matsuyama S	—	—	—	Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2024	参考	—
5.4	Generalized Anxiety Disorder	Munir S	—	—	—	StatPearls [Internet] Treasure Island (FL). 2022	参考	—
5.4	GAD研究会が提唱する本邦における「GAD治療手順」	Nakagome K	—	—	—	臨床精神薬理. 2008	参考	—
5.4	Diagnosis and Treatment of Generalized Anxiety Disorder in Japan: Psychiatric Specialist Survey	Nomoto K	—	—	—	Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2024	参考	—

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
5.4	全般不安症治療における薬物療法の位置づけ	Otsubo T	—	—	—	臨床精神薬理. 2017	参考	—
5.4	Efficacy of Extended-Release Venlafaxine in Nondepressed Outpatients With Generalized Anxiety Disorder	Rickels K	—	—	—	Am J Psychiatry. 2000	参考	—
5.4	Cross-sectional Comparison of the Epidemiology of DSM-5 Generalized Anxiety Disorder Across the Globe	Ruscio AM	—	—	—	JAMA Psychiatry. 2017	参考	—
5.4	Venlafaxine	Singh D	—	—	—	StatPearls [Internet] Treasure Island (FL). 2024	参考	—
5.4	Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis	Slee A	—	—	—	Lancet. 2019	参考	—
5.4	Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression	Sramek JJ	—	—	—	Dialogues in Clinical Neuroscience. 2016	参考	—
5.4	患者調査 平成29年患者調査	—	—	—	—	—	参考	—
5.4	Investigator’s Brochure Venlafaxine/PF-00345408, Version 3.0	Viatris	—	—	—	—	参考	—