

## **EFE XOR XR CAPSULES**

(Venlafaxine HCl Extended Release)

### **DESCRIPTION**

- **Qualitative and Quantitative Composition**

There are three strengths of Efe xor XR capsules, containing 37.5, 75, and 150 mg of venlafaxine in an extended-release formulation. Drug release is controlled by diffusion through the coating membrane on the spheroids and is not pH dependent. Venlafaxine is chemically defined as (R/S)-1-[(2-dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl] cyclohexanol hydrochloride.

- **Pharmaceutical Form**

Efe xor XR (Venlafaxine HCl Extended Release) capsules are available as follows:

37.5 mg, opaque light grey/opaque peach capsules with "W" and "37.5" printed in red.

75 mg, opaque peach capsules with "W" and "75" printed in red.

150 mg, opaque dark orange capsules with "W" and "150" printed in white.

### **THERAPEUTIC INDICATIONS**

Efe xor XR is indicated for the treatment of depression, including depression with associated anxiety.

For prevention of relapses of an episode of depression or for prevention of the recurrence of new depressive episodes.

Efe xor XR is indicated for the treatment of anxiety or generalized anxiety disorder, including long-term treatment.

Efe xor XR is indicated for the treatment of social anxiety disorder, also known as social phobia, as defined in DSM-IV (300.23).

Social anxiety disorder (DSM-IV) is characterized by a marked and persistent fear of 1 or more social or performance situations in which the person is exposed to unfamiliar people or to possible scrutiny by others. Exposure to the feared situation almost invariably provokes anxiety, which may approach the intensity of a panic attack. The feared situations are avoided or endured with intense anxiety or distress. The avoidance, anxious anticipation, or distress in the feared situation(s) interferes significantly with the person's normal routine, occupational or academic functioning, or social activities or relationships, or there is a marked distress about having the phobias. Lesser degrees of performance anxiety or shyness generally do not require psychopharmacological treatment.

The efficacy of Efexor XR in the treatment of social anxiety disorder was established in four 12-week and one 6-month placebo-controlled trials in outpatients with social anxiety disorder (DSM-IV) (see **PHARMACODYNAMIC PROPERTIES**).

Although the effectiveness of Efexor XR has been demonstrated in a 6-month clinical trial in patients with social anxiety disorder. The physician who elects to use Efexor XR for extended periods should periodically re-evaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient (see **POSODOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION**).

Efexor XR is indicated for the treatment of panic disorder, with or without agoraphobia, as defined in DSM-IV. Panic disorder is characterized by the occurrence of unexpected panic attacks and associated concern about having additional attacks, worry about the implications or consequences of the attacks, and/or a significant change in behavior related to the attacks.

Panic disorder (DSM-IV) is characterized by recurrent, unexpected panic attacks, i.e., a discrete period of intense fear or discomfort, in which four (or more) of the following symptoms develop abruptly and reach a peak within 10 minutes: 1) palpitations, pounding heart, or accelerated heart rate; 2) sweating; 3) trembling or shaking; 4) sensations of shortness of breath or smothering; 5) feeling of choking; 6) chest pain or discomfort; 7) nausea or abdominal distress; 8) feeling dizzy, unsteady, lightheaded, or faint; 9) derealization (feelings of unreality) or depersonalization (being detached from oneself); 10) fear of losing control; 11) fear of dying; 12) paresthesias (numbness or tingling sensations); 13) chills or hot flushes.

## **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION**

It is recommended that Efexor XR be taken with food. Each capsule must be swallowed whole with fluid. Do not divide, crush, chew, or dissolve.

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.

Efexor XR should be administered once daily, at approximately the same time either in the morning or in the evening.

With the exception of patients with social anxiety disorder (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.

### **● Depression**

The usual recommended starting dose for the treatment of depression for Efexor XR is 75 mg, given once daily.

When required, the venlafaxine extended-release dosage can be increased in increments of up to 75 mg/day, at intervals of not less than 4 days. The venlafaxine extended-release dose can be titrated up to 225 mg/day in moderately depressed patients and 375 mg/day for severely depressed patients.

Antidepressant activity with the 75 mg dose was observed after 2 weeks of treatment.

### **● Generalized Anxiety Disorder**

Patients not responding to the initial 75 mg/day dose may benefit from dose increases. The dosage may be stepped up (e.g., by 37.5 mg increments) to a maximum of 150 or in some cases 225 mg/day. Extended-release venlafaxine dosage increases can be made at intervals of approximately 2 weeks or more, but not less than 4 days.

Anxiolytic activity with the 75 mg dose was observed after 1 week of treatment.

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

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

- **Panic Disorder**

It is recommended that initial single doses of 37.5 mg/day of Efexor XR be used for 7 days. In clinical trials establishing the efficacy of Efexor XR in outpatients with panic disorder, initial doses of 37.5 mg/day for 7 days were followed by doses of 75 mg/day and subsequent weekly dose increases of 75 mg/day to a maximum dose of 225 mg/day. Although a dose-response relationship for effectiveness in patients with panic disorder was not clearly established in fixed-dose studies, certain patients not responding to 75 mg/day may benefit from dose increases to a maximum of approximately 225 mg/day. Dose increases should be in increments of up to 75 mg/day, as needed, and should be made at intervals of not less than 7 days.

- **Switching Patients from Efexor Tablets**

Patients who are currently being treated with Efexor may be switched to Efexor XR at the nearest equivalent dose (mg/day). However, individual dosage adjustments may be necessary.

- **Use in Patients with Renal Impairment**

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

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. Reduction 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 **USE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS** and **UNDESIRABLE EFFECTS**).

- **Use in Elderly Patients**

No specific dose adjustments of venlafaxine are recommended based on patient age. As with any drug, however, caution should be exercised in treating the elderly. When individualising the dosage, extra care should be taken when increasing the dose.

- **Maintenance/Continuation/Extended Treatment**

The physician should periodically re-evaluate the usefulness of long-term Efexor XR treatment for the individual patient. It is generally agreed that acute episodes of major depression require several months or longer of sustained pharmacologic therapy.

Patients with anxiety often suffer over many years and such patients usually require long-term treatment.

Usually, the dosage for prevention of relapse or for prevention of recurrence of a new episode is similar to that used during initial treatment. Patients should be regularly re-assessed in order to evaluate the benefit of long-term therapy.

Efexor XR was shown to be efficacious during long-term treatment (up to 12 months in depression and up to 6 months in anxiety).

- **Discontinuing Efexor XR**

Gradual dose tapering is recommended when discontinuing venlafaxine therapy (see **SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE** and **UNDESIRABLE EFFECTS**). 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.

## **CONTRAINDICATIONS**

Hypersensitivity to venlafaxine or any excipients in the formulation.

Concomitant use of venlafaxine and any monoamine oxidase inhibitor (MAOI).

Venlafaxine must not be initiated for at least 14 days after discontinuation of treatment with a MAOI; a shorter interval may be justified in the case of a reversible MAOI. Venlafaxine must be discontinued for at least 7 days before starting treatment with any MAOI (see **INTERACTIONS**).

## **SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE**

### ● **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. 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 **USE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS** and **UNDESIRABLE EFFECTS**).

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.

### ● **Aggression**

Aggression may occur in some patients who have received antidepressant, including venlafaxine treatment, dose reduction, or discontinuation. 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 **UNDESIRABLE EFFECTS**). Suicide/suicidal thoughts and

aggression have been observed in patients during changes in venlafaxine dosing regimen, including during discontinuation (see above **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 **POSODOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION**). In some patients, discontinuation could take months or longer.

- **Sexual Dysfunction**

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

- **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.

- **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 **POSODOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** and **UNDESIRABLE EFFECTS**). Safety in children younger than 6 years of age has not been evaluated.

- **Neuroleptic Malignant Syndrome (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, and triptans, opioids (e.g., fentanyl, dextromethorphan, tramadol, tapentadol, meperidine, methadone, pentazocine) with drugs that impair metabolism of serotonin including MAOIs, e.g., methylene blue, or with antipsychotics or other dopamine antagonists. 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). 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 **INTERACTIONS**).

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.

- **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.

Dose-related increases in blood pressure have been reported in some patients treated with venlafaxine. Cases of elevated blood pressure requiring immediate treatment have been reported in post-marketing experience. Measurement of blood pressure is recommended for patients receiving venlafaxine. Pre-existing hypertension should be controlled before treatment with venlafaxine. 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. 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 post-marketing 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.



- **Convulsions**

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

- **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.

- **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.

- **Bleeding**

Drugs that inhibit serotonin uptake may lead to abnormalities of platelet aggregation. There have been reports of bleeding abnormalities with venlafaxine ranging from skin and mucous membrane bleeding, and gastrointestinal hemorrhage, to life-threatening hemorrhage. As with other SRIs, venlafaxine should be used cautiously in patients predisposed to bleeding, including patients on anti-coagulants and platelet inhibitors.

- **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.

- **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.

## ● **Abuse and Dependence**

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

*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 central nervous system (CNS) stimulant activity in rodents. In primate drug discrimination studies, venlafaxine showed no significant stimulant or depressant abuse liability.

However, physicians should evaluate patients for a history of drug abuse and follow such patients closely, observing them for signs of misuse or abuse of Efexor XR, for example, development of tolerance, dose escalation, or drug-seeking behaviour.

## **FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION**

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 risk. If venlafaxine is used until or shortly before birth, discontinuation effects in the newborn should be considered. 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.

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.

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.

Venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine (ODV) are excreted in human milk; therefore, a decision should be made whether not to breast-feed or to discontinue venlafaxine.

## **INTERACTIONS**

### ● **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 (see **CONTRAINDICATIONS**). 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, lithium, sibutramine, opioids (e.g., fentanyl and its analogues, tramadol, dextromethorphan, tapentadol, meperidine, methadone, pentazocine) or St. John's wort (*Hypericum perforatum*), 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 **CONTRAINDICATIONS** and **SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE**).

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.

The concomitant use of venlafaxine with serotonin precursors, such as tryptophan supplements is not recommended (see **SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE**).

- **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) (see section **SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE**).

- **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**

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

- **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. 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. In the elderly and in patients with hepatic dysfunction, the interaction may be more pronounced and for such patients clinical monitoring is indicated when Efexor XR is administered with cimetidine.

- **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. 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 (see **INTERACTIONS, 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,  $\alpha$ -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. 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). 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.

- **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 (see also in **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.

- **Drugs Metabolized by Cytochrome P450 Isoenzymes**

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

- **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.

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.

CYP3A4 Inhibitors:

Concomitant use of CYP3A4 inhibitors and venlafaxine may increase the levels of venlafaxine and ODV (see **INTERACTIONS**). 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.

- **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.

### EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINE

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

### UNDESIRABLE EFFECTS

ADRs by System Organ Class (SOC) and Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) frequency category listed in order of decreasing medical seriousness within each frequency category and SOC:

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* <sup>§</sup> , Aplastic anemia* <sup>§</sup> , Pancytopenia* <sup>§</sup> , Neutropenia* <sup>§</sup>	Thrombocytopenia*	
Immune system disorders				Anaphylactic reaction* <sup>§</sup>		
Endocrine disorders				Inappropriate antidiuretic hormone secretion* <sup>§</sup>	Blood prolactin increased*	

<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common ≥1/10</b>	<b>Common ≥1/100 to &lt;1/10</b>	<b>Uncommon ≥1/1,000 to &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10,000 to &lt;1/1,000</b>	<b>Very Rare &lt;1/10,000</b>	<b>Frequency Not Known (cannot be estimated from the available data)</b>
Metabolism and nutrition disorders		Decreased appetite		Hyponatremia*		
Psychiatric disorders	Insomnia	Abnormal dreams, Nervousness, Libido decreased, Agitation*, Anorgasmia	Confusional state*, Mania, Hypomania, Depersonalization, Hallucination, Abnormal orgasm, Bruxism*, Apathy	Delirium* <sup>§</sup>		
Nervous system disorders	Headache*, Dizziness, Sedation	Akathisia*, Tremor, Paresthesia, Dysgeusia	Syncope, Myoclonus, Balance disorder*, Coordination abnormal*, Dyskinesia*	Neuroleptic malignant syndrome* <sup>§</sup> , Serotonin syndrome* <sup>§</sup> , Convulsion, Dystonia*	Tardive dyskinesia*	
Eye disorders		Visual impairment, Accommodation disorder, Mydriasis,		Angle closure glaucoma* <sup>§</sup>		
Ear and labyrinth disorders		Tinnitus*				



<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common ≥1/10</b>	<b>Common ≥1/100 to &lt;1/10</b>	<b>Uncommon ≥1/1,000 to &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10,000 to &lt;1/1,000</b>	<b>Very Rare &lt;1/10,000</b>	<b>Frequency Not Known (cannot be estimated from the available data)</b>
Cardiac disorders		Tachycardia, Palpitations		Torsade de pointes* <sup>§</sup> , Ventricular tachycardia* <sup>§</sup> , Ventricular fibrillation* <sup>§</sup> , Electrocardiogram QT prolonged*, Stress cardiomyopathy (takotsubo cardiomyopathy)* <sup>§</sup>		
Vascular disorders		Hypertension, Hot flush	Orthostatic hypotension, Hypotension*			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnea*, Yawning		Interstitial lung disease* <sup>§</sup> , Pulmonary eosinophilia* <sup>§</sup>		
Gastrointestinal disorders	Nausea, Dry mouth, Constipation	Diarrhea*, Vomiting	Gastrointestinal hemorrhage*	Pancreatitis*		
Hepatobiliary disorders			Liver function test abnormal*	Hepatitis* <sup>§</sup>		

<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common ≥1/10</b>	<b>Common ≥1/100 to &lt;1/10</b>	<b>Uncommon ≥1/1,000 to &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10,000 to &lt;1/1,000</b>	<b>Very Rare &lt;1/10,000</b>	<b>Frequency Not Known (cannot be estimated from the available data)</b>
Skin and subcutaneous tissue disorders	Hyperhidrosis*	Rash, Pruritus*, Night sweats*	Urticaria*, Alopecia*, Ecchymosis, Photosensitivity reaction	Stevens-Johnson syndrome* <sup>§</sup> , Toxic epidermal necrolysis* <sup>§</sup> , Angioedema* <sup>§</sup> , Erythema multiforme* <sup>§</sup>		
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Hypertonia		Rhabdomyolysis* <sup>§</sup>		
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 Hemorrhage*	

System Organ Class	Very Common $\geq 1/10$	Common $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Uncommon $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$	Rare $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$	Very Rare $< 1/10,000$	Frequency Not Known (cannot be estimated from the available data)
Investigations		Weight decreased, Weight increased	Blood cholesterol increased		Bleeding time prolonged*	
Injury, poisoning and procedural complications			Bone fracture			

\*ADR identified post-marketing

§ADR frequency estimated using "The Rule of 3".

ADR = Adverse Drug Reaction

### ● Discontinuation Effects

The following symptoms have been reported in association with abrupt discontinuation or dose-reduction, or tapering of treatment: hypomania, anxiety, agitation, nervousness, confusion, insomnia or other sleep disturbances, fatigue, somnolence, paresthaesia, dizziness, convulsion, vertigo, headache, flu-like symptoms, tinnitus, impaired coordination and balance, tremor, sweating, dry mouth, anorexia, diarrhoea, nausea, vomiting, visual impairment, and hypertension. In pre-marketing studies, the majority of discontinuation reactions were mild and resolved without treatment (see **POSODOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** and **SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE**). While these events are generally self-limiting, there have been reports of serious discontinuation symptoms, and sometimes these effects can be protracted and severe.

### ● 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

## **SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE and USE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS).**

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.

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

## **OVERDOSE**

In animal toxicology studies, the oral LD50 values for venlafaxine were equivalent to 45-90 times the maximum recommended human dose.

Among the patients treated with Efexor XR in pre-marketing depression evaluations, there were 2 reports of acute overdosage, either alone or in combination with other drugs. One patient took a combination of 6 g of Efexor XR and 2.5 mg of lorazepam. This patient was hospitalized, treated symptomatically, and recovered without any untoward effects. The other patient took 2.85 g of Efexor XR. This patient reported paresthesia of all four limbs but recovered without sequelae.

There were 2 reports of acute overdose with Efexor XR in anxiety trials. One patient took a combination of 0.75 g of Efexor XR and 200 mg of paroxetine and 50 mg of zolpidem. This patient was described as being alert, able to communicate, and a little sleepy. This patient was hospitalized, treated with activated charcoal, and recovered without any untoward effects. The other patient took 1.2 g of Efexor XR. This patient had moderate dizziness, nausea, numb hands and feet, and hot-cold spells 5 days after the overdose. The patient recovered and no other specific problems were found.

Among the patients treated with Efexor in pre-marketing evaluations, there were 14 reports of acute overdose, either alone or in combination with other drugs and/or alcohol. The majority of the reports involved ingestion in which the total dose of Efexor taken was estimated to be no more than several-fold higher than the usual therapeutic dose. The 3 patients who took the highest doses were estimated to have ingested approximately 6.75 g, 2.75 g, and 2.5 g. All patients recovered without sequelae. Most patients reported no symptoms. Among the remaining patients, somnolence was the most commonly reported symptom. The patient who ingested 2.75 g of Efexor was observed to have 2 generalized convulsions and a prolongation of QTc to 500 msec, compared with 405 msec

at baseline. Coma resulted and resuscitation was required. Mild sinus tachycardia was reported in 2 of the other patients.

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

Published retrospective studies report that venlafaxine overdosage may be associated with an increased risk of fatal outcomes compared to that observed with SSRI antidepressant products, but lower than that for tricyclic antidepressants. Epidemiological studies have shown that venlafaxine-treated patients have a higher burden of suicide risk factors than SSRI-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 characteristics of venlafaxine-treated patients is not clear. Prescriptions for venlafaxine should be written for the smallest quantity of drug consistent with good patient management, in order to reduce the risk of overdose.

- **Recommended Treatment**

General supportive and symptomatic measures are recommended; cardiac rhythm and vital signs must be monitored.

When there is a risk of aspiration, induction of emesis is not recommended.

Gastric lavage may be indicated if performed soon after ingestion or in symptomatic patients.

Administration of activated charcoal may also limit drug absorption.

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

No specific antidotes for venlafaxine are known.

## PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Venlafaxine is a structurally novel antidepressant that is chemically unrelated to tricyclic, tetracyclic, or other available antidepressant agents.

### ● Mode 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, ODV, are potent inhibitors of serotonin and norepinephrine reuptake. Venlafaxine also weakly inhibits dopamine reuptake. Studies in animals show that tricyclic antidepressants may reduce  $\beta$ -adrenergic receptor responsiveness following chronic administration. In contrast, venlafaxine and ODV reduce  $\beta$ -adrenergic responsiveness after both acute (single dose) and chronic administration. The latter results may predict a more rapid onset of activity for venlafaxine. Venlafaxine and ODV are very similar with respect to their overall action on neurotransmitter reuptake.

Venlafaxine and ODV have no significant affinity for muscarinic cholinergic,  $H_1$ -histaminergic, or  $\alpha_1$ -adrenergic receptors *in vitro*. Pharmacologic activity at these receptors is potentially associated with various anticholinergic, sedative, and cardiovascular effects seen with other psychotropic drugs.

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

### ● 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).

## PHARMACODYNAMIC PROPERTIES

### ● Patients with Depression

The efficacy of Efexor XR (venlafaxine hydrochloride) extended-release capsules as a treatment for depression was established in two placebo-controlled, short-term, flexible-dose studies in adult outpatients meeting DSM-III-R or DSM-IV criteria for major depression or major depressive disorder.

A 12-week study utilizing Efexor XR doses in a range 75-150 mg/day (mean dose for completers was 136 mg/day) and an 8-week study utilizing Efexor XR doses in a range 75-225 mg/day (mean dose for completers was 177 mg/day) both demonstrated superiority of Efexor XR over placebo on the HAM-D total score, HAM-D Depressed Mood Item, the MADRS total score, the CGI Severity of

Illness scale, and the CGI Global Improvement scale. In both studies, Efexor XR was also significantly better than placebo for certain factors of the HAM-D, including the anxiety/somatization factor, the cognitive disturbance factor, and the retardation factor, as well as the psychic anxiety score.

- **Depression Relapse/Recurrence**

A study of depressed outpatients who had responded to Efexor XR during an initial 8-week open-label treatment phase and were randomly assigned to continuation on Efexor XR or placebo for 6 months demonstrated a significantly lower relapse rate for patients taking Efexor XR compared with those on placebo.

A study of depressed outpatients who had responded to Efexor (the immediate-release form of venlafaxine) during an initial 6-month open-label treatment phase and were randomly assigned to maintenance therapy on Efexor or placebo for 12 months demonstrated a significantly lower recurrence rate for patients taking Efexor compared with those on placebo.

- **Patients with Anxiety**

The efficacy of Efexor XR capsules as a treatment for anxiety was established in four placebo-controlled studies. The studies were done in outpatients meeting DSM-IV criteria for generalized anxiety disorder, who were not depressed.

The short-term efficacy of Efexor XR was demonstrated in four studies. Two were 8-week studies, utilizing Efexor XR doses of 75, 150, and 225 mg/day and of 75 and 150 mg/day, and the others were the first 8-weeks of two long-term studies, utilizing Efexor XR doses of 75-225 mg/day and of 37.5, 75, and 150 mg/day. Each of the four studies demonstrated superiority of Efexor XR over placebo on at least five of the following efficacy scales: the HAM-A total score, the HAM-A psychic anxiety factor, the Hospital Anxiety and Depression anxiety subscale, and the CGI Severity of Illness scale, as well as the HAM-A anxious mood item and tension item.

Two of the four studies continued up to 6-months. These two studies, which utilized Efexor XR doses of 75-225 mg/day and of 37.5, 75, and 150 mg/day, demonstrated superiority of Efexor XR over placebo on the HAM-A total score, HAM-A psychic anxiety factor, the HAD anxiety factor, and the CGI Severity of Illness scale, as well as the HAM-A anxious mood item.

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

The efficacy of Efexor XR capsules as a treatment for Social Anxiety Disorder (also known as Social Phobia) was established in four double-blind, parallel-group, 12-week, multicenter, placebo-controlled, flexible-dose studies and one double-blind, parallel-group, 6-month, placebo-controlled, fixed/flexible-dose study in adult outpatients meeting DSM-IV criteria for Social Anxiety Disorder. Patients received doses in a range of 75-225 mg/day. Efficacy was assessed with Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS). In these five trials, Efexor XR was significantly more effective than placebo on change from baseline to endpoint on the LSAS total score. 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.

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.

### ● **Panic Disorder**

The efficacy of Efexor XR in the treatment of panic disorder was established in two 12-week placebo-controlled trials in adult outpatients with panic disorder (DSM-IV). The efficacy of Efexor XR in maintaining a response in panic disorder for up to 6 months following 12 weeks of acute treatment was demonstrated in a placebo-controlled trial. Nevertheless, the physician who elects to use Efexor XR for extended periods should periodically re-evaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient (see **POSODOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION**).

## **PHARMACOKINETIC PROPERTIES**

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

### ● **Absorption**

On the basis of mass balance studies, at least 92% of a single oral dose of venlafaxine is absorbed, indicating that absorption of venlafaxine is nearly complete. However, the presystemic metabolism of venlafaxine (which primarily forms the active metabolite, ODV) reduces the absolute bioavailability of venlafaxine to 40% to 45%.



After administration of Efexor XR, the peak plasma concentrations of venlafaxine and ODV are attained within  $6.0 \pm 1.5$  and  $8.8 \pm 2.2$  hours, respectively. The rate of absorption of venlafaxine from the Efexor XR capsule is slower than its rate of elimination. Therefore, the apparent elimination half-life of venlafaxine following administration of Efexor XR ( $15 \pm 6$  hours) is actually the absorption half-life instead of the true disposition half-life ( $5 \pm 2$  hours) observed following administration of an immediate release tablet.

When equal daily doses of venlafaxine were administered as either an immediate release tablet or the extended-release capsule, the exposure (AUC, area under the concentration curve) to both venlafaxine and ODV was similar for the two treatments, and the fluctuation in plasma concentrations was slightly lower following treatment with the Efexor XR capsule. Therefore, the venlafaxine ER capsule provides a slower rate of absorption, but the same extent of absorption (i.e., AUC), as the venlafaxine immediate release tablet.

- **Distribution**

The degree of binding of venlafaxine to human plasma proteins is  $27\% \pm 2\%$  at concentrations ranging from 2.5 to 2215 ng/mL, and the degree of ODV binding to human plasma proteins is  $30\% \pm 12\%$  at concentrations ranging from 100 to 500 ng/mL. Protein-binding-induced drug interactions with concomitantly administered venlafaxine are not expected. Following intravenous administration, the steady-state volume of distribution of venlafaxine is  $4.4 \pm 1.9$  L/kg, indicating that venlafaxine distributes well beyond the total body water.

- **Metabolism**

Following absorption, venlafaxine undergoes extensive presystemic metabolism in the liver. The primary metabolite of venlafaxine is ODV, but venlafaxine is also metabolized to N-desmethylvenlafaxine, N,O-didesmethylvenlafaxine, and other minor metabolites. *In vitro* studies indicate that the formation of ODV is catalyzed by CYP2D6 and that the formation of N-desmethylvenlafaxine is catalyzed by CYP3A3/4. The results of the *in vitro* studies have been confirmed in a clinical study with subjects who are CYP2D6 poor and extensive metabolizers. However, despite the metabolic differences between the CYP2D6 poor and extensive metabolizers, the total exposure to the sum of the two active species (venlafaxine and ODV) was similar in the two metabolizer groups. Therefore, CYP2D6 poor and extensive metabolizers can be treated with the same regimen of Efexor XR.

### ● **Excretion**

Approximately 87% of a venlafaxine dose is recovered in the urine within 48 hours after a single radio-labelled dose as either unchanged venlafaxine (5%), unconjugated ODV (29%), conjugated ODV (26%), or other minor inactive metabolites (27%), and 92% of the radioactive dose is recovered within 72 hours. Therefore, renal elimination of venlafaxine and its metabolites is the primary route of excretion.

### ● **Effects of Food**

Food has no significant effect on the absorption of venlafaxine or the formation of ODV.

### ● **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.

### ● **Patients with Hepatic Impairment**

The pharmacokinetic disposition of both 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. The reduction in both the metabolism of venlafaxine and elimination of ODV resulted in higher plasma concentrations of both venlafaxine and ODV.

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.

### ● **Patients with Renal Impairment**

In patients with moderate to severe impairment of renal function, the total clearance of both venlafaxine and ODV was reduced, and  $t_{1/2}$  was prolonged. The reduction in total clearance was most pronounced in subjects with creatinine clearance less than 30 mL/min.

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

## **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  $\text{mg}/\text{m}^2$  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 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.

### ● **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. 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. 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.

### ● **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  $\text{mg}/\text{m}^2$  basis.

LPD Title: Venlafaxine  
LPD Revision No.: 13.1  
LPD Date: May 06, 2022  
Country: Thailand  
Reference CDS ver: 35.0; date: June 09, 2021

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. The human relevance of this finding is unknown.

- **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) and 4 times (rabbit) the human dose of 375 mg/day of venlafaxine, on a mg/m<sup>2</sup> basis.

## **MARKETING AUTHORIZATION HOLDER**

Viatrix (Thailand) Limited

LPD Revision No.: 13.1  
LPD Date: May 06, 2022  
Country: Thailand

## EFEXOR XR CAPSULES

(Venlafaxine HCl Extended Release)

### ลักษณะ

- ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสําคัญ

**Efexor XR** แคปซูลมีขนาดความแรง 3 ขนาด โดยประกอบด้วย venlafaxine ในขนาด 37.5, 75 และ 150 มิลลิกรัม ในรูปแบบของตำรับที่มีการปลดปล่อยตัวยาต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน (extended release formulation) การปลดปล่อยตัวยาถูกควบคุมโดยการแพร่ผ่านเยื่อที่หุ้มอนุภาครูปทรงกลม (spheroid) และไม่ขึ้นกับความเป็นกรดต่าง venlafaxine มีโครงสร้างทางเคมีเป็น (R/S)-1-[(2-dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl] cyclohexanol hydrochloride

- รูปแบบทางเภสัชกรรม

**Efexor XR** (Venlafaxine HCl Extended Release) แคปซูล:

37.5 มิลลิกรัม อยู่ในรูปของแคปซูลสีเทาอ่อน-ส้มอ่อน มีตัวอักษร “W” และ “37.5” ระบุไว้ด้วยตัวอักษรสีแดง

75 มิลลิกรัม อยู่ในรูปของแคปซูลสีชมพูอ่อน มีตัวอักษร “W” และ “75” ระบุไว้ด้วยตัวอักษรสีแดง

150 มิลลิกรัม อยู่ในรูปของแคปซูลสีส้มออกน้ำตาลเข้มมีตัวอักษร “W” และ “150” ระบุไว้ด้วยตัวอักษรสีขาว

### ข้อบ่งใช้ในการรักษา

**Efexor XR** มีข้อบ่งใช้ในการรักษาอาการซึมเศร้า ซึ่งรวมทั้งอาการซึมเศร้าที่มีอาการวิตกกังวลร่วมอยู่ด้วย

สำหรับป้องกันกำเริบหรือการกลับเป็นใหม่ของอาการซึมเศร้า (relapse หรือ recurrence)

**Efexor XR** มีข้อบ่งใช้ในการรักษาอาการวิตกกังวล ซึ่งรวมทั้งการรักษาในระยะยาวด้วย

**Efexor XR** ใช้สำหรับการรักษาโรควิตกกังวลเมื่อเข้าสังคม (social anxiety disorder) ซึ่งรู้จักกันในอีกชื่อหนึ่งว่า โรคกลัวการเข้าสังคม (social phobia) ตามนิยามใน DSM-IV (300.23)

โรควิตกกังวลเมื่อเข้าสังคม (DSM-IV) แสดงออกโดยมีความกลัวที่เด่นชัด และคงอยู่เป็นเวลานาน ในสถานการณ์ที่ต้องเข้าสังคมหรือแสดงออก ซึ่งบุคคลนั้นต้องพบกับบุคคลที่ไม่คุ้นเคย หรืออาจถูกเพ่งเล็งโดยบุคคลอื่น สถานการณ์ที่ก่อให้เกิดความกลัวกระตุ้นให้เกิดความวิตกกังวลเกือบทุกครั้ง ซึ่งอาจรุนแรงถึงขั้นทำให้เกิดอาการตื่นตระหนก (panic attack) บุคคลนั้นจะหลีกเลี่ยง หรืออดทนต่อสถานการณ์ที่ทำให้เกิดความกลัว ด้วยความวิตกกังวล หรือความไม่สบายใจอย่างรุนแรง การหลีกเลี่ยง การคาดคะเนด้วยความวิตกกังวล หรือความไม่สบายใจต่อสถานการณ์ที่ทำให้เกิดความกลัวจะรบกวนชีวิตประจำวัน การประกอบอาชีพ หรือการศึกษาเล่าเรียนของบุคคลนั้น หรือกิจกรรมทางสังคม หรือความสัมพันธ์ หรือมีความไม่สบายใจอย่างมากเกี่ยวกับความกลัวนี้ โดยทั่วไปการแสดงออกของความวิตกกังวล หรือความอายในระดับน้อยๆ ไม่ต้องให้การรักษาด้วยยาที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อจิตประสาท (Psychopharmacological treatment)

มีการศึกษาวิจัยที่แสดงถึงประสิทธิผลของ **Efexor XR** ในการรักษาโรควิตกกังวลเมื่อเข้าสังคม ชนิดมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก ในผู้ป่วยนอกที่มีอาการความวิตกกังวลผิดปกติเมื่อเข้าสังคม (DSM-IV) จำนวนสี่การศึกษา เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ และหนึ่งการศึกษา เป็นระยะเวลา 6 เดือน (ดู คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

ถึงแม้ว่ามีการศึกษาวิจัยแสดงถึงประสิทธิผลของ **Efexor XR** ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการความวิตกกังวลผิดปกติเมื่อเข้าสังคมเป็นเวลานาน 6 เดือนก็ตาม หากแพทย์ต้องให้ **Efexor XR** กับผู้ป่วยเป็นระยะเวลาที่นานออกไปอีก ควรประเมินเป็นระยะๆ ถึงประโยชน์ของการใช้ยานี้ในระยะยาวสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย (ดู ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

**Efexor XR** มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคตื่นตระหนก ที่มีหรือไม่มีอาการกลัวที่โล่ง (agoraphobia) ร่วมอยู่ด้วยตามนิยามใน DSM-IV โรคตื่นตระหนกแสดงออกโดยมีอาการตื่นตระหนก (panic attack) โดยที่ไม่ได้คาดหมายไว้และมีความกังวลเกี่ยวกับการที่มีอาการเพิ่มขึ้น กังวลเกี่ยวกับความพัวพันหรือผลที่เกิดตามมาภายหลังจากการเกิดอาการ และ/หรือมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญในพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการตื่นตระหนก

โรคตื่นตระหนก (DSM-IV) แสดงออกโดยมีการกลับเป็นซ้ำของอาการตื่นตระหนกที่ไม่ได้คาดหมายไว้ ได้แก่ มีความกลัวอย่างรุนแรงหรือความไม่สบายเป็นช่วงเวลาที่ต่อเนื่องกัน ซึ่งมีอาการ 4 อย่างต่อไปนี้ (หรือมากกว่า) ที่เกิดขึ้นทันทีและถึงขีดสูงสุดภายในระยะเวลา 10 นาที: 1) อาการใจ

สิ้น หัวใจเต้นแรง หรืออัตราการเต้นของหัวใจเร็วขึ้น; 2) เหงื่อออก; 3) ตัวสั่นหรือเขย่า; 4) รู้สึกว่าลมหายใจสั้นลงหรือหายใจติดขัด; 5) รู้สึกสับสน; 6) เจ็บหน้าอกหรือไม่สบาย; 7) คลื่นไส้หรือไม่สบายท้อง; 8) รู้สึกเวียนศีรษะ ไม่มั่นคง ขาดสติ หรือหน้ามืด; 9) รู้สึกว่าไม่ใช่ความจริง (derealization) หรือบุคลิกวิปลาส (depersonalization); 10) กลัวที่จะสูญเสียการควบคุม; 11) กลัวความตาย; 12) ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (paresthesias); 13) หนาวสั่นหรือร้อนวูบวาบ

## ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ควรรับประทาน **Efexor XR** พร้อมอาหาร โดยกลืนทั้งแคปซูลพร้อมน้ำ ห้ามแบ่ง บด เคี้ยว หรือละลาย

ควรกลืนส่วนผสมของยากับอาหารนี้ทันทีโดยไม่ต้องเคี้ยวและควรดื่มน้ำตามเพื่อให้มั่นใจว่าได้กลืนยาเม็ดกลมเล็ก (pellet) อย่างสมบูรณ์ ควรรับประทาน **Efexor XR** วันละครั้ง โดยรับประทานยาในเวลาใกล้เคียงกันของแต่ละวัน ซึ่งอาจเป็นตอนเช้าหรือตอนเย็นก็ได้

ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาในขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน ยกเว้นผู้ป่วยที่มีอาการความวิตกกังวล ผิดปกติเมื่อเข้าสังคม อาจจะได้รับประโยชน์จากการเพิ่มขนาดยาขึ้นอีก 75 มิลลิกรัมต่อวัน จนถึงขนาดที่มากที่สุดคือ 225 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถเพิ่มขนาดยา venlafaxine ในรูปแบบปลดปล่อยตัวยาค่อยๆ โดยให้มีช่วงระยะเวลาห่างกัน 2 สัปดาห์หรือมากกว่า แต่ต้องไม่น้อยกว่า 4 วัน

### ● อาการซึมเศร้า

ขนาดปกติของ **Efexor XR** ที่แนะนำให้ใช้เริ่มต้นในการรักษาอาการซึมเศร้า คือ 75 มิลลิกรัม วันละครั้ง

เมื่อมีความจำเป็นสามารถเพิ่มขนาดยา venlafaxine ในรูปแบบปลดปล่อยตัวยาค่อยๆ ในขนาดที่เพิ่มถึง 75 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีช่วงระยะเวลาห่างกันไม่น้อยกว่า 4 วัน สามารถปรับขนาดยา venlafaxine ในรูปแบบปลดปล่อยตัวยาค่อยๆ นี้ได้จนถึง 225 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าระดับปานกลาง และ 375 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าระดับรุนแรง

พบฤทธิ์ในการต้านอาการซึมเศร้าจากการใช้ยาในขนาด 75 มิลลิกรัมหลังจากให้การรักษาไปแล้วสองสัปดาห์

- **อาการวิตกกังวล**

ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อขนาดยาที่ให้เริ่มต้น 75 มิลลิกรัมต่อวัน อาจได้ประโยชน์จากการเพิ่มขนาดยา อาจให้ขนาดยาเพิ่มขึ้นทีละขั้น (เช่น เพิ่มขึ้นครั้งละ 37.5 มิลลิกรัม) ถึงขนาดสูงสุด 150 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ 225 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยบางราย การเพิ่มขนาดยา venlafaxine ในรูปแบบปลดปล่อยตัวยาค่อยๆ ควรให้มีช่วงระยะเวลาห่างกันประมาณ 2 สัปดาห์หรือนานกว่านั้น แต่ไม่น้อยกว่า 4 วัน

พบฤทธิ์ในการคลายความวิตกกังวล (anxiolytic activity) จากการใช้ยาในขนาด 75 มิลลิกรัม หลังจากให้การรักษาไปแล้วหนึ่งสัปดาห์

- **โรควิตกกังวลเมื่อเข้าสู่สังคม (โรคกลัวการเข้าสังคม)**

ขนาดยาที่แนะนำคือ 75 มิลลิกรัมต่อวันโดยให้ครั้งเดียว ไม่มีหลักฐานแสดงถึงประโยชน์ที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ขนาดยาที่สูงกว่า

- **โรคตื่นตระหนก**

ควรรับประทาน **Efexor XR** ในขนาดเริ่มต้น 37.5 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 7 วัน ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกแสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของ **Efexor XR** ในผู้ป่วยนอกที่เป็นโรคตื่นตระหนก ใช้ขนาดยาเริ่มต้น 37.5 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 7 วัน ตามด้วย 75 มิลลิกรัมต่อวัน และเพิ่มขนาดยาขึ้นอีก 75 มิลลิกรัมต่อวันในสัปดาห์ถัดไป จนถึงขนาดยาที่มากที่สุดคือ 225 มิลลิกรัมต่อวัน ถึงแม้ว่าความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับการตอบสนองในด้านประสิทธิผลในผู้ป่วยที่เป็นโรคตื่นตระหนกยังไม่มีการยืนยันที่ชัดเจนจากการศึกษาที่ใช้ขนาดยาคงที่ แต่ผู้ป่วยบางคนที่ไม่ตอบสนองต่อยาในขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน อาจจะได้รับประโยชน์จากการเพิ่มขนาดยาจนถึงขนาดที่มากที่สุดคือประมาณ 225 มิลลิกรัมต่อวัน การเพิ่มขนาดยาอาจเพิ่มจนถึงขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวันได้ถ้าจำเป็น และควรมีช่วงระยะเวลาห่างกันไม่น้อยกว่า 7 วัน

- **เมื่อผู้ป่วยเปลี่ยนจากการใช้ Efexor Tablets**

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย **Efexor** อาจเปลี่ยนมาใช้ **Efexor XR** ในขนาดที่เทียบเท่ากันมากที่สุดได้ (มิลลิกรัม/วัน) อย่างไรก็ตามอาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายด้วย

- **การใช้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไต**

ควรลดขนาดยาต่อวันของ venlafaxine ลง 25%-50% ในผู้ป่วยที่มีค่า glomerular filtration rate (GFR) 10-70 มิลลิลิตรต่อนาที



ควรลดขนาดยาต่อวันของ venlafaxine ลง 50% ในผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis

เนื่องจากมีความผันผวนในค่า clearance ของผู้ป่วยแต่ละรายในกลุ่มนี้ จึงอาจปรับขนาดของยาเป็นรายๆ ไป

- **การใช้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับ**

ควรลดขนาดยาต่อวันทั้งหมดของ venlafaxine ลง 50% ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับในระดับน้อยถึงปานกลาง การลดขนาดยาลงมากกว่า 50% อาจเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยบางราย เนื่องจากมีความผันผวนในค่า clearance ของผู้ป่วยแต่ละรายในกลุ่มนี้ จึงอาจปรับขนาดของยาเป็นรายๆ ไป

- **การใช้ในเด็กและวัยรุ่น**

ยังไม่มีประสบการณ์เพียงพอของการใช้ venlafaxine ในผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 18 ปี (ดู การใช้ยาในเด็กและวัยรุ่น และ อาการไม่พึงประสงค์)

- **การใช้ในผู้ป่วยสูงอายุ**

ไม่แนะนำให้มีการปรับขนาดยาของ venlafaxine ที่เฉพาะเจาะจงตามอายุของผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังในการรักษาผู้ป่วยสูงอายุเช่นเดียวกับการใช้ยาอื่นๆ ในการปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ควรให้ความระมัดระวังเป็นพิเศษเมื่อมีการเพิ่มขนาดยา

- **การรักษาเพื่อประคับประคอง/การรักษาอย่างต่อเนื่อง/การรักษาเป็นระยะเวลานาน**

แพทย์ควรประเมินเป็นระยะๆ ถึงประโยชน์ในการใช้ **Efexor XR** ในระยะยาวสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยทั่วไปเป็นที่ยอมรับกันว่าการรักษาอาการซึมเศร้าอย่างรุนแรงที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน (acute episodes of major depression) จำเป็นต้องใช้การรักษาด้วยยาที่ต่อเนื่องกันเป็นเวลานานหลายเดือนหรือนานกว่านั้น

สำหรับผู้ป่วยอาการวิตกกังวลมักมีอาการอยู่เป็นเวลานานหลายปีและผู้ป่วยเหล่านี้โดยทั่วไปต้องการการรักษาในระยะยาว

โดยปกติ ขนาดของยาที่ใช้สำหรับการป้องกันการกลับเป็นใหม่ของอาการซึมเศร้า เหมือนกับขนาดยาที่ใช้ในระหว่างการรักษาในช่วงต้น ควรติดตามผลการรักษาในผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอเพื่อประเมินถึงประโยชน์ของการรักษาในระยะยาว

พบว่า **Efexor XR** มีประสิทธิผลในการรักษาในระยะยาว (นานจนถึง 12 เดือนในอาการซึมเศร้า และนานจนถึง 6 เดือนในอาการวิตกกังวล)

### ● การหยุดใช้ยา Efexor XR

เมื่อหยุดการรักษาด้วย venlafaxine ควรค่อยๆ ลดขนาดยาลงทีละน้อย (ดู คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา และ อาการไม่พึงประสงค์) ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกของยา venlafaxine ในรูปแบบปลดปล่อยตัวยาค่อยๆ การค่อยๆ ลดขนาดยาทำได้โดยการลดขนาดยาต่อวันลง 75 มิลลิกรัมในระยะเวลาห่างกันหนึ่งสัปดาห์ อย่างไรก็ตาม ช่วงระยะเวลาที่ใช้ในการลดขนาดยาและปริมาณของขนาดยาที่ลดลงอาจขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ ระยะเวลาของการรักษา และผู้ป่วยแต่ละราย ในผู้ป่วยบางราย อาจจำเป็นต้องค่อยๆ ลดขนาดยาลงทีละน้อยโดยมีระยะเวลาหลายเดือนหรือนานกว่านั้นจึงจะหยุดยาได้

### ข้อห้ามใช้

ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันไวผิดปกติต่อ venlafaxine หรือส่วนประกอบใดๆ ของตำรับยา

การใช้ venlafaxine ร่วมกับยาตัวใดก็ตามในกลุ่ม monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)

ห้ามเริ่มใช้ venlafaxine ในเวลาอย่างน้อย 14 วัน หลังจากหยุดการรักษาด้วยยาในกลุ่ม MAOI อาจปรับระยะห่างให้สั้นลงได้ในกรณีของการใช้ reversible MAOI ต้องหยุดการใช้ venlafaxine เป็นเวลาอย่างน้อย 7 วันก่อนเริ่มต้นการรักษาด้วยยาในกลุ่ม MAOI (ดู ปฏิกริยาระหว่างยา)

### คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

#### ● การฆ่าตัวตาย การคิดฆ่าตัวตาย หรืออาการทางคลินิกที่เลวลง

ควรตรวจติดตามผู้ป่วยทุกรายที่รักษาด้วยยา venlafaxine อย่างถูกวิธี และสังเกตอย่างใกล้ชิดถึงอาการทางคลินิกที่เลวลงและการฆ่าตัวตาย ควรกระตุ้นผู้ป่วย ญาติผู้ป่วย และคนที่ดูแลผู้ป่วยให้ตื่นตัวต่อการเกิดอาการเหล่านี้ วิตกกังวล ภาวะกระวนกระวาย ตื่นตระหนก นอนไม่หลับ หงุดหงิด เกรี้ยวกราด ก้าวร้าว ขาดการไตร่ตรอง อาการนั่งไม่ติดที่ (akathisia) [กระสับกระส่าย อยู่ไม่สุข (psychomotor restlessness)] คลุ้มคลั่งประเภทปานกลาง คลุ้มคลั่ง มีพฤติกรรมที่เปลี่ยนไปอย่างผิดปกติ อาการซึมเศร้าเลวลง และ ความคิดที่จะฆ่าตัวตาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงเริ่มต้นของการรักษา หรือ ช่วงที่มีการปรับเปลี่ยนขนาดยา หรือรูปแบบการรักษา ควรจะได้รับพิจารณาถึงความเสี่ยงต่อการพยายามฆ่าตัวตายในผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้า และควรให้ยาในปริมาณน้อยที่สุดที่ยังสามารถรักษาผู้ป่วยได้ดีเพื่อลดความเสี่ยงของการใช้ยาเกินขนาด (ดู การใช้ยาในเด็กและวัยรุ่น และ อาการไม่พึงประสงค์)

การฆ่าตัวตายเป็นความเสี่ยงที่ทราบว่าจะเกิดจากภาวะซึมเศร้า และความผิดปกติทางจิตที่แน่ชัดอื่น ๆ และความผิดปกติเหล่านี้เองเป็นสิ่งที่คาดการณ์การเกิดการฆ่าตัวตาย จากการวิเคราะห์ร่วมกันในหลายการศึกษาวิจัยทางคลินิกของยาการรักษาอาการซึมเศร้า (selective serotonin reuptake inhibitors [SSRI] และอื่น ๆ) ที่มีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกในระยะสั้น แสดงให้เห็นว่ายาลเหล่านี้เพิ่มความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายในเด็ก วัยรุ่น และหนุ่มสาว (อายุ 18-24 ปี) ที่มีภาวะซึมเศร้าและความผิดปกติทางจิตอื่น ๆ การศึกษาในระยะสั้นไม่ได้แสดงให้เห็นว่ามีความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายเพิ่มขึ้นจากการใช้ยาการรักษาอาการซึมเศร้า เมื่อเปรียบเทียบกับ ยาหลอกในผู้ใหญ่อายุ 24 ปีขึ้นไป มีความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายลดลงจากการใช้ยาการรักษาอาการซึมเศร้า เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป

- **อาการก้าวร้าว**

ผู้ป่วยบางรายที่ได้รับยาการรักษาอาการซึมเศร้า อาจเกิดอาการก้าวร้าวขึ้นได้ ซึ่งรวมถึงผู้ที่ได้รับการรักษา ผู้ที่ลดขนาดยา หรือผู้ที่หยุดยา venlafaxine ด้วยเช่นกัน และเช่นเดียวกับการใช้ยาการรักษาอาการซึมเศร้าชนิดอื่น ๆ ควรใช้ venlafaxine ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติอาการก้าวร้าว

- **การหยุดยา**

เป็นที่ทราบกันดีว่ายากลุ่มรักษาอาการซึมเศร่าก่อให้เกิดผลจากการหยุดยา (discontinuation effect) โดยบางครั้งผลเหล่านี้อาจยืดเยื้อและรุนแรงได้ (ดู **อาการไม่พึงประสงค์**) พบพฤติกรรมฆ่าตัวตาย/ความคิดฆ่าตัวตายและอาการก้าวร้าวในผู้ป่วยขณะที่ปรับเปลี่ยนการให้ยา venlafaxine รวมถึงในระหว่างการหยุดยาดด้วย (ดู **การฆ่าตัวตาย** **ความคิดฆ่าตัวตาย** หรือ**อาการทางคลินิกที่เลวลง** และ **อาการก้าวร้าว** ด้านบน) จึงแนะนำให้ค่อย ๆ ลดขนาดยา venlafaxine ลงทีละน้อยให้สอดคล้องกับสภาวะของแต่ละบุคคล และเฝ้าระวังอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในระหว่างการหยุดยา (ดู **ขนาดยาและวิธีการใช้ยา**) ในผู้ป่วยบางราย อาจใช้เวลาหลายเดือนหรือนานกว่านั้นจึงจะหยุดยาได้

- **ภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ**

ยากลุ่ม serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) อาจทำให้เกิดอาการต่าง ๆ ของภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ (ดู **อาการไม่พึงประสงค์**) มีรายงานการเกิดภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศระยะยาว ซึ่งอาการยังคงดำเนินต่อไปแม้จะหยุดยา SNRIs แล้วก็ตาม

- **กระดุกแตกหรือหัก**

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา serotonin reuptake inhibitors (SRIs) ซึ่งรวมถึง venlafaxine เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดกระดูกแตกหรือหัก ทั้งนี้กลไกที่ทำให้เกิดความเสี่ยงนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

- **การใช้ยาในเด็กและวัยรุ่น**

ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี

ควรตรวจวัดน้ำหนักร่างกาย และความดันโลหิตอย่างสม่ำเสมอ หากใช้ venlafaxine ในเด็กและวัยรุ่น ควรพิจารณาหยุดให้การรักษาด้วย venlafaxine ในเด็กและวัยรุ่นที่มีการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตอย่างต่อเนื่อง ควรวัดระดับของโคเลสเตอรอลในซีรัมระหว่างที่ให้การรักษาด็ก และวัยรุ่น เป็นระยะเวลานาน (ดู ขนาดยาและวิธีการใช้ยา และ อาการไม่พึงประสงค์) ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยของการใช้ยาในเด็กที่อายุต่ำกว่า 6 ปี

- **Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)-like Reactions**

เช่นเดียวกับยาอื่นๆ ในกลุ่ม serotonergic agents การรักษาด้วยยา venlafaxine อาจทำให้เกิดกลุ่มอาการ serotonin syndrome ซึ่งเป็นภาวะที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ หรือ NMS-like reactions โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากมีการใช้ร่วมกับยา serotonergic agents อื่น รวมถึง SSRIs, SNRIs, amphetamines และ triptans, opioids (เช่น fentanyl, dextromethorphan, tramadol, tapentadol, meperidine, methadone, pentazocine) ร่วมกับยาที่มีผลทำให้เมตาบอลิซึมของ serotonin (รวมถึง MAOIs เช่น methylene blue) บกพร่อง หรือร่วมกับยารักษาโรคจิต หรือ ยาด้าน dopamine อื่น กลุ่มอาการ serotonin syndrome อาจรวมถึงการเปลี่ยนแปลงของสภาวะจิตใจ (mental status change) (เช่น ภาวะกระวนกระวาย ประสาทหลอน และเกิดภาวะโคม่า) ความแปรปรวนของการทำงานของร่างกายที่อยู่นอกเหนือการควบคุมของอำนาจจิตใจ (autonomic instability) (เช่น หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตไม่คงที่ อุณหภูมิร่างกายสูง) ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและเส้นประสาท (neuromuscular aberrations) (เช่น กิริยาสนองฉับพลันไวเกินการทำงานของกล้ามเนื้อและเส้นประสาทไม่ประสานงานกัน) และ/หรือ อาการทางกระเพาะอาหารและลำไส้ (เช่น คลื่นไส้ อาเจียน และ ท้องเสี่ย) กลุ่มอาการ serotonin syndrome ในรูปแบบที่รุนแรงมากที่สุดสามารถทำให้เกิดกลุ่มอาการคล้าย NMS ได้ ซึ่งรวมถึง อุณหภูมิร่างกายสูง กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง ความแปรปรวนของการทำงานของร่างกายที่อยู่นอกเหนือการควบคุมของอำนาจจิตใจซึ่งเป็นไปได้ที่จะทำให้อาณัติญาณชีพขึ้นลงอย่างรวดเร็ว และเกิดการเปลี่ยนแปลงของสภาวะจิตใจ (ดู ปฏิกริยาระหว่างยา)

หากมีการรักษาโดยใช้เวนลาฟาซีนร่วมกับยาอื่นที่อาจมีผลต่อระบบ serotonergic และ/หรือ dopaminergic neurotransmitter และส่งผลทางคลินิก แนะนำให้สังเกตการณ์ผู้ป่วยอย่างระมัดระวัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงเริ่มการรักษาและเพิ่มขนาดยา

ไม่แนะนำให้ใช้เวนลาฟาซีนร่วมกับ serotonin precursors เช่น tryptophan supplements

- **ภาวะต้อหินชนิดมุมปิด**

อาจเกิดอาการม่านตาขยายซึ่งเกี่ยวข้องกับ venlafaxine ควรตรวจติดตามผู้ป่วยที่มีความดันภายในลูกตาสูง หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของโรคต้อหินระยะเฉียบพลัน (โรคต้อหินชนิดมุมปิด) [acute narrow angle glaucoma (angle closure glaucoma)] อย่างใกล้ชิด

- **ระบบหัวใจและหลอดเลือด**

ยังไม่มีผลการประเมินผลของ venlafaxine ในผู้ป่วยที่มีประวัติของกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากการขาดเลือด (myocardial infarction) หรือ โรคหัวใจที่ยังควบคุมไม่ได้ (unstable heart disease) ที่เกิดขึ้นในระยะเวลาไม่นาน ดังนั้นจึงควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยเหล่านี้

มีรายงานในผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการรักษาด้วย venlafaxine พบว่าทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นซึ่งมีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้ จากประสบการณ์หลังยาออกวางจำหน่าย มีรายงานว่าผู้ป่วยรายที่มีความดันโลหิตสูงขึ้นจำเป็นต้องได้รับการรักษาทันที ควรตรวจวัดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย venlafaxine ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงอยู่ก่อนแล้วควรจะมีการควบคุมความดันโลหิตก่อนที่จะรักษาด้วย venlafaxine ควรให้ความระมัดระวังในผู้ป่วยที่การเพิ่มขึ้นของความดันโลหิต อาจกระทบต่อภาวะของโรคที่เป็นอยู่

การใช้ยานี้โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาในขนาดที่สูงขึ้น สามารถทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นได้ ควรให้ความระมัดระวังในผู้ป่วยที่การเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ อาจกระทบต่อภาวะของโรคที่เป็นอยู่

มีรายงานภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด QTc prolongation, Torsade de Pointes (TdP), ventricular tachycardia และการเสียชีวิตอย่างฉับพลันระหว่างที่ใช้ venlafaxine หลังจากยาออกวางจำหน่ายในห้องตลาดแล้ว รายงานส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้นเกี่ยวข้องกับการใช้ยาเกินขนาดหรือเกิดในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ต่อ QTc prolongation/TdP ดังนั้น จึงควรใช้ venlafaxine ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อ QTc prolongation

- **อาการชัก**

อาจเกิดอาการชักเมื่อให้การรักษาด้วย venlafaxine ควรใช้ venlafaxine ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติของอาการชัก เช่นเดียวกับการใช้ยารักษาอาการซึมเศร้าทุกชนิด

- **อาการฟุ้งพล่าน/ฟุ้งพล่านประเภทปานกลาง**

อาจเกิดอาการฟุ้งพล่าน/ฟุ้งพล่านประเภทปานกลาง เป็นสัดส่วนน้อยในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางอารมณ์ที่ได้รับการรักษาด้วยยารักษาอาการซึมเศร้าซึ่งรวมทั้ง venlafaxine ควรใช้ venlafaxine ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติหรือครอบครัวมีประวัติของ bipolar disorder เช่นเดียวกับการใช้ยารักษาอาการซึมเศร้าทุกชนิด

- **โซเดียมในเลือดต่ำ**

อาจเกิดภาวะที่มีโซเดียมในเลือดต่ำ และ/หรือกลุ่มอาการ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion เมื่อให้การรักษาด้วย venlafaxine ซึ่งมักพบผู้ป่วยที่มีปริมาณของเหลวในร่างกายลดต่ำลง หรือผู้ป่วยที่มีการสูญเสียน้ำ ในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่ใช้ยาขับปัสสาวะอยู่ และผู้ป่วยที่มีปริมาณของเหลวในร่างกายลดต่ำลง อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะนี้มากกว่ากลุ่มอื่น

- **ภาวะเลือดออก**

ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมกลับของ serotonin อาจทำให้การจับกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) ผิดปกติ มีรายงานการมีเลือดออกผิดปกติจากการรักษาด้วย venlafaxine ตั้งแต่ การมีเลือดออกที่ผิวหนังและเยื่อเมือก (mucous membrane) และเลือดออกในทางเดินอาหาร จนถึงเลือดออกที่อาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตเช่นเดียวกับยากกลุ่ม SRIs ตัวอื่นๆ ควรใช้ venlafaxine ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยซึ่งเคยมีเลือดออกรวมถึงผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดและยาต้านการเกาะกันของเกล็ดเลือด

- **น้ำหนักตัวลด**

ยังไม่มีที่ยืนยันถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของการรักษาด้วย venlafaxine ร่วมกับการใช้สารต่างๆ ที่ช่วยลดน้ำหนักซึ่งรวมทั้ง phentermine ไม่แนะนำให้ใช้ venlafaxine hydrochloride ร่วมกับการใช้สารต่างๆ ที่ช่วยลดน้ำหนัก ไม่มีข้อบ่งชี้ของ venlafaxine hydrochloride เดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับผลิตภัณฑ์อื่นๆ สำหรับลดน้ำหนัก

- **โคเลสเตอรอลในซีรัม**

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของโคเลสเตอรอลในซีรัมที่เกี่ยวข้องกับอาการทางคลินิกใน 5.3% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย venlafaxine และ

0.0% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน ควรวัดระดับของโคเลสเตอรอลในซีรัม ระหว่างที่ให้การรักษาเป็นระยะเวลานาน

### ● การใช้ยาในทางที่ผิดและการติดยา

การศึกษาวิจัยทางคลินิกไม่พบว่ามีหลักฐานของพฤติกรรมความต้องการยา (drug-seeking behavior) หรือการเกิดการทนต่อยา (tolerance) หรือ ความจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยา (dose escalation) ที่เพิ่ม ขึ้นตามเวลา

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า venlafaxine เกือบจะไม่มีความสามารถในการจับ (affinity) กับ ตัวรับของ opiate, benzodiazepine, phencyclidine (PCP) หรือ N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) ไม่พบว่ามีฤทธิ์ในการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system; CNS) ในสัตว์ฟันแทะอย่างเห็นได้ชัด ในการศึกษาชนิด drug discrimination studies ใน สัตว์พวก primate ไม่พบว่ามีแนวโน้มในการทำให้เกิดการใช้ยาในทางที่ผิดโดยผล จากการกระตุ้นหรือการกด (stimulant or depressant abuse liability) อย่างเห็นได้ชัด

อย่างไรก็ตาม แพทย์ควรประเมินผู้ป่วยเพื่อหาประวัติการใช้ยาในทางที่ผิด และติดตามผู้ป่วยที่มี ประวัติดังกล่าวอย่างใกล้ชิด เพื่อตรวจหาสัญญาณของการใช้ **Efexor XR** ที่ผิดวัตถุประสงค์ หรือ การใช้ยาในทางที่ผิด เช่น การเกิดการทนต่อยา หรือ การเพิ่มขนาดยา หรือพฤติกรรมความต้องการ ยา

### การเจริญพันธุ์ สตรีมีครรภ์และสตรีในระยะให้นมบุตร

ยังไม่มีที่ยืนยันถึงความปลอดภัยของ venlafaxine ในสตรีมีครรภ์ ควรใช้ venlafaxine ในสตรีมีครรภ์ต่อเมื่อประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้เท่านั้น หากใช้ venlafaxine จนกระทั่งคลอด หรือก่อนคลอดเล็กน้อย ควรพิจารณาว่าอาจมีผลจากการหยุดใช้ยา เกิดขึ้นกับทารกได้ ทารกแรกเกิดบางรายที่มีโอกาสสัมผัสยา venlafaxine ในช่วงท้ายของไตรมาส ที่ 3 ของการตั้งครรภ์ จะมีอาการแทรกซ้อนเกิดขึ้น ซึ่งต้องมีการให้อาหารทางสายยาง ได้รับความช่วยเหลือในการช่วยหายใจ หรือ ต้องอยู่รักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้นกว่าปกติ อาการแทรกซ้อน สามารถเกิดได้ทันทีที่คลอด

ในการศึกษาแบบไปข้างหน้าระยะยาวในสตรี 201 รายที่มีประวัติของภาวะซึมเศร้าระดับรุนแรงที่มีสภาวะทางอารมณ์ปกติ (euthymic) ในช่วงตอนต้นของการตั้งครรภ์ได้พบว่าสตรีที่หยุดใช้ยาแก้อาการซึมเศร้าในระหว่างตั้งครรภ์นั้น มีความเป็นไปได้ที่จะกลับมาเกิดภาวะซึมเศร้าระดับรุนแรงซ้ำมากกว่าสตรีที่ใช้ยาแก้อาการซึมเศร้าอย่างต่อเนื่อง

การได้รับยา SNRIs ในช่วงการตั้งครรภ์ระยะกลางถึงระยะปลายอาจเพิ่มความเสี่ยงของภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) และการได้รับยา SNRIs ในช่วงใกล้คลอดอาจเพิ่มความเสี่ยงของการตกเลือดหลังคลอด (postpartum haemorrhage) ได้

Venlafaxine และ O-desmethylvenlafaxine (ODV) ถูกหลั่งออกมาในน้ำนมมนุษย์ ดังนั้นจึงควรตัดสินใจว่าจะหยุดให้นมบุตร หรือหยุดการใช้ venlafaxine

## ปฏิกิริยาระหว่างยา

### ● Monoamine Oxidase Inhibitors

มีรายงานของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในผู้ป่วยที่เพิ่งหยุดการใช้ยาในกลุ่ม MAOI และเริ่มต้นใช้ venlafaxine หรือเพิ่งหยุดการรักษาด้วย venlafaxine ก่อนที่จะเริ่มใช้ยาในกลุ่ม MAOI (ดูข้อห้ามใช้) อาการเหล่านี้ ได้แก่ อาการสั่น กล้ามเนื้อกระตุก (myoclonus) เหงื่อออกมาก คลื่นไส้ อาเจียน หน้าแดง เวียนศีรษะ อุณหภูมิร่างกายสูง (hyperthermia) ร่วมกับอาการที่มีลักษณะคล้ายกับที่พบในกลุ่มอาการ NMS อาการชัก และเสียชีวิต

### ● ยาที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง (CNS Active Drugs)

ยังไม่มีผลการประเมินอย่างเป็นระบบถึงความเสี่ยงในการใช้ venlafaxine ร่วมกับยาอื่นที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง ดังนั้น ควรให้ความระมัดระวังในการใช้ venlafaxine ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง

### ● กลุ่มอาการ Serotonin Syndrome

เช่นเดียวกับยาอื่น ๆ ในกลุ่ม serotonergic agents การรักษาด้วยยา venlafaxine อาจทำให้เกิดกลุ่มอาการ serotonin syndrome ซึ่งเป็นภาวะที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากมีการใช้ร่วมกับยาอื่นที่อาจมีผลต่อ serotonergic neurotransmitter systems (รวมทั้ง triptans, SSRIs, SNRIs อื่น ๆ amphetamines, lithium, sibutramine, opioids (เช่น fentanyl และ fentanyl analogues, tramadol, dextromethorphan, tapentadol, meperidine, methadone, pentazocine) หรือ St. John's wort (*Hypericum perforatum*) กับยาซึ่งทำให้เมตาบอลิซึมของ serotonin บกพร่อง เช่น MAOIs รวมทั้ง linezolid (ยาฆ่าเชื้อซึ่งเป็น reversible non-selective MAOI) และ methylene



blue หรือกับ serotonin precursors เช่น tryptophan supplements (ดู ข้อห้ามใช้ และ คำเตือน พิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ในการรักษาโดยใช้ venlafaxine ร่วมกับ SSRI, SNRI หรือ 5-hydroxytryptamine receptor agonist (triptan) หากมีเหตุผลทางคลินิกเพียงพอ แนะนำให้สังเกตอาการผู้ป่วยละเอียดถี่ถ้วนโดยเฉพาะใน ระยะการเริ่มต้นการรักษาและการเพิ่มขนาดยา

ไม่แนะนำให้ใช้ venlafaxine ร่วมกับ serotonin precursors เช่น tryptophan supplements (ดู คำ เตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

- **ยาที่ทำให้ช่วง QT ยาวขึ้น**

ความเสี่ยงของภาวะ QTc prolongation และ/หรือภาวะหัวใจห้องล่างเสียจังหวะ (ventricular arrhythmias) (เช่น TdP) เพิ่มขึ้นเมื่อมีการใช้ร่วมกับยาอื่นที่ทำให้ช่วง QTc ยาวขึ้น (เช่น ยารักษา โรคจิตและยาปฏิชีวนะบางตัว) (ดูหัวข้อ คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

- **Indinavir**

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ร่วมกับ indinavir พบว่า ค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นเทียบกับ เวลา (AUC) ของ indinavir ลดลง 28% และ  $C_{max}$  ลดลง 36% Indinavir ไม่มีผลกระทบต่อเภสัช จลนศาสตร์ของ venlafaxine และ O-desmethylvenlafaxine (ODV) ยังไม่ทราบถึงความมีนัยสำคัญ ทางคลินิกของปฏิกิริยานี้

- **เอธานอล**

Venlafaxine ไม่เพิ่มความบกพร่องของทักษะทางจิตใจ และการเคลื่อนไหว (mental and motor skills) ซึ่งเกิดจากเอธานอล อย่างไรก็ตามเช่นเดียวกับยาที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางทั้งหมด ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ในขณะที่ได้รับ venlafaxine

- **Haloperidol**

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ร่วมกับ haloperidol แสดงให้เห็นว่า total oral clearance ลดลง 42% ค่า AUC เพิ่มขึ้น 70%  $C_{max}$  เพิ่มขึ้น 88% แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าครึ่งชีวิต จึงควร คำนึงถึงเรื่องนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย haloperidol และ venlafaxine ร่วมกัน

- **Cimetidine**

Cimetidine ยับยั้งเมตาบอลิซึมของ venlafaxine เมื่อยาผ่านตับครั้งแรก (first-pass metabolism) ที่ ภาวะ steady state อย่างไรก็ตาม ไม่มีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ ODV คาดว่าฤทธิ์

ทางเภสัชวิทยาโดยรวมของ venlafaxine ร่วมกับ ODV เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อใช้ **Efexor XR** ร่วมกับ cimetidine ในผู้ป่วยสูงอายุและในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นอาจมีความรุนแรงมากขึ้น และควรต้องติดตามประเมินผู้ป่วยทางคลินิกเมื่อมีการให้ **Efexor XR** ร่วมกับ cimetidine

#### ● Imipramine

Venlafaxine ไม่มีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ imipramine และ 2-OH-imipramine อย่างไรก็ตาม AUC,  $C_{max}$  และ  $C_{min}$  ของ desipramine เพิ่มขึ้นประมาณ 35% เมื่อมี venlafaxine ร่วมอยู่ด้วย AUC ของ 2-OH-desipramine เพิ่มขึ้น 2.5-4.5 เท่า imipramine ไม่มีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ venlafaxine และ ODV จึงควรพิจารณาผลนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับ imipramine ร่วมกับ venlafaxine

#### ● Ketoconazole

จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ ketoconazole ในผู้ที่ เป็นเมตาบอลิเซอร์ของเอนไซม์ CYP2D6 แบบ extensive metabolizers (EM) และผู้ที่ เป็นเมตาบอลิเซอร์ของเอนไซม์ CYP2D6 แบบ poor metabolizers (PM) พบว่าความเข้มข้นทั้งของ venlafaxine และ ODV ในเลือดของผู้ป่วยส่วนใหญ่เพิ่มสูงขึ้นหลังจากได้รับยา ketoconazole ค่า  $C_{max}$  ของ venlafaxine เพิ่มขึ้น 26% ในผู้ที่ เป็นเมตาบอลิเซอร์แบบ EM และเพิ่มขึ้น 48% ในผู้ที่ เป็นเมตาบอลิเซอร์แบบ PM ค่า  $C_{max}$  ของ ODV เพิ่มขึ้น 14% และ 29% ในผู้ที่ เป็นเมตาบอลิเซอร์แบบ EM และในผู้ที่ เป็นเมตาบอลิเซอร์แบบ PM ตามลำดับ ค่า AUC ของ venlafaxine เพิ่มขึ้น 21% ในผู้ที่ เป็นเมตาบอลิเซอร์แบบ EM และเพิ่มขึ้น 70% ในผู้ที่ เป็นเมตาบอลิเซอร์แบบ PM ค่า AUC ของ ODV เพิ่มขึ้น 23% และ 33% ในผู้ที่ เป็นเมตาบอลิเซอร์แบบ EM และในผู้ที่ เป็นเมตาบอลิเซอร์แบบ PM ตามลำดับ (ดู ปฏิกริยาระหว่างยา ยาอื่น ๆ ที่สามารถจะเป็นไปได้ว่ามีผลต่อยา Venlafaxine)

#### ● Metoprolol

เมื่อให้ venlafaxine (50 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 วัน) ร่วมกับ metoprolol (100 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 วัน) ในอาสาสมัครสุขภาพดีในการศึกษาปฏิกริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ สำหรับยาทั้ง 2 ชนิดมีผลทำให้เพิ่มระดับความเข้มข้นของ metoprolol ในเลือดโดยประมาณ 30%-40% โดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นในเลือดของ  $\alpha$ -hydroxymetoprolol ซึ่งเป็นสารเมตาบอลิท์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา จากการศึกษานี้ในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่า Venlafaxine ทำให้ผลในการลดความดันโลหิตของยา metoprolol ลดลง ยังไม่ทราบถึงความสัมพันธ์ทางคลินิกในผลของการสืบค้นนี้ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง metoprolol ไม่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทาง

เภสัชจลนศาสตร์ของ venlafaxine หรือ ODV ซึ่งเป็นสารเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ควรระวังการใช้ venlafaxine ร่วมกับ metoprolol

- **Risperidone**

Venlafaxine เพิ่มค่า AUC ของ risperidone 32% แต่ไม่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของสารออกฤทธิ์ทั้งหมด (risperidone ร่วมกับ 9-hydroxyrisperidone) ยังไม่ทราบถึงความมีนัยสำคัญทางคลินิกของปฏิกริยานี้

- **Diazepam**

Diazepam ไม่มีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของทั้ง venlafaxine และ ODV venlafaxine ไม่มีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของ diazepam และ desmethyldiazepam ซึ่งเป็นสารเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

- **Lithium**

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ในภาวะ steady state ของ venlafaxine และ ODV ไม่ถูกรบกวนเมื่อให้ lithium ร่วมกับ venlafaxine ไม่มีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ lithium (ดู ยาที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง)

- **ยาที่จับกับโปรตีนในพลาสมาสูง**

venlafaxine จับกับโปรตีนในพลาสมาสูงได้ไม่สูง (จับกับโปรตีนในพลาสมา 27%) ดังนั้น จึงไม่คาดว่าจะการให้ venlafaxine กับผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นอยู่ซึ่งจับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูง จะทำให้ความเข้มข้นของยาอื่นนั้นในรูปอิสระเพิ่มขึ้น

- **ยาที่ถูกเมตาบอไลซ์โดย Cytochrome P450 isoenzymes**

การศึกษาแสดงให้เห็นว่า venlafaxine เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 ที่ค่อนข้างอ่อน (relatively weak inhibitor) venlafaxine ไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4, CYP1A2 และ CYP2C9 ในหลอดทดลอง (*in vitro*) ซึ่งมีการยืนยันโดยผลการศึกษาในร่างกาย (*in vivo*) กับยาต่อไปนี้: alprazolam (CYP3A4), caffeine (CYP1A2), carbamazepine (CYP3A4), diazepam (CYP3A4 และ CYP2C19) และ tolbutamide (CYP2C9)

- **ยาอื่น ๆ ที่สามารถเป็นไปได้ว่ามีผลต่อยา Venlafaxine**

กระบวนการเปลี่ยนแปลงของ venlafaxine ในร่างกายผ่านเอนไซม์ CYP2D6 และ CYP3A4 ส่วนใหญ่ venlafaxine ถูกเมตาบอลิซึมโดย cytochrome P450 enzyme CYP2D6 เป็น ODV ซึ่งเป็นสารเมตาบอลิซึมที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ส่วนเอนไซม์ CYP3A4 เป็นกระบวนการรองเมื่อเทียบกับ CYP2D6

ยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6:

เมื่อมีการใช้ยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 ร่วมกับ venlafaxine อาจลดการเมตาบอลิซึมของยา venlafaxine ไปเป็น ODV ส่งผลให้ความเข้มข้นของ venlafaxine ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นและความเข้มข้นของ ODV ลดลง ทั้ง venlafaxine และ ODV เป็นสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาทั้งคู่ จึงไม่จำเป็นต้องปรับเปลี่ยนขนาดยาเมื่อมีการใช้ venlafaxine ร่วมกับยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6

ยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4:

เมื่อมีการใช้ยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ร่วมกับ venlafaxine อาจเพิ่มระดับของ venlafaxine และ ODV ในกระแสเลือด (ดู ปฏิกริยาระหว่างยา) เพราะฉะนั้นแนะนำให้ระวังเมื่อใช้ยา venlafaxine ร่วมกับยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4

ยาที่มีผลที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 และ CYP3A4:

ยังไม่มีการศึกษาถึงการใช้ยา venlafaxine ร่วมกับยาที่สามารถเป็นไปได้อาจมีผลยับยั้งทั้งเอนไซม์ CYP2D6 และ CYP3A4 ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักที่ใช้ในการเมตาบอลิซึมยา venlafaxine อย่างไรก็ตามสามารถคาดการณ์ได้ว่าหากมีการใช้ยานี้ร่วมกันจะมีผลทำให้เพิ่มระดับ venlafaxine ในกระแสเลือด เพราะฉะนั้นแนะนำให้ระวังเมื่อใช้ยา venlafaxine ร่วมกับสารใดก็ตามที่ให้ผลคล้ายกับยับยั้งเอนไซม์ทั้งสองนี้

- **การรักษาโดยการทำให้ชักด้วยไฟฟ้า**

ยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกที่แสดงให้เห็นประโยชน์ในการรักษาโดยการทำให้ชักด้วยไฟฟ้าร่วมกับการรักษาด้วย venlafaxine

- **ปฏิกริยาระหว่างยาและผลทางห้องปฏิบัติการ**

มีรายงานการเกิดผลบวกลวงจากการตรวจหาสาร PCP และ amphetamine ในปัสสาวะของผู้ป่วยที่รับประทานยา venlafaxine ด้วยวิธีการตรวจด้วย immunoassay เนื่องจากการตรวจสอบนี้ไม่มีความจำเพาะเจาะจง ผลบวกลวงนี้อาจเกิดขึ้นได้แม้ว่าหยุดรับประทานยา venlafaxine หลายวัน การตรวจเพื่อยืนยันผลด้วย gas chromatography หรือ mass spectrometry สามารถแยก venlafaxine ออกจาก phencyclidine (PCP) และ amphetamine

### ผลต่อความสามารถในการขับขี่ยานพาหนะ หรือควบคุมเครื่องจักรกล

venlafaxine ไม่มีผลต่อการทำงานในการควบคุมการเคลื่อนไหว ความรับรู้ หรือพฤติกรรมที่ซับซ้อน ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี อย่างไรก็ตามยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทอาจลดความสามารถในการตัดสินใจ การคิด หรือ ทักษะในการเคลื่อนไหว (motor skills) ดังนั้น ผู้ป่วยจึงควรระมัดระวัง เกี่ยวกับความสามารถในการขับขี่ยานพาหนะ หรือ ควบคุมเครื่องจักรกลที่อาจก่อให้เกิดอันตราย

### อาการไม่พึงประสงค์

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาที่จำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกาย (System Organ Class [SOC]) และหมวดความถี่ของสภากงศ์การระหว่างประเทศว่าด้วยวิทยาศาสตร์การแพทย์ (Council for International Organizations of Medical Sciences [CIOMS]) เรียงตามลำดับความร้ายแรงทางการแพทย์ที่ลดลงภายในแต่ละหมวดความถี่และระบบอวัยวะของร่างกาย:

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อยมาก ≥1/10	พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10	พบบ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100	พบบ่อย ≥1/10,000 ถึง <1/1,000	พบบ่อยมาก <1/10,000	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณการได้จากข้อมูลที่มีอยู่)
ความผิดปกติทางระบบเลือดและน้ำเหลือง				ภาวะแกรนูโลไซต์น้อย (agranulocytosis) <sup>§</sup> โลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia) <sup>§</sup> ภาวะพร่องเม็ดเลือดทุกชนิด (pancytopenia) <sup>§</sup> ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) <sup>§</sup>	ภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ (thrombocytopenia) <sup>*</sup>	
ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน				การแพ้แบบรุนแรง (anaphylactic reaction) <sup>§</sup>		

ระบบอวัยวะ ของร่างกาย	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบบ่อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	พบบ่อยมาก $< 1/10,000$	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถ ประมาณการ ได้จากข้อมูลที่มีอยู่)
ความผิดปกติ ทางต่อมไร้ท่อ				กลุ่มอาการของการหลั่ง ฮอร์โมนต้านการขับ ปัสสาวะไม่เหมาะสม (inappropriate antidiuretic hormone secretion) <sup>§</sup>	prolactin ใน เลือดเพิ่มสูงขึ้น <sup>*</sup>	
ความผิดปกติ ทางเมตาบอลิซึมและภาวะ โภชนาการ		ความอยาก อาหารลดลง		โซเดียมในเลือดต่ำ (Hyponatremia) <sup>*</sup>		
ความผิดปกติ ทางจิต	นอนไม่หลับ	ฝันที่ผิดปกติ กระวนกระวาย ความต้องการ ทางเพศลดลง กระสับกระส่าย <sup>*</sup> การไม่บรรลุจุด สุดยอดทางเพศ (anorgasmia)	อยู่ในภาวะ สับสน <sup>*</sup> อาการ ฟุ้งพล่าน (mania) ภาวะไฮโปเม เนีย (hypomania) บุคลิกวิปลาส (depersonalizat ion) ประสาท หลอน ความ ผิดปกติของการ ถึงจุดสุดยอด การนอนกัดฟัน (Bruxism) <sup>*</sup> อารมณ์เฉยชา (apathy)	อาการเพ้อ (delirium) <sup>§</sup>		

ระบบอวัยวะ ของร่างกาย	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	พบน้อยมาก $< 1/10,000$	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถ ประมาณการ ได้จากข้อมูลที่มี อยู่)
ความผิดปกติ ทางระบบ ประสาท	ปวดศีรษะ* มีนงง ง่วงซึม	ภาวะนั่งไม่ติดที่ (akathisia)* อาการสั่น ชา (paresthesia) การรับรสผิดปกติ (dysgeusia)	หมดสติชั่วคราว กล้ามเนื้อ กระตุกรัว (myoclonus) ความผิดปกติใน การทรงตัว* ความผิดปกติใน การควบคุมการ ประสานงานการ เคลื่อนไหว* อาการยีกยื้อ เหตุนา (dyskinesia)*	ภาวะอันไม่พึงประสงค์ จากยาที่เกิดขึ้นในขนาด ปกติ (neuroleptic malignant syndrome)* <sup>§</sup> กลุ่มอาการซีโรโทนิน (serotonin syndrome)* <sup>§</sup> ลมชัก (convulsion) อาการแข็งเกร็งของ กล้ามเนื้อ (dystonia)*	กลุ่มของการ เคลื่อนไหวโดย ไม่ได้ตั้งใจ (tardive dyskinesia)*	
ความผิดปกติ ทางตา		การมองเห็น บกพร่อง ความ ผิดปกติของการ เพ่งมอง (accommodatio n disorder) รูม่านตาขยาย (mydriasis)		ภาวะต้อหินมุมปิด เฉียบพลัน* <sup>§</sup>		
ความผิดปกติ ทางหูและห้อง หูชั้นใน		หูอื้อ*				

ระบบอวัยวะ ของร่างกาย	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบบ่อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	พบบ่อยมาก $< 1/10,000$	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถ ประมาณการ ได้จากข้อมูลที่มีอยู่)
ความผิดปกติ ทางหัวใจ		ภาวะหัวใจเต้น เร็วผิดปกติ (tachycardia) ใจสั่น (palpitations)		ภาวะหัวใจเต้นผิด จังหวะชนิดร้ายแรง (torsade de pointes) <sup>§</sup> ภาวะหัวใจห้องล่างเต้น เร็วผิดปกติ (ventricular tachycardia) <sup>§</sup> ภาวะ หัวใจห้องล่างเต้นแผ่ว ระรัว (ventricular fibrillation) <sup>§</sup> คลื่นไฟฟ้า หัวใจที่มีระยะคิวทียาว (electrocardiogram QT prolonged) <sup>*</sup> ภาวะ กล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ ที่เกิดจากความเครียด (takotsubo cardiomyopathy) <sup>*§</sup>		
ความผิดปกติ ในหลอดเลือด		ความดันโลหิตสูง อาการร้อนวูบ วาบ (hot flush)	ความดันตกจาก การเปลี่ยนท่า ร่าง (orthostatic hypotension) ความดันโลหิต ต่ำ <sup>*</sup>			



ระบบอวัยวะ ของร่างกาย	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	พบน้อยมาก $< 1/10,000$	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถ ประมาณการ ได้จากข้อมูลที่มี อยู่)
ความผิดปกติ ของทางเดิน หายใจ ทรวง อก และผนัง กึ่งกลางช่อง อก		หายใจลำบาก (dyspnea)* การหาวนอน (yawning)		เนื้อเยื่อในปอดอักเสบ (interstitial lung disease)*§ ภาวะอีโอซิ โนฟิลที่ปอดมากกว่า ปกติ (pulmonary eosinophilia)*§		
ความผิดปกติ ของทางเดิน อาหาร	คลื่นไส้ ปากแห้ง ท้องผูก	ท้องเสีย* อาเจียน	ภาวะเลือดออก ในทางเดิน อาหาร (gastrointestina l hemorrhage)*	ตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis)*		
ความผิดปกติ ของตับและ ทางเดินน้ำดี			การวัดการ ทำงานของตับ ผิดปกติ*	ตับอักเสบ*§		
ความผิดปกติ ทางผิวหนัง และเนื้อเยื่อใต้ ผิวหนัง	ภาวะหลังเหงื่อ มาก (hyperhidrosis)*	ผื่น อาการคัน (pruritus)*_เหงื่อ ออกในเวลา กลางคืน*	ลมพิษ (urticaria)* ผม ร่วง (alopecia)* เลือดออกใต้ผิว (ecchymosis) ปฏิกิริยาไวต่อ แสงของผิวหนัง (photosensitivit y reaction)	ภาวะ Stevens- Johnson*§ ผื่นแพ้ยา ชนิดที่ออกซิก อีพีเดอร์ มัล เนโครไลซิส (toxic epidermal necrolysis)*§ แองจิโอเอ็ดมีมา (angioedema)*§ ผื่นแพ้ ยาชนิดอีริทีมา มัลติฟอร์ม (erythema multiforme)*§		

ระบบอวัยวะ ของร่างกาย	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบบ่อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	พบบ่อยมาก $< 1/10,000$	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถ ประมาณการ ได้จากข้อมูลที่มีอยู่)
ความผิดปกติ ทางกระดูก กล้ามเนื้อและ เนื้อเยื่อ เกี่ยวพัน		ภาวะกล้ามเนื้อ ตึงตัวมาก (hypertonia)		การสลายตัวของ กล้ามเนื้อและไม่มี โอโกลบินใน ปัสสาวะ (rhabdomyolysis) <sup>§</sup>		
ความผิดปกติ ทางไตและ ทางเดิน ปัสสาวะ		ปัสสาวะช้า (urinary hesitation) ปัสสาวะไม่ออก (urinary retention) ปัสสาวะบ่อย (pollakiuria) <sup>*</sup>	ภาวะกลั้น ปัสสาวะไม่อยู่ (urinary incontinence) <sup>*</sup>			
ความผิดปกติ ทางระบบ สืบพันธุ์และ เต้านม		หย่อน สมรรถภาพทาง เพศ(erectile dysfunction) การ หลั่งน้ำอสุจิ ผิดปกติ (ejaculation disorder)	ภาวะเลือดออก ในระหว่างรอบ ประจำเดือน (metrorrhagia) <sup>*</sup> การมีระดูมาก (menorrhagia) <sup>*</sup>			
ความผิดปกติ ทั่วไปและ สภาพของ บริเวณ ตำแหน่งที่ฉีด ยา		อ่อนล้า อ่อนเพลีย (asthenia) หนาว สั่น <sup>*</sup>			ภาวะเลือดออก ในเยื่อเมือก (mucosal hemorrhage) <sup>*</sup>	

ระบบอวัยวะ ของร่างกาย	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	พบน้อยมาก $< 1/10,000$	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถ ประมาณการ ได้จากข้อมูลที่มีอยู่)
การตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ		น้ำหนักลด น้ำหนักเพิ่ม	คอเลสเตรอล ในเลือดเพิ่มขึ้น		ระยะเวลาที่ เลือดออก ยาวนานขึ้น	
การบาดเจ็บ การเกิดพิษ และ ภาวะแทรกซ้อน จากการทำ หัตถการ			กระดูกแตกหรือ หัก			

\*ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาได้รับการระบุหลังการวางจำหน่ายในตลาด

§ความถี่ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาถูกประมาณการโดยใช้ "The Rule of 3"

ADR = ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา

### ● ผลจากการหยุดยา

มีรายงานถึงอาการต่อไปนี้ที่เกี่ยวข้องกับการหยุดยาทันที หรือการลดขนาดยา หรือการค่อยๆ ลดขนาดยาลง : hypomania วิตกกังวล กระวนกระวาย ตื่นเต้น สับสน นอนไม่หลับ หรือการนอนหลับผิดปกติ อ่อนล้า อาการง่วงซึม ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน เวียนศีรษะ อาการชัก อาการรู้สึกหุนหัน ปวดศีรษะ มีอาการคล้ายเป็นหวัด เสียงในหู การประสานงานและสมดุลบกพร่อง อาการสั่น เหงื่อออก ปากแห้ง เบื่ออาหาร ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน การมองเห็นบกพร่อง และความดันโลหิตสูง จากการศึกษาระหว่างก่อนการนำยาออกสู่ตลาด พบอาการที่เกิดจากการหยุดยาส่วนใหญ่ไม่รุนแรง และหายไปเองโดยไม่ต้องให้การรักษา (ดู **ขนาดยาและวิธีการใช้ยา และ คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา**) ในขณะที่เหตุการณ์เหล่านี้มักจะหายไปเอง มีรายงานพบอาการจากการหยุดยาร้ายแรง และบางครั้งอาการเหล่านี้อาจยืดเยื้อและรุนแรงได้

### ● ผู้ป่วยเด็ก

โดยทั่วไป ลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์ของ venlafaxine (ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก) ในเด็กและวัยรุ่น (อายุ 6-17 ปี) เหมือนกับที่พบในผู้ใหญ่ เช่นเดียวกับใน

ผู้ใหญ่ พบว่าความอยากอาหารลดลง น้ำหนักลด ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น และโคเลสเตอรอลในซีรัมเพิ่มขึ้น (ดู คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา และ การใช้ยาในเด็กและวัยรุ่น)

จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกในเด็ก พบอาการไม่พึงประสงค์ คือ ความคิดที่จะฆ่าตัวตาย นอกจากนี้มีรายงานเกี่ยวกับอาการเกรี้ยวกราดที่เพิ่มขึ้น และโดยเฉพาะใน major depressive disorder มีรายงานการทำร้ายตนเองเพิ่มสูงขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ยังพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้ในผู้ป่วยเด็ก: ปวดท้อง กระวนกระวาย อาหารไม่ย่อย อาการหือเลือด เลือดกำเดาไหล และปวดกล้ามเนื้อ

### การใช้ยาเกินขนาด

ในการศึกษาทางพิษวิทยาในสัตว์ทดลอง พบว่าค่า LD<sub>50</sub> ของ venlafaxine เมื่อให้ยาทางปากเท่ากับ 45-90 เท่าของขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์

ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย **Efexor XR** ในการประเมินการใช้ยาในอาการซึมเศร้าก่อนการนำยาออกสู่ตลาด มีรายงาน 2 ชิ้นที่รายงานถึงการได้รับยาเกินขนาดอย่างเฉียบพลันทั้งที่ใช้ยาเดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับยาอื่น ผู้ป่วยรายหนึ่งรับประทาน **Efexor XR** 6 กรัม ร่วมกับลอร่าซีแพม 2.5 กรัม ผู้ป่วยรายนี้ได้เข้ารับการรักษาตามอาการในโรงพยาบาลและฟื้นตัวได้โดยไม่มีผลไม่พึงประสงค์ใดๆ ผู้ป่วยอีกรายหนึ่งรับประทาน **Efexor XR** 2.85 กรัม มีรายงานว่าผู้ป่วยรายนี้เกิดความรู้สึกสัมผัสผิดปกติของแขนขาแต่ฟื้นตัวได้โดยไม่มีผลตามมา

มีรายงานถึงการได้รับยาเกินขนาดอย่างเฉียบพลัน 2 รายงานในการศึกษา **Efexor XR** ในผู้ป่วยภาวะวิตกกังวล ผู้ป่วยรายหนึ่งรับประทาน **Efexor XR** 0.75 กรัมร่วมกับ paroxetine 200 มิลลิกรัม และ zolpidem 50 มิลลิกรัม พบว่าผู้ป่วยรายนี้อยู่ในภาวะตื่นตัว สามารถสื่อสารได้ และมีอาการง่วงนอนเล็กน้อย ผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษาด้วย activated charcoal ในโรงพยาบาล และฟื้นตัวได้โดยไม่มีผลไม่พึงประสงค์ใด ๆ ผู้ป่วยอีกรายหนึ่งรับประทาน **Efexor XR** 1.2 กรัม เกิดอาการเวียนศีรษะแบบปานกลาง คลื่นไส้ มือเท้าชา และมีอาการร่อนหนาวสลับกันหลังได้รับยาเกินขนาด 5 วัน ผู้ป่วยสามารถฟื้นตัวได้ และไม่พบว่ามีปัญหาอื่นที่เฉพาะเจาะจง

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย **Efexor** ในการประเมินก่อนการนำยาออกสู่ตลาด มีรายงาน 14 ชิ้นที่รายงานถึงการได้รับยาเกินขนาดอย่างเฉียบพลันทั้งที่ได้รับยาเดี่ยวๆ หรือได้รับยาร่วมกับยาอื่นและ/หรือแอลกอฮอล์ รายงานเหล่านี้ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับการรับประทาน **Efexor** ในขนาดรวมทั้งหมดไม่มากกว่าหลายเท่าของขนาดยาที่ใช้ในการรักษาตามปกติ ผู้ป่วย 3 รายที่รับประทานยาในขนาดสูงสุดได้รับยาประมาณ 6.75 กรัม 2.75 กรัม และ 2.5 กรัม ผู้ป่วยทุกรายฟื้นตัวได้โดยไม่มีผล

ตามมา ผู้ป่วยส่วนมากไม่มีอาการใดๆ อาการที่ได้รับรายงานมากที่สุดเป็นผู้ป่วยที่เหลือคืออาการง่วงซึม ผู้ป่วยที่รับประทาน **Efexor** ไป 2.75 กรัมมีอาการชักชนิด generalized convulsion 2 ครั้ง และมี QTc นานขึ้นเป็น 500 msec เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น 405 msec ผู้ป่วยเกิดภาวะโคม่าและจำเป็นต้องใช้การช่วยชีวิตจนฟื้น (resuscitation) มีรายงานว่าเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว (sinus tachycardia) อย่างอ่อนในผู้ป่วยรายอื่น 2 ราย

จากประสบการณ์หลังการนำยาออกสู่ตลาด การได้รับ venlafaxine เกินขนาดโดยส่วนใหญ่มีรายงานว่าใช้ร่วมกับแอลกอฮอล์ และ/หรือยาชนิดอื่น มีรายงานเหตุการณ์ที่พบมากที่สุดในการใช้ยาเกินขนาด ได้แก่ อาการหัวใจเต้นเร็ว ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง (ตั้งแต่ง่วงซึมจนถึงภาวะโคม่า) ม่านตาขยาย ชัก และอาเจียน มีรายงานเกี่ยวกับเหตุการณ์อื่นๆซึ่งรวมถึงการเกิดการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (เช่น QT interval ยาวขึ้น เกิดภาวะ bundle branch block หรือ QRS ยาวขึ้น) หัวใจเต้นเร็วแบบ sinus and ventricular tachycardia หัวใจเต้นช้า ความดันโลหิตต่ำ อาการรู้สึกมึน และการเสียชีวิต

จากรายงานการศึกษาย้อนหลังที่ถูกตีพิมพ์แล้ว พบว่าการใช้ venlafaxine เกินขนาด อาจเกี่ยวข้องกับ การเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิต เมื่อเทียบกับยาด้านอาการซึมเศร้าในกลุ่ม SSRI แต่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับยาด้านอาการซึมเศร้าในกลุ่ม tricyclic จากการศึกษาทางระบาดวิทยาแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่รักษาด้วย venlafaxine มีปัจจัยเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา SSRI ปริมาณที่พบความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเสียชีวิตซึ่งเป็นผลมาจากความเป็นพิษจากการได้รับ venlafaxine เกินขนาดนั้นยังไม่ชัดเจน ซึ่งตรงข้ามกับลักษณะบางอย่างของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย venlafaxine ควรสั่งจ่าย venlafaxine ในปริมาณที่น้อยที่สุดที่ยังสามารถรักษาผู้ป่วยได้ดี เพื่อลดความเสี่ยงของการใช้ยาเกินขนาด

#### ● การรักษาที่แนะนำ

ควรให้การรักษาแบบประคับประคอง และการรักษาตามอาการต่างๆ ไป ต้องตรวจวัดจังหวะการเต้นของหัวใจและสัญญาณชีพ (vital signs)

เมื่อมีความเสี่ยงของการสำลัก ไม่ควรทำให้อาเจียน

อาจใช้การล้างท้องได้ถ้าทำทันทีหลังจากรับประทานยาหรือในผู้ป่วยที่ยังมีอาการอยู่

การให้ activated charcoal อาจจำกัดการดูดซึมของยา

การใช้ forced diuresis, dialysis, hemoperfusion และ exchange transfusion ไม่ค่อยจะเกิดประโยชน์

ไม่พบว่ามีสารแก้พิษของ venlafaxine ที่เฉพาะเจาะจง

### คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

venlafaxine เป็นยารักษาอาการเศร้าที่มีโครงสร้างชนิดใหม่ซึ่งไม่มีความเกี่ยวข้องกับเคมีกับยารักษาอาการเศร้าชนิด tricyclic หรือ tetracyclic หรือยารักษาอาการเศร้าชนิดอื่น ๆ

#### ● กลไกการออกฤทธิ์

กลไกในการออกฤทธิ์รักษาอาการเศร้าของ venlafaxine ในมนุษย์เกี่ยวข้องกับเพิ่มฤทธิ์ของสารสื่อประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง ในการศึกษา preclinic พบว่า venlafaxine และ ODV ซึ่งเป็นสารเมตาบอไลต์หลัก เป็นตัวยับยั้งที่มีผลรุนแรงต่อการดูดซึมกลับ (reuptake) ของ serotonin และ norepinephrine นอกจากนี้ venlafaxine ยังมีผลอย่างอ่อนในการยับยั้งการดูดซึมกลับของ dopamine ด้วย การศึกษาในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่า ยาในกลุ่ม tricyclic antidepressant อาจทำให้การตอบสนองของ  $\beta$ -adrenergic receptor ลดลงเมื่อให้ยาอย่างต่อเนื่องกัน ในทางตรงกันข้าม venlafaxine และ ODV ลดการตอบสนองของ  $\beta$ -adrenergic receptor ทั้งเมื่อให้ยาเพียงครั้งเดียวอย่างเฉียบพลัน และเมื่อให้ยาในระยะยาว ผลอย่างหลังนี้อาจทำให้คาดได้ว่า venlafaxine มีระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ (onset of activity) ที่เร็วกว่า venlafaxine และ ODV มีคุณสมบัติของฤทธิ์โดยรวมต่อการดูดซึมกลับของสารสื่อประสาทที่ใกล้เคียงกันมาก

venlafaxine และ ODV ไม่มีความชอบ (affinity) อย่างมีนัยสำคัญ ในการจับกับตัวรับชนิด muscarinic cholinergic,  $H_1$ -histaminergic หรือ  $\alpha_1$ -adrenergic ในการศึกษาในหลอดทดลอง ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ตัวรับเหล่านี้ มีความเกี่ยวข้องกับผลต่าง ๆ ของผลทาง anticholinergic ผลทำให้เกิดอาการสงบ และผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ที่พบเช่นเดียวกันในยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทอื่นๆ

venlafaxine ไม่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ monoamine oxidase (MAO)

#### ● สรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ

ในการศึกษา QTc เฉพาะที่ดำเนินการอย่างละเอียดถี่ถ้วนในอาสาสมัครที่สุขภาพดี พบว่า venlafaxine ไม่ทำให้ QT interval ยาวนานขึ้นจนถึงขนาดที่มีนัยสำคัญทางคลินิกใด ๆ ที่ขนาดยา 450 มิลลิกรัม/วัน (โดยให้ที่ขนาดยา 225 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง)

## คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

- ผู้ป่วยที่อยู่ในอาการซึมเศร้า

มีการยืนยันถึงประสิทธิผลของ **Efexor XR** (venlafaxine hydrochloride) ชนิดแคปซูลที่มีการปลดปล่อยตัวยาต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน (extended release capsules) ในการรักษาอาการซึมเศร้า ในสองการศึกษาที่มีการควบคุม และเปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอก โดยใช้ยาในระยะสั้นและใช้ขนาดยาที่ปรับได้ (flexible dose) ในผู้ป่วยนอกผู้ใหญ่ซึ่งเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM III-R หรือ DSM-IV สำหรับ major depression หรือ major depressive disorder

การศึกษาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ที่ใช้ **Efexor XR** ในขนาด 75-150 มิลลิกรัม/วัน (ค่าเฉลี่ยของขนาดใช้ในผู้ป่วยที่ร่วมในการศึกษาจนจบเป็น 136 มิลลิกรัม/วัน) และการศึกษาเป็นเวลา 8 สัปดาห์ที่ใช้ **Efexor XR** ในขนาด 75-225 มิลลิกรัม/วัน (ค่าเฉลี่ยของขนาดใช้ในผู้ป่วยที่ร่วมในการศึกษาจนจบเป็น 177 มิลลิกรัม/วัน) แสดงให้เห็นว่า **Efexor XR** มีผลเหนือกว่าการใช้ยาหลอกเมื่อดูจาก HAM-D total score, HAM-D Depressed Mood Item, MADRS total score, CGI severity of Illness scale และ CGI Global Improvement scale ในการศึกษาทั้งสองนี้ **Efexor XR** ให้ผลที่ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญสำหรับปัจจัยบางตัวของ HAM-D รวมทั้ง anxiety/somatization factor, cognitive disturbance factor และ retardation factor เช่นเดียวกับ psychic anxiety score

- การกลับกำเริบหรือการกลับเป็นใหม่ของอาการซึมเศร้า (Depression Relapse/Recurrence)

การศึกษาในผู้ป่วยอาการซึมเศร้าที่เป็นผู้ป่วยนอกซึ่งตอบสนองต่อ **Efexor XR** ในระหว่างการรักษาช่วงต้นแบบเปิด (open label) เป็นเวลา 8 สัปดาห์ และได้รับการสุ่มให้ได้รับ **Efexor XR** หรือยาหลอก ต่อไปอีก 6 เดือน พบว่า อัตราการกลับกำเริบ (relapse rate) ของอาการซึมเศร้าในผู้ป่วยที่ได้รับ **Efexor XR** ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก

การศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยอาการซึมเศร้าที่เป็นผู้ป่วยนอกซึ่งตอบสนองต่อ **Efexor** (รูปแบบของ venlafaxine ที่มีการปลดปล่อยตัวยาทันที) ในระหว่างการรักษาช่วงต้นแบบเปิด (open label) เป็นเวลา 6 สัปดาห์ และได้รับการสุ่มให้คงการรักษาไว้ ด้วยการให้ **Efexor** หรือยาหลอก ต่อไปอีก 12 เดือน พบว่า อัตราการกลับเป็นใหม่ (recurrence rate) ของอาการซึมเศร้าในผู้ป่วยที่ได้รับ **Efexor** ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก

- **ผู้ป่วยที่มีอาการวิตกกังวล**

มีการยืนยันถึงประสิทธิผลของ **Efexor XR** แคปซูล ในการรักษาภาวะวิตกกังวลใน 4 การศึกษาที่มีการควบคุมโดยการเปรียบเทียบกับยาหลอก การศึกษาดังกล่าว ทำในผู้ป่วยนอกที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-IV สำหรับ generalized anxiety disorder ซึ่งไม่มีอาการซึมเศร้า

มีการแสดงถึงประสิทธิผลระยะสั้นของ **Efexor XR** ในการศึกษาทั้งสี่นี้ สองการศึกษาเป็นการศึกษาในระยะเวลา 8 สัปดาห์โดยใช้ **Efexor XR** ในขนาด 75 150 และ 225 มิลลิกรัม/วัน และขนาด 75 และ 150 มิลลิกรัม/วัน และในอีกสองการศึกษาเป็นการศึกษาในระยะเวลา 8 สัปดาห์แรกซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาระยะยาวสองการศึกษาโดยใช้ **Efexor XR** ในขนาด 75-225 มิลลิกรัม/วัน และขนาด 37.5 75 และ 150 มิลลิกรัม/วัน แต่ละการศึกษาจากสี่การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า **Efexor XR** มีผลเหนือกว่ายาหลอก อย่างน้อย 5 อย่าง ในข้อบ่งถึงประสิทธิผล (efficacy scale) ต่อไปนี้ : HAM-A total score, HAM-A psychic anxiety factor, Hospital Anxiety and Depression anxiety subscale และ CGI Severity of Illness scale รวมทั้งใน HAM-A anxious mood item และ tension item

สองในสี่การศึกษานี้ดำเนินต่อไปจนถึง 6 เดือน การศึกษาทั้งสองนี้ใช้ **Efexor XR** ในขนาด 75-225 มิลลิกรัม/วัน และขนาด 37.5 75 และ 150 มิลลิกรัม/วัน ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า **Efexor XR** มีผลเหนือกว่ายาหลอกใน HAM-A total score, HAM-A psychic anxiety factor, HAD anxiety factor และ CGI Severity of Illness scale รวมทั้งใน HAM-A anxious mood item

- **โรควิตกกังวลเมื่อเข้าสังคม (โรคกลัวการเข้าสังคม)**

ได้มีการยืนยันถึงประสิทธิผลของ **Efexor XR** แคปซูล สำหรับการรักษาโรควิตกกังวลเมื่อเข้าสังคม (รู้จักกันในอีกชื่อหนึ่งว่าโรคกลัวการเข้าสังคม) ในการศึกษาวิจัยที่แพทย์และผู้ป่วยไม่ทราบชนิดของยาที่ใช้ แบบกลุ่มคู่ขนาน ชนิด multicenter ซึ่งให้ยาแบบ flexible-dose และมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก สี่การศึกษา เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ และการศึกษาวิจัยที่แพทย์และผู้ป่วยไม่ทราบชนิดของยาที่ใช้ แบบกลุ่มคู่ขนาน ซึ่งให้ยาแบบ flexible-dose และมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก หนึ่งการศึกษา เป็นระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วยนอกที่เป็นผู้ใหญ่ที่มีโรควิตกกังวลเมื่อเข้าสังคม ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-IV ผู้ป่วยได้รับขนาดยาในช่วง 75-225 มิลลิกรัมต่อวัน จากการประเมินประสิทธิผลด้วย Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) ในห้าการศึกษาวิจัยเหล่านี้ พบว่า **Efexor XR** มีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในการเปลี่ยนจาก baseline ถึงจุดยุติ ตาม LSAS total score จากการศึกษาระยะเวลา 6 เดือน ยังไม่มีหลักฐานแสดงถึงประสิทธิภาพที่สูงกว่าในกลุ่มที่ใช้ยาในขนาด 150 ถึง 225 มิลลิกรัม/วัน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาในขนาด 75 มิลลิกรัม/วัน



ไม่พบว่ามี การตอบสนองที่แตกต่างกันใดๆ ตามเพศ ในกลุ่มย่อยของประชากรที่ศึกษา ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะตัดสินว่าอายุ หรือเชื้อชาติส่งผลต่อผลลัพธ์ที่ได้จากการศึกษาเหล่านี้

### ● โรคตื่นตระหนก

ได้มีการยืนยันถึงประสิทธิผลของ **Efexor XR** ในการรักษาโรคตื่นตระหนกในการศึกษาวิจัยที่มีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยนอกที่เป็นผู้ใหญ่ที่เป็นโรคตื่นตระหนก (DSM-IV) พบว่า **Efexor XR** คงความมีประสิทธิภาพต่อโรคตื่นตระหนกเป็นระยะเวลานานถึง 6 เดือน หลังจากได้รับการรักษาแบบเฉียบพลันเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในการศึกษาวิจัยที่มีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก อย่างไรก็ตามแพทย์ที่เลือกใช้ **Efexor XR** เป็นเวลานานต่อออกไป ควรจะมีการประเมินซ้ำถึงประโยชน์ของยาในระยะยาวในผู้ป่วยแต่ละรายเป็นระยะๆ ด้วย (ดู ขนาดยาและวิธีการใช้ยา )

### คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ความเข้มข้นของ venlafaxine และ ODV ขึ้นถึงระดับคงที่ ภายใน 3 วันเมื่อให้ยาโดยการรับประทานแบบ multiple dose venlafaxine และ ODV มีจลนศาสตร์ที่เป็นเส้นตรง เมื่อให้ยาในขนาดระหว่าง 75 ถึง 450 มิลลิกรัม/วัน ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าการกำจัดยาจากพลาสมาที่ระดับยาคงที่ของ venlafaxine และ ODV เป็น  $1.3 \pm 0.6$  และ  $0.4 \pm 0.2$  ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม ตามลำดับ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาออกจากร่างกาย (apparent elimination half-life) เป็น  $5 \pm 2$  และ  $11 \pm 2$  ชั่วโมงตามลำดับ ปริมาตรการกระจายตัวของยาที่ระดับยาคงที่ (apparent volume of distribution) เป็น  $7.5 \pm 3.7$  และ  $5.7 \pm 1.8$  ลิตร/กิโลกรัม ตามลำดับ

### ● การดูดซึมยา

ในการศึกษาโดยดูจากสมดุลของมวล (mass balance studies) พบว่าอย่างน้อย 92% ของ venlafaxine ที่ให้โดยการรับประทานแบบครั้งเดียวถูกดูดซึม แสดงให้เห็นว่าการดูดซึมของ venlafaxine เกือบจะสมบูรณ์ อย่างไรก็ตาม เมตาบอลิซึมของยาก่อนที่ยาจะเข้าสู่กระแสโลหิต (presystemic metabolism) ของ venlafaxine (ซึ่งได้สารเมตาบอไลต์หลักที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา คือ ODV) ลดค่าชีวอนุเคราะห์สัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของ venlafaxine ลงเหลือ 40% - 45%

หลังจากการให้ **Efexor XR** พบว่าความเข้มข้นในพลาสมาของ venlafaxine และ ODV ขึ้นถึงค่าสูงสุดภายใน  $6.0 \pm 1.5$  และ  $8.8 \pm 2.2$  ชั่วโมงตามลำดับ อัตราเร็วในการดูดซึมของ venlafaxine จาก **Efexor XR** capsule ช้ากว่าอัตราเร็วในการกำจัดยา ดังนั้น ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาของ venlafaxine หลังจากการให้ **Efexor XR** ( $15 \pm 6$  ชั่วโมง) จึงเป็นค่าครึ่งชีวิตของการดูดซึมยา

(absorption half-life) แทนที่จะเป็นค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (disposition half-life) ( $5 \pm 2$  ชั่วโมง) ที่พบได้เมื่อให้ยาในรูปแบบของยาเม็ดที่มีการปลดปล่อยตัวยาทันที

เมื่อให้ venlafaxine ในขนาดใช้ต่อวันที่เท่ากันในรูปของยาเม็ดที่มีการปลดปล่อยตัวยาทันทีหรือในรูปแบบของยาแคปซูลที่มีการปลดปล่อยตัวยาต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน พบว่าปริมาณยาที่ร่างกายได้รับ (AUC, area under the concentration curve) ของทั้ง venlafaxine และ ODV เท่าเทียมกันในการรักษาด้วยยาทั้งสองรูปแบบ และ fluctuation ของระดับยาในพลาสมาต่ำกว่าเล็กน้อยเมื่อให้ **Efexor XR** แคปซูล ดังนั้น จึงสรุปได้ว่า venlafaxine ชนิดแคปซูลที่มีการปลดปล่อยตัวยาต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน มีอัตราการดูดซึมที่ช้ากว่าแต่มีปริมาณยาที่ถูกดูดซึม (คือ AUC) เท่าเทียมกันกับยาเม็ด venlafaxine ที่มีการปลดปล่อยตัวยาทันที

#### ● การกระจายตัวของยา

ระดับการจับของ venlafaxine กับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์เป็น  $27\% \pm 2\%$  ที่ความเข้มข้นระหว่าง 2.5 ถึง 2215 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และระดับการจับของ ODV กับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์เป็น  $30\% \pm 12\%$  ที่ความเข้มข้นระหว่าง 100 ถึง 500 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ไม่คาดว่าจะเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอันเนื่องมาจากการจับตัวของยากับโปรตีนเมื่อให้ยาอื่นร่วมกับ venlafaxine เมื่อให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ปริมาตรการกระจายตัวของยาที่ระดับยาคงที่ของ venlafaxine เป็น  $4.4 \pm 1.9$  ลิตร/กิโลกรัม แสดงให้เห็นว่า venlafaxine กระจายตัวได้ดีในน้ำที่มีอยู่ในร่างกายทั้งหมด (total body water)

#### ● เมตาบอลิซึม

หลังจากดูดซึมแล้ว venlafaxine ผ่านเมตาบอลิซึมที่ตีบอย่างกว้างขวางก่อนเข้าสู่กระแสเลือด สารเมตาบอไลต์หลักคือ ODV แต่ venlafaxine ก็ยังถูกเมตาบอไลซ์เป็น N-desmethylvenlafaxine, N,O-didesmethylvenlafaxine และสารเมตาบอไลต์อื่นๆ ที่มีปริมาณน้อยด้วย การศึกษาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่าการสร้าง ODV เกิดจากการเร่งปฏิกิริยาด้วยเอนไซม์ CYP2D6 และการสร้าง N-desmethylvenlafaxine ถูกเร่งปฏิกิริยาโดยเอนไซม์ CYP3A3/4 ผลของการศึกษาในหลอดทดลองนี้ได้รับการยืนยันจากผลการศึกษาทางคลินิกในผู้ที่มีความบกพร่องของ CYP2D6 (CYP2D6 poor) และมี CYP2D6 มากกว่าปกติ (extensive metabolizers) อย่างไรก็ตาม แม้ว่าจะมีความแตกต่างของเมตาบอลิซึมในสองกลุ่มนี้ แต่ปริมาณรวมของสารออกฤทธิ์ทั้งสองชนิด (venlafaxine และ ODV) มีค่าใกล้เคียงกันในคนทั้งสองกลุ่ม ดังนั้น สามารถให้การรักษาด้วย **Efexor XR** ด้วยแผนการรักษาเดียวกันได้ในทั้งสองกลุ่มนี้

### ● การขับถ่ายยา

พบขนาดใช้ของ venlafaxine ประมาณ 87% ในปัสสาวะภายใน 48 ชั่วโมงหลังการให้ยาแบบครั้งเดียว โดยใช้ยาที่ติดฉลากด้วยสารกัมมันตรังสี โดยพบได้ทั้งในรูปแบบของ venlafaxine ที่ไม่เปลี่ยนแปลง (5%), ODV ที่ไม่รวมกับสารอื่น (29%), ODV ในรูปที่รวมกับสารอื่น (26%) หรือสารเมตาบอไลต์อื่น ๆ ที่ไม่มีฤทธิ์ในการรักษา (27%) และสามารถตรวจพบขนาดยาที่ติดฉลากกัมมันตรังสีได้ 92% ภายใน 72 ชั่วโมงหลังให้ยา ดังนั้นการขับถ่ายทางไตจึงเป็นทางหลักของการขับถ่ายยา venlafaxine และสารเมตาบอไลต์ต่าง ๆ

### ● ผลของอาหาร

อาหารไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อการดูดซึมของ venlafaxine หรือการสร้าง ODV

### ● การศึกษาถึงผลของอายุและเพศ

การวิเคราะห์คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรจากการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย venlafaxine ชนิดออกฤทธิ์ทันที จำนวน 404 ราย ซึ่งได้รับยาทั้งวันละสองครั้งและวันละสามครั้ง แสดงให้เห็นว่าระดับยาดำสุดปกติตามขนาดยาในพลาสมาของ venlafaxine หรือ ODV ไม่มีการเปลี่ยนแปลงตามความแตกต่างของอายุ หรือเพศ

### ● ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับ

ในผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะตับแข็งที่มีการชดเชย (compensated cirrhosis) (ความผิดปกติของตับในระดับปานกลาง) ซึ่งได้รับ venlafaxine โดยการรับประทานครั้งเดียว เภสัชจลนศาสตร์ในการกำจัดยาของทั้ง venlafaxine และ ODV มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับ ค่าเฉลี่ยของ plasma clearance ของ venlafaxine และ ODV ลดลงประมาณ 30% - 33% และค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของการกำจัดยานานขึ้นเป็น 2 เท่า หรือมากกว่า เมื่อเทียบกับคนปกติ การลดลงของเมตาบอไลต์ซึมของ venlafaxine และการกำจัด ODV มีผลให้ความเข้มข้นของ venlafaxine และ ODV ในพลาสมาสูงขึ้น

ในการศึกษาที่สอง เมื่อให้ venlafaxine ทั้งแบบรับประทานและฉีดเข้าหลอดเลือดดำในคนปกติ (n=21) และในคนที่มี Child-Pugh A (n=8) คือความผิดปกติของตับในระดับน้อย และ Child-Pugh B (n=11) คือมีความผิดปกติของตับในระดับปานกลาง ค่าชีวอนุเคราะห์จากการรับประทานยาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับเพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่า เมื่อเทียบกับคนปกติ ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา venlafaxine จากการรับประทาน นานประมาณ 2 เท่า และค่า clearance จากการรับประทานยา ลดลงมากกว่าครึ่งหนึ่ง เมื่อเทียบกับคนปกติ ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัด ODV จากการรับประทานยานานขึ้นประมาณ

40% ในขณะที่ค่า clearance สำหรับ ODV จากการรับประทานยา เท่ากับคนปกติ สังเกตได้ว่า ความแปรปรวนที่เกิดขึ้นในระหว่างบุคคลที่ทำการศึกษาอยู่ในระดับสูง

- **ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไต**

ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการทำงานของไตในระดับปานกลางถึงรุนแรง ค่าการกำจัดยารวมของ venlafaxine และ ODV ลดลง และค่าครึ่งชีวิตยาวขึ้น การลดของค่าการกำจัดยารวมพบได้ชัดเจนที่สุดในผู้ที่มีค่าการกำจัด creatinine น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที

ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา venlafaxine และ ODV เพิ่มขึ้นตามระดับความผิดปกติของการทำงานของไต ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาเพิ่มขึ้นประมาณ 1.5 เท่าในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไตในระดับปานกลาง และประมาณ 2.5 เท่า และ 3 เท่าในผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย

## **ข้อมูลความปลอดภัยทาง Preclinic**

- **การก่อกะเจ็ง**

มีการให้ venlafaxine ในหนูเมาส์ทางปากเป็นเวลา 18 เดือนในขนาดถึง 120 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อวัน ซึ่งเป็นขนาด 1.7 เท่าของขนาดยาแนะนำสูงสุดที่ใช้ในมนุษย์ในหน่วยมิลลิกรัม/ตารางเมตร ยังมีการให้ venlafaxine ในหนูแรททางปากเป็นเวลา 24 เดือนในขนาดถึง 120 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อวัน ในหนูแรทที่ได้รับยาในขนาด 120 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ความเข้มข้นของ venlafaxine ในพลาสมาเมื่อผ่าอวัยวะสูงกว่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ 6 เท่า (หนูแรทเพศเมีย) และ 1 เท่า (หนูแรทเพศผู้) ระดับของ ODV ในพลาสมาในหนูแรทต่ำกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดแนะนำสูงสุด ก่อนเนื้อมะเร็งไม่เพิ่มขึ้นในหนูเมาส์หรือหนูแรทที่ได้รับยา Venlafaxine

- **การก่อกลายพันธุ์**

Venlafaxine และ ODV ไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ใน Ames reverse mutation assay ในแบคทีเรียชนิด Salmonella หรือในรังไข่ของ Chinese hamster / hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) mammalian cell forward gene mutation assay Venlafaxine ยังไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ หรือ clastogenic ในหลอดทดลองที่วิเคราะห์ BALB / e-3T3 morrse cell transformation assay, sister chromatid exchange assay ในเซลล์รังไข่ของ cultured Chinese hamster. หรือ Chromosomal aberration assay ในไขกระดูกของหนูแรท O-desmethylvenlafaxine ไม่ก่อให้เกิด clastogenic ในเซลล์รังไข่ของ Chinese hamster ในหลอดทดลองโดย chromosomal aberration assay หรือใน chromosomal aberration assay ในร่างกายในไขกระดูกของหนูแรท

- **ความบกพร่องของการเจริญพันธุ์**

การศึกษาผลต่อการสืบพันธุ์ และการเจริญพันธุ์ในหนูแรท แสดงให้เห็นว่ายาไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ของหนูเพศผู้และเพศเมีย ที่ได้รับยาทางปากในขนาดยาถึง 8 เท่าของขนาดยาที่แนะนำสูงสุด ให้ใช้ในมนุษย์ต่อวันในหน่วยมิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือ ถึง 2 เท่าในหน่วยมิลลิกรัม/ตารางเมตร ในการศึกษาหนึ่งพบว่าการเจริญพันธุ์ลดลงทั้งในหนูแรทเพศผู้ และเพศเมีย ที่ได้รับสารเมตาบอลิท์หลักของ venlafaxine (ODV) ขนาดของ ODV ที่ให้นี้ประมาณ 2 ถึง 3 เท่าของขนาดที่ใช้ในมนุษย์ คือ 225 มิลลิกรัม/วัน ยังไม่ทราบถึงความเกี่ยวข้องของการพบนี้กับมนุษย์

- **การเกิดทารกวิรูป**

venlafaxine ไม่มีผลทำให้เกิดความผิดปกติหรือผิดส่วน (malformation) ในทายาทของหนูแรทหรือกระต่าย เมื่อให้ขนาดยาสูงถึง 11 เท่า (หนูแรท) หรือ 12 เท่า (กระต่าย) ของขนาดยา venlafaxine 375 มิลลิกรัม/วัน ที่ใช้ในมนุษย์ ใช้ มิลลิกรัม/กิโลกรัม เป็นเกณฑ์ หรือ 2.5 เท่า (หนูแรท) และ 4 เท่า (กระต่าย) ของขนาดยา venlafaxine 375 มิลลิกรัม/วัน ที่ใช้ในมนุษย์ ใช้ มิลลิกรัม/ตารางเมตร เป็นเกณฑ์

**ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร**  
บริษัท เวียร์ทริค (ประเทศไทย) จำกัด