

復鬱平 持續性藥效膠囊 75 毫克 Venforspine XR Capsules 75 mg

本藥須由醫師處方使用
衛署藥製字第 047273 號

警語：自殺想法和行為
短期試驗顯示，抗憂鬱劑在小孩、青少年和年輕人會增加自殺意念及行為的風險。這些研究在大於 24 歲以上之成年人服用抗憂鬱劑並未顯示自殺意念或行為之風險增加，而對於 65 歲以上之老年人服用抗憂鬱劑，反而降低自殺之風險[參閱警語和注意事項(5.1)]。
無論任何年齡之病人開始服用抗憂鬱劑時，應嚴密監視其臨床病徵惡化、自殺意念或行為。告知家屬及健康照護者對病人應密切觀察，以及和處方醫師溝通的必要性[參閱警語和注意事項(5.1)]。
Venlafaxine hydrochloride XR 尚未核准使用於兒童病人[參見特殊族群使用(8.4)]。

1. 適應症

鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症、恐慌症。

說明 (依文獻記載)

1.1 重鬱症(Major Depression Disorder)

Venlafaxine hydrochloride XR 持續性藥效膠囊適用於重鬱症(major depression disorder)的治療。

經由 8 週與 12 週控制組臨床試驗，試驗對象為符合 DSM-III-R 或 DSM-IV 憂鬱症診斷的門診成年病人，以評估 venlafaxine hydrochloride XR 對於鬱症的療效(參閱“**臨床試驗(14)**”)。

鬱症狀的定義(DSM-IV)是指心情有顯著與持續的憂鬱(幾乎每天，且持續兩週)，對於日常活動失去興趣或樂趣，而至社會功能障礙，在這兩週內至少出現下列五個症狀：心情憂鬱，明顯的對於日常活動失去興趣或樂趣，體重與(或)食慾顯著的降低，失眠或嗜睡，精神躁動或精神運動性延緩，倦怠，罪惡感或沒有價值感，思想緩慢或注意力降低，自殺傾向或自殺念頭。

Venlafaxine hydrochloride (一般錠劑)對於鬱症的療效是經由一個四週控制組臨床試驗評估(參閱“**臨床試驗(14)**”)，試驗對象為符合鬱症診斷標準的住院成年病人。Venlafaxine hydrochloride XR 使用於住院病人的安全性與有效性的試驗，尚待研究。

在以安慰劑為對照組的臨床試驗結果顯示，venlafaxine hydrochloride XR 的抗憂鬱作用，在短期治療 8 週後，仍可維持達 26 週的有效性。以安慰劑為對照組的後續臨床試驗結果亦顯示，venlafaxine hydrochloride (一般錠劑)對再發性病人具有持續性抗憂鬱作用，在最初的 26 週及後續的 52 週都能持續改善病人的病況(參閱“**臨床試驗(14)**”)。此外，選擇使用 venlafaxine hydrochloride/venlafaxine hydrochloride XR 長期治療病人的醫師，應定期評估個別病人長期使用此藥物的有效性。(參閱“**用量與用法(2)**”)。

1.2 泛焦慮症(Generalized Anxiety Disorder)

Venlafaxine hydrochloride XR 適用於 DSM-IV 定義之泛焦慮症。日常生活的壓力引起的焦慮及緊張，通常不需要抗焦慮藥的治療。

經由 8 週及六個月安慰劑控制組的臨床試驗評估，使用 venlafaxine hydrochloride XR 對符合 DSM-IV 泛焦慮症(GAD)診斷的門診病人，證實 venlafaxine hydrochloride XR 對其具有有效性(參閱“**臨床試驗(14)**”)。泛焦慮症(DSM-IV)的定義是過度的焦慮與著急(過度擔心)，持續至少六個月，且很難控制自我的情緒。至少包括下列六個症狀中之三個症狀：躁動不安或感覺緊張，容易疲倦，注意力集中困難或腦筋空白，易怒，肌肉緊張，睡眠障礙。

雖然六個月的臨床試驗結果顯示，venlafaxine hydrochloride XR 對於治療泛焦慮症的 GAD 具有有效性。選擇使用 venlafaxine hydrochloride/venlafaxine hydrochloride XR 長期治療病人的醫師，應定期評估個別病人長期使用此藥物的有效性。(參閱“**用量與用法(2)**”)。

1.3 社交焦慮症(Social Anxiety Disorder)

Venlafaxine hydrochloride XR 適用於 DSM-IV(300.23)所定義之社交焦慮症。

社交焦慮症(DSM-IV)定義為在不熟的人或可能引起別人注意的公開社交場合時，會產生明顯且持續的恐懼。暴露於感到恐懼的環境下總是出現焦慮症狀(可能近乎於恐慌發作(panic attack))。病人會逃避引起焦慮的環境，或身在其中感到強烈的焦慮與痛苦。這種對社交場合的逃避、可預期的焦慮、痛苦，嚴重影響個人正常的生活、工作、學業、社交活動或人際關係、或對此恐懼感到非常痛苦。但輕微程度的社交場合焦慮或害羞一般不需精神類藥物的治療。

經由四組 12 週和一组 6 個月、有安慰劑控制組的臨床試驗評估，使用 venlafaxine hydrochloride XR 對符合 DSM-IV 之社交焦慮症成人門診病人，證實 venlafaxine hydrochloride XR 對它具有有效性(參閱“**臨床試驗(14)**”)。

長期使用 venlafaxine hydrochloride XR 治療社交焦慮症的有效性(例如超過 12 週)，目前缺乏足夠且具良好控制試驗的系統評估。所以即使 venlafaxine hydrochloride XR 治療社交焦慮症的有效性已經由一個 6 個月的臨床試驗證明，選擇使用 venlafaxine hydrochloride/venlafaxine hydrochloride XR 長期治療病人的醫師，應定期評估個別病人長期使用此藥物的有效性(參閱“**用量與用法(2)**”)。

1.4 恐慌症 (Panic Disorder)

Venlafaxine hydrochloride XR 被許可用於治療符合 DSM-IV 定義且合併(或未合併)有懼曠症的恐慌症病人。恐慌症是一種非預期性的恐慌症狀，病人會對未來可能發生的恐懼情形感到憂鬱，且/或因病情發作而有明顯的行為改變。

恐慌症(DSM-IV)是指會反覆發生的非預期性恐慌症狀，例如間斷性的感到極度恐懼或不適，且發病時會突然出現以下四種以上的症狀，且這些症狀會在 10 分鐘內就會達到高峰：1)心悸、心搏聲響變大；2)冒汗；3)發抖或肢體搖晃；4)感到呼吸短促或喘不過氣；5)有窒息感；6)胸膈或感到不適；7)作嘔或腹部有壓迫感；8)感到頭暈目眩、搖晃、頭昏眼花、或昏厥；9)有不真實感(有虛幻的感覺)或人格解離(感到脫離自我)；10)恐懼

會失去控制；11)對死亡感到畏懼；12)皮膚感覺異常(麻木感或有針刺感覺)；13)畏寒或熱潮紅。

在二項符合 DSM-IV 定義的門診恐慌症成年病人進行為期 12 週的雙盲臨床對照試驗中，都證明了 venlafaxine hydrochloride XR 對恐慌症具有療效。另外在急性期接受 12 週的 venlafaxine hydrochloride XR 開放性(open-label acute treatment)臨床治療後，繼續進行的對照性臨床試驗則證明了 venlafaxine hydrochloride XR 能明顯延後復發的時程(參閱“**臨床藥理學(12)**”)與“**臨床試驗(14)**”)。無論如何，醫師選定 venlafaxine hydrochloride XR 為治療藥物後就必須定期評估留意 venlafaxine hydrochloride XR 在每一位長期接受治療的病人的療效(參閱“**用量與用法(2)**”)。

2. 用量與用法

每日早上或晚上之同一時間使用單一劑量 venlafaxine hydrochloride XR (參閱“**臨床藥理學(12.3)**”)。用開水吞服整個膠囊，不得碾半，咬碎、咀嚼或放入水中，或可將膠囊小心打開，並將內容物(球狀體)倒在湯匙內與開水一起吞服。

初始治療

2.1 鬱症

對於多數病人，建議以 75 mg/day 的 venlafaxine hydrochloride XR 作為開始劑量，單一劑量使用。臨床試驗顯示，以 venlafaxine hydrochloride XR 75 mg/day 治療中度鬱症門診病人，效果良好。對於一些剛開始使用 venlafaxine hydrochloride XR 的病人，可以考慮以 37.5 mg/day 開始給藥，經由四至七日後，再調整至 75 mg/day。Venlafaxine hydrochloride 的抗憂鬱反應與用量間的關係，尚未被完全證實，對於 75 mg/day 用量沒有反應的病人，最高可將劑量調整為 225 mg/day。可增加最高用量 75 mg/day，增加用量的間隔至少是四天；對多數病人而言，venlafaxine hydrochloride 與其主要代謝物至少需經四日才達穩定之血中濃度(參閱“**臨床藥理學(12.3)**”)。臨床效果試驗證實，增加劑量間隔可為兩週或更長；平均用量是 140-180 mg/day (參閱“**臨床試驗(14)**”)。

對於中度鬱症病人，venlafaxine hydrochloride (一般錠劑)最大推薦用量也是 225 mg/day；由過去的臨床試驗得知，對於較為嚴重的住院鬱症病人，平均用量為 350mg/day (範圍介於 150-375 mg/day)；較嚴重之鬱症病人的使用，目前未知是否需要增加用量；然而對於劑量高於 225 mg/day 以上的臨床經驗非常有限。

2.2 泛焦慮症

對於多數病人，建議以 75 mg/day 的 venlafaxine hydrochloride XR 作為開始劑量，單一劑量使用。臨床試驗顯示，泛焦慮症之門診病人的有效初始劑量為 75 mg/day。對於一些剛開始使用 venlafaxine hydrochloride XR 的病人，可以考慮以 37.5 mg/day 開始給藥，經由四至七日後，再調整至 75 mg/day。在固定劑量試驗中，venlafaxine hydrochloride XR 之抗泛焦慮症反應與用量間的關係，尚未被完全證實，對於 75 mg/day 用量沒有反應的病人，最高可將劑量調整為 225 mg/day。可增加的最高用量為 75 mg/day，增加用量的間隔至少是四天。

2.3 社交焦慮症

對於多數病人，建議以 75 mg/day 的 venlafaxine hydrochloride XR 作為開始劑量，單一劑量使用。臨床試驗顯示，社交焦慮症之門診病人的有效初始劑量為 75 mg/day，最大劑量為 225 mg/day。

對於一些剛開始使用 venlafaxine hydrochloride XR 的病人，可以考慮以 37.5 mg/day 開始給藥，經由四至七日後，再調整至 75 mg/day。在固定劑量試驗中，venlafaxine hydrochloride XR 之抗社交焦慮症反應與用量間的關係，尚未被完全證實，對於 75 mg/day 用量沒有反應的病人，最高可將劑量調整為 225 mg/day。可增加的最高用量為 75 mg/day，增加用量的間隔至少是四天。

2.4 恐慌症

建議以 37.5 mg/day 的 venlafaxine hydrochloride XR 做為開始劑量，單一劑量服用 7 日。臨床試驗顯示，恐慌症之門診病人的有效初始劑量為 37.5 mg/day，服用 7 日。接著再增為 75 mg/day，隨後每週增加 75 mg/day，直到最大劑量為 225 mg/day。然而，治療恐慌症時，彈性劑量的相對反應還未完全清楚地建立，所以病人若對 75 mg/day 沒有反應，劑量可增加至最大劑量約 225 mg/day。劑量的增加必須每次增加至 75 mg/day，必要時，增加的間隔時間可以小於 7 日。

2.5 從 venlafaxine hydrochloride 一般錠劑轉為使用 venlafaxine hydrochloride XR

重鬱症病人在適量之治療量，可以用等量的 venlafaxine hydrochloride (一般劑型)改變至使用 venlafaxine hydrochloride XR，例如每日使用兩次 37.5 mg venlafaxine hydrochloride 一般錠劑，可改變使用每日一次 75 mg venlafaxine hydrochloride XR。然而可能需因個別病人而調整劑量。

2.6 特殊族群

治療懷孕 7-9 個月的婦女

新生兒暴露在 venlafaxine hydrochloride XR、其他 SNRIs 或 SSRIs：因懷孕 7-9 個月(in the third trimester)，嬰兒已大致發展成熟，有可能需要延長住院、準備呼吸支持及管灌餵食(參閱“**警語和注意事項(5)**”)。當 venlafaxine hydrochloride XR 治療懷孕 7-9 個月(third trimester)的婦女前，醫師必須謹慎地考慮治療的風險與利益。

肝功能障礙病人的使用量

與正常人比較(參閱“**用於特殊族群(8.7)**”)，在肝硬化病人中，venlafaxine hydrochloride 與 ODV 的清除率降低與排除半衰期增加。因此，對於中度肝障礙病人，應以減半用量開始治療。因個別肝硬化病人之差異性大，可能需要個別調整用量。

腎功能障礙病人的使用量

與正常人比較(參閱“**用於特殊族群(8.7)**”)，得知在腎障礙病人(腎絲球過濾率(GFR)=10-70 mL/min)中，venlafaxine hydrochloride 與 ODV 的清除率降低且排除半衰期增加。因此，建議以降低 25-50% 用量開始治療。對於以血液透析法治療之病人，建議以降低 50% 之用量開始治療，且等血液透析(四小時)完成後再服用藥物。因個別腎障礙病人之差異性大，可能需要個別調整用量。

老年病人的使用劑量

對於老年病人並不需要依據年齡來調整劑量。然而，與其他治療鬱症、泛焦慮症與社交焦慮症的藥物一樣，此藥需小心地使用於老年病人。個別使用此藥劑時，當用量增加時，需要特別注意。

2.7 維持治療

尚未有臨床研究證實，venlafaxine hydrochloride XR 對於鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症或恐懼症病人需要持續多久時間治療。

一般對於鬱症的急性發作，需要數個月或更長的治療。在以對八週 venlafaxine hydrochloride XR 短期治療具反應性的病人為受試者的臨床試驗，將受試者隨機分配為安慰劑組及持續接受 venlafaxine hydrochloride XR 治療組(每天早上服用 75, 150, 或 225 mg/day)，測驗 venlafaxine hydrochloride XR 在 26 週內對治療穩定期的維持效果，結果顯示本藥具長期的有效性。後續的長期臨床試驗，以對 venlafaxine hydrochloride XR 治療 26 週具反應性及持續改善的病人為受試者，隨機分配為接受原劑量組(100 至 200 mg/day；每日二次投藥)或安慰劑組。結果顯示 venlafaxine hydrochloride XR 可有效的持續性抗鬱症作用(見“**臨床試驗(14)**”)。由於已知的臨床數據有限，目前尚無法確定可產生最初反應的 venlafaxine hydrochloride XR 維持劑量，因此必須定期監測以調整適合病人的維持劑量。

在六個月的臨床試驗結果顯示，venlafaxine hydrochloride XR 對泛焦慮症有治療效果。對於持續接受 venlafaxine hydrochloride XR 治療的泛焦慮症病人，應予以定期監測評估。

Venlafaxine hydrochloride XR 對社交焦慮症的治療，目前沒有超過 12 週的有效數據。對於持續接受 venlafaxine hydrochloride XR 治療的社交焦慮症病人，應予以定期監測評估。

在一個為期 12 週的恐慌症試驗完成後，有療效反應的病人，被隨機分配服用安慰劑或相同劑量的 venlafaxine hydrochloride XR (75, 150, 或 225 mg/day)持續治療。以 venlafaxine hydrochloride XR 治療的病人，相較於對照組，明顯地延長了不發作期。服用 venlafaxine hydrochloride XR 治療恐慌症而有改善的病人，持續服用藥品時，必須再定期地評估其治療效果。

2.8 Venlafaxine hydrochloride XR 的停用

已有報告過 venlafaxine hydrochloride XR、其他 SNRIs 和 SSRIs 的相關藥物症狀(參閱“**警語和注意事項(5)**”)。當病人停藥時，必須仔細監測這些症狀。如果可以，建議以漸進式方式停藥，這會比突然停藥還好。如果在減少劑量或停藥時發生戒斷症狀，建議先回退到前一個服用的劑量。隨後，醫師可以考慮再次降低劑量，但是，需降地更緩慢一點。在 venlafaxine hydrochloride XR 臨床試驗中，劑量降低是每週降低 75 mg 的間隔來降的。個別化的劑量降低調整有時是必須的。

2.9 單胺氧化酶抑制劑(MAOI)與 venlafaxine hydrochloride XR 用於治療精神疾病的藥物轉換

停止使用單胺氧化酶抑制劑(MAOI)而開始使用 venlafaxine hydrochloride XR 治療精神疾病，中間至少需要間隔 14 天。反之，停止使用 venlafaxine hydrochloride XR 而開始使用單胺氧化酶抑制劑(MAOI)治療精神疾病，至少需要間隔 7 天(參閱“**禁忌症(4.2)**、**警語和注意事項(5.2)**以及**藥物交互作用(7.2)**”)。

與其他 MAOI - 如 linezolid 或 methylene blue 併用 venlafaxine hydrochloride XR

正在接受 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 治療的病人，不可使用 venlafaxine hydrochloride XR，因為會增加高血清素症候群的風險。病人之精神疾病狀態必須接受緊急治療時，應考慮其他介入治療方式(包括住院)(參閱“**禁忌症(4.2)**”)。

在某些情況下，正在接受 venlafaxine hydrochloride XR 治療的病人可能必須緊急使用 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 治療。若 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 之外沒有接受的替代治療方式，且評估認為 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 對該病人的潛在效益大於血清素症候群風險，那麼應立即停用 venlafaxine hydrochloride XR，方可投予 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue。這時應監測病人是否出現血清素症候群 7 天的時間或監測至 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 最後一劑後的 24 小時為止(以時間較早者為主)。在 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 使用最後一劑後 24 小時，可重新開始使用 venlafaxine hydrochloride XR 治療(參閱“**警語和注意事項(5.2)**”)。

Venlafaxine hydrochloride XR 併用非靜脈投與途徑之 methylene blue (如口服錠劑或局部注射)，或靜脈輸注劑量低於 1 mg/kg 時，風險仍未知。以上述方式使用時，醫師仍應注意血清素症候群危急症狀的可能性(參閱“**警語和注意事項(5.2)**”)。

3. 劑型和劑量

• 75 mg 膠囊(淺粉色膠囊帽和膠囊本體；膠囊帽和膠囊本體皆標有「EP006」)

4. 禁忌症

4.1 過敏

禁用於已知會對 venlafaxine hydrochloride、desvenlafaxine succinate 或其他任一成份產生過敏的病人。

4.2 併用單胺氧化酶抑制劑(MAOI)

治療精神疾病時，MAOI 禁止與 venlafaxine hydrochloride XR 併用或在停止 venlafaxine hydrochloride XR 治療的 7 天內使用。因為有增加血清素症候群的風險。使用 venlafaxine hydrochloride XR 時，亦禁止在停止 MAOI 治療精神疾病的 14 天內使用(參閱用量與用法(2.9)、警語和注意事項(5.2)以及藥物交互作用(7.2))。

Venlafaxine hydrochloride XR 也禁用於正在使用 MAOIs 治療的病人(如 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 等)，因為有增加血清素症候群的風險[參閱用量與用法(2.9)、警語和注意事項(5.2)以及藥物交互作用(7.3)]。

5. 警語和注意事項

5.1 兒童、青少年及年輕人的自殺想法和行為
罹患重鬱症的兒童與成年病人不論是否正在服用抗憂鬱藥物，都有可能出現憂鬱病情惡化及/或有自殺念頭與行為(自殺傾向)或異常的行為改變，這些情況都可能會持續發生，直到病情明顯改善為止。已知鬱症及某些精神疾病可能會增加病人出現自殺行為的風險，且這些精神疾病本身即是預估病人自殺的風險指標。然而，這是一個已長久存在的擔憂，部分病人在剛接受抗憂鬱藥物治療期間，可能有鬱症病情惡化或出現自殺傾向的行為。彙整與抗憂鬱藥物(包括選擇性抑制血清素回收的藥物及其他抗憂鬱藥物)有關的短期對照性臨床試驗中的資料後，發現罹患重鬱症(Major Depressive Disorder ; MDD)或其他精神疾病的兒童、青少年或年輕人(18-24 歲)因接受這些藥物的治療後，病人出現自殺想法或

行為(自殺傾向)的機率會偏高；短期的臨床對照研究資料並未發現抗憂鬱藥會增加 24 歲以上成年人自殺的機率，但在 65 歲以上的族群則有降低自殺傾向的療效。

彙整由 4,400 位罹患重鬱症(Major Depressive Disorder ; MDD)、強迫症(Obsessive Compulsive Disorder ; OCD)或其他精神疾病的兒童及青少年或年輕人(18-24 歲)參與包含 9 種抗憂鬱藥物的 24 項短期臨床試驗資料，及 295 項由 77,000 位成年病人參與的 11 種抗憂鬱藥物短期臨床對照試驗(平均為期 2 個月)資料後，發現各種抗憂鬱藥物對不同年齡層病人的自殺傾向會有相當不一樣的影響；但對年輕人而言，則是所有的抗憂鬱藥物都有增加自殺傾向的風險；若依精神疾病種類區分，不同精神疾病也有不同的自殺絕對風險，其中以重鬱症(MDD)病人的自殺絕對風險最高；如依年齡層分組，相較於對照組，相同年齡層病人的自殺風險均相似，且與疾病種類並無太大關聯，各組的相對風險(相較於對照組的每 1,000 位接受治療的且自殺的個案數)詳列於表 1。

表 1：在 1,000 位病人中，接受抗憂鬱治療的病人相較於安慰劑組出現自殺傾向差異之個案數

年齡層	風險較安慰劑高
< 18	多出 14 位個案
18-24	多出 5 位個案
	風險較安慰劑低
25-64	少 1 位個案
≥65	少 6 位個案

在所有參與臨床試驗的兒童病人中，均未發生任何的自殺案件；相較於參與臨床試驗的成年病人則有少數的自殺個案，但因個案數不多，尚不足以視為藥物不良反應引起的自殺事件。

目前尚不清楚長期服用抗憂鬱藥物達數月以上時，是否會增加病人自殺的風險。但在憂鬱症成年病人的長期維持性對照臨床試驗資料中，則顯示抗憂鬱藥物可延後發生憂鬱症復發的時程。

不論所有病人是在何種適應症的情況下接受這類藥物的治療，都應密切注意病人的臨床症狀是否有惡化的現象，包括是否出現自殺傾向或行為模式的改變，特別是在治療的最初幾個月內或調整劑量時(不論是增加或降低劑量)。

接受抗憂鬱藥物治療重鬱症或其他疾病(包括精神性疾病與非精神性疾病)的成年或兒童病人，皆曾被發現可能出現有以下的症狀：包括焦慮、不安、躁躁、失眠、易怒、敵意、攻擊性、衝動、靜坐不能(精神運動不安)、輕躁症(hypomania)與躁狂等；雖然上述症狀仍不清楚是否與病人的臨床表現惡化及/或有自殺衝動有關，但這些症狀仍可能是病人出現自殺傾向的前兆。

若病人的鬱症狀持續惡化、或已經有自殺傾向、出現鬱症惡化或自殺傾向的前兆時，必需考慮改變病人的藥物處方內容，停止使用該項抗憂鬱藥物也可能是選項之一，特別是前述情形不是病人已有的病徵突然發生、或相當嚴重時。

若決定停止藥物治療時，應該以逐步調降劑量的方式停藥，並盡可能縮短調降劑量的時程，但若貿然停藥，必須留意可能會引起某些症狀[參閱警語和注意事項(5.7)以及用量與用法(2.8)]。

提醒家屬與看護人員在照顧因重鬱症或其他疾病(不論是否為精神疾病)而接受抗鬱症治療的病人時，應留意病人是否出現躁動、易怒或其他不尋常的行為模式變化；以及前述的各種徵兆，如同自殺傾向的通報方式，立即反應給醫護人員。家人與看護人員觀察病人的方式應包括每天觀察病人的行為模式。處方 venlafaxine hydrochloride XR 時，應由最低建議劑量開始，同時比照優良病人的管理系統，以減低過量用藥的風險。篩選有雙極性疾患(Bipolar Disorder)的病人
由於重鬱症可能是雙極性疾患一開始的徵兆，雖尚未有臨床對照試驗的佐證，但一般相信若僅以抗憂鬱藥物治療具有雙極性疾患風險的病人，很可能是加重躁症/混和型(躁症與鬱症交替出現)的症狀。雖然目前仍不清楚是如何轉換，但在開始以抗憂鬱藥物治療鬱症症狀的病人前，仍應先經過適當的評估以確認病人是否具有雙極性疾患的風險；評估的方式包括完整的精神疾病史，包括有家族病史之自殺、雙極性疾患及鬱症等。請留意，venlafaxine hydrochloride XR 目前尚未被核准用於治療雙極性疾患的鬱症症狀。

5.2 血清素症候群

單獨使用 SNRIs 及 SSRIs 也會報告 venlafaxine hydrochloride XR，已有潛在危及生命的血清素症候群的報告，但特別容易發生在併用其他血清素致效劑(triptans、三環類抗憂鬱劑、fentanyl、鎂鹽、tramadol、tryptophan、buspirone、amphetamines 與 St. John's Wort 等藥物)以及干擾血清素代謝之藥物(特別是包括用於治療精神疾病與其他用途的 MAOIs，如 linezolid 與靜脈輸注 methylene blue)。血清素症候群的症狀包括精神狀態改變(如：震顫、幻想、謔妄與昏迷)、自律神經失調(如：心悸過速、血壓不穩、體溫偏高、盜汗、潮紅、暈眩等)、神經肌肉症狀(例如：顫抖、僵直、肌陣孛、緊張性反射動作、協調能力異常)、抽蓄、和/或腸胃症狀等(如：噁心、嘔吐、腹瀉等)。應監測病人是否出現血清素症候群。

Venlafaxine hydrochloride XR 應避免與 MAOIs 併用於治療精神疾病。正在接受 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 等 MAOIs 治療的病人，也禁止使用 venlafaxine hydrochloride XR。所有關於 methylene blue 之報告的給藥途徑均為靜脈輸注，劑量介於 1 mg/kg 至 8 mg/kg，沒有涉及任何其他給藥途徑(如口服錠劑或局部組織注射)或較低劑量的 methylene blue 報告。在某些情況下，若正在使用 venlafaxine hydrochloride XR 的病人若必須開始使用 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 等 MAOI 藥物治療時，在使用 MAOI 治療前，應先停用 venlafaxine hydrochloride XR [(參閱禁忌症(4.2)、用量與用法(2.9)以及藥物交互作用(7.3))]

若因臨床治療需要而須同時使用 venlafaxine hydrochloride XR 與其他血清素致效劑併用時，包括 triptans、三環類抗憂鬱劑、fentanyl、鎂鹽、tramadol、buspirone、amphetamines、tryptophan 與 St. John's Wort 等，建議密切觀察病人，特別是在治療初期及增加劑量時[參閱藥物交互作用(7.3)]。應告知病人潛在的血清素症候群風險，如果 venlafaxine hydrochloride XR 併用任何血清素致效劑而出現上述事件時，則應立即停止治療，並開始支持性的症狀治療。

5.3 血壓升高
在對照試驗中，曾出現與劑量有關的收縮壓和舒張壓上升現象，也曾有持續性高血壓的案例[參閱不良反應(6.2)]。開始 venlafaxine hydrochloride XR 治療前請監測血壓，並於治療期間定期量血壓。開始 venlafaxine hydrochloride XR 治療前，請先控制好原有的高血壓。治療原本患有高血壓，或可能因血壓上升而惡化的心血管或腦血管病徵的病人時，應特別小心。持續性血壓升高可能導致不良後果。過去曾有使用 venlafaxine hydrochloride XR 通報血壓升高而需要立即治療的案例。對於血壓持續升高的病人，請考慮調降劑量或中斷治療。Venlafaxine hydrochloride 的各項臨床試驗顯示，仰臥舒張壓(SDBP)≥105 mmHg 的病人且血壓上升≥15 mmHg 在 venlafaxine hydrochloride XR 治療的組別為 1.4%，而安慰劑組為 0.9%，相似的結果，仰臥收縮壓(SSBP)≥180 mmHg 的病人且血壓上升≥20 mmHg 在 venlafaxine hydrochloride XR 治療的組別為 1%，而安慰劑組為 0.3% [參閱不良反應(6.2)中的表 10]。Venlafaxine hydrochloride XR 治療和持續性高血壓有關(定義為在治療期間出現，於三次連續回診時，其 SDBP ≥90 mmHg 並高出基準數值≥10 mmHg 之現象[參閱不良反應(6.2)中的表 11]。在臨床試驗中接受超過 300 mg/day 之平均 venlafaxine hydrochloride XR 劑量治療的病人人數仍不足，無法完整評估在這種較高劑量下，持續性血壓升高的發生率。

5.4 異常出血

SSRIs 和 SNRIs (包括 venlafaxine hydrochloride XR)可能增加出血的風險，包含瘀血、血腫、鼻出血、瘀斑、胃腸道出血，以及可能危及生命的出血。併用 aspirin、nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)、warfarin 和其他抗凝血劑或其他已知會影響血小板功能的藥物，可能會增加這類風險。個案報告和流行病學研究(病例對照研究和世代研究)發現使用影響血清素再吸收的藥品和腸胃道出血有關。應告知病人併用 venlafaxine hydrochloride XR 及 NSAIDs、aspirin 或其他影響凝血的藥品可能會增加出血的風險。

5.5 隅角閉鎖性青光眼

許多抗憂鬱藥物(包含 venlafaxine hydrochloride XR)使用後會造成瞳孔放大，若病人具有房角淺窄的解剖特徵，而沒有接受有效的虹膜切除術(patent iridotomy)，可能會因此引發隅角閉鎖性青光眼。

5.6 引發躁症(mania)/輕躁症(hypomania)

在探討重鬱症、社交焦慮症和恐慌症的上市前臨床研究中，曾有接受 venlafaxine hydrochloride XR 治療的病人通報躁症或輕躁症的案例(參閱表 2)。在接受其它上市藥物治療重鬱症情緒障礙的病人中，也曾有少部分病人通報躁症/輕躁症的案例。對於有躁症或輕躁症病史的病人，應小心使用 venlafaxine hydrochloride XR。

表 2：上市前臨床研究中，在接受 venlafaxine hydrochloride XR 治療的病人通報躁症或輕躁症的發生率(%)

適應症	Venlafaxine hydrochloride XR	安慰劑
重鬱症	0.3	0.0
泛焦慮症	0.0	0.2
社交焦慮症	0.2	0.0
恐慌症	0.1	0.0

5.7 停藥症候群

病人服用 venlafaxine hydrochloride 的停藥症狀已經過系統性的評估，包括在泛焦慮症臨床實驗的預測性分析與重鬱症和社交焦慮症之回溯性研究。突然的停藥或劑量的減少與新出現的症狀有關。劑量越高或服用時間越久，出現症狀的頻率越高。報告上出現的症狀包括精神激昂、厭食、焦慮、精神混亂、協調與平衡障礙、腹瀉、頭暈、口乾、心情煩躁、肌肉震顫、疲勞、類流感症狀、頭痛、輕躁狂、失眠、噁心、神經質、惡夢、感覺異常(包括頸休克電刺激感覺)、倦睡、盜汗、震顫、眩暈與嘔吐。

在 venlafaxine hydrochloride XR 上市後，其他的 SNRIs (serotonin 及 norepinephrine 回收抑制劑)和 SSRIs (選擇性 serotonin 回收抑制劑)，已有一些因不良副作用而停藥的報告，特別是因突發的症狀，包括：心情煩躁、易怒、精神激昂、頭暈、感覺失調(例如：感覺異常(paresthesia))、像電休克的感覺、焦慮、精神混亂、頭痛、嗜睡、心神不安、失眠、輕躁、耳鳴及痙攣發作等。這些症狀是一般的自限性的(self-limiting)，而多種停藥症狀也同時被報告。

當病人停止服用 venlafaxine hydrochloride XR 後，必須特別監控這些症狀。如果可以，建議緩緩降低劑量而不要突然停藥。降低劑量或停藥時，若有發生戒斷症狀，可以考慮再回復之前的服用劑量，以減輕這些症狀。隨後，醫師可以再持續降低劑量，但降低劑量的幅度需更和緩地進行[參閱用量與用法(2.8)]。

5.8 癲癇發作(Seizures)

曾有接受 venlafaxine hydrochloride 治療而癲癇發作的案例。Venlafaxine hydrochloride 如同其他的抗憂鬱劑一樣，應小心使用於有癲癇發作病史的病人，病人若發生癲癇發作則需停藥。[必須降低風險，包括：癲癇發作的各種危險因子、會降低癲癇閾值的併用藥物]

5.9 低血鈉症

表 3：Venlafaxine hydrochloride XR 雙盲、安慰劑對照試驗中的兒童病人，從開始治療後體重的平均變化(kg)

適應症 (治療期間)	Venlafaxine hydrochloride XR	安慰劑
重鬱症和泛焦慮症 (4 項彙整試驗、8 週)	-0.45 (n = 333)	+0.77 (n = 333)
社交焦慮症 (16 週)	-0.75 (n = 137)	+0.76 (n = 148)

表 4：Venlafaxine hydrochloride XR 雙盲、安慰劑對照試驗中，兒童病人體重下降(3.5%以上)的發生率(%)

適應症 (治療期間)	Venlafaxine hydrochloride XR	安慰劑
重鬱症和泛焦慮症 (4 項彙整試驗、8 週)	18 ^a (n = 333)	3.6 (n = 333)
社交焦慮症 (16 週)	47 ^a (n = 137)	14 (148)

^a 相較於安慰劑，p < 0.001

體重減輕並不只是限定由治療時突發性的厭食症狀

(treatment-emergent anorexia)所引起[參閱警語和注意事項(5.11)]。已有一個由兒童及青少年服用 venlafaxine hydrochloride XR 至少 6 個月的開放性(open-label)的重鬱症試驗，以評估長期使用 venlafaxine hydrochloride XR 的相關風險。在此試驗中，兒童及青少年增加的體重，比預期的少(因兒童及青少年成長時應會增加體重，所以由合併年齡及性別而推算出預期基礎體重，而此試驗所增加的體重，比預期應增加的少)。兩族群觀察的體重增加的差異有所不同，在兒童(<12 歲)所增加和預期會增加的體重，比青少年的(≥12 歲)還大。身高的改變

表 5 顯示在重鬱症、泛焦慮症和社交焦慮症的短期安慰劑對照試驗中，兒童病人的平均身高增加量。泛焦慮症和重鬱症試驗中，身高增加量的差異在 12 歲以下的病人中最為明顯。

表 5：Venlafaxine hydrochloride XR 的安慰劑對照試驗中，兒童病人的平均身高增加量(cm)

適應症 (治療期間)	Venlafaxine hydrochloride XR	安慰劑
重鬱症 (8 週)	0.8 (n = 146)	0.7 (n = 147)
泛焦慮症 (8 週)	0.3 ^a (n = 122)	1.0 (n = 132)
社交焦慮症 (16 週)	1.0 (n = 109)	1.0 (n = 112)

^a p = 0.041

在為期 6 個月的開放(open-label)的重鬱症試驗中，兒童及青少年增加的身高，比預期的少(因兒童及青少年成長時應會長高，所以由合併年齡及性別而推算出預期基礎身高，而此試驗所增加的身高，比預期應增加的少)。兩族群觀察的身高增加有所不同，在兒童(小於 12 歲)所增加和預期會增加身高的差異，比青少年的(≥12 歲)還大。

5.11 兒童病人食慾的改變

以 venlafaxine hydrochloride XR 治療重鬱症、泛焦慮症和社交焦慮症的上市前評估顯示，食慾下降(通報為治療期間出現的厭食)在接受 venlafaxine hydrochloride XR 治療的病人中比在接受安慰劑治療的病人中常見(參閱表 6)。

表 6：Venlafaxine hydrochloride XR 的安慰劑對照試驗中，兒童病人的食慾下降發生率(%)及相關停藥率^a (%)

適應症 (治療期間)	Venlafaxine hydrochloride XR	安慰劑		
	發生率	發生率	停藥	
重鬱症和泛焦慮症 (彙整後，8 週)	10	0.0	3	-
社交焦慮症 (16 週)	22	0.7	3	0.0

^a 體重減輕造成的停藥率，在 venlafaxine hydrochloride XR 或安慰劑治療組病人中都是 0.7%。

5.12 間質性肺部疾病與嗜伊紅性白血球肺炎

很少出現與 venlafaxine hydrochloride 治療有關的間質性肺部疾病與嗜伊紅性白血球肺炎(eosinophilic pneumonia)之報告。如接受 venlafaxine hydrochloride 治療的病人出現持續性的呼吸困難、咳嗽或胸口不適時，則需評估是否為 venlafaxine hydrochloride 治療而導致這類藥物不良反應的可能性。當病人出現這些症狀時，應盡速安排病人接受相關的醫療評估，並考慮停止 venlafaxine hydrochloride 的治療。

5.13 高血氣症

使用 valproic acid 可能導致高血氣症，且肝功能檢查結果可能呈現正常。患者如有不明原因嗜睡、嘔吐或精神狀態異常，須懷疑為高血氣腦病變症狀，應考測測量血氣濃度。若血氣增加，應停用 valproic acid。當高血氣症開始出現，應當儘快採取適當治療措施，同時應檢查患者是否患有尿素循環障礙。較常見的是無症狀之高血氣症，這時需要密切監測血氣濃度。若血氣持續增加，應考慮停用 valproic acid。

5.14 高血氣症及併用 topiramate 之相關腦病變

併用 topiramate 和 valproic acid 對單獨使用任一種藥物具耐受性的患者發生併有或不併有腦病變之高血氣症有關。高血氣腦病變的臨床症狀包括意識或認知能力的變化、嗜睡和嘔吐。在大多數的情況下，當停用兩種藥中任一種，症狀可得到緩和。此不良反應並非因藥物動力學間的影響所引起，若患者有先天性代謝障礙或肝臟線體活動障礙，可能增加高血氣症(併有或不併有腦病變)的風險。雖缺乏相關研究，topiramate 和 valproic acid 的交互作用可能會加劇或呈現出敏感者本身已有的缺陷。患者如有原因不明的嗜睡、嘔吐或心智狀態改變的症狀，應考慮測量血氣濃度來判斷是否為高血氣腦病變。

6. 不良反應

下列不良反應在仿單的其他段落中有更詳盡的討論：

•過敏[參閱禁忌症(4.1)]

•兒童、青少年及年輕人中的自殺想法和行為[參閱警語和注意事項(5.1)]

•血清素症候群[參閱警語和注意事項(5.2)]

•血壓升高[參閱警語和注意事項(5.3)]

•異常出血[參閱警語和注意事項(5.4)]

•隅角閉鎖性青光眼[參閱警語和注意事項(5.5)]

•引發躁症/躁狂症[參閱警語和注意事項(5.6)]

•停藥症候群[參閱警語和注意事項(5.7)]

•痙攣發作[參閱警語和注意事項(5.8)]

•低血鈉症[參閱警語和注意事項(5.9)]

•兒童病人體重和身高的改變[參閱警語和注意事項(5.10)]

•兒童病人食慾的改變[參閱警語和注意事項(5.11)]

•間質性肺病與嗜伊紅性白血球肺炎[參閱警語和注意事項(5.12)]

•高血氣症[參閱警語和注意事項(5.13、5.14)]

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，在一種藥物之臨床研究中所觀察到的不良反應發生率，不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，且可能無法反映臨床實務中所見的發生率。

最常見的不良反應

在臨床試驗資料庫中，以 venlafaxine hydrochloride XR 治療重鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症和恐慌症的病人身上最常觀察到的不良反應(發生率≥5%且至少為安慰劑組發生率的兩倍)為：噁心(30.0%)、嗜睡(15.3%)、口乾(14.8%)、盜汗(11.4%)、異常射精(9.9%)、厭食(9.8%)、便秘(9.3%)、陽萎(5.3%)及性慾降低(5.1%)。通報為造成停藥原因的不良反應

將探討所有適應症的短期、安慰劑對照上市前試驗彙整，在這些試驗中，3,558 名接受 venlafaxine hydrochloride XR (37.5 – 225 mg)治療的病人中，有 12%因經歷不良事件而停止治療；而 2,197 名接受安慰劑治療的病人中，則有 4%因經歷不良事件而停止治療。

在探討各種適應症的短期試驗(最長 12 週)中，最常導致 venlafaxine hydrochloride XR 治療組病人停藥(≥1%)的不良反應已列於表 7。

表 7：在安慰劑對照臨床試驗(最長 12 週)中，病人通報出導致停藥之不良反應的發生率(%)

身體系統	Venlafaxine hydrochloride XR	安慰劑
不良反應	n = 3,558	n = 2,197
全身性		
無力	1.7	0.5
頭痛	1.5	0.8
消化系統		
噁心	4.3	0.4
神經系統		
暈眩	2.2	0.8
失眠	2.1	0.6
嗜睡	1.7	0.3
皮膚和附屬構造	1.5	0.6
盜汗	1.0	0.2

安慰劑對照試驗中常見的不良反應

在針對各種已核准適應症進行的上市前評估期間，接受 venlafaxine hydrochloride XR 多次劑量治療的病人人數已列於表 8。在所有研發計畫中，試驗所進行的條件及 venlafaxine hydrochloride 暴露時間有極大的差異，而且涵蓋(各類別可能互相重疊)各種開放性和雙盲試驗、無對照和對照試驗、住院(僅適用於 venlafaxine hydrochloride)和門診試驗、固定劑量和劑量調整試驗。

表 8：在上市前臨床試驗中接受 venlafaxine hydrochloride XR 治療的病人

適應症	Venlafaxine hydrochloride XR
重鬱症	705 ^a
泛焦慮症	1,381
社交焦慮症	819
恐慌症	1,314

^a此外，在 venlafaxine hydrochloride 的上市前評估中，重鬱症試驗中的 2,897 名病人曾接受多次劑量治療。

在短期、安慰劑對照、固定和彈性劑量臨床試驗，接受 venlafaxine hydrochloride XR 治療(劑量為 37.5 到 225 mg/day)的病人中，常見的不良反應(在 venlafaxine hydrochloride XR 治療組病人中發生率 ≥2% [357 名重鬱症病人、1,381 名泛焦慮症病人、819 名社交焦慮症病人，以及 1,001 名恐慌症病人]，且發生率高於安慰劑組的不良反應)的發生率已列於表 9。

不良反應概況在不同病人族群之間並無顯著差異。

表 9：常見不良反應：在探討所有適應症的安慰劑對照試驗(治療期間最長達 12 週)中，通報出不反應(發生率≥2%且>安慰劑組)的病人比例

身體系統	Venlafaxine hydrochloride XR	安慰劑
不良反應	n = 3,558	n = 2,197

全身性		
無力	12.6	7.8
心血管系統		
高血壓	3.4	2.6
心悸	2.2	2.0
血管擴張	3.7	1.9
消化系統		
厭食	9.8	2.6
便秘	9.3	3.4
腹瀉	7.7	7.2
口乾	14.8	5.3
噁心	30.0	11.8
嘔吐	4.3	2.7

神經系統		
異夢(Abnormal dreams)	2.9	1.4
暈眩	15.8	9.5
失眠	17.8	9.5
性慾降低	5.1	1.6
神經質	7.1	5.0
感覺異常(Paresthesia)	2.4	1.4
嗜睡	15.3	7.5
顫抖	4.7	1.6
呼吸系統		
打呵欠	3.7	0.2
皮膚和附屬構造		
盜汗(包括夜間盜汗)	11.4	2.9
特殊感覺		
視覺異常	4.2	1.6
泌尿生殖系統		
異常射精/高潮(男性) ^a	9.9	0.5
缺乏性高潮(男性) ^a	3.6	0.1
缺乏性高潮(女性) ^b	2.0	0.2
陽萎(男性) ^a	5.3	1.0

^a在男性中的百分比(Venlafaxine hydrochloride XR，n=1440；安慰劑，n=923)

^b在女性中的百分比(Venlafaxine hydrochloride XR，n=2118；安慰劑，n=1274)

在臨床試驗中觀察到的其他不良反應

全身性–光敏感反應、畏寒

心血管系統–姿勢性低血壓、昏厥、低血壓、心悸過速
消化系統–胃腸出血[參閱警語和注意事項(5.4)]、磨牙症
血液/淋巴系統–瘀血[參閱警語和注意事項(5.4)]
代謝/營養–高膽固醇血症、體重增加[參閱警語和注意事項(5.10)]、體重減輕[參閱警語和注意事項(5.10)]

神經系統–痙攣發作[參閱警語和注意事項(5.8)]、躁症反應[參閱警語和注意事項(5.6)]、躁動、精神混亂、靜坐不能、幻覺、肌張力亢進、肌陣挛、自我感覺失症(depersonalization)、冷麻
皮膚和附屬構造–蕁麻疹、搔癢症(pruritus)、皮疹、禿髮
特殊感覺–瞳孔放大、屈光度調節異常、耳鳴、味覺異常
泌尿生殖系統–尿液滯留、排尿障礙、尿失禁、排尿頻率增加、伴隨出血量增加或不規律出血增加等現象的月經疾病(例如經血過多、子宮出血)

6.2 生命徵狀的變化

上市前的安慰劑對照試驗顯示，平均血壓有上升現象(參閱表 10)。在大多數適應症中，接受 venlafaxine hydrochloride XR 治療的病人身上都可以觀察到與劑量相關的平均臥臥收縮壓(SSBP)和舒張壓(SDBP)升高現象。在所有探討重鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症及恐慌症的臨床試驗中，venlafaxine hydrochloride XR 治療組有 1.4%病人的臥臥舒張壓(SDBP)上升≥15 mm Hg 且血壓≥105 mm Hg，而安慰劑組則為 0.9%。同樣的，在 venlafaxine hydrochloride XR 治療組中有 1%病人的臥臥收縮壓(SSBP)上升≥20 mm Hg 且血壓≥180 mm Hg，而安慰劑組則為 0.3%。

表 10：安慰劑對照試驗中，臥臥收縮壓(SSBP)和舒張壓(SDBP)於治療期間最後相較於基準的平均變化(mm Hg)

適應症 (治療期間)	Venlafaxine hydrochloride XR	安慰劑				
	≤75 mg/day	>75 mg/day				
	SSBP	SDBP	SSBP	SDBP	SSBP	SDBP
重鬱症 (8-12 週)	-0.28	0.37	2.93	3.56	-1.08	-0.10
泛焦慮症 (6 個月)	-0.28	0.02	2.40	1.68	-1.26	-0.92
社交焦慮症 (12 週)	-0.29	-1.26	1.18	1.34	-1.96	-1.22
恐慌症 (10-12 週)	-0.98	-0.49	2.51	1.96	-1.84	-0.65

Venlafaxine hydrochloride XR 治療和持續性高血壓有關(定義為在治療期間出現，於三次連續回診時，其 SDBP ≥90 mm Hg 並高出基準數值≥10 mm Hg 之現象[參閱表 11])。在臨床試驗中接受超過 300 mg/day 之平均 venlafaxine hydrochloride XR 劑量治療的病人人數仍不足，無法完整評估在這種較高劑量下，持續性血壓升高的發生率。

表 11：在 venlafaxine hydrochloride XR 上市前試驗中，SDBP 的持續性上升現象

適應症	劑量範圍(mg/day)	發生率(%)
重鬱症	75 - 375	19/705 (3)
泛焦慮症	37.5 - 225	5/1011 (0.5)
社交焦慮症	75 - 225	5/771 (0.6)
恐慌症	75 - 225	9/973 (0.9)

在上市前安慰劑對照試驗中，相較於安慰劑組，venlafaxine hydrochloride XR 和脈搏速率的平均值增加有關(見表 12)[參閱警語和注意事項(5.3、5.4)]。

表 12：在 venlafaxine hydrochloride XR 的上市前安慰劑對照試驗(治療期間 12 週)中，治療期間最後測量的平均脈搏速率增加量(beats/min)約略值

適應症 (治療期間)	Venlafaxine hydrochloride XR	安慰劑
重鬱症 (12 週)	2	1
泛焦慮症 (8 週)	2	<1
社交焦慮症	3	1

(12 週)		
恐慌症 (12 週)	1	<1
6.3 檢驗數值變化		
血中膽固醇		
在重鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症及恐慌症的上市前臨床試驗中，相較安慰劑組最終平均數值則下降，venlafaxine hydrochloride XR 和血中膽固醇濃度最終平均數值上升有關(表 13)。		
表 13：在 venlafaxine hydrochloride XR 的上市前試驗中，膽固醇濃度在治療期間最終平均變化量(mg/dL)		
適應症 (治療期間)	Venlafaxine hydrochloride XR	安慰劑
重鬱症 (12 週)	+1.5	-7.4
泛焦慮症 (8 週)	+1.0	-4.9
(6 個月)	+2.3	-7.7
社交焦慮症 (12 週)	+7.9	-2.9
(6 個月)	+5.6	-4.2
恐慌症 (12 週)	5.8	-3.7

在上市前針對重鬱症所執行的 12 週安慰劑對照試驗中，venlafaxine hydrochloride XR 治療組的血中膽固醇濃度約增加 1.5mg/dL，相較之下，安慰劑組則平均最終減少 7.4mg/dL。在 8 週與 6 個月之安慰劑對照泛焦慮症試驗中，venlafaxine hydrochloride XR 治療組的血中膽固醇濃度分別增加約 1.0mg/dL 與 2.3mg/dL，相較之下，安慰劑組則個別減少 4.9mg/dL 與 7.7mg/dL。在 12 週及 6 個月之安慰劑對照社交焦慮症試驗中，venlafaxine hydrochloride XR 治療組的血中膽固醇增加約 7.9mg/dL 及 5.6mg/dL，相較之下，安慰劑組則平均減少 2.9 及 4.2mg/dL。Venlafaxine hydrochloride XR 上市前研究，在 12 週之安慰劑對照組恐慌症試驗中，venlafaxine hydrochloride XR 治療組的血中膽固醇濃度增加約 5.8mg/dL，相較之下，安慰劑組則平均減少 3.7mg/dL。

在 12 個月之安慰劑對照延長試驗中，病人服用 venlafaxine hydrochloride (一般錠劑)至少 3 個月後，其總膽固醇增加 9.1mg/dL，相較之下，安慰劑組則減少 7.1mg/dL，此總膽固醇的增加與治療時間的長短有關，且有劑量越大增加越多的傾向。血膽固醇上升的臨床定義為：(1)治療最終，血中膽固醇相較於基準值上升≥50mg/dL 且數值大於 261mg/dL，或(2)治療期間，血中膽固醇相較於基準值，平均上升 ≥50mg/dL 且數值大於 261mg/dL。

使用 venlafaxine hydrochloride 組治療期間，有 5.3%的病人血膽固醇平均上升≥50 mg/dL 以上，且數值大於 261 mg/dL，而對照組為 0.0%。血中三酸甘油酯

在針對社交焦慮症和恐慌症進行的 12 週以上(彙整資料)和 6 個月的上市前臨床試驗中，venlafaxine hydrochloride XR 治療組空腹血中三酸甘油酯在治療期間最後的平均數值高於安慰劑組(表 14)。

表 14：Venlafaxine hydrochloride XR 的上市前試驗中，三酸甘油酯濃度在治療期間最後的平均上升量(mg/dL)

適應症 (治療期間)	Venlafaxine hydrochloride XR	安慰劑
社交焦慮症 (12 週)	8.2	0.4
社交焦慮症 (6 個月)	11.8	1.8
恐慌症 (12 週)	5.9	0.9
恐慌症 (6 個月)	9.3	0.3

6.4 兒童病人

Venlafaxine hydrochloride 在兒童和青少年(6 到 17 歲)中的不良反應概況(於安慰劑對照臨床試驗中)，大致上與成人相似。與成人一樣，亦曾觀察到食慾降低、體重減輕、血壓上升及血中膽固醇上升等現象[參閱警語和注意事項(5.3、5.10、5.11)]以及用於特殊族群(8.4)]。

在兒童的臨床試驗中，曾觀察到自殺想法的不良反應。

下列不良反應特別會在兒童病人觀察到：腹痛、躁動、消化不良、瘀血、鼻出血和肌肉痛。

6.5 上市後發現的不良反應

核准上市後，使用 venlafaxine hydrochloride XR 曾發現下列不良反應。由於這些事件屬自願性通報，無法確知族群規模大小，因此不太可能估算出可靠的發生頻率或確立與藥物暴露的因果關係。

全身性–全身過敏性反應、血管性水腫
心血管系統–QT 間期延長、心室纖維性顫動、心室心悸過速(包括 torsade de pointes)- 章魚壺心肌症

消化系統–胰臟炎

肌肉骨骼–橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis)
神經系統–抗精神藥物惡性症候群(NMS)[參閱警語和注意事項(5.2)]、血清素症候群[參閱警語和注意事項(5.2)]、譫妄、錐體外反應(包括肌張力亢進和運動困難)、協調與平衡障礙、遲發性不自主動作(tardive dyskinesia)
呼吸系統–呼吸困難、間質性肺病、肺部嗜伊紅性白血球增多症[參閱警語和注意事項(5.12)]

皮膚和附屬構造–Stevens-Johnson 症候群、毒性表皮溶解症、多形性

紅斑

特殊感覺–隅角閉鎖性青光眼[參閱警語和注意事項(5.5)]

7. 藥物交互作用

7.1 中樞神經系統活性藥物

Venlafaxine hydrochloride 併用其他中樞神經系統活性藥物的風險尚未有系統性的評估。因此，如果 venlafaxine hydrochloride 要與這些藥品併用時，需告知要特別小心服用。(參閱“禁忌症(4)”與“警語-血清素症候群(5.2)”)。

7.2 單胺氧化酶抑制劑(Monoamine Oxide Inhibitor；MOI)
在近期停用 MAOI 並開始使用藥理性質與 venlafaxine hydrochloride XR 相近的抗憂鬱藥物(SNRI 或 SSRI)的病人，或者在開始使用 MAOI 不久前才停用 SNRI 或 SSRI 療法的病人中，曾通報不良反應(其中一部分屬於嚴重反應)[參閱用量與用法(2.9)、禁忌症(4.2)]以及警語和注意事項(5.2)]。

7.3 血清素致效藥物

依據 venlafaxine hydrochloride XR 的作用機轉和發生血清素症候群的可能性，當 venlafaxine hydrochloride XR 與其他可能影響血清素神經傳導系統的藥物併用時應特別小心；這些藥物包括 triptans、SSRI、其他 SNRI、linezolid (一種屬於可逆性非選擇性 MAOI 的抗生素)、錐體、tramadol 或 St. John's wort。若因臨床治療需要而須同時使用 venlafaxine hydrochloride XR 和上述藥物，建議對病人進行密切的觀察，特別是在治療一開始及調劑量時。不建議同時使用 venlafaxine hydrochloride XR 和色胺酸補充劑[參閱用量與用法、禁忌症(4.2)]以及警語和注意事項(5.2)]。

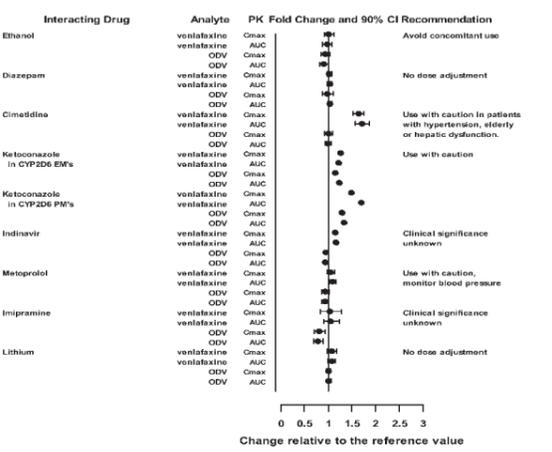
7.4 會干擾凝血的藥物(例如：NSAIDs、Aspirin 和 Warfarin)
血小板釋放的血清素對凝血扮演重要的角色。使用精神科用藥會干擾血清素的再吸收，和上腸胃道出血有關，而且與 NSAID 或 aspirin 併用會增加此出血的風險[參閱警語和注意事項(5.4)]。SSRIs 和 SNRIs 與 warfarin 併用曾被報告會影響抗凝血作用(包括增加出血)。服用 warfarin 的病人在開始或停止使用 venlafaxine hydrochloride XR 時應該小心監測。

7.5 減重藥物

Venlafaxine hydrochloride 療法併用減重藥物(包括 phentermine)的安全性 and 療效，尚未獲得確立。不建議併用 venlafaxine hydrochloride XR 與減重藥物。Venlafaxine hydrochloride XR 不適合單獨使用或併用其他藥品，用於減重用途。

7.6 其他藥物對 venlafaxine hydrochloride XR 的影響

圖 1：會產生交互作用的藥物，對 venlafaxine hydrochloride 及其活性代謝物 O-desmethylvenlafaxine (ODV)藥動學特性所產生的影響。



註：

*：這些使用 venlafaxine hydrochloride 穩定劑量者，當沒有服用 venlafaxine hydrochloride 時，不會惡化酒精引起的精神運動性或心理測驗反應。

7.8 藥物-實驗室檢驗的交互作用

曾發現服用 venlafaxine hydrochloride 病人在 phencyclidine (PCP) 與 amphetamine 的尿液免疫分析法篩檢呈現偽陽性。這是因為此篩檢缺乏專一性。在 venlafaxine hydrochloride 治療停止後，此偽陽性的篩檢結果仍然預期會持續數日。驗證試驗，如氣相層析/質譜儀，即可將 venlafaxine hydrochloride 與 PCP 及 amphetamine 區別。

7.9 Topiramate

併用 Valproic acid and Topiramate 可能發生併有或不併有腦病變之高血鉷症。

8. 特殊族群使用

8.1 懷孕

致畸作用-懷孕分類 C

以 mg/kg 為基準時，使用量高達人類最大每日建議劑量 2.5 倍灌食大鼠或 4 倍投予兔子，顯示 venlafaxine 不會對胚胎產生畸胎。然而，在懷孕大鼠至幼鼠斷奶期間投予藥品，投予劑量是人類最大推薦用量的 2.5 倍，發現幼鼠體重減輕、死胎增加，哺乳前五天幼鼠死亡增加，死因未知。對幼鼠死亡率沒有影響的劑量為人類劑量的 0.25 倍。在使用 O-desmethylvenlafaxine (ODV，為 venlafaxine 在人體內主要的代謝物)進行的大鼠和兔子生殖發育試驗中，於 13 (大鼠) 和 0.3 (兔子)的暴露界限(exposure margin)下並未觀察到致畸性的證據。對懷孕婦女而言，目前尚無足夠且控制良好的試驗。唯有當潛在效益勝過可能對胎兒造成的潛在風險時，才能在懷孕期間使用 venlafaxine hydrochloride XR。因為動物的生育研究不一定能預測人類的反應，唯有確定需要，才可使用於懷孕期間。

非致畸作用

在懷孕 8-9 個月(late in the third trimester)暴露 venlafaxine hydrochloride XR、其他 SNRIs(serotonin 及 norepinephrine 回收抑制劑)或 SSRIs(選擇性 serotonin 回收抑制劑)的新生兒，已產生併發症，所以需要延長住院、準備呼吸支持及管灌餵食。這些併發症可能在分娩後立即出現。臨床報告指出，這時期可能會出現呼吸不順、發紺、窒息、痙攣發作、體溫不穩、餵食困難、嘔吐、低血糖、肌張力過低、肌張力亢進、過度反射、顫抖、悸動、易怒及哭鬧不停。這些徵狀符合 SSRIs 及 SNRIs 的直接毒性，也可能是停藥的戒斷症狀。必須注意的是，在某些案例中，這些臨床狀況亦符合血清素症候群[參閱警語和注意事項 (5.2)]以及藥物交互作用(7.3)]。當以 venlafaxine hydrochloride XR 治療懷孕 7-9 個月(third trimester)的婦女時，醫師必須小心的評估治療的風險與利益。

8.2 分娩

Venlafaxine 對於人類生產的影響目前未知。

8.3 授乳母親

目前證明 venlafaxine 與 ODV 代謝物會分泌至乳汁。因 venlafaxine hydrochloride XR 可能對哺乳中的嬰兒有嚴重副作用的潛在性，故需針對母親用藥的重要性評估，而決定需要停止哺乳或停藥。

8.4 小兒用藥

兩個共包含 766 位兒童病人的安慰劑對照組之重鬱症試驗，和兩個共包含 793 位兒童病人的安慰劑對照組之泛焦慮症試驗顯示，並沒有充分的資料以支持 venlafaxine hydrochloride XR 用於兒童病人。任何人在考慮使用 venlafaxine hydrochloride XR 於兒童或青少年時，都必須先衡量潛在的風險及臨床利益[參閱黑框警語、警語和注意事項 (5.1, 5.10, 5.11)]以及不良反應(6.4)]。

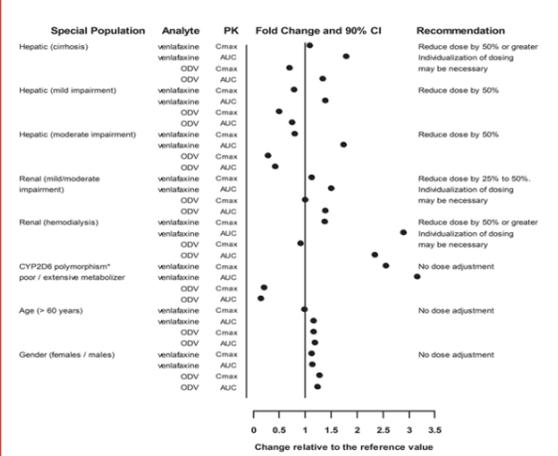
雖然沒有試驗去確認並初始分析 venlafaxine hydrochloride XR 對於兒童及青少年之生長、發育及成熟的影響，但有試驗指出，venlafaxine hydrochloride XR 可能對體重及身高有不良的影響(參閱警語和注意事項(5.10))。如決定以 venlafaxine hydrochloride XR 治療兒童病人，在治療期間，建議需常規性監測體重及身高，尤其是可能長期服用時[參閱警語和注意事項(5.10, 5.11)]。Venlafaxine hydrochloride XR 用於治療兒童病人的安全性，尚未在長期治療超過六個月的條件下完成系統性評估。

在一個 6-17 歲兒童病人的試驗指出，發生血壓及膽固醇上升的徵狀，與觀察成年病人的徵狀相似。因此，成人的注意事項亦適用於兒童病人 [參閱警語和注意事項(5.3，6.3)]。

8.5 老年病人用藥

針對重鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症及恐慌症進行的 venlafaxine hydrochloride XR 臨床試驗中，年齡為 65 歲以上的病人比例顯示於表 15。

表 15：依適應症區分，年齡為 65 歲以上的病人比例(以及參加試驗的病人人數)^a



適應症	Venlafaxine hydrochloride XR
重鬱症	4 (14/357)
泛焦慮症	6 (77/1,381)
社交焦慮症	1 (10/819)
恐慌症	2 (16/1,001)

^a此外，在 venlafaxine hydrochloride (一般錠劑)的上市前評估中，12% (357/2,897)病人的年齡≥65 歲。

老年病人與年輕病人的有效性與安全性，整體而言並無差異。其他通報的臨床經驗中，並未顯示老年病人與年輕病人的反應有所差異，然而無法排除某些老年病人對藥物較敏感的可能性。SSRIs 和 SNRIs (包括 venlafaxine hydrochloride XR)臨床上市與老年人發生低鈉血症有關，這類病人有較高風險會發生這個不良反應[參閱警語和注意事項(5.9)]。老年病人之 venlafaxine 與 ODV 的藥物動力學狀況通常不會大幅改變 [參閱臨床藥理學(12.3)](見圖 3)。單就年齡考量，不建議調整老年病人的藥量，然而因老年人較常會有腎或肝功能障礙，故可能需調低老年病人的用量[參閱用量與用法(2.6)]。

8.6 年齡與性別：經由族群藥物動力學來分析兩個研究中 404 位接受 venlafaxine hydrochloride XR 治療的病人的資料，其中投藥頻率包含一天兩次與一天三次，結果顯示血中 venlafaxine 和 ODV 濃度，並未因年齡或性別的差異而有所改變，故不需因病人的年齡或性別而調整劑量。[參閱用量與用法(2.6)] (參閱表 15)。

8.7 用於部分病人族群

圖 3：Venlafaxine 及其代謝物 O-desmethylvenlafaxine (ODV) 在特殊族群中的藥動學特性。

縮寫：ODV = O-desmethylvenlafaxine ; AUC = 曲線下面積 ; C_{max} = 波峰血漿濃度 ;

* 使用強效 CYP2D6 抑制劑時，預期會有類似的效果

9. 藥物濫用與依賴性

9.1 管制分級

Venlafaxine hydrochloride XR 緩釋膠囊是非管制藥品。

9.2 濫用

臨床試驗中，尚未對 venlafaxine hydrochloride 的濫用潛在性做有系統的評估。臨床試驗證實不會有渴藥行為(drug-seeking behavior)，然而，無法以上市前報告作為預測本品上市後的情形，因為中樞神經藥物可能有誤用、亂用與/或濫用情況，因此醫師需小心評估有藥物濫用病史的病人，並嚴密觀察病人有無 venlafaxine hydrochloride 誤用或濫用的前兆(例如：對於耐受性研究、用量的增加、渴藥行為)。

9.3 身體與心理依賴性

體外試驗顯示 venlafaxine hydrochloride 對於 opiate、benzodiazepine、phencyclidine(PCP)或 N-methyl-D-aspartic acid (NMDA)之接受器沒親和性。

Venlafaxine 對齧齒動物(rodents)之中樞神經系統不會有任何刺激作用。藥品原始研究指出，venlafaxine 沒有明顯的興奮劑或鎮靜劑依賴的傾向。

服用 venlafaxine hydrochloride 的病人曾有停藥反應 (discontinuation effects) 的報告[參閱“用量與用法”(2.8)]。

10. 過量

10.1 人體經驗

在 venlafaxine hydrochloride XR (針對重鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症和恐慌症)和 venlafaxine hydrochloride (針對重鬱症)的上市前評估期間，在單用或與其他藥物和/或酒精併用的條件下，曾有二十件發生 venlafaxine hydrochloride 急性用藥過量的案例(在 venlafaxine hydrochloride XR 和 venlafaxine hydrochloride 病人中，分別有 6 和 14 個案例)。

嗜睡是最常通報的症狀。其他曾通報的症狀包括：全部四肢的感覺異常、中度頭暈、噁心、手部和足部麻木，以及用藥過量 5 天後冷熱交替的現象。在多數案例中，用藥過量並未伴隨任何徵象或症狀。多數案例是因服用總劑量估計不超過平常治療劑量數倍的 venlafaxine hydrochloride。一名服用 2.75 g 的病人，觀察到兩次全身性痙攣與 QTc 延長至 500 毫秒(基準值為 405 毫秒)。另兩例有輕微寬性心搏過速的報告。

治療用藥過量的措施包括：不治療，住院和症狀治療，以及住院加上活性碳療法。所有病人後來都康復。

上市後的使用經驗中，venlafaxine hydrochloride 用藥過量主要是發生在與酒精與/或其他藥品併用的病人。最常見的藥物過量反應包括心悸過速、意識清醒程度(由困倦至昏迷等)改變、瞳孔放大、癲癇與嘔吐等；另可觀察心电图的變化(例如：QT 間隔延長、束枝性傳導阻滯、QRS 延長)：心室心跳過速、心搏緩慢、低血壓、橫紋肌溶解症、眩暈、肝臟壞死、血清素症候群，甚至曾有死亡的報告。

已發表的回顧性研究指出因服用 venlafaxine hydrochloride 過量的致命風險高於 SSRI 抗憂鬱劑，但較三環類抗憂鬱劑低；流行病學的研究則顯示這群接受 venlafaxine hydrochloride 治療的病人在治療前的自殺風險因子已高於接受 SSRI 類藥物治療的病人。因此廣義來說，接受 venlafaxine hydrochloride 治療的病人有較高的自殺風險或許可歸因於 venlafaxine hydrochloride 過量引起的毒性反應；儘管這些病人的部分特性與自殺行為的關聯性並不高。建議醫師於開立 venlafaxine hydrochloride XR 處方時，應先由最少總量開始處方，並配合適當的病人衛教，以降低病人因服用 venlafaxine hydrochloride 而引起藥物過量的風險。

10.2 過量處理

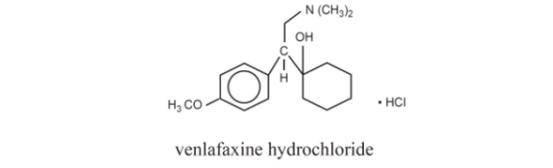
用藥過量時，請提供支持性照護，包括醫療人員的密切監督和監測。治療應包括用來處理任何藥物過量的一般性處理。請考量是否有牽涉到多種藥物過量的可能性。確保呼吸道暢通，給予氧氣，保持空氣流通。請監測心臟節律及生命跡象。給予一般支持性及症狀性治療。

11. 說明

Venlafaxine hydrochloride XR 是每日一次口服的持續性藥效膠囊，內含的 Venlafaxine hydrochloride 是一種血清素和正腎上腺素再吸收抑制劑 (SNRI)。

Venlafaxine 化學名為(R/S)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxy-phenyl)ethyl]

cyclohexanol hydrochloride 或(±)-1-[[-(dimethylamino)methyl]-p-methoxybenzyl] cyclohexanol hydrochloride，實驗式為 C₁₇H₂₇NO₂ hydrochloride。分子量為 313.87。其結構式如下：



venlafaxine hydrochloride 為白色至灰白色晶體，其中水溶解度為 572 mg/mL(以氯化鈉將離子強度調至 0.2 M)·Octanol 對水(0.2 氯化鈉)之分佈係數(partition coefficient)為 0.43。

藥物的釋放是經由球狀體的外包膜擴散作用所控制，且不受 pH 值影響。膠囊含有 venlafaxine hydrochloride，相當於含 75 毫克的 venlafaxine。賦形劑包括 sugar spheres、micro talc、ethyl cellulose、polyvinylpyrrolidone、triethyl citrate、talc、hard gelatin capsules (gelatin、sodium lauryl sulfate、tartrazine、titanium dioxide、new coccin、purified water)。

12. 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Venlafaxine 在人體內產生抗憂鬱效果的確切機轉不明，但一般認為和 venlafaxine 在人體中樞神經系統，藉由抑制血清素(serotonin)和正腎上腺素(norepinephrine)的再吸收作用而加強神經介質的活性有關。臨床前研究顯示，venlafaxine 與其活性代謝物 O-desmethylvenlafaxine (ODV)，是神經性血清素(serotonin)及正腎上腺素(norepinephrine)再吸收作用的強效選擇性抑制劑，也是 dopamine 再吸收的作用的弱效抑制劑。

12.2 藥效學 (依文獻記載)

Venlafaxine 和 ODV 在體外試驗中對 muscarinic cholinergic、H₁-histaminergic 或 α1-腎上腺受器無顯著親和力。一般推測，這些受器的藥理活性可能和其他精神用藥所觀察到的各種抗膽鹼性 (anticholinergic)、鎮靜性(sedative)及心血管等作用有關。Venlafaxine 和 ODV 不具有抑制單胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO)之活性。心臟電生理學

已於一項針對 54 位健康成人受試者進行之隨機分配、雙盲、安慰劑與陽性對照、三階段交叉之全面 QT 試驗中，評估 Venlafaxine 對於 QT 間隔期的效應。未測得 450 mg venlafaxine 顯著的 QT 延長效應。

12.3 藥動學 (依文獻記載)

經由口服多次劑量治療，venlafaxine 和 ODV 在三天內達到血中穩定濃度。在 75 至 450 mg/day 的劑量範圍，venlafaxine 和 ODV 顯示線性動力關係。Venlafaxine 和 ODV 之穩定期血漿清除率之平均值±標準差 (Mean±SD)分別為 1.3±0.6 和 0.4±0.2 L/hr/kg，排泄半衰期分別是 5±2 和 11±2 小時，穩定狀態分佈面積分別是 7.5±3.7 和 5.7±1.8 L/kg。在治療濃度下，venlafaxine 與 ODV 以最低結合率與血漿蛋白結合(分別為 27%與 30%)。

吸收與分佈 (依文獻記載)

Venlafaxine 能完全被吸收，且在肝臟幾乎被代謝。O-desmethylvenlafaxine (ODV)是主要的代謝物。依據吸收質量平衡研究結果顯示，venlafaxine 單一口服劑量，至少 92%會被吸收，venlafaxine 絕對生體可利用率約為 45%。

每日服用 venlafaxine hydrochloride XR 150 mg 持續性藥效膠囊，與 venlafaxine hydrochloride (一般速效劑型)每日口服兩次比較，持續性藥效膠囊的最高血中濃度(C_{max})較低，且達到血中最高濃度的時間(T_{max})較久(表 16)。當每日使用相等劑量的傳統速效錠劑與持續性藥效膠囊，兩者的 venlafaxine 與 ODV 在血中藥物總量相似，然而 venlafaxine hydrochloride XR 膠囊的血中濃度波動較小，因此雖然 venlafaxine hydrochloride XR 膠囊吸收較慢，但是吸收程度與 venlafaxine hydrochloride 一般錠劑相同。

表 16：口服 venlafaxine hydrochloride XR 和 venlafaxine hydrochloride (一般劑型)後，venlafaxine 和 ODV 在 C_{max} 和 T_{max} 數值上的比較

	Venlafaxine		ODV	
	C _{max}	T _{max}	C _{max}	T _{max}
venlafaxine hydrochloride XR (150 mg 每天一次)	150	5.5	260	9
venlafaxine hydrochloride (75 mg 每天兩次)	225	2	290	3

食物不會影響 venlafaxine 或其活性代謝物 ODV 的生體可利用率。服用的時間(早上或晚上)，並不會影響 75 mg venlafaxine hydrochloride XR 膠囊中的 venlafaxine 與 ODV 的藥物動力狀況。

Venlafaxine 與血漿蛋白結合率不高；因此，原本已經使用其他蛋白質結合率高的藥物的病人若服用 venlafaxine hydrochloride XR，應不會導致其他藥物游離型態濃度上升。

代謝與排泄 (依文獻記載)

Venlafaxine 經由吸收後，大部份是經由肝臟代謝，主要代謝物是 ODV，同時也會被代謝成 N-desmethylvenlafaxine、N,O-didesmethylvenlafaxine，及其他微量的代謝物。體外試驗顯示，ODV 經由 CYP2D6 酶代謝形成。經由臨床試驗證實，CYP2D6 含量低的病人(緩慢代謝者)，與正常人(廣泛代謝者)比較下，其血中 venlafaxine 濃度增加而 ODV 濃度減少[參閱用於特殊族群 8.7)]。

48 小時內約有 87%的 venlafaxine 藥量在尿中被發現，其中包括 5%原型態的 venlafaxine、29%未結合的 ODV、26%結合的 ODV、或 27%其他微量無活性代謝物。因此 venlafaxine 與其代謝物的排泄主要途徑是腎臟。

13. 非臨床毒理學

13.1 致癌性、突變性與生育力受損

致癌性

大鼠或小鼠經由 venlafaxine 的治療，腫瘤未增加。每日 venlafaxine 120 mg/kg 口部灌食小鼠 18 個月，使用劑量是以上人體 mg/m² 基準計算之每日最大推薦用量的 1.7 倍。Venlafaxine 每日以 120 mg/kg 口部灌食大鼠，灌

食 24 個月。每公斤接受 120 毫克 venlafaxine 的大鼠，經由解剖得知 venlafaxine 血中濃度，雌鼠與雄鼠是人體最大建議用量的 一倍與六倍。大鼠血中 O-desmethyl 代謝物人體最大建議用量時的血中濃度低。以經口灌食方式給予小鼠和大鼠 O-desmethylvenlafaxine (ODV；venlafaxine 在人體內的主要代謝物)兩年後，在任一項試驗中均未提高腫瘤發生率。小鼠給予的劑量高達 500/300 mg/kg/day 的 ODV (劑量在用藥 45 週後調降)。300 mg/kg/day 劑量下的暴露量，相當於人體劑量 225 mg/day 產生之暴露量的 9 倍。大鼠則給予高達 300 mg/kg/day (雄性)或 500 mg/kg/day (雌性)劑量的 ODV。此高劑量下的暴露量，相當約為 225 mg/day 人體劑量產生之暴露量的 8 倍(雄性)或 11 倍(雌性)。

突變性

Venlafaxine 及主要人類代謝物 O-desmethylvenlafaxine(ODV)，在細菌利用 Ames 逆交叉變分析沙門氏菌，或在 CHO 中國大類鼠卵巢/HGPRT 哺乳鼠細胞預測基因突變分析中，都不具突變性。經由老鼠細胞之體外 BALB/c-3T3 變異分析、培養的中國大類鼠卵巢細胞之姊妹染色體交換分析(mutagenic)和誘變(clastogenic)作用。經由中國大類鼠卵巢細胞之體外染色體結構變異分析或是大鼠體內染色體結構變異分析皆顯示 ODV 沒有誘變作用。

生育力受損

Venlafaxine 在大鼠的繁殖與生育力研究顯示，以高達 2 倍人類每日最高口服劑量(225 mg/day)投予以 mg/m² 換算)，對於雄鼠或雌鼠之生孕力都不具不良影響。

然而，一項在雄雌鼠交配前和懷孕中投與 venlafaxine 的人類主要代謝物 O-desmethylvenlafaxine (ODV)的研究中發現有生育力下降的現象。而此現象在相當於人類劑量 225 mg/day 下的 ODV 暴露量(AUC)的 2-3 倍時發生。

14. 臨床試驗(依文獻記載)

14.1 重鬱症(Major Depression Disorder)

Venlafaxine hydrochloride XR 持續性藥效膠囊對於重鬱症的療效已在兩項安慰劑對照、短期(試驗 1 為 8 週，試驗 2 為 12 週)、劑量彈性(每日服用劑量從 75 mg 到 225 mg)的研究中確立；此兩項試驗是以符合 DSMIII-R 或 DSM-IV 診斷標準的重鬱症(major depression disorder)的門診成年病人來評估。在中度憂鬱的門診病人中，venlafaxine hydrochloride 的初始劑量為 75mg/day。在這兩項試驗中，於主要療效測量指標(定義為 HAM-D-21 總分在最終回診時，和基準點的差異值)，venlafaxine hydrochloride XR 都優於安慰劑。在關鍵次要療效指標；臨床整體評估(CGI；Clinical Global Impressions)疾病嚴重度量表上，venlafaxine hydrochloride XR 也優於安慰劑。對所試驗之族群檢視性別差異後，並未發現療效反應會因性別而有任何差異。

符合 DSM-III-R 診斷標準的重鬱症且伴隨憂鬱特徵(melancholia)住院病人，使用 venlafaxine hydrochloride 150-375mg/day，分每日三次投予，經由四星期試驗結果，依據 HAM-D-21 總分，證實 venlafaxine hydrochloride 效果比安慰劑好。完成試驗者之平均劑量為每日 350mg (試驗 3)。在一個較長期的臨床試驗中，符合 DSM-III 診斷標準重鬱症(major depression disorder)的成年受試者納入條件，且在八週的開放性試驗中以 venlafaxine hydrochloride XR (75、150 及 225mg/day，早上服用)治療有效的門診病人，隨機分配為繼續接受原有劑量組或安慰劑組，觀察 26 週病人復發情形。在開放試驗階段(於第 56 天進行評估)，有反應者則認為未 CGI Severity of Illness item 評分為≤3 以及 HAM-D-21 總評分為≤10。下列評估結果認為雙盲試驗階段復發疾病復發：(1)再度出現符合 DSM-IV 標準及 CGI Severity of Illness item 評分≥4 的重鬱症(中度疾病)；或(2)連續二次 CGI Severity of Illness item 評分≥4；或(3)無論任何理由而退出試驗，最終 CGI Severity of Illness item 評分≥4 者。在這連續的 26 週期間，接受 venlafaxine hydrochloride XR 持續治療的病人復發的機率較安慰劑者明顯降低(試驗 4)。

在另一個的長期臨床試驗中，以符合 DSM-III-R 診斷標準、再發性的重鬱症、在第 56 天評估 HAM-D-21 總分≤12，且持續改善的門診成年病人為受試者[持續改善的定義為在 56 至 180 天中間符合如下標準者：(1)無 HAM-D-21 總分≥20 的情況；(2)HAM-D-21 總分 > 10 未超過二次；(3)未曾有過 CGI Severity of Illness item 評分≥4 的情形(中度疾病)]，在 venlafaxine hydrochloride 治療[劑量 100-200 mg/day，分兩次給予]26 週後，隨機分配為持續以原有劑量治療組或安慰劑組。接著的 52 週觀察病人的復發情況(CGI Severity of Illness item 評分≥4 則認為復發)。在後續的 52 週期間接受 venlafaxine hydrochloride 持續治療的病人復發的機率在統計上顯著低於安慰劑組(試驗 5)。

表 17：重鬱症試驗：

試驗編號	治療組	主要療效測量：HAM-D 分數		
		基準值的平均分數(SD)	相較於基準值的 LS Mean 變化(SE)	減去安慰劑後的差值 ^a (95% CI)
試驗 1	venlafaxine hydrochloride (XR 75–225 mg/day)*	24.5	-11.7	-4.45 (-6.66, -2.25)
試驗 2	venlafaxine hydrochloride (XR 75–225 mg/day)*	24.5	-15.11	-6.40 (-8.45, -4.34)
試驗 3	venlafaxine hydrochloride (IR 150–375 mg/day)*	28.2 (0.5)	-14.9	-10.2 (-14.4, -6.0)
	安慰劑	24.9	-8.71	-
	安慰劑	28.6 (0.6)	-4.7	-

SD：標準差；LS Mean：最小平方方法計算出的平均值；CI：信賴區間。

^a 自基準值改變的最小平方平均值差值(藥物減去安慰劑)

* 在統計上顯著優於安慰劑的劑量。

14.2 泛焦慮症(Generalized Anxiety Disorder)

經由兩個八週、有安慰劑對照組與固定劑量(每日 75-225 mg)之研究；歷時六個月、有安慰劑對照組、固定劑量(每日 75-225 mg)之研究；以及另一個歷時六個月、有安慰劑對照組、固定劑量(每日 37.5, 75, 150 mg)且針對符合 DSM-IV 診斷標準的門診成年病人之研究，已確立 venlafaxine hydrochloride XR 持續性藥效膠囊對於泛焦慮症的效果。

一個八週的研究試驗評估使用 venlafaxine hydrochloride XR 75、150 與 225 mg/day，經由 HAM-A (Hamilton Rating Scale for Anxiety)總分、HAM-A 之焦慮與緊張項目、與 CGI 整體改善，皆證實使用 225 mg/day venlafaxine hydrochloride XR 效果比安慰劑好。雖然 venlafaxine hydrochloride XR 75 與 150 mg/day 不如高劑量 225 mg/day 來的有效(試驗 1)，但證明其效果優於安慰劑。另一組八週的試驗證實 venlafaxine hydrochloride XR 75 與 150 mg/day 優於安慰劑，但 75 mg/day 藥效的持續不如 150 mg/day(試驗 2)。經由這兩個試驗，劑量範圍在 75-225 mg 和泛焦慮症之療效的關係，尚待了解。

在兩個為期六個月的臨床試驗，其中一個評估投與 venlafaxine hydrochloride XR 37.5、75 及 150 mg/day 劑量的作用(試驗 3)，另一個評估投與 75 至 225 mg/day 劑量的作用(試驗 4)，結果顯示，在此六個月的期間，經由 HAM-A 總分，HAM-A 之焦慮及緊張項目、與 CGI 整體改善的評估，使用 venlafaxine hydrochloride XR 75 mg/day 或更高劑量之作用較安慰劑有效。同時亦顯示，使用 37.5 mg/day 劑量的效果優於安慰劑，只是其有藥效持續性並未與較高劑量之作用一致。對所試驗之族群檢視性別後，並未發現療效反應會因性別而有任何差異。

表 18：泛焦慮症試驗：

試驗編號	治療組	主要療效測量：HAM-A 分數		
		基準值的平均分數(SD)	相較於基準值的 LS 差值 ^a (95% Mean 變化 SE)	減去安慰劑後的差值 ^a (95% CI)
試驗 1	Ven XR 75 mg	24.7	-11.1 (0.95)	-1.5 (-3.8, 0.8)
	Ven XR 150 mg	24.5	-11.7 (0.87)	-2.2 (-4.5, 0.1)
	Ven XR 225 mg	23.6	-12.1 (0.81)	-2.6 (-4.9, -0.3)
	安慰劑	24.1	-9.5 (0.85)	-
試驗 2	Ven XR 75 mg	23.7	-10.6 (0.82)	-2.6 (-4.6, -0.5)
	Ven XR 150 mg	23.0	-9.8 (0.86)	-1.7 (-3.8, 0.3)
	安慰劑	23.7	-8.0 (0.73)	-
試驗 3	Ven XR 37.5 mg	26.6 (0.4)	-13.8	-2.8 (-5.1, -0.6)
	Ven XR 75 mg	26.3 (0.4)	-15.5	-4.6 (-6.9, -2.3)
	Ven XR 150 mg	26.3 (0.4)	-16.4	-5.5 (-7.8, -3.1)
	安慰劑	26.7 (0.5)	-11.0	-
試驗 4	Ven XR 75-225 mg	25.0	-13.4 (0.79)	4.7 (-6.6, -2.9)
	安慰劑	24.9	-8.7 (0.70)	-

SD：標準差；SE：標準誤；LS Mean：最小平方方法計算出的平均值；CI：信賴區間。

^a 自基準值改變的最小平方平均值差值(藥物減去安慰劑)

14.4 恐慌症

由多家醫學中心門診針對符合 DSM-IV 定義的恐慌症成年病人進行二項為期 12 週的雙盲臨床對照試驗中,其中一項試驗給予病人服用 75 mg/day 或 150 mg/day 的 venlafaxine hydrochloride XR (試驗 1), 另一項試驗則是每天給予病人服用 75 mg/day 或 225 mg/day 的 venlafaxine hydrochloride XR (試驗 2); 不論病人有無特定場所恐懼症(agoraphobia), 都證明了 venlafaxine hydrochloride XR 對恐慌症具有療效。

在臨床試驗中, 以下列三種療效評估指標判斷 venlafaxine hydrochloride XR 的療效:(1)依恐懼與預期焦慮評量法(Panic and Anxiety Scale；PAAS), 判斷病人沒有發生任何恐懼症狀的比例；(2)依恐懼症程度評量法(Panic Disorder Severity Scale；PDSS), 判斷病人在臨床試驗前後的分數平均變化；(3)依臨床整體評估(Clinical Global Impressions；CGI)改善評分法, 評估有療效反映的病人病情改善程度(分為改善程度明顯與非常明顯)。在這二項臨床試驗中, 這三項療效評估指標都顯示 venlafaxine hydrochloride XR 相較於安慰劑(在每個固定劑量), 有統計上顯著的療效, 但是尚未明確建立劑量和療效的關係。

進一步的分析亦顯示療效與病人性別無關, 但這份資料尚不足以判別療效是否與年齡與種族等因素有關。在另一項較長期的臨床試驗(試驗 3)中, 針對符合 DSM-IV 定義的恐慌症的成年病人在服用 venlafaxine hydrochloride XR 75、150 或 225 mg/day 治療 12 週後(開放性臨床試驗期), 將具有療效反應的病人進行隨機雙盲分組, 繼續給予先前 venlafaxine hydrochloride XR 治療劑量(75、150、225 mg/day)或改給予安慰劑後, 長期觀察病人復發的情況。在開放性臨床試驗期的最後 2 週內, 若病人出現完整恐懼症發作症狀的次數≤1, 且在臨床整體療效(CGI)改善評分法得分為 1(非常明顯改善)或 2(明顯改善)時, 即視為具有療效反應；雙盲臨床試驗期間, 若病人每週出現 2 次以上的完整恐懼症發作症狀且連續 2 週時(或在研究期內, 雖未連續發生, 但經研究人員判定已失去療效而中斷), 即被認為病情復發。在進行隨機雙盲臨床試驗前, 這些病人維持療效反應的時間平均為 34 天；研究結果顯示凡是在 12 週隨機臨床試驗後, 隨機分配至持續接受 venlafaxine hydrochloride XR 治療的病人, 在統計上顯著延後復發的時程。

表 20：恐慌症試驗：

試驗編號		治療組	主要療效測量：是否未發生完整恐慌症發作症狀		
			未發生完整恐慌症發作症狀的病人比例	相較於安慰劑的校正後勝算比 ^a	校正後勝算比 ^a 的 95% 信賴區間
試驗 1	Ven XR 75 mg*		54.1% (85/157)	2.268	(1.43, 3.59)
	Ven XR 150 mg*		61.4% (97/158)	3.035	(1.91, 4.82)
	安慰劑		34.4% (53/154)	--	--
試驗 2	Ven XR 75 mg*		64.1% (100/156)	2.350	(1.46, 3.78)
	Ven XR 225 mg*		70.0% (112/160)	2.890	(1.80, 4.64)
	安慰劑		46.5% (73/157)	--	--

^a 依據羅吉斯迴歸模型, 未發生症狀完整之恐慌發作機率的勝算比(藥物比上安慰劑)。

95% CI：未針對多劑量組校正的 95%信賴區間。

* 在統計上顯著優於安慰劑的劑量。

14.5 兒童病人

在兒童病人, venlafaxine hydrochloride XR 曾執行兩項 766 名重鬱症兒童病人的安慰劑對照試驗, 以及兩項 793 名泛焦慮症兒童病人的安慰劑對照試驗, 結果資料並不足以支持 venlafaxine hydrochloride XR 適用於兒童病人。

15. 包裝

2 - 1000 粒鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

貯存狀況

請貯存於室溫 25℃ 以下。

請放置於孩童無法取得之處。

16. 病人資訊

醫師或其他醫療專業人士必須告知病人、病人家屬和其他照護者, 有關使用 venlafaxine hydrochloride XR 治療的相關益處及風險, 並勸告他們必須適當地使用。病人必須被告知下列事項, 並要求病人服用 venlafaxine hydrochloride XR 時, 如有發生下列狀況, 需趕快告知醫師。

自殺想法和行為

應告知病人、病人家屬和其他照護者觀察是否有出現急性自殺症狀、憂鬱症惡化和其他精神症狀(焦慮、焦躁、恐慌發作、失眠、易怒、敵視行為、攻擊性、衝動、靜坐不能、精神運動坐立不安(psychomotor restlessness)、輕躁症(hypomania)、躁狂、其他不平常的行為變化)。尤其是在服用抗憂鬱劑治療的早期, 以及劑量調高或調低的時候, 都要特別注意。病人的家屬和照護者必須被告知, 要日復一日地觀察這些症狀是否突然浮現。特別是當病人有嚴重地、突然地症狀或其他病人之前沒有表現過的症狀出現時, 都必須要告知醫師或醫療專業人員。這些症狀有可能會增加自殺的想法或行為之風險, 這些症狀也可能是提醒必須更緊密地監控[參閱**黑框警告及警語和注意事項(5.1)**]。

併用藥物

應告知服用 venlafaxine hydrochloride XR 的病人不要同時服用其它含 venlafaxine 或是 desvenlafaxine 的藥品。醫護人員應指導病人不要併用 venlafaxine hydrochloride XR 與 MAOI 或在停用 MAOI 後 14 天內使用, 在停止 venlafaxine hydrochloride XR 治療 7 天以上才能開始使用 MAOI [參閱**禁忌(4.2)**]。

血清素症候群

若病人同時服用 venlafaxine hydrochloride XR 與 triptans 或 tramadol、amphetamines、tryptophan 補充劑、與抗精神病藥物或其他多巴胺拮抗劑或血清素製劑時, 需留意是否出現血清素症候群的症狀[參閱**警語和注意事項(5.2)**及**藥物交互作用(7.3)**]。

血壓升高

應告知服用 venlafaxine hydrochloride XR 的病人應定期監測血壓[參閱**警語和注意事項(5.3)**]。

異常出血

應告知病人合併使用 venlafaxine hydrochloride XR 和 NSAIDs、aspirin、

warfarin 或其他影響凝血的藥品要特別小心, 因為精神科藥物會干擾血清素的再吸收, 而增加出血的風險[參閱**警語和注意事項(5.4)**]。

隅角閉鎖性青光眼

應告知病人服用 venlafaxine hydrochloride XR 會造成輕微的瞳孔放大, 在敏感的病人可能會導致隅角閉鎖性青光眼(angle closure glaucoma)。既存的青光眼病人幾乎都是罹患廣角性青光眼(open-angle glaucoma), 因為隅角閉鎖性青光眼在確診後可以施行虹膜切除術徹底治療。廣角性青光眼並非隅角閉鎖性青光眼的危險因子。病人可能希望接受檢查, 以確定自身是否容易罹患隅角閉鎖性青光眼, 若屬於敏感個體, 他們可能希望接受預防性手術 (例如虹膜切除術)[參閱**警語和注意事項(5.4)**]。

引發躁症/輕躁症

應告知病人、病人家屬和其他照護者應觀察引發躁症/輕躁症的跡象[參閱**警語和注意事項(5.6)**]。

心血管/腦血管疾病

應告知心血管、腦血管或有脂代謝障礙的病人服用 venlafaxine hydrochloride XR 應特別小心[參閱**不良反應(6.1)**]。

血中膽固醇和三酸甘油酯

應告知病人總膽固醇, LDL 和三酸甘油酯可能會升高及可以考慮測量血脂[參閱**不良反應(6.3)**]。

停藥(症候群)

應告知病人在和醫師討論前不要擅自停止服用 venlafaxine hydrochloride XR。病人應注意, 停用 venlafaxine hydrochloride XR 可能會出現停藥症候群[參閱**警語和注意事項(5.7)**及**不良反應(6.1)**]。

干擾認知與操作

病人操作危險機器, 包括汽車時, 必須格外小心, 直至確定 venlafaxine hydrochloride 治療在這類活動中的操作能力不會產生負面影響為止。

酒精

建議病人在服用 venlafaxine hydrochloride 時應避免喝酒[參閱**藥物交互作用(7.6)**]。

過敏反應

病人若有發疹、蕁麻疹、腫脹或呼吸困難等過敏現象, 應告知醫師。

懷孕

在治療期間, 病人若懷孕或有懷孕計劃, 應告知醫師[參閱**特殊族群使用(8.1)**]。

哺乳

病人若要哺乳嬰兒, 應告知醫師[參閱**特殊族群使用(8.3)**]。

剩餘球狀體

Venlafaxine hydrochloride XR 包含球狀體(spheroid), 其作用是將藥物慢慢地釋放進入消化道。這些球狀體的不溶部分會被排除, 病人可能會注意到球狀體透過糞便或在結腸造口術時出現。病人應該被告知, 在病人看到球狀體時, 活性藥物已經被吸收。

安成國際藥業

委託者：安成國際藥業股份有限公司

地 址：台北市內湖區 114 港墘路 221 巷 41 號 4 樓

電 話：(02)2657-3350

製造廠：歐柏生技開發股份有限公司新竹廠

廠 址：新竹縣湖口鄉 303 光復路 1 號

安成國際藥業

9199221.05