悅康持續藥效膠囊 37.5/75 毫克

Easyfor® SR Capsules 37.5/75 mg

【成分】悅康持續性膠囊含有 37.5mg，75mg 的活性成分。

【賦形劑】
37.5mg: Cellulose Microcrystalline · Ethyl Cellulose · Methyl Cellulose
膠囊殼：Titanium Dioxide · Brilliant Blue FCF · Tartrazine · New Coccin · Gelatin · Purified water · Sodium Lauryl Sulfate
75mg: Cellulose Microcrystalline · Ethyl Cellulose · Methyl Cellulose 1500 CPS
膠囊殼：Titanium Dioxide · Tartrazine · New Coccin · Gelatin · Purified water · Sodium Lauryl Sulfate

【適應症】慶安、泛焦慮症、社交焦慮症、恐慌症。

依文獻記載

抗憂鬱藥物與自殺傾向的關聯性
重鬱症(**Major Depressive Disorder, MDD**)和其他精神障礙之短期研究，發現小孩、青少年和年輕人服用抗憂鬱藥相較於安慰劑可能增加自殺意念及行為。
在何人等應用抗憂鬱藥物的情況下，應考慮病情嚴重性小孩，青少年和年輕人服用抗憂鬱藥物的情況下，均應評估臨床狀態。短期研究對於大於 **24** 歲以上之成年人服用抗憂鬱劑並無顯示有增加自殺意念或行為之風險，而對於 **65** 歲以上之老年人服用抗憂鬱劑，反而較服用安慰劑降低自殺之風險。憂鬱症或其他精神障礙疾病，本身即有自殺傾向之風險。應密切注意病人在開始服用抗憂鬱劑期間，特別是高風險族群。醫護者應嚴密監視其臨床病徵的改變，自殺意念或不尋常的行為改變，並隨時與醫師聯絡。目前 **Venlafaxine SR** 尚未被許可用於治療幼兒（參閱"警語"的臨床試驗研究與且殺的風險"，"注意事項"的"病人須知及小兒用藥"

【說明】依文獻記載
Venlafaxine hydrochloride 持續性藥效膠囊為新化學結構之口服抗憂鬱劑，化學名為 (+)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl] cyclohexanol hydrochloride 或 (±)-1-[α(dimethylamino)methyl]-p-methoxybenzyl] cyclohexanol hydrochloride，實驗式為 $C_{17}H_{27}NO_2$ hydrochloride。分子量為 313.87，其結構式如下：

Venlafaxine hydrochloride

Venlafaxine hydrochloride 為白色至灰白色晶體，其水中溶解度為 572mg/ml(以氯化鈉將離子強度調至 0.2M)。octanol 對水之分佈係數(partition coefficient)為 0.43。
Venlafaxine hydrochloride 持續性藥效膠囊含有 **Venlafaxine** 的活性成分，其藥效是經由球狀體的外周膜擴散作用所控制，且不受 pH 值影響。膠囊含有 Velafaxine hydrochloride，相當於合 37.5 毫克、75 毫克的 Venlafaxine。

【用量與用法】本藥須由醫師處方使用
每日早上或晚上之同一時間使用單一劑量 Venlafaxine SR。用開水吞服整個膠囊，不得咀嚼、切碎、或壓碎成粉末狀，或可將膠囊小心打開，並將內容物倒在湯匙內與開水一起吞服。

初始治療
慶症:
對於多數患者，建議以每日 75mg 的 Venlafaxine SR 作為開始劑量，單一劑量使用。臨床試驗顯示，每日以 Venlafaxine SR 75mg 治療中度慶症門診患者，效果良好。對於一些剛開始使用 Venlafaxine SR 的患者，可以考慮以每日 37.5mg 開始給藥，經由四至七日後，再調整至每日 75mg。Venlafaxine 的抗憂鬱反應與用量的關係，尚未被完全證實，對於每日 75mg 用量沒有反應的病患，最高可將劑量調整為每日 225mg。每日可增加最高劑量 75mg，增加用量的間隔至少是四天，對多數患者而言，Venlafaxine 與其主要代謝物至少需經四日才達穩定之血清濃度。臨床效果試驗證實，增加劑量期間可為調視或更長；每日平均用量為 140-180mg(參考"臨床藥理學一節中的"臨床試驗")。
對於中度慶症患者，Venlafaxine 建議從劑每日最大推薦用量的一半開始，出過去的臨床試驗得知，對於較為嚴重的住院慶症病患，平均用量為每日 350mg（範圍介於 150-375mg）。較嚴重之慶症病患的使用，目前未知是否需要增加用量；然而對於每日用量高於 225mg 以上的臨床經驗非常有限(參考注意事項一般性之"使用於患有其他病情的病患"一節)。

泛焦慮症
對於多數患者，建議以每日 75mg 的 Venlafaxine SR 作為開始劑量，單一劑量使用。臨床試驗顯示，泛焦慮症之門診患者的有效初始劑量為每日 75mg。對於一些剛開始使用 Venlafaxine SR 的患者，可以考慮以每日 37.5mg 開始給藥，經由四至七日後，再調整至每日 75mg。在固定劑量試驗中，Venlafaxine 之抗泛焦慮症反應與用量間的關係，尚未被完全證實。對於每日 75mg 用量沒有反應的病患，最高可將劑量調整為每日 225mg。每日可增加最高用量為 75mg，增加用量的間隔至少是四天(參考注意事項之"使用於患有其他病情的病患")。

社交焦慮症
對於多數患者，建議以每日 75mg 的 Venlafaxine SR 作為開始劑量，單一劑量使用。臨床試驗顯示，社交焦慮症之門診患者的有效初始劑量為每日 75mg。對於一些剛開始使用 Venlafaxine SR 的患者，可以考慮以每日 37.5mg 開始給藥，經由四至七日後，再調整至每日 75mg。在固定劑量試驗中，Venlafaxine 之抗社交焦慮症反應與用量間的關係，尚未被完全證實。對於每日 75mg 用量沒有反應的病患，最高可將劑量調整為每日 225mg。每日可增加最高用量為 75mg，增加用量的間隔至少是四天(參考注意事項之"使用於患有其他病情的病患")。

恐慌症
建議以每日 37.5mg 的 Venlafaxine SR 作為開始劑量，單一劑量服用 7 日。臨床試驗顯示，恐慌症之門診患者的有效初始劑量為每日 37.5mg，服用 7 日。接著再增為每日 75mg，隨後每週增加 75mg，直到最大劑量為每日 225mg。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，所以病人若對每日 75mg 沒有反應，劑量可增至最大劑量每日 225mg。劑量的增加必須每次增加至 75mg，必要時，增加的間隔時間可以小於 7 日。(參閱注意事項-使用於患有其他疾病的患者)。

從 **Venlafaxine** 錠劑轉為使用膠囊
慶症病患在續量之治療量，可以用等量的 Venlafaxine 速效錠劑改變至使用 Venlafaxine 緩釋膠囊，例如每日使用 Venlafaxine 37.5mg Venlafaxine 速效錠劑，可改變使用每日一次 75mg Venlafaxine 緩釋膠囊。然而可能需因個別病患而調整劑量。

特別族群
治療慶症 **7-9** 個月的嬰幼兒
新生兒暴露在 Venlafaxine SR，其他 SNRIs 或 SSRIs：因慶孕 7-9 個月(in the third trimester)，曝兒已大致發展成熟，有可能需要延長住院、準備呼吸支持及管灌餵食(參閱注意事項)。當 Venlafaxine SR 治療慶孕 7-9 個月(third trimester)的婦女前，醫師必須評估慶者產後的風險與利益。醫師可考慮從低劑量 Venlafaxine SR 開始治療慶孕 7-9 個月的婦女。

肝功能障礙病患的使用量
與正常人比較(參閱臨床藥理)，在肝硬化病患中，Venlafaxine 與 ODV 的清除率降低與排除半衰期延增加。因此，對於中度肝障礙病患，應以減半用量開始治療。因個別肝硬化患者之差異性大，可能需要個別調整用量。

腎功能障礙病患的使用量
與正常人比較(參閱臨床藥理)，得知在腎障礙病患(腎絲球過濾率(GFR)=10-70mL/min)中，Venlafaxine 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患者，建議以降低 50% 之用量開始治療，且視臨床反應調整劑量。

老年族群的使用劑量
對於老年病患並不需要依據年齡來調整劑量。然而，與其他治療慶症、泛焦慮症、社交焦慮症或恐慌症的藥劑一樣，此藥需小心地使用於老年病患。個別使用此藥劑時，當用量增加時，需要特別注意。

維持治療
尚未有臨床研究證實，Venlafaxine SR 對於慶症、泛焦慮症、社交焦慮症或恐慌症病患需要持續多久時間治療。
一般對於憂鬱症的急性發作，需要數個月或更長的治療，在以對八週 Venlafaxine SR 以固定劑量反應為基礎的病患為受試者的臨床試驗，將受試者隨機分配給安慰劑組及持續接受 Venlafaxine SR 治療組(每天早上服用 75、150 或 225mg)。測驗 Venlafaxine SR 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 SR 治療 26 週具反應性及持續改善的病患為受試者，隨機分配為接受原劑量組(每日 100 至 200mg；二次投與)或安慰劑組。結果顯示 Venlafaxine SR 比較安慰劑，在延長期間顯示較佳的復發預防效果。
對於慶症門診患者，Venlafaxine SR 治療 26 週具反應性及持續改善的病患為受試者，隨機分配為接受原劑量組(每日 100 至 200mg；二次投與)或安慰劑組。結果顯示 Venlafaxine SR 在後續的長期臨床試驗中，在延長期間(最高達 52 週)顯示較佳的復發預防效果。
在六個月的臨床試驗結果顯示，Venlafaxine SR 對泛焦慮症有效。Venlafaxine SR 對社交焦慮症的治療，目前沒有超過 12 週的長期臨床試驗。對於持續接受 Venlafaxine SR 治療的社交焦慮症病人，應予以定期評估。
在一個為期 12 週的慶症試驗完成後，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 SR(75、150、或 225mg/day)持續治療。以 Venlafaxine SR 治療的病人，相較於安慰劑組，明顯地延長了 Venlafaxine SR 治療慶症復發的時間。
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。

Venlafaxine SR 的停用
已有報告過 Venlafaxine SR、其他 SNRIs 和 SSRIs 的相關停藥症狀(請參看注意事項)。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。這會比突然停藥有較少的症狀。一般建議停藥期為 2 週或以上。一般來說，Venlafaxine 的停藥期間為 1 週。
Venlafaxine SR 的停藥期間，應視病人的情況而定，例如：長期使用的劑量、藥物的特性、藥物的半衰期、以及慶症的復發情況。
單獨使用 Venlafaxine 的停藥期間，一般建議為 1 週。
與 **Venlafaxine SR** 合用的 **Venlafaxine** 的停藥期間，一般建議為 2 週。

【臨床藥理學】依文獻記載
藥效學：一般認為 **Venlafaxine** 在人體中的抗憂鬱機轉位於中樞神經系統，與加強神經介質的活性有關。臨床研究顯示，Venlafaxine 與其活性代謝物 O-desmethylvenlafaxine (ODV)，會加強抑制神經性血清素(serotonin)及正腎上腺素(norepinephrine)的再吸收作用，對 dopamine 再吸收的抑制作用較弱。Venlafaxine 和 ODV 在體外試驗中對 muscarinic cholinergic、H_1-histaminergic 或 α₁-腎上腺受器無顯著親和力。一般推測，此藥沒有鎮靜作用，且在體外試驗中，Venlafaxine 和 ODV 沒有單胺氧化酶抑制(monoamine oxidase, MAO)之活性。
藥動學：經由口服多次劑量治療，Venlafaxine 與 ODV 在三天內達穩定狀態。在每日 75 毫克至 450 毫克的劑量範圍，Venlafaxine 和 ODV 顯示線性動力關係。Venlafaxine 和 ODV 之絕對生物利用度分別為 45±18 和 27±9%。Venlafaxine 的 Tmax 為 2.0±0.4 小時，ODV 為 3.0±0.4 小時。Venlafaxine 和 ODV 的平均半衰期分別是 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 升/公斤。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：Venlafaxine 能完全被吸收，且在胃腸道中被代謝。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 顯示生物利用率約為 45%。
每 24 小時服用 Venlafaxine 150mg 持續性藥效膠囊，與速效型錠劑作比較下，持續性藥效型錠劑的最高血中濃度通常較低(Venlafaxine 與 ODV 在血中濃度分別是 150ng/ml 與 260ng/ml)，且達到血中最高濃度的時間較久(Venlafaxine 與 ODV 分別為 5.5 小時與 9 小時)；而在 12 小時 75mg 的速效錠劑，Venlafaxine 與 ODV 的最高血中濃度分別為 225ng/ml 與 290ng/ml，達到血中最高濃度的時間(Tmax)分別是 2 小時與 3 小時。
當每日使用相等劑量的速效錠劑與持續性藥效膠囊，兩者的 Venlafaxine 與 ODV 在血中藥物濃度相似。然而 Venlafaxine 持續性藥效膠囊的血漿濃度波動較小，因此雖然 SR 的平均血漿濃度與速效錠劑相等，但持續性藥效錠劑的最大血漿濃度較低。
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 75mg Venlafaxine 持續性藥效膠囊的 Venlafaxine 與 ODV 的藥物動力狀況。
代謝與排泄：Venlafaxine 經由肝吸收，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 會最低的病患(緩慢代謝者)，與正常人(廣泛代謝者)比較下，其血中 Venlafaxine 值增加而 ODV 值減少。然而不管是 CYP2D6 的緩慢代謝者或廣泛代謝者，其體內所含藥物的活性與強度，故臨床不具意義。
48 小時內約有 87% 的 Venlafaxine 藥量在尿中被發現，其中包括 5%原型藥物和 79%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。72 小時內 92% 被發現，因此 Venlafaxine 與其代謝物的排泄皆要經腎臟。

【特殊族群】依文獻記載
年齡與性別：經由兩個藥物動力學試驗分析研究，404 位接受 Venlafaxine 治療的病患，使用單劑量別為一天兩次與一天三次，結果顯示由於 Venlafaxine 和 ODV 濃度，並未因年齡或性別的差異而有所改變，故不需因病患的年齡或性別而調整劑量。(參閱"藥理學")
廣泛代謝性代謝者：在 CYP2D6 之緩慢代謝者中，其 Venlafaxine 的血漿濃度高於廣泛代謝者，然兩群中 Venlafaxine 與 ODV 之血中藥物濃度相似，故不需調整 Venlafaxine 的用量。
肝臟疾病：九位罹患肝硬化的病患口服 Venlafaxine 後，血中 Venlafaxine 和 ODV 的藥物動力學參數有顯著改變。經由肝硬化病患口服單劑量 Venlafaxine，其排除半衰期延長 30%，清除率約減少 50%；ODV 排泄半衰期約延長 60%，清除率約減少 30%，且個體之間的差異性顯大。與正常人作比較，三位嚴重肝硬化病患 Venlafaxine 排除率降低(約至 90%)，這類病患需要調整劑量（參閱"用法與用量"）。
腎臟疾病：與正常人比較之腎臟疾病患者研究，顯示 Venlafaxine 和 ODV 的藥物動力學參數有顯著改變。經由肝硬化病患口服單劑量 Venlafaxine，其排除半衰期延長 50%，排除率降低 24%。在血液透析的病患，與正常人比較下，Venlafaxine 排泄半衰期約延長 180%，清除率約降低 57%。相同地，與正常人作比較，雖然腎臟疾病患者(GER=10-70 mL/min)的清除率不變，但 ODV 之排泄半衰期約延長 40%，在血液透析的病患與正常人作比較，ODV 排泄半衰期延長約達 142%，清除率降低約 56%。且個體之間的差異性顯大，這類病患需調整劑量(參閱"用法與用量")。

【臨床試驗】依文獻記載
重鬱症(**Major Depression Disorder**)：在兩組有安慰劑對照組、短期、彈簧彈性的研究中，以符合 DSM-III 或 DSM-III-R 診斷標準重鬱症(major depression disorder)的門診病人罹患 **Venlafaxine hydrochloride** 持續藥效膠囊治療效，共 12 週試驗，每天使用 Venlafaxine 75-150mg(完成臨床試驗者之平均劑量為每日 136mg)以及 8 星期的試驗，每天使用 Venlafaxine SR 75-225mg(完成試驗者之平均劑量為每日 177mg)，與安慰劑比較後，經由哈密爾頓等級量表(HAM-D total score)，哈密爾頓等級量表之情緒憂鬱症(HAM-D Depressed Mood Item)，愛加美利-Asberg 憂鬱等級量表(MADRS total score)，臨床全域性印象嚴重之疾病程度(Clinical Global Impressions (CGI) Severity of Illness item)，臨床全域性改善程度(CGI Global Improvement item)等分析，均顯示 Venlafaxine SR 的效果有意義地優於安慰劑。對於其他特定的 HAM-D 評分，二個研究均證實 Venlafaxine SR 比安慰劑效果良好，其中包括焦慮與身體因素、認知障礙因素、遲緩因素、睡眠障礙因素。
符合 DSM-IV 定義之重鬱症的憂鬱症住院病患，每日使用 Venlafaxine 速效劑型 150mg-375mg，每日分三次使用，經由四星期試驗結果，證實 Venlafaxine 效果比安慰劑好。完成試驗者之平均劑量為每日 350mg。
以性別作為旅群研究的試驗中，沒有發現因性別不同而對藥物有不同的反應。
在一個長期的臨床試驗中，符合 DSM-III 診斷標準重鬱症(major depression disorder)之社交焦慮症病患，且在八週的開放性試驗中以 Venlafaxine SR(75、150 及 225mg，早上九點服用)治療有效的門診病患，隨機分配為繼續接受原有劑量組或安慰劑組，觀察 26 週期患復發情形。在開放試驗階段(於第 56 天進行評估)，有反應者則認定為 CGI Severity of Illness item 評分為≤ 3 以及 HAM-D-21 總評分為≤10。下列評估結果認定為在開放試驗階段病況復發：(1)有出現符合 DSM-IV 標準及 CGI Severity of Illness item 評分≥ 4 的重鬱症發作；(2)HAM-D 總評分≥ 4 的重鬱症發作；(3)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 SR 持續治療的病患發生的機率較安慰劑明顯降低。
經過長期臨床試驗中，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，且持續改善的門診病況病患為受試者持續治療的定義為在 56 至 180 天中間符合如下標準者：(1)無 HAM-D-21 總分≥ 12 的情況；(2)HAM-D-21 總分>10 未超過一次(每日應用 100-200mg，分兩次給予)；(3)未曾有過 CGI Severity of Illness item 評分≥ 4 的情形(中度疾病)；在 Venlafaxine 治療(每日劑量 100-200mg，分兩次給予)的病患中，隨機分配為持續以原有劑量繼續治療，接著於 52 週觀察期間，接著的 52 週觀察期間，觀察復發的人的復發情況(CGI Severity of Illness item 評分≥ 4 則認定為復發)。在這連續的 52 週期間接受 Venlafaxine SR 持續治療的病患復發的機率較安慰劑組明顯降低。
泛焦慮症：經由兩個八週、有安慰劑對照組與固定劑量組的研究，顯時大個月，有安慰劑對照組，固定劑量之研究，以及另一個既時久個月，有安慰劑對照組、固定劑量且對對符合 DSM-IV 診斷標準的門診病患的研究，以評估 Venlafaxine 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每日使用 Venlafaxine 75mg、150mg 與 225mg，經由 HAM-A (Hamilton Rating Scale for Anxiety)總分，HAM-A 之焦慮與緊張項目，與 CGI 整體改善的評估，與安慰劑組比較，顯示 Venlafaxine SR 的療效與 225mg Venlafaxine 與 150mg Venlafaxine SR 75mg 與 150mg 不如高劑量 225mg 來的有效，但證明其效果優於安慰劑。另一組八週的試驗證實 Venlafaxine SR 75mg 與 150mg 優於安慰劑，但 Venlafaxine 75mg 藥效的持續不如 150mg。經由這兩個試驗，劑量範圍在 75mg － 225mg 對泛焦慮症之療效的關係，尚待了解。
經過使用單獨安慰劑對照組的臨床試驗(其中一個評估投與每日 Venlafaxine SR 37.5、75 及 150mg 劑量的作用，另一個評估投與每日 75 至 225mg 劑量的作用)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，每日使用 Venlafaxine SR 75mg 或更高劑量之作用較安慰劑有效。同時亦顯示，每日使用 37.5mg 劑量的效果優於安慰劑，只是其療效等於安慰劑的治療後，病人出現良性焦慮症或疑病症的情形較少。
社交焦慮症(**Social Anxiety Disorder** [**Social Phobia**])：以兩個雙盲、平行分組、歷時 12 週、多中心，有安慰劑對照組、彈性劑量調整且對對社交焦慮症符合 DSM-IVb 評分標準之門診病人的研究，評估 Venlafaxine SR 對社交焦慮症(替為社交恐懼症)的療效。評估方法為利用社交焦慮症評估量表(Liebowitz Social Anxiety Scale)來評估療效，在這兩個試驗中，Venlafaxine SR 在療效與安慰劑比較下，顯示 LSAS 總焦慮的基線到標的，皆比較安慰劑組明顯有效。
Venlafaxine 的療效無性別上的差異，從這些試驗中，並沒有足夠的資料顯示年紀或種族會影響作用的結果。
恐慌症：在兩個為期 12 週的研究中，以符合 DSM-IV 定義的恐慌症成年病人進行二項為期 12 週的雙盲臨床試驗研究，其中一項試驗每天給予病人服用 75mg 或 150mg 的 Venlafaxine SR，另一項試驗則是每天給予病人服用 75mg 或 225mg 的 Venlafaxine SR：不論病人有無廣場恐懼症(agoraphobia)，都證明了 Venlafaxine SR 對恐慌症有效。在臨床試驗中，以下列三種療效評估指標評估 Venlafaxine SR 的療效：(1)依恐慌與廣場恐懼症評估量表(Panic Disorder and Anxiety Scale (PDAS))，評估病人的恐慌與焦慮；(2)依恐慌症程度評量法(Panic Disorder Severity Scale：PDSS)，判斷病人在臨床試驗前後的分數平均變化；(3)依臨床整體療效(Clinical Global Impressions：CGI)改善評分法，評估有療效反應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 SR 較安慰劑有非常顯著的療效。
在前述二項為期 12 週的臨床試驗中，依病人每日服用 Venlafaxine SR 的劑量分別評估療效；其中一項臨床試驗每日給予病人服用 75mg 或 150mg 的 Venlafaxine SR，另一項臨床試驗則是每日給予病人服用 Venlafaxine SR 75mg 或 225mg 的 Venlafaxine SR，研究結果顯示在這些給予固定治療劑量的恐慌症臨床試驗中，每日服藥劑量與療效間並沒有明顯的關聯。
進一步分析病患的臨床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性別有關。
根據符合 DSM-IV 定義的恐慌症的成年病人在每日服用 Venlafaxine SR 75mg、150mg 或 225mg 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 SR 治療劑量(75mg、150mg 或 225mg)或改給予安慰劑治療，長期觀察病人復發的情況。(廣泛代謝劑量的最後 2 週內，若病人出現明顯的反應評估量表的評分數減少 2 分以上的完整恐慌症發作症狀的次數≤ 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。
在兩個為期 26 週的長期臨床試驗期間，若病人出現復發，則視為療效失效。
Venlafaxine SR 治療的病人，都能明顯延長復發發生的時程。

【藥理學】依文獻記載
重鬱症(Major Depression Disorder)：Venlafaxine 的抗憂鬱機理目前尚未完全清楚。Venlafaxine 的療效與其主要代謝物 ODV 的活性有關。Venlafaxine 和 ODV 在動物模型中顯示有強力的抗憂鬱活性。經由肝硬化病患的研究，Venlafaxine 的排泄半衰期延長 30%，清除率約減少 50%；ODV 排泄半衰期約延長 60%，清除率約減少 30%，且個體之間的差異性顯大。與正常人作比較，三位嚴重肝硬化病患 Venlafaxine 排除率降低(約至 90%)，這類病患需要調整劑量（參閱"用法與用量"）。
泛焦慮症(Generalized Anxiety Disorder)：Venlafaxine SR 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，Venlafaxine SR 對符合 DSM-IV 定義之泛焦慮症(GAD)診斷的門診病患，證實 Venlafaxine SR 對其具有效性(參閱"臨床試驗")。
泛焦慮症(DSM-IV)的定義是焦慮性的過度期待，發生在一個月以上，且伴隨著下列三個症狀：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 SR 對於治療慶症無效，選擇使用 Venlafaxine/Venlafaxine SR 長期治療病患的醫師，應定期評估各別病患是否需繼續使用此藥劑。

社交焦慮症(**Social Anxiety Disorder**)：Venlafaxine SR 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被評估的情況下，出現令人注意的公開社交場合時，會產生明顯且持續的恐懼。患者會害怕自己會做出或表現出可能引起別人注意的焦慮症狀。這種對社交場合的逃避、可預期的焦慮、痛苦，嚴重影響個人生活的生活、工作、學業、社交活動或人際關係、或對此恐懼症感到非常苦惱。包括廣泛型的社交場合焦慮或害羞一般不需精神類藥物的治療。
經由兩組 12 週、有安慰劑控制組的臨床試驗評估，使用 Venlafaxine SR 對符合 DSM-IV 之社交焦慮症病患的療效。在兩組試驗中，證實 Venlafaxine SR 對它具有效性：(參閱"臨床試驗")
長期使用 Venlafaxine SR 治療社交焦慮症的有效性(例如超過 12 週)，目前缺乏資料與其好控制試驗長期使用此藥物的有效性(參閱"用量與用法")。
恐慌症(**Panic Disorder**)：Venlafaxine SR 被許可用於治療符合 DSM-IV 定義且合併(或合併)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恐慌症狀產生持續性的擔心，或對恐慌症狀的行為改變。
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，且發兩時會在突然出現以下四種症狀中的至少四種：(1)心跳加速，心悸；(2)出汗；(3)發抖或顫抖；(4)感到呼吸短促或窒息；(5)有窒息的感覺；(6)胸部疼痛或不適；(7)噁心或腹部不適；(8)感到頭暈、不穩、虛弱、眩暈或昏厥；(9)有不實實感(有虛幻的感覺)或人格解離(感到離自我)；(10)恐懼會失去控制，(11)對死亡感到恐懼；(12)皮膚感覺麻木或有針刺感覺；(13)畏寒或熱潮紅。
在一項符合 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，顯示出了 Venlafaxine SR 對恐慌症具有療效，另外在整性即接受 12 週的 Venlafaxine **5-hydroxytryptamine** 受體效應劑作用時，須小心觀察病人的反應，特別是在治療初期及增加劑量時。
不建議將 **Venlafaxine SR** 與血清素前驅物的藥物(例如：**tryptophan** 補充劑)併用(參見注意事項、藥物交互作用)。

持續性治療
部分病人會因 **Venlafaxine hydrochloride** 或其他任一成份產生過敏反應的藥物，在每天使用 **Venlafaxine 75-375mg** 治療慶症病患的上市前研究中，**3%(19/705)**的病患有血壓持續升高(**血壓持續升高**)，**0.5%(3/705)**的病患有血壓達三次治療，但並沒發現任何臨床**(SDBP)≥90mmHg** 且為於基準血壓(**bmmHg**)上升，在每天使用 **Venlafaxine 75-225mg** 治療慶症病患的上市前研究中，**0.5%(5/1011)**的病患會有持續性血壓升高。在每天使用 **Venlafaxine 75-225mg** 治療慶症病患的上市前研究中，**1.4%(4/277)**的病患會有治療性血壓升高。在每天使用 **Venlafaxine 75-225mg** 治療恐慌症病患的上市前研究中，**0.9%(9/973)**的病患會有持續性血壓升高，服用這類型藥物的病患，在治療期間血壓升高與劑量大小有關。每日劑量**100-300mg** 增加的發生率，**2%**由慶症安慰劑升高，每日劑量 以上，有 **13%**由慶症安慰劑升高。服用 **Venlafaxine SR** 之每日使用劑量平均大於 **300mg** 的病患人數，不足以評估血壓持續性升高的發生率。
在安慰劑對照組之上市前研究中，每日使用 **Venlafaxine SR 75-225mg** 治療慶症病患，與安慰劑組之間臨終現象(**SBP**)平均降低 **0.2 mmHg** 相比，**Venlafaxine SR** 使用組則平均增加 **1.2 mmHg**。在 **8** 週或 **6** 個月的安慰劑對照組上市前研究中，每日使用 **Venlafaxine SR 37.5-225mg** 治療慶症病患，與安慰劑組之間臨終現象(**SDBP**)平均降低 **0.9 mmHg** 與 **0.8 mmHg** 相比，**Venlafaxine SR** 使用組則增加 **0.3 mmHg**。在 **12** 週的安慰劑對照組上市前研究中，每日使用 **Venlafaxine SR 75-225mg** 治療社交焦慮症病患，與安慰劑組之間臨終現象(**SDBP**)平均降低 **1.0 mmHg** 相比，**Venlafaxine SR** 使用組則增加 **1.3 mmHg**。在一個為期 **12** 週的安慰劑對照組之恐慌症上市前研究中，每日使用 **Venlafaxine SR 75-225mg** 治療的病人持續治療 **12** 週後，**Venlafaxine SR** 組的臨終與安慰劑(**SBP**)平均增加 **0.3 mmHg**，而安慰劑組則平均降低 **1.1 mmHg**。
在 **Venlafaxine SR** 治療慶症的上市前研究中，有 **0.7%(5/705)**的病人因血壓升高而停止治療，這些病人中，有 **0.2%(1/705)**的病人因血壓升高而停止治療。在 **8** 週或 **6** 個月的 **Venlafaxine SR** 治療慶症病患之上市前研究中，分別有 **0.7% (10/1381)** 與 **1.3%(7/535)**的病人因血壓升高而停止治療。這些病人中，大部份病患之血壓升高在中度範圍內(舒張 **8** 至期頻 **6** 個月)。在安慰劑組之上市前研究中，有 **0.4%(1/277)** 的病人因血壓升高而停止治療。這些病人中，血壓的上升在中等範圍內(舒張期壓平均增加 **13 mmHg**)。在使用 **Venlafaxine SR** 治療恐慌症 **12** 週的上市前研究中，有 **0.5%(5/1001)**的病人因血壓升高而停止治療。這些病人的血壓升高都在中等範圍內(舒張期壓平均增加 **7-19 mmHg**)。
持續性的治療期間，**Venlafaxine SR** 的長期效果，在上市後，曾有病人因血壓升高而需即治療的案例報告。因此在接受 **Venlafaxine** 治療前，須先說病人已知的高血壓病史進行治療。所以建議服用 **Venlafaxine SR** 時要定期檢查血壓，服用 **Venlafaxine** 期間若有持續性血壓的現象，應考慮減少藥量或停藥。

瞳孔放大
Venlafaxine 的治療可能會發生瞳孔放大的現象，因此建議與內壓上升的病人，或有急性窄角青光眼的病人需接受嚴密的監控(請見注意事項，病患資訊)。

停止 **Venlafaxine SR** 的療程
病人服用 **Venlafaxine** 的藥物症狀已經過系統性的評估，包括在沒有血壓症狀監測的預測性分析與觀察上已測性研究。突然的停藥或劑量的減少與新出現的症狀有關。劑量減高或服用時間越久，出現症狀的頻率越高。報告上出現的症狀包括精神激烈、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、頭痛、輕躁狂、失眠、噁心、神經質、易夢、感覺異常(包括無休克電刺激感覺)、嗜睡、盜汗、不安、耳鳴、眩暈與嘔吐。
在 **Venlafaxine SR** 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。特別是因突然的症狀，包括：心情煩躁、易怒、精神激昂、頭暈、感覺異常(例如：像電休克的感覺)、失眠、噁心、嘔吐、精神混亂、心神不安、失眠、神經質、耳鳴及經驗發作等。這些症狀是一般的用藥與制，而多種停藥症狀也可時被報告。
當病人停止服用 **Venlafaxine SR** 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。降低劑量或停藥症狀，可以考慮再回復之前的服用劑量，以減輕這些症狀。醫師，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)。

失眠與神經過敏
短期使用 **Venlafaxine hydrochloride** 持續性膠囊治療慶症、泛焦慮症、社交焦慮症和恐慌症而產生的失眠與神經質，與安慰劑組相比，**Venlafaxine SR** 的結果則顯示較佳。

2-
Venlafaxine SR 治療慶症、泛焦慮症與社交焦慮症與恐慌症之安慰劑對照試驗，因而產生的失眠與神經質之發生率

症狀	慶症		泛焦慮症		社交焦慮症		恐慌症	
	重鬱症							
	安慰劑 n=357	安慰劑 n=285	安慰劑 n=1381	安慰劑 n=555	安慰劑 n=277	安慰劑 n=274	安慰劑 n=1001	安慰劑 n=662
失眠	**17%**	**11%**	**15%**	**10%**	**23%**	**7%**	**17%**	**9%**
神經過敏	**10%**	**5%**	**6%**	**4%**	**11%**	**3%**	**4%**	**6%**

使用 **Venlafaxine SR** 之慶症試驗中，**0.9%**的病人因失眠與神經質而停藥。
慶症試驗中，使用 **Venlafaxine SR** 治療 **8** 週，有 **3%**因失眠與 **2%**因神經過敏而停藥。
使用 **Venlafaxine SR** 組治療 **6** 個月，**2%**因失眠與 **7%**神經過敏而停藥。
社交焦慮症試驗中，使用 **Venlafaxine SR** 治療 **12** 週，因失眠與神經質而停藥的病人分別為 **3%** 與 **1%**。
在恐慌症試驗中，使用 **Venlafaxine SR** 治療 **12** 週，因失眠和神經質而停藥的病人分別為 **4%** 與 **3%**。

體重的改變
成年病人：短期重鬱症試驗，以 **Venlafaxine SR** 治療而引起體重減輕 **5%**以上的發生率為 **7%**，而對照組為 **2%**。使用 **Venlafaxine SR** 治療慶症、泛焦慮症、社交焦慮症、恐慌症試驗中，**Venlafaxine SR** 組治療 **6** 個月，**Venlafaxine SR** 組與安慰劑組相比，**Venlafaxine SR** 組治療 **6**

高(**Venlafaxine SR** 每分鐘平均增加四次，而安慰劑增加一次)，在泛化焦慮症臨床試驗中，使用 **Venlafaxine SR** 組之心跳基準次數次數明顯比安慰劑組高(**Venlafaxine SR** 每分鐘平均增加三次，而安慰劑則沒有增加)，在社交焦慮症臨床試驗中，使用 **Venlafaxine SR** 組之心跳基準次數明顯比安慰劑組高(**Venlafaxine SR** 每分鐘平均增加五次，而安慰劑則沒有增加)。在 **Venlafaxine SR** 治療恐慌症試驗中，心跳速率在基礎線上的平均變化明顯高於安慰劑組(**Venlafaxine SR** 平均每分鐘增加 **3** 次，而安慰劑則平均每分鐘減少不到一次)。

在一們量盲變的研究中，**Venlafaxine** 的劑量範圍為每天 **200-375mg**，且平均劑量高於每天 **300mg**，與安慰劑組增加 **1.7** 下比較，使用 **Venlafaxine** 治療的病人其心跳每分鐘平均增加 **8.5** 下。

若觀察到心跳速率增加，應小心病人可能會因心跳速率增加而影響健康狀況(如甲狀腺機能亢進、心臟疾病或近期內有心臟梗塞的病人，尤其當劑量高於每天 **200mg**)。

在 **4-6** 週雙盲、有安慰劑控制組之心電圖試驗中，**769** 位服用速效型的 **Venlafaxine** 的病人，因 **Venlafaxine** 試驗所引起心臟傳導不正常的發生率，與安慰劑相比並無差異，對於腎功能障礙(**GFR=10-70mL/min**)或肝硬化之患者，**Venlafaxine** 與其代謝物的清除率會降低，所以排泄半衰期延長，因此應調整劑量，參閱「用量與用法」。如同其他抗鬱藥，**Venlafaxine SR** 使用於這類病患需小心。

【病患資訊】**依文獻記載**

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 SR** 治療的相關法規及風險，並勸告他們必須遵當地使用。在這份作單的最後一部分，我們提供了一份有關「六項重要醫療 / 藥物安全資訊」的摘要，「自殺行為的全面風險法」的解釋治療藥物，醫師或醫療專業人士必須拒示病人，病人家屬和其他照護者詳讀此用藥單知，並確認他們了解其內容。必須給予病人機會去討論用藥單知的內容，如果她們有任何疑問，也都要能獲得解案，在此文件的最後，有此用藥單知的全文。

病人必須被告知下列事項，並要求病人服用 **Venlafaxine SR** 時，如有發生下列狀況，需要與醫師聯絡：

臨床試驗失敗已與自殺的風險

病人、病人家屬和其他照護者必須勇敢去面對急性的焦慮、不安、焦躁、失眠、易怒、敵視行為、攻擊性、衝動、靜坐不能、心理性坐立不安)，輕躁症(**hypomania**)、躁狂症，其他不可預測的行為變化，症狀惡化與自殺的想法，尤其是在臨床試驗藥物治療的早期，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，特別是當病人有敵意地、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示必須更緊密地監控，或是需要換藥

Venlafaxine

干擾認知與操作

在藥物臨床實驗研究中，曾經觀察健康成人在服用 **venlafaxine** 後所產生的行為反應，結果發現：對於精神運動、認知、複雜行為表現的影響，在臨床上沒有明顯的損害。但是，任何精神藥物都會影響判斷力、思考活動、及運動敏銳。因此，病患應作危險機器，包括駕駛機械之前，先確定對於此物外心心，直至確定 **Venlafaxine** 治療在這類活動中尚缺乏能力不會產生負面影響為止。

同時使用藥物

因為會有藥物交互作用的可能性，病患若有服用或計劃服用任何處方藥或非處方藥(包括中草)與常常被拒絕藥，應告知醫師。若病人同時服用 **Venlafaxine** 與 **triptans** 或 **tramadol** 、**tryptophan** 補充劑或其他血清素製劑時，需留意是否出現血清素症候群的症狀(參見醫師的血清素症狀、注意事項的藥物交互作用與中樞神經系統活性藥物)。

酒精

雖然 **Venlafaxine** 並未顯示會因酒精而使得心智與動作技巧之障礙現象增加，但建議病患應服用 **Venlafaxine** 期間應飲用酒精。

過敏反應：病患若有發疹、蕁麻疹、或相關過敏性等現象，應告知醫師。

懷孕：在治療期間，病患若懷孕或有懷孕計劃，應告知醫師。

哺乳：病患若要哺乳餵兒，應告知醫師。

雷孔放大

有利人因接受 **Venlafaxine** 治療而引起瞳孔放大(瞳孔,散時開放大)的個案報告，因此病人應主動告知醫師是否有青光眼或眼壓偏高的病史(參見警語)。

檢驗室檢查：不建議特別的實驗室試查。

藥物交互作用：如同大部份的藥物，有可能會因各種機轉而引起相互作用。

酒精

15 位健康男性每日服用 **150** 毫克 **Venlafaxine**，每公斤單一劑量 **0.5g/kg** 酒精，不會影響 **Venlafaxine** 或 **o-desmethylvenlafaxine** 的藥物力學。除此，這些使用 **Venlafaxine** 穩定劑量者，當沒有服用 **venlafaxine** 時，不會惡化酒精引起的精神運動性或心理測驗反應。

Cimetidine

18 位健康受試者同時使用 **Cimetidine** 與 **Venlafaxine** 達到血中穩定狀態且 **Venlafaxine** 首要過渡代謝被抑制之研究，口服 **Venlafaxine** 之清除率的降低 **43%**，而血中藥物濃度(**AUC**)與血中最高濃度的提高 **60%**。同時與 **Cimetidine** 使用，**cimetidine** 的血中含量較 **Venlafaxine** 為高，但對 **ODV** 之藥物動力學沒有顯著影響，整體而言，**Venlafaxine** 與 **ODV** 之藥理活性，對於大部份的成年人，不會產生顯著臨床意義。

Venlafaxine 與 **Cimetidine** 同時使用的交互作用尚待研究確認為提高，且併用後可能產生的影響會更明顯，故對於之前有高血壓的患者、老年病患或肝功能障礙病患，併用需要小心。

Diazepam

18 位健康受試者，每日口服 **Venlafaxine 150mg**，血中達穩定狀態，再使用單一劑量 **10mg** 的 **Diazepam**，不會影響血中 **Venlafaxine** 與 **ODV** 藥物動力學。**Venlafaxine** 不會影響 **Diazepam** 或其主要代謝物 **desmethyldiazempam** 的藥物動力學，或因 **diazepam** 所引起的精神運動與心理測驗反應。

Haloperidol

24 位健康受試者，每日口服 **Venlafaxine 150mg**，血中達穩定狀態，再使用單一劑量 **2mg Haloperidol**，因為 **Haloperidol** 的總血中濃度增加 **70%**，使其總口服劑量清除率(**Cl/F**)降低 **42%**。另外，併用會使得 **Haloperidol** 血中最高濃度提高 **88%**，但 **Haloperidol** 排泄半衰期沒有改變，此一機轉之原因尚待研究。

Lithium

12 位健康男性受試者，每日口服 **Venlafaxine 150mg** 達血中穩定狀態，不受再使用單一劑量 **600mg Lithium** 之影響。**ODV** 也不受影響。**Venlafaxine** 不會影響 **Lithium** 的藥物動力狀態 (參見下方的中樞神經系統活性藥物)。

與血漿蛋白結合活性高的藥物

Venlafaxine 與血漿蛋白結合性不高。因此，使用 **Venlafaxine SR** 於已使用蛋白結合率高之藥品病患，不會增加其血之血中濃度。

與抑制 **Cytochrome P450** 異酵素之藥品

CYP2D6 抑制劑：雖外與動力研究，證實 **Venlafaxine** 與其主要代謝物 **ODV** 經由 **CYP2D6** 酵素代謝，此一異酵素與實多數有同質多形性的酵素相關。因此，對於會抑制 **CYP2D6** 之藥物可能產生交互作用，會降低 **Venlafaxine** 代謝成 **ODV**，因此提高 **Venlafaxine** 血中濃度與降低其代謝物。**Guinidine** 即是 **CYP2D6** 的抑制劑。對於先天性 **CYP2D6** 代謝不良的病患，也有類似情況產生(參見「臨床藥理」之「代謝與排泄」)。**Venlafaxine** 與 **CYP2D6** 抑制劑併用時，不需調整劑量。

Ketoconazole

一個 **ketoconazole** 在廣泛代謝(**extensive metabolizers, EM**)及 **CYP2D6** 緩慢代謝(**poor metabolizers, PM**)的藥動力學結果：服用 **ketoconazole** (後者提高 **venlafaxine** 及 **ODV** 的血中濃度，**Venlafaxine Cmax** 在 **EM** 模式中上升 **26%**，在 **PM** 模式中上升 **48%**，**ODV** 的 **Cmax** 值在 **EM** 及 **PM** 模式中，分別上升 **14%**及 **29%**。**Venlafaxine AUC** 在 **EM** 模式中上升 **21%**，在 **PM** 模式中上升 **70%**，**ODV** 的 **AUC** 值在 **EM** 及 **PM** 模式中，分別上升 **23%**及 **141%**。

Venlafaxine 與可能同時抑制 **CYP2D6** 與 **CYP3A4** 酵素的主要代謝酵素之藥物併用的作用，目前尚無研究，故與同時抑制此兩種酵素之藥物一起使用時，需要小心。

被**Cytochrome P450** 異酵素代謝的藥物

CYP2D6：體外試驗研究指出，**venlafaxine** 是一 **CYP2D6** 的弱抑制劑，此結果已由臨床藥物作用證實(比較 **venlafaxine** 與 **Fluoxetine** 作用於經 **CYP2D6** 從 **extromethorphan** 代謝為 **dextrorphan** 之研究)。

Imipramine

Venlafaxine 不會影響 **Imipramine** 與 **2-OH-imipramine** 之藥物動力狀況，但是，血中含有 **Venlafaxine** 時，**Desipramine** 之血中藥物濃度(**AUC**)、血中最高濃度(**Cmax**)與血中最低濃度 (**Cmin**)約增加 **35%**，每 **12** 小時給予 **Venlafaxine 37.5mg**，**2-OH-desipramine** 之血中藥物濃度(**AUC**)增加 **2.5** 倍，每 **12** 小時 **Venlafaxine 75mg** 增加 **4.5** 倍，**Imipramine** 不會影響 **Venlafaxine** 與 **ODV** 藥物動力狀況，**2-OH-desipramine** 數值上升的臨床意義目前未知。

Risperidone

每日口服 **150mg** 使用 **Venlafaxine** 連續達狀態，會輕微抑制經由 **CYP2D6** 酵素代謝之 **Risperidone**，抑制單一口服劑量 **1mg Risperidone** 代謝成 **9-hydroxyrisperidone** 之活性藥物 **32%**，但是 **Risperidone** 並不影響 **Venlafaxine** 與 **Venlafaxine SR** 和 **Venlafaxine** 速效型的其他刺激作用之上市後評估(另參閱「警語」與「注意事項」)。

CYP3A4：體外試驗，**Venlafaxine** 不會抑制 **CYP1A2** 酵素。經由體內臨床交互作用試驗證實，**Venlafaxine** 不會抑制經 **CYP3A4** 酵代謝之藥物，包括 **alprazolam**、**diazepam**、**triazolam** 與 **terfenadine**。

Indinavir

在一個有九位自願受驗者的研究中，每日口服 **150mg** 的 **Venlafaxine** 達穩定狀態，口服單一劑量的 **indinavir 800mg**，因而使 **indinavir** 的血中藥物總量減少 **28%**，血中最高濃度減少 **36%**。**Indicavir** 並不會影響 **venlafaxine** 與 **ODV** 的藥物動力狀態。其作用機制尚未確定。

CYP1A2：體外試驗中，**Venlafaxine** 不會抑制 **CYP1A2** 酶。經由體內臨床交互作用試驗證實，**Venlafaxine** 不會抑制 **Caffeine** 的代謝，或經 **CYP1A2** 酶代謝之藥物。

CYP2C9：體外試驗發現，**Venlafaxine** 不會抑制 **CYP2C9** 酶，臨床意義尚待研究。

CYP2C19：**Venlafaxine** 不會抑制 **Diazepam** 代謝，此部份是經由 **CYP2C19** 酶代謝(參閱上述「**Diazepam**」部份)。

Monoamine Oxide Inhibitor(單氨氧化酶抑制劑)：參閱「禁忌」與「警語」

中樞神經系統活性藥物

venlafaxine 併用其他 **CNS** 興奮劑的風險尚未有系統性的評估以上提到的 **CNS** 興奮劑外，當然，如果 **venlafaxine** 要與這些藥品併用時，需各知要特別小心服用。

血清素的製劑

基於 **venlafaxine SR** 的作用機轉與血清張素症候群(**serotonin syndrome**)的潛在可能性，當 **venlafaxine SR** 與其他可能影響血清素素神經傳導素系統(**serotonergic neurotransmitter systems**)的藥物併用時應小心，例如 **Triptans**、或 **SNRIs**(選擇性 **serotonin** 回收抑制劑)、其他 **SNRIs**(**serotonin** 及 **norepinephrine** 回收抑制劑)、**linezolid**(一種具非選擇性抑制單胺氧化酶活性的抗生素)、或鋰 (**lithium**)、**tramadol**、或 **St. John's Wort**(參見警語的血清素症候群)。如因臨床治療需要而需將 **Venlafaxine SR** 與這些藥物併用時，建議須謹慎觀察病人的反應，特別是在治療初期及增加劑量時(參見警語的血清素症候群)。不建議將 **Venlafaxine SR** 與 **tryptophan** 補充劑併用。

Tripton

Venlafaxine SR 上市後的個案通報資料中，目前僅有極少數因併用 **SSRI** 或 **trypta** 而導致的血清素症候群個案報告。如因臨床治療需要而需將 **Venlafaxine SR** 與這些藥物併用時，建議須謹慎觀察病人反應，特別是在治療初期及增加劑量時(參見警語的血清素症候群)。

電壓學治療：同時使用電壓學與 **Venlafaxine SR** 治療，其臨床利益尚待建立。

【注意事項】**依文獻記載**

【**Venlafaxine** 與其他藥物交互作用報告】參閱「劑作用」「上市後報告」

【敏感性、突變性與不孕性】

致癌性

每日每公斤 **120mg Venlafaxine** 口部灌食小鼠 **18** 個月，使用劑量是以人體 **mg/m²** 基準計算之每日最大推薦用量的 **1.7** 倍。**Venlafaxine** 每日每公斤以 **120mg** 口部灌食大鼠，灌食 **24** 個月，每公斤按受 **120** 毫克 **Venlafaxine** 的大鼠，經由解剖得知 **Venlafaxine** 在血中濃度，最高與建議人體最大建議用量的一倍與六倍，大鼠血中 **O-desmethylvenlafaxine** 代謝物之人體最大建議用量時的血中濃度低。大鼠或小鼠經由 **Venlafaxine** 的治療，腫瘤未增加。

突變性

Venlafaxine 及主要人類代謝物 **O-desmethylvenlafaxine(ODV)**，在細菌利用 **Ames** 經測突變分析沙門氏菌，或在 **CHO** 中國大倉鼠卵巢/**HGPRT** 哺乳類細胞預測基因突變分析中，都不具突變性。經出老鼠細胞之 **BALB/c-3T3** 變異分析、培養的中國大鼠卵巢細胞之姊妹染色分體交換分析或大鼠骨髓之染色體結構異變分析，顯示 **Venlafaxine** 沒有致突變(**mutagenic**)和誘變(**clastogenic**)作用。經由中國大鼠卵巢細胞之染色體結構異變分析顯示 **ODV** 沒有誘變作用，在經由大鼠骨髓之染色體結構異變分析證實有染色體變異性。

不孕性

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投予，對於雄鼠或雌鼠之生育力都不具影響。

懷孕

致畸作用—懷孕用藥級數 **C**

以 **mg/kg** 為基準時，使用最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，不認定其中，對幼鼠死亡率沒有影響的劑量為人類劑量的 **0.25** 倍。對懷孕雌性動物實驗的研究，目前尚無足夠且控制良好的結論。因為動物的生育研究無法預測人類的反應，唯有確定需要，才可使用於懷孕期間。

非致畸形

新生兒暴露在 **Venlafaxine SR**、其他 **SNRIs**(**serotonin** 及 **norepinephrine** 回收抑制劑)或 **SSRIs**(選擇性 **serotonin** 回收抑制劑)：因懷孕 **8-9** 個月(**late in the third trimester**)，發現已產生併發症，所以需要延長住院、準備呼吸支持及管灌飲食，這些併發症可能在分娩後立即出現。臨床報告指出，這時期可能會出現包括呼吸不順、發紺、窒息、窒息發作、體溫不穩、餵食困難、嘔吐、低血糖、低血壓、高血壓、過度反射、震顫、**jitteriness**。易發及異常不停。這些徵狀可歸等合 **SSRIs** 和 **SNRIs** 的直接徵性，以及停藥的戒斷症狀，必須注意的是，在某些案例中，這些臨床狀況亦符合 **serotonin** 症狀(參閱注意事項-藥物交互作用-**CNS** 興奮劑)。當以 **Venlafaxine SR** 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(參閱用法與用量)。

分娩：**Venlafaxine** 對於人類生產的影響目前未知。

哺乳

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

小兒用藥

尚未建立小兒用藥的安全性與有效性。(參閱警語欄、警語及臨床症狀惡化與自殺的風險)。兩個共包含 **766** 位兒童病人的安全性數據的研究，其中有 **393** 位兒童病人的安全性數據的研究，其中有 **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** 使用於兒童病人。

任何人在考慮使用 **Venlafaxine SR** 於兒童或青少年時，都必須先衡量潛在的風險及臨床利益。

雖然沒有試驗去確認並初始分析 **Venlafaxine SR** 對於兒童及青少年之生長、發育及成熟的潛在，但有試驗指出，**Venlafaxine SR** 可能對體重及身高有不良的影響(參閱注意事項，藥物交互作用，身高及體重的改變)。如決定以 **Venlafaxine SR** 治療兒童病人，在治療期間，建議需要規性監測體重及身高，尤其是可能長期服用時。

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。(參閱警語-持續性高血壓，及注意事項—最性—血膽固醇相關)。

老年病患用藥

在使用 **Venlafaxine SR** 與安慰劑對照控制組之憂鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症與恐慌症試驗上市前研究，分別的有 **4%(14/357)**、**6%(77/1381)** 與 **2%(6/277)** 和 **2%(16/1001)** 的受試者年齡在是 **65** 歲以上。上市前審註研究，**2897** 位病患使用 **Venlafaxine**，其中 **9%(261/2897** 位病患)是 **65** 歲以上，老年病患與年輕病患的有效性與安全性，整體而言並無差異。其他的臨床研究並沒有特別針對老年病患與年輕病患的反應性，然而無法排除某些老年病患對藥物敏感度的可能性，如同其他的藥物，曾有低鈉血症或抗利尿激素不當分泌症候群(**SIADH**)之數例報告，通常發生於老年病患。

老年病患之 **Venlafaxine** 與 **ODV** 的藥物動力狀況通常會改變。(參閱「臨床藥理」)，軍就以年齡考量，不建議調整老年病患的藥量，然而因老年人較常會有腎或肝功能障礙，故可能需調整老年患者的用量。

【副作用】**依文獻記載**

不良反應的研究是觀察下列 **Venlafaxine SR** 之短期、有安慰劑照組的研究：經由三個 **8-12** 週安慰劑對照組之憂鬱症試驗(包括兩個英國試驗、一個歐洲試驗)、**8** 週臨床 **Venlafaxine SR** 之泛焦慮症試驗、**12** 週兩組社交焦慮症之臨床試驗等結果得知。和前期 **12** 週的四個合併恐慌症臨床試驗，有關 **Venlafaxine SR** 和 **Venlafaxine** 速效型型之短期有安慰劑對照試驗。**Venlafaxine SR** 和 **Venlafaxine** 速效型的其他刺激作用之上市後評估(另參閱「警語」與「注意事項」)。

經由 **Venlafaxine SR** 短期安慰劑對照試驗所得之副作用

引發藥藥的副作用

357 位憂鬱症病患中 **Venlafaxine SR**，**11%**因副作用而停止治療，對照組則為 **285** 位病人中，**6%**停止治療。**1381** 位泛焦慮症病患使用 **Venlafaxine SR**，**18%**因副作用而停止治療，對照組則為 **555** 位病人中，**12%** 停止治療。**277** 位社交焦慮症病患使用 **Venlafaxine SR**，**17%**因副作用而停止治療，對照組則為 **274** 位病人中，**5%**停止治療。**1001** 位安慰劑對照組之恐慌症試驗，有將近 **7%**使用 **Venlafaxine SR** 的病人會因症狀惡化而停藥，僅三到四倍常見安慰劑的病人會停藥。僅 **6%**使用安慰劑的病人會停藥。表示因副作用而停藥且與藥物有關之副作用(因藥物而停藥)，**Venlafaxine SR** 而引起的副作用比率至少是 **1%**，且是安慰劑的至少兩倍。

表(一)

安慰劑對照組試驗中，導致停藥的常見副作用

不反應		因副作用而停藥的病患百分比							
		重鬱症[2]		泛焦慮症[3]		社交焦慮症[4]		恐慌症[5]	
		Venlafaxine SR	安慰劑	Venlafaxine SR	安慰劑	Venlafaxine SR	安慰劑	Venlafaxine SR	安慰劑
		n=357	n=285	n=1381	n=555	n=277	n=274	n=1001	n=662
全身性	無力				1%	1%	1%	1%	0%
	頭痛			3	<1%	2%	<1%		
消化系統	噁心	4%	<1%	8%	<1%	4%	0%	2%	<1%
	食慾不振	1%	0%	2%	<1%				
	便秘	1%	0%	2%	<1%				
	嘔吐			1%	<1%				
神經系統	頭暈	2%	1%	5%	2%	2%	0%		
	失眠	1%	<1%	3%	<1%	3%	<1%	1%	<1%
	困倦	2%	<1%	3%	<1%	2%	<1%		
	神經質			2%	<1%	1%	—		
	震顫			1%	0%				
	焦慮					1%	<1%		—
皮膚	盜汗			2%	<1%	1%	0%		—
過敏性亞綱	陽痿				3%	0%			

三個鬱症試驗中，兩組為彈性劑量試驗，另一組為固定劑量試驗；泛焦慮試驗中，四組為固定劑量，一組為彈性劑量；社交焦慮症的兩組試驗皆為固定劑量，其中兩個恐慌症試驗是彈性劑量，另兩個是固定劑量。

表(二)

導致停藥的常見副作用如下列(**%Venlafaxine SR[n=192]**，**%**對照組**[n=202]**：高血壓(**1%**，**<1%**)；腹瀉(**1%**，**0%**)；感覺異常(**paresthesia**)(**1%**，**0%**)；顫抖(**1%**，**0%**)；視覺異常；視力模糊(**1%**，**0%**)，與射精異常(大多為射精延遲)(**1%**，**0%**)。

兩個英國短期安慰劑控制組之泛焦慮症試驗中，導致停藥的常見副作用如下列(**%Venlafaxine SR[n=201]**：頭暈(**4%**，**<1%**)；血管舒張(**1%**，**0%**)；感覺異常(**2%**，**<1%**)；頭暈(**4%**，**1%**)；思考異常(**1%**，**0%**)；視覺異常(**1%**，**0%**)。

長期安慰劑控制組之泛焦慮症試驗中，導致停藥的常見副作用如下列(**%Venlafaxine SR[n=535]**，**%**對照組**[n=257]**)：性慾降低(**1%**，**0%**)。

此發生率是以男性人類為分母(**Venlafaxine SR=158**，對照組**=153**)

使用 **Venlafaxine SR** 治療時，發生率 **2%**以上的副作用

表(四)，(五)，(六)，(七)以內容列舉出後發生率超過安慰劑即所發生的不良反應：鬱症(歷時 **12** 週，無鬱劑)為每天 **75-225mg**)，泛焦慮症(歷時 **8** 週，無鬱劑)為每天 **37.5-225mg**)，社交焦慮症(歷時 **12** 週，無鬱劑)為每天 **75-225mg**)和恐慌症(歷時 **12** 週，無鬱劑)為每天 **37.5-225mg**)。使用 **Venlafaxine SR** 治療時，發生率 **2%**以上的副作用大於安慰劑組，表中每個欄位所列數字代表百分比。抽樣調查少發生注意，小所記錄之副作用是採用以 **COSTART** 為基準的標準字典術語來加以分類。

開立處方者必需知道不能使用臨床試驗的數字，來預測藉由藥品的副作用，因每個病患的特性和其他影響因素，與臨床試驗條件不同，同樣地，表中所註明的數字應比無法與其他研究相比較，因其會有不同的治療、用量與研究者，表中所列的數字，可作為處方醫師於治療病患時，使用藥物治療與不使用藥物治療之間的比較基準。常見的副作用如表(四)，(五)，(六)，(七)。

表(四)

重鬱症		安慰劑對照組試驗中導致停藥的常見副作用	
		Venlafaxine SR	安慰劑
		(n=357)	(n=285)
全身性	無力	8%	7%
心血管系統	血管舒張	4%	2%
	高血壓	4%	0%
消化系統	噁心	31%	12%
	便秘	8%	5%
	食慾不振	6%	2%
	嘔吐	4%	2%
	腹瀉	4%	3%
代謝/營養	體重減輕	3%	0%
神經系統	顫抖	5%	1%
	失眠	17%	9%
	焦慮	6%	3%
	神經質	4%	2%
	感覺異常	4%	0%
	夢異常	3%	0%
性器官	射精異常(男性)[6,7]	16%	<1%
	陽痿[7]	4%	<1%
過敏性亞綱	蕁麻疹(女性)[8,9]	2%	<1%

[6] 發生率是以男性人類為分母(**Venlafaxine SR=666**，對照組**=424** 人)

[7] 包括"缺乏性高潮"與"性高潮延遲"

[8] 發生率是以女性受試者數目(**Venlafaxine SR=666** 人，對照組**=424** 人)

[9] 生命徵狀的變化：

在上市前之 **12** 週安慰劑控制組鬱症試驗中，相對於安慰劑一分鐘只增加一次，**Venlafaxine SR** 治療會導致脈搏速率每分鐘的平均增加二次。**Venlafaxine SR** 使血壓略微上升，在上市前之 **8** 週安慰劑控制組泛焦慮症試驗中，相對於安慰劑一分鐘增加平均一次，**Venlafaxine SR** 的治療會使脈搏速率每分鐘的增加二次。在上市前之 **12** 週安慰劑控制組社交焦慮症試驗中，**Venlafaxine SR** 的治療會使脈搏速率每分鐘約增加 **4** 次，相對於安慰劑組每分鐘之增加一次。在上市前之 **12** 週安慰劑對照組恐慌症試驗中，與對照組每分鐘增加不到一次相較，**Venlafaxine SR** 的治療會使脈搏速率每分鐘增加 **1** 次。(參閱警語中之持續性血壓所示)

Venlafaxine SR 短期安慰劑對照組試驗中，泛焦慮症病患之副作用發生率 [1,2]

身體系統	副作用	副作用發生率%	
		Venlafaxine SR	安慰劑
		n=1381	n=555
全身性	無力	12%	8%
心血管系統	血管舒張[3]	4%	2%
消化系統	噁心	35%	12%
	便秘	10%	4%
	厭食	8%	2%
	嘔吐	5%	3%
呼吸系統	打哈欠	3%	<1%
皮膚	盜汗	10%	3%
特殊感覺	視覺異常[5]	5%	<1%
神經系統	射精異常[6,7]	11%	<1%
	陽痿[7]	5%	<1%
過敏性亞綱	缺乏性高潮[8,9]	2%	<1%

表(五)

身體系統	副作用	副作用發生率%	
		Venlafaxine SR	安慰劑
		n=1381	n=555
全身性	性慾降低	4%	2%
	顫抖	4%	<1%
	異常做夢	4%	0%
	肌肉張力過高抑制	2%	0%
	感覺異常	2%	1%
呼吸系統	打哈欠	3%	<1%
皮膚	盜汗	10%	3%
特殊感覺	視覺異常[5]	5%	<1%
神經系統	射精異常[6,7]	11%	<1%
	陽痿[7]	5%	<1%
過敏性亞綱	缺乏性高潮[8,9]	2%	<1%

[1] 發生率是按近 **5%**，至少 **2%**的病人使用 **Venlafaxine SR** 治療後，除了下列狀況外，發生率的副作用率接近或比安慰劑低：腹瀉、意外受傷、背痛、支氣管炎、腹痛、月經不順、消化不良、流行感冒症狀、頭痛、感染、疼痛、心悸、鼻炎與鼻竇炎。

[2] **<1%**表示發生率小於 **0**，但小於 **1%**

[3] 主要為"熱潮紅"

[4] 主要為"多夢"、"惡夢"與"時常作夢"

[5] 主要為"視覺模糊"與"眼睛常見問題"

[6] 主要為"射精延遲"

[7] 發生率是依據男性受試者數目(**Venlafaxine SR=158**，對照組**=153** 人)

[8] 包括"性高潮異常"與"缺乏性高潮"

[9] 發生率是依據女性受試者數目(**Venlafaxine SR=119** 人，對照組**=121** 人)

表(六)

Venlafaxine SR 短期安慰劑對照組試驗中，恐慌症病患之副作用發生率 [1,2]

身體系統	副作用	副作用發生率%	
		Venlafaxine SR	安慰劑
		n=277	n=274
全身性	無力	10%	8%
心血管系統	高血壓	2%	0%
	血管舒張[3]	3%	2%
消化系統	噁心	21%	14%
	口乾	12%	6%
	便秘	9%	3%
	厭食	8%	3%
神經系統	失眠	17%	9%
	焦慮	9%	4%
	感覺異常	6%	2%
	夢異常	5%	1%
	性慾降低	3%	<1%
	亢奮	3%	1%
呼吸系統	咽頭炎	7%	6%
	打哈欠	3%	0%
皮膚	盜汗	14%	3%
特殊感覺	視覺異常[5]	4%	<1%

[1] 發生率是按近 **5%**，至少 **2%**的病人使用 **Venlafaxine SR** 治療後，除了下列狀況外，發生率的副作用率接近或比安慰劑低：腹瀉、意外受傷、背痛、支氣管炎、腹痛、月經不順、消化不良、流行感冒症狀、頭痛、感染、疼痛、心悸、鼻炎與鼻竇炎。

[2] **<1%**表示發生率小於 **0**，但小於 **1%**

[3] 主要為"熱潮紅"

[4] 主要為"食慾減少"與"食慾喪失"

[5] 主要為"多夢"、"惡夢"與"時常作夢"

[6] 主要為"視覺模糊"

[7] 主要為"射精延遲"與"缺乏性高潮"

[8] 發生率是依據男性受試者數目(**Venlafaxine SR=158** 人，對照組**=153** 人)

[9] 包括"性高潮異常"與"缺乏性高潮"

[10] 發生率是依據女性受試者數目(**Venlafaxine SR=119** 人，對照組**=121** 人)

表(七)

Venlafaxine SR 短期控制組試驗中，恐慌症病患之副作用發生率 [1,2]

身體系統	副作用	副作用發生率%	
		Venlafaxine SR	安慰劑
		n=277	n=274
心血管系統	高血壓	4%	0%
	血管舒張[3]	3%	2%
消化系統	噁心	21%	14%
	口乾	12%	6%
	便秘	9%	3%
	厭食	8%	3%
	嘔吐	5%	3%
	腹瀉	4%	3%
代謝/營養	體重減輕	3%	0%
神經系統	顫抖	5%	1%
	失眠	17%	9%
	焦慮	6%	3%
	神經質	4%	2%
	感覺異常	4%	0%
	夢異常	3%	0%
	性慾降低	3%	<1%
	亢奮	3%	1%
呼吸系統	咽頭炎	7%	6%
	打哈欠	3%	0%
皮膚	盜汗	14%	3%
特殊感覺	視覺異常[5]	4%	<1%
過敏性亞綱	陽痿[7]	4%	<1%
	缺乏性高潮[8,9]	2%	<1%

[1] 發生率是按近 **5%**，至少 **2%**的病人使用 **Venlafaxine SR** 治療後，除了下列狀況外，發生率的副作用率接近或比安慰劑低：腹瀉、意外受傷、背痛、支氣管炎、腹痛、月經不順、消化不良、流行感冒症狀、頭痛、感染、疼痛、心悸、鼻炎與鼻竇炎。

[2] **<1%**表示發生率小於 **0**，但小於 **1%**

[3] 主要為"熱潮紅"

[4] 主要為"食慾減少"與"食慾喪失"

[5] 包括"延遲或阻礙射精"與"缺乏性高潮"

[6] 發生率是依據女性受試者數目(**Venlafaxine SR=335** 人，對照組**=238** 人)

[7] 包括"缺乏性高潮"與"性高潮延遲"

[8] 發生率是依據女性受試者數目(**Venlafaxine SR=666**，對照組**=424** 人)

【生命徵狀的變化】

在上市前之 **12** 週安慰劑控制組鬱症試驗中，相對於安慰劑一分鐘只增加一次，**Venlafaxine SR** 治療會導致脈搏速率每分鐘的平均增加二次。**Venlafaxine SR** 使血壓略微上升，在上市前之 **8** 週安慰劑控制組泛焦慮症試驗中，相對於安慰劑一分鐘增加平均一次，**Venlafaxine SR** 的治療會使脈搏速率每分鐘的增加二次。在上市前之 **12** 週安慰劑控制組社交焦慮症試驗中，**Venlafaxine SR** 的治療會使脈搏速率每分鐘約增加 **4** 次，相對於安慰劑組每分鐘之增加一次。在上市前之 **12** 週安慰劑對照組恐慌症試驗中，與對照組每分鐘增加不到一次相較，**Venlafaxine SR** 的治療會使脈搏速率每分鐘增加 **1** 次。(參閱警語中之持續性血壓所示)

Venlafaxine SR 短期安慰劑對照組試驗中，泛焦慮症病患之副作用發生率 [1,2]

身體系統	副作用	副作用發生率%	
		Venlafaxine SR	安慰劑
		n=1381	n=555
全身性	無力	12%	8%
心血管系統	血管舒張[3]	4%	2%
消化系統	噁心	35%	12%
	便秘	10%	4%
	厭食	8%	2%
	嘔吐	5%	3%
呼吸系統	打哈欠	3%	<1%
皮膚	盜汗	10%	3%
特殊感覺	視覺異常[5]	5%	<1%
神經系統	射精異常[6,7]	11