

暉致速悅持續性藥效膠囊 7 5 毫克

EFFEXOR XR 75MG CAPSULES

衛署藥輸字 第 023571 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-07-17

警語：自殺意念和行為

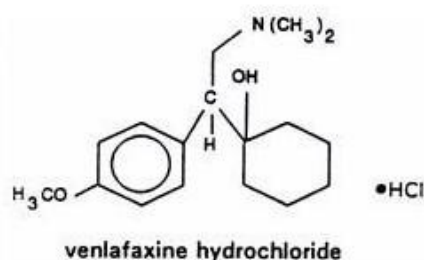
短期試驗顯示，抗憂鬱劑在兒童和年輕人會增加自殺意念及行為的風險。嚴密監視所有服用抗憂鬱劑治療的病人其臨床病徵惡化、自殺意念或行為的緊急事件 [參閱警語/注意事項(5.1.1)]。

Effexor XR尚未核准使用於兒童病人[參閱特殊族群注意事項(6.4)]。

1 性狀

Effexor 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-methoxyphenyl)ethyl] cyclohexanol hydrochloride或(±)-1-[α-[(dimethylamino)methyl]-p-methoxybenzyl] cyclohexanol hydrochloride，實驗式為 $C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$ 。分子量為313.86。其結構式如下：



venlafaxine hydrochloride為白色至灰白色晶體，其水中溶解度為572 mg/mL (以氯化鈉將離子強度

調至0.2 M)。Octanol對水(0.2M 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。

1.1 有效成分及含量

膠囊含有venlafaxine hydrochloride，相當於含37.5 mg或75 mg或 150mg的venlafaxine。

1.2 賦形劑

賦形劑包括cellulose、ethylcellulose、gelatin、hypromellose、iron oxide與titanium dioxide。

1.3 劑型

持續性藥效膠囊劑

1.4 藥品外觀

Effexor XR® (venlafaxine hydrochloride) 持續性藥效膠囊已推出下列劑量：

- 37.5 mg膠囊(灰色膠囊帽/水蜜桃色膠囊本體；膠囊帽標有「W」以及「Effexor XR」，而膠囊本體標有「37.5」)
- 75 mg膠囊(水蜜桃色膠囊帽和膠囊本體；膠囊帽標有「W」以及「Effexor XR」，而膠囊本體標有「75」)
- 150 mg膠囊(深橘紅色膠囊帽和膠囊本體；膠囊帽標有「W」，而膠囊本體標有「150」)

2 適應症

鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症、恐慌症。

說明

2.1 重鬱症 (Major Depression Disorder)

Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) 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Effexor XR對於鬱症的療效[參閱臨床試驗資料(12)]。

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，失眠或嗜眠，精神燥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。

Effexor (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[參閱臨床試驗資料(12)]，試驗對象為符合鬱症診斷標準的住院成年病人。Effexor 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，Effexor 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，Effexor (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[參閱臨床試驗資料(12)]。此外，選擇使用Effexor/Effexor XR長期治療病人的醫師，應定期評估各別病人長期使用此藥物的有效性[參閱用法及用量 (3)]。

2.2 泛焦慮症 (Generalized Anxiety Disorder)



Effexor 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Effexor XR對符合DSM-IV泛焦慮症(GAD)診斷的門診病人，證實Effexor XR對其具有有效性[參閱臨床試驗資料 (12)]。

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，Effexor XR對於治療泛焦慮症(GAD)具有有效性。選擇使用Effexor/Effexor XR長期治療病人的醫師，應定期評估各別病人長期使用此藥物的有效性。[參閱用法及用量 (3)]。

2.3 社交焦慮症 (Social Anxiety Disorder)

Effexor 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、或對此恐懼症感到非常痛苦。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週和一組6個月、有安慰劑控制組的臨床試驗評估，使用Effexor XR對符合DSM-IV之社交焦慮症成人門診病人，證實Effexor XR對它具有有效性[參閱臨床試驗資料 (12)]。

長期使用Effexor 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Effexor 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Effexor/Effexor 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[參閱用法及用量 (3)]。

2.4 恐慌症 (Panic Disorder)

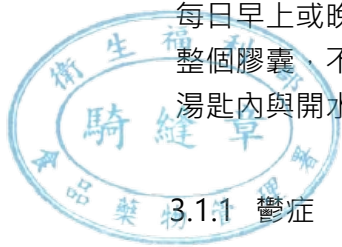
Effexor XR被許可用於治療符合DSM-IV定義且合併(或未合併)有懼曠症的恐慌症病人。恐慌症是一種非預期性的恐慌症狀，病人會對未來可能發生的恐慌情形感到憂慮，且/或因病情發作而有明顯的行為改變。

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，且發病時會在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)胸痛或感到不適；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Effexor XR對恐慌症具有療效。另外在急性期接受12週的Effexor 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Effexor XR能明顯延後復發的時程[參閱藥理特性 (10)與臨床試驗資料 (12)]。無論如何，醫師選定Effexor XR為治療藥物後就必需定期評估留意Effexor XR在每一位長期接受治療的病人的療效[參閱用法及用量 (3)]。

3 用法及用量

3.1 用法用量



每日早上或晚上之同一時間隨餐使用單一劑量Effexor XR[參閱藥物動力學特性(11)]。用開水吞服整個膠囊，不得撥半，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。

3.1.1 鬱症

對於多數病人，建議以75 mg/day的Effexor XR作為開始劑量，單一劑量使用。對於一些剛開始使用Effexor XR的病人，可以考慮以37.5 mg/day開始給藥，經由四至七日後，再調整至每日75 mg/day。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。臨床效果試驗證實，增加劑量間隔可為兩週或更長。

3.1.2 泛焦慮症

對於多數病人，建議以75 mg/day的Effexor XR作為開始劑量，單一劑量使用。對於一些剛開始使用Effexor 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。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。

3.1.3 社交焦慮症

對於多數病人，建議以75 mg/day的Effexor 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Effexor 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，Effexor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。

3.1.4 恐慌症

建議以37.5 mg/day的Effexor XR單一劑量服用7日。病人若對75 mg/day沒有反應，劑量可增至最大劑量約225 mg/day。劑量的增加必須增加至75 mg/day，必要時，增加的間隔時間可以小於7日。

3.1.5 在開始服用Effexor XR前評估雙極性疾患的病人

開始以Effexor XR治療前，應先經過適當的評估以病人本身或家族是否有雙極性疾患、躁症或是輕躁病史的風險[參閱警語/注意事項(5.1.6)]。

3.1.6 從Effexor一般錠劑轉為使用Effexor XR

正在接受Effexor治療的重鬱症病人，可以用等量的Effexor改變至使用Effexor XR，例如每日使用兩次37.5 mg Effexor一般錠劑，可改變使用每日一次75 mg Effexor XR。然而可能需因個別病人而調整劑量。

3.1.7 Effexor XR的停用

在停用Effexor XR治療時，建議以漸進式方式停藥，這會比突然停藥還好。在Effexor XR臨床試驗中，劑量降低是以每週降75 mg的間隔來降的。個別化的劑量降低調整有時是必須的[參閱警語/注意事項(5.1.7)]。某些病人可能需要超過花幾個月的時間來停藥。

3.1.8 單胺氧化酶抑制劑(MAOI)與Effexor XR用於治療精神疾病時的藥物轉換

停止使用單胺氧化酶抑制劑(MAOI)而開始使用Effexor XR治療精神疾病，中間至少需要間隔14天。反之，停止使用Effexor 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(4.2)、警語/注意事項 (5.1.2)以及交互作用(7.2)]。

3.3 特殊族群用法用量

治療懷孕7-9個月的婦女

新生兒暴露在Effexor 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[參閱警語及注意事項 (5)]。當Effexor 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。

3.3.1 肝功能不全病人的建議使用量

對於輕度(Child-Pugh Class A) 與中度(Child-Pugh Class B)肝功能不全病人，應以減半用量開始治療。重度肝功能不全 (Child-Pugh Class C) 或肝硬化病人需減少每日總用量50%或更多[參閱特殊族群注意事項(6.6)]。

3.3.2 腎功能不全病人的建議使用量

有輕度(CLcr 60-89 mL/min) 或中度 (CLcr 30-59 mL/min) 腎功能不全的病人應降低Effexor XR 每日總服用劑量25-50%。對於以血液透析法治療之重度腎功能不全 (CLcr <30 mL/min) 病人，建議以降低50%或更多之每日總用量。因個別腎功能不全病人之差異性大，可能需要個別調整用量[參閱特殊族群注意事項(6.7)]。

4 禁忌

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[參閱副作用/不良反應(8.3)]。

4.2 併用單胺氧化酶抑制劑 (MAOI)

Effexor XR禁用於正在使用或14天內停用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 [參閱用法及用量(3)、警語/注意事項 (5.1.2)以及交互作用(7)]。

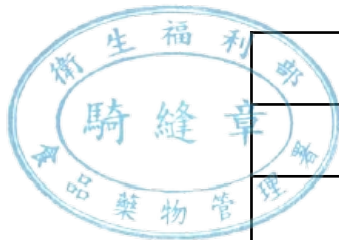
5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 青少年及年輕人的自殺意念和行為

彙整由77,000 位成年病人與 4,500位兒童病人參與的抗憂鬱藥物 (SSRI 及其他級別抗憂鬱藥物) 安慰劑對照試驗資料後，24歲或更小的年紀的抗憂鬱劑治療組，出現自殺意念和行為的發生率高於安慰劑對照組。不同的藥物在自殺意念與行為的風險存在有相當大的差異，但是在大多數的研究中已經發現年輕病人會出現較高的風險，不同的適應症存在自殺意念與行為絕對風險的差異，其中以重鬱症(MDD)病人的自殺絕對風險最高。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，接受抗憂鬱治療的兒童*和成人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

*Effexor XR 未核准使用於兒童病人。

目前尚不清楚長期服用抗憂鬱藥物例如四個月以上時，是否會增加兒童、青少年和年輕人自殺意念和行為的風險。但在憂鬱症成年病人的長期維持性對照臨床試驗資料中，則顯示抗憂鬱藥物延後發生憂鬱症復發的時程以及憂鬱症本身造成的自殺意念與行為的風險。

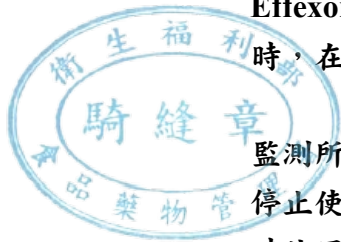
不論所有病人是在何種適應症之情況下接受藥物的治療，都應密切注意病人的臨床症狀是否有惡化的現象，包括是否出現自殺意念或行為模式的改變，特別是在治療的最初幾個月內或調整劑量時。建議病人家屬或照護人員監測行為變化並提醒醫療照護者。對於憂鬱症持續惡化或是正在出現自殺意念或行為緊急事件的病人，應考慮改變憂鬱症病人的治療方案。

5.1.2 血清素症候群

單獨使用血清素與正腎上腺素再回收抑制劑 (SNRIs，也包括Effexor 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、鋰鹽、tramadol、meperidine、methadone、tryptophan、buspirone、amphetamines與St. John's Wort等藥物)以及干擾血清素代謝之藥物例如MAOIs [參閱禁忌(4) 以及交互作用(7.1)]。血清素症候群亦會發生於這些藥物單獨使用。

血清素症候群的徵象和症狀包括精神狀態改變(如：震顫、幻想、譫妄與昏迷)、自律神經失調(如：心搏過速、血壓不穩、暈眩、盜汗、潮紅、體溫偏高等)、神經肌肉症狀(例如：顫抖、僵直、肌陣攣、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)。

Effexor XR應避免與MAOIs併用。此外，正在接受linezolid或靜脈輸注methylene blue等MAOIs治療的病人，也禁止使用Effexor XR。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



Effexor 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Effexor XR[參閱禁忌(4)以及交互作用(7.1)]。

監測所有服用 Effexor XR 的病人是否出現血清素症候群。若出現上述症狀，則應立即停止使用 Effexor XR 和任何伴隨的血清素致效劑，並開始支持性症狀性治療。如果同時使用 EffexorXR 與其他 血清素致效劑合用在臨床上是必要的，告知病人會增加風險血清素症候群並監測症狀。

5.1.3 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[參閱副作用/不良反應(8.2)]。

開始Effexor XR治療前請監測血壓，並於治療期間定期量血壓。開始Effexor 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症的病人時，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Effexor 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。

Effexor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Effexor 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Effexor XR治療的組別為1%，而安慰劑組為0.3%[參閱副作用/不良反應(8.2)中的表 11]。Effexor 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[參閱副作用/不良反應(8.2)中的表 12]。在臨床試驗中接受超過300 mg/day之平均Effexor 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。

5.1.4 出血機率增加

曾有在使用SSRIs和SNRIs (包括Effexor XR)發生異常出血風險的報告，包含紫斑症、血腫、鼻出血、陰道出血、瘀血、胃腸道出血，與危及生命的出血。建議使用此類藥品之病人應特別注意，尤其是併用口服抗凝血劑及已知會影響血小板功能的藥品(例如：非典型之抗精神疾病藥品、Phenothiazines、多數TCA成分、acetylsalicylic acid、NSAID藥品、ticlopidine、dipyridamole、warfarin)及已知有出血病史者。因為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。觀察性研究數據指出於生產前一個月暴露於SNRI 類藥品會增加產後出血風險(小於2倍)。

應告知病人併用Effexor XR及NSAIDs、aspirin或其他影響凝血的藥品可能會增加出血的風險。服用Warfarin 的病人當開始使用服用Effexor XR、調整劑量或中斷治療，應注意監測凝血指數

5.1.5 隅角閉鎖性青光眼

許多抗憂鬱藥物(包含 Effexor 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。未經治療隅角閉鎖性青光眼避免，應避免使用抗憂鬱藥物包括Effexor XR。

5.1.6 引發躁症(mania)/輕躁症(hypomania)

雙極性障礙的病人以Effexor XR或其他抗憂鬱藥物治療抑鬱發作，可能會造成混合型/躁症發作。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Effexor XR治療的病人通報躁症或輕躁症的案例(參閱表 2)。開始以Effexor XR治療前，應先經過適當的評估以病人本身或家族是否有雙極性疾患、躁症或是輕躁病史的風險。

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

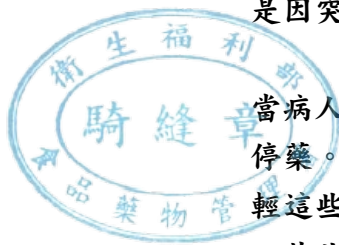
適應症	Effexor XR	安慰劑
重鬱症	0.3	0.0
泛焦慮症	0.0	0.2
社交焦慮症	0.2	0.0
恐慌症	0.1	0.0

5.1.7 停藥症候群

病人服用venlafaxine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(包括類休克電刺激感覺)、倦睡、盜汗、震顫、眩暈與嘔吐。

上市後曾有嚴重停藥症狀的案例報告顯示這些症狀可能會持續且嚴重。在Effexor XR減量過程中，包含在停藥過程中，曾觀察到病人出現自殺死亡、自殺意念、侵略性和暴力行為。其他上市後案例報告有提及在停用或減少Effexor XR劑量後出現視力改變(如視線模糊或難以對焦)以及血壓升高。

在Effexor 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)，已有一些因其他不良副作用而停藥的報告，特別



是因突發的症狀，包括：易怒、嗜睡、心神不安、耳鳴及痙攣發作等。

當病人停止服用Effexor XR後，必須特別監控這些症狀。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，醫護人員可以再持續降低劑量，但降低劑量的幅度需更和緩地進行。某些病人可能需要花幾個月的時間來緩慢停藥[參閱用法及用量(3)]。

5.1.8 癲癇發作

曾有接受venlafaxine治療而癲癇發作的案例。Effexor XR 尚未對癲癇病人進行系統性評估，應小心使用於有癲癇發作病史的病人。

5.1.9 低血鈉症

病人接受SSRIs及SNRIs 包括Effexor XR的治療可能會發生低血鈉。在許多案例中，似乎是因為抗利尿激素分泌不當(SIADH)而造成低血鈉症。曾有個案發生血鈉低於110 mmol/L的報告。老年人使用SSRIs和SNRIs有較高的風險會發生低血鈉症[參閱特殊族群注意事項(6.5)]。此外，服用利尿劑的病人或其他體液減少的病人也會有較高的風險。有低鈉血症症狀出現的病人應停止使用Effexor XR 並且給予適當的醫療介入。

低鈉血症的徵候及症狀包括頭痛、注意力難集中、記憶障礙、困惑、虛弱和搖晃(可能造成跌倒)。嚴重和/或急性徵候及症狀包括幻覺、暈厥、抽搐、昏迷、呼吸停止和死亡。

5.1.10 兒童病人身高和體重的改變

體重變化

在探討重鬱症、泛焦慮症和社交焦慮症的安慰劑對照兒童試驗中，平均體重變化和體重減輕的發生率(體重下降3.5% 以上的病人比例)已列於表 3和表 4。

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

適應症 (治療期間)	Effexor 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)

^aEffexor XR 未核准使用於兒童病人。

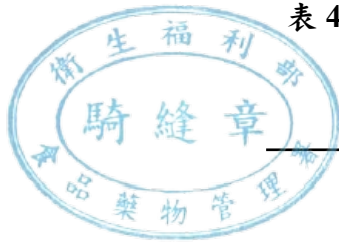


表 4：Effexor XR 雙盲、安慰劑對照試驗中，兒童病人^a體重下降(3.5% 以上)的發生率(%)

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

^a Effexor XR 未核准使用於兒童病人。

^b 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/注意事項(5.1.11)]。

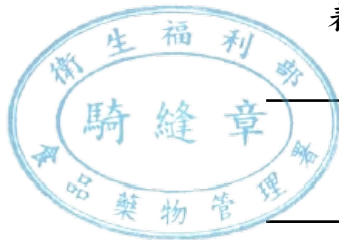
已有一個由兒童及青少年服用Effexor XR至少6個月的開放性(open-label)的重鬱症試驗，以評估長期使用Effexor XR的相關風險。在此試驗中，兒童及青少年增加的體重，比預期的少(因兒童及青少年成長時應會增加體重，所以由合併年齡及性別而推算出預期基礎體重，而此試驗所增加的體重，比預期應增加的少)。兩族群觀察的體重增加的差異有所不同，在兒童(<12歲)所增加和預期會增加的體重，比青少年的(≥12歲)還大。

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：Effexor XR的安慰劑對照試驗中，兒童病人^a的平均身高增加量(cm)

適應症 (治療期間)	Effexor 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 ^b (n = 122)	1.0 (n = 132)
社交焦慮症 (16週)	1.0 (n = 109)	1.0 (n = 112)

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

適應症 (治療期間)	Effexor XR	安慰劑
---------------	------------	-----

^a Effexor XR 未核准使用於兒童病人。

^b $p = 0.041$

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。

5.1.11 兒童病人食慾的改變

以Effexor 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Effexor 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：Effexor XR的安慰劑對照試驗中，兒童病人^b的食慾下降發生率(%)
及相關停藥率^a(%)

適應症 (治療期間)	Effexor XR		安慰劑	
	發生率	停藥	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

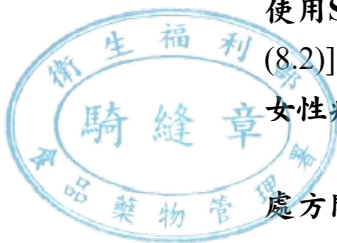
^a 體重減輕造成的停藥率，在Effexor XR或安慰劑治療組病人中都是0.7%。

^b Effexor XR 未核准使用於兒童病人。

5.1.12 間質性肺部疾病與嗜伊紅性白血球肺炎

很少出現與venlafaxine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，應儘速安排病人接受相關的醫療評估，並考慮停止venlafaxine的治療。

5.1.13 性功能障礙



使用SNRIs，包括Effexor XR，可能會導致性功能障礙的症狀[參閱副作用/不良反應(8.2)]。男性病人使用SNRIs可能會造成延遲射精或射精失敗、性慾下降和勃起障礙。女性病人使用SNRIs可能會造成性慾下降與性高潮延後或消失。

處方開立者在開始處方Effexor XR前先詢問性功能相關問題，並在治療當中詢問有關性功能變化的問題很重要，因為病人可能不會自發性通報性功能問題。在評估性功能變化時，取得詳細病史(包括症狀開始時間點)相當重要，因為性功能症狀可能有其他成因，包括其本身潛在的精神疾病。與病人討論可能的處理策略，並支持病人做出治療相關知情決定。

5.2 藥物濫用及依賴性

5.2.1 管制分級

Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) 緩釋膠囊非管制藥品。

5.2.2 濫用

藥物濫用是指為了達到理想的心理或生理效果而故意、非治療性地使用藥物，即使是一次。臨床試驗中，尚未對venlafaxine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會有誤用、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)。

5.2.3 身體與心理依賴性

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

Venlafaxine對齧齒目動物(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Effexor的病人曾有停藥反應(discontinuation effects)的報告。[參閱用法及用量(3)及警語/注意事項(5.1.7)]。

5.3 操作機械能力

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Effexor治療在這類活動中的操作能力不會產生負面影響為止。

5.4 實驗室檢測

參閱7.8藥物-實驗室檢驗的交互作用。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

致畸作用—懷孕分類 C

以mg/m²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-desmethylenlafaxine (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Effexor 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)暴露在Effexor 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，這時期可能會出現包括呼吸不順、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和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/注意事項(5.1.2)以及交互作用(7.3)]。當以Effexor 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。

觀察性研究數據指出於生產前一個月暴露於SSRIs 及SNRIs 類藥品會增加產後出血風險(小於2倍)。

分娩

Venlafaxine對於人類生產的影響目前未知。

6.2 哺乳

目前證明venlafaxine與ODV代謝物會分泌至乳汁。因Effexor 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。

6.4 小兒

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Effexor XR使用於兒童病人。任何人在考慮使用Effexor 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、警語及注意事項(5.1.1, 5.1.10, 5.1.11)以及副作用/不良反應(8.2)]。

雖然沒有試驗去確認並初始分析Effexor 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，Effexor XR可能對體重及身高有不良的影響[參閱警語/注意事項 (5.1.10, 5.1.11)]。如決定以Effexor 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/注意事項 (5.1.10, 5.1.11)]。Effexor 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/注意事項(5.1.3)以及副作用/不良反應(8.2)]。

6.5 老年人

針對重鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症及恐慌症進行的Effexor XR臨床試驗中，年齡為65歲以上的病人比例顯示於表7。

表7：依適應症^a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)

適應症	Effexor 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Effexor (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Effexor XR)臨床上與老年人發生低血鈉症有關，這類病人有較高的風險會發生這個不良反應[參閱警語/注意事項(5.1.9)]。

老年病人之venlafaxine與ODV的藥物動力學通常不會大幅改變[參閱藥物動力學特性(11)] (見圖1)。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[參閱用法及用量(3)]。

6.6 肝功能不全

對於輕度(Child-Pugh Class A)、中度(Child-Pugh Class B)肝功能不全或重度(Child-Pugh Class C) 肝功能不全病人或肝硬化病人，建議調整劑量[參閱用法用量(3)及藥效藥理特性(10.2)]。

6.7 腎功能不全

對於輕度(CLcr 60-89 mL/min)、中度 (CLcr 30-59 mL/min) 或重度腎功能不全 (CLcr <30 mL/min)病人以及須血液透析法治療之病人，建議調整用量[參閱用法用量(3)及藥效藥理特性(10.2)]。

6.8 其他族群

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。[參閱用法及用量(3)][參閱表 7)。

7 交互作用

7.1 與Effexor XR臨床上重要交互作用的藥物

表 8: 與Effexor XR臨床上重要交互作用的藥物

單胺氧化酶抑制劑(MAOI)	
臨床重要性	併用SNRIs 包括 Effexor XR 與 MAOIs 會增加血清素症候群的風險。
臨床介入	Effexor XR應避免與MAOIs併用。此外，正在接受linezolid或靜脈輸注methylene blue等MAOIs治療的病人，也禁止使用Effexor XR [參閱用法用量 (3.1)、禁忌 (4)及警語/注意事項 (5.1)]
其他血清素作用藥物	
臨床重要性	Effexor XR 與其他血清素作用藥物同時使用會增加血清素症候群的風險。
臨床介入	當 Effexor XR 與其他可能影響血清素神經傳導物質系統的藥物同時使用時，監測血清素症候群的症狀。如果發生血清素症候群，考慮終止 Effexor XR 和/或伴隨的血清素作用藥物[參閱用法用量 (3.1)及警語/注意事項 (5.1)]。
干擾凝血的藥物	
臨床重要性	Effexor XR 與抗血小板或抗凝血藥物同時使用可能會增加出血風險。這可能是由於 Effexor XR 對血小板釋放血清素的影響。
臨床介入	當開始或終止 Effexor XR 時，密切監測接受抗血小板或抗凝血藥物病人的出血情況[參閱警語/注意事項 (5.1)]。
CYP3A 抑制劑的作用	
臨床重要性	CYP3A抑制劑的同時使用增加 venlafaxine 與 O-desmethylvenlafaxine (ODV) C_{max} 和AUC [參閱藥效藥理特性(10.2)]，這可能增加Effexor XR的毒性風險。

臨床 介入	考慮減少 Effexor XR 的劑量。
CYP2D6 受質	
臨床 重要性	Effexor XR的同時使用會增加 CYP2D6 受質的C _{max} 和AUC，這可能增加CYP2D6受質的毒性風險[參閱藥效藥理特性(10.2)]。
臨床 介入	考慮減少併用 CYP2D6 受質的劑量。

7.2 其他藥物與Effexor XR 的交互作用

中樞神經系統活性藥物

Venlafaxine併用其他中樞神經系統活性藥物(包括酒精)的風險尚未有系統性的評估。因此，如果venlafaxine要與這些藥品併用時，需告知要特別小心服用。

減重藥物

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

藥物-實驗室檢驗的交互作用

曾發現服用venlafaxine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與PCP及amphetamine區別。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/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(4.1)]
- 兒童、青少年及年輕人中的自殺意念和行為[參閱警語/注意事項(5.1.1)]
- 血清素症候群[參閱警語/注意事項(5.1.2)]
- 血壓升高[參閱警語/注意事項(5.1.3)]
- 異常出血[參閱警語/注意事項(5.1.4)]
- 隅角閉鎖性青光眼[參閱警語/注意事項(5.1.5)]
- 引發躁症/輕躁症[參閱警語/注意事項(5.1.6)]
- 停藥症候群[參閱警語/注意事項(5.1.7)]
- 痙攣發作[參閱警語/注意事項(5.1.8)]。
- 低血鈉症[參閱警語/注意事項(5.1.9)]。
- 兒童病人體重和身高的改變[參閱警語/注意事項(5.1.10)]
- 兒童病人食慾的改變[參閱警語/注意事項(5.1.11)]

- 間質性肺病與嗜伊紅性白血球肺炎[參閱警語/注意事項(5.1.12)]
- 性功能障礙[參閱警語/注意事項(5.1.13)]

8.2 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Effexor 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 $\geq 5\%$ 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Effexor 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Effexor XR治療組病人停藥($\geq 1\%$)的不良反應已列於表9。

表9：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 不良反應	Effexor XR n = 3,558	安慰劑 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

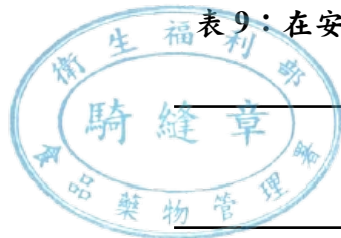


表 9：在安慰劑對照臨床試驗(最長12週)中，病人通報出導致停藥之不良反應的發生率(%)

身體系統 不良反應	Effexor XR n = 3,558	安慰劑 n = 2,197
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Effexor XR多次劑量治療的病人人數已列於表 10。在所有研發計畫中，試驗所進行的條件及venlafaxine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Effexor)和門診試驗、固定劑量和劑量調整試驗。

表 10：在上市前臨床試驗中接受Effexor XR治療的病人

適應症	Effexor 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Effexor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Effexor XR治療(劑量為37.5到225 mg/day)的病人中，常見的不良反應(在Effexor XR治療組病人中發生率 $\geq 2\%$ [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11。

不良反應概況在不同病人族群之間並無顯著差異。

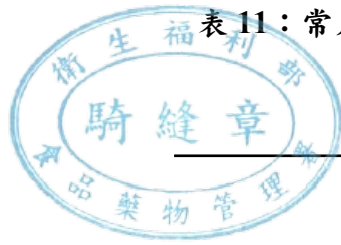


表 11：常見不良反應：在探討所有適應症的安慰劑對照試驗(治療期間最長達12週)中，通報出不良反應(發生率 $\geq 2\%$ 且 $>$ 安慰劑組)的病人比例

身體系統 不良反應	Effexor XR n = 3,558	安慰劑 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

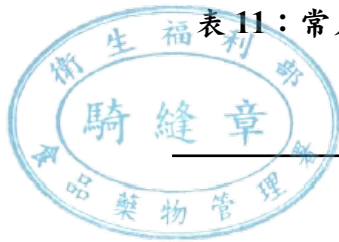


表 11：常見不良反應：在探討所有適應症的安慰劑對照試驗(治療期間最長達12週)中，通報出不良反應(發生率 $\geq 2\%$ 且 $>$ 安慰劑組)的病人比例

身體系統 不良反應	Effexor XR n = 3,558	安慰劑 n = 2,197
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(Effexor XR, n=1440; 安慰劑, n=923)

^b在女性中的百分比(Effexor 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、心搏過速

消化系統－胃腸出血[參閱警語/注意事項(5.1.4)]、磨牙症

血液/淋巴系統－瘀血[參閱警語/注意事項(5.1.4)]

代謝/營養－高膽固醇血症、體重增加[參閱警語/注意事項(5.1.10)]、體重減輕[參閱警語/注意事項(5.1.10)]

神經系統－痙攣發作[參閱警語/注意事項(5.1.8)]、躁症反應[參閱警語/注意事項(5.1.6)]、躁動、精神混亂、靜坐不能、幻覺、肌張力亢進、肌陣攣、自我感喪失症(depersionalization)、冷漠

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)

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 12)。在大多數適應症中，接受 Effexor XR 治療的病人身上都可以觀察到與劑量相關的平均仰臥收縮壓(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

，Effexor XR治療組有1.4%病人的仰臥舒張壓(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Effexor XR治療組中有1%病人的仰臥收縮壓(SSBP)上升 ≥ 20 mm Hg且血壓 ≥ 180 mm Hg，而安慰劑組則為0.3%。

表 12：安慰劑對照試驗中，仰臥收縮壓(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)	Effexor XR				安慰劑	
	≤ 75 mg/day		> 75 mg/day		SSBP	SDBP
重鬱症						
(8–12週)	-0.28	0.37	2.93	3.56	-1.08	-0.10
泛焦慮症						
(8週)	-0.28	0.02	2.40	1.68	-1.26	-0.92
(6個月)	1.27	-0.69	2.06	1.28	-1.29	-0.74
社交焦慮症						
(12週)	-0.29	-1.26	1.18	1.34	-1.96	-1.22
(6個月)	-0.98	-0.49	2.51	1.96	-1.84	-0.65
恐慌症						
(10–12週)	-1.15	0.97	-0.36	0.16	-1.29	-0.99

Effexor 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 13)。在臨床試驗中接受超過300 mg/day之平均Effexor 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 13：在Effexor 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)

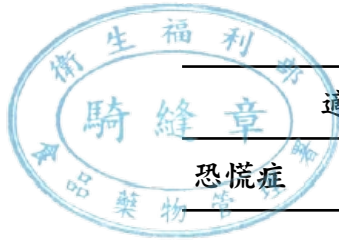


表 13：在Effexor XR上市前試驗中，SDBP的持續性上升現象

適應症	劑量範圍(mg/day)	發生率(%)
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，Effexor XR和脈搏速率的平均值增加有關(見表 14) [參閱警語/注意事項(5.1.3、5.1.4)]。

表 14：在Effexor 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)	Effexor XR	安慰劑
重鬱症 (12週)	2	1
泛焦慮症 (8週)	2	< 1
社交焦慮症 (12週)	3	1
恐慌症 (12週)	1	< 1

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，Effexor XR和血中膽固醇濃度最終平均數值上升有關(表15)。

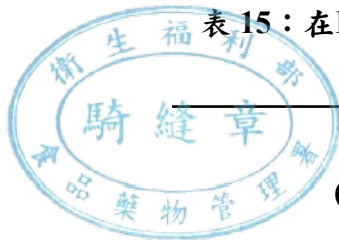


表 15：在 Effexor XR 的上市前試驗中，膽固醇濃度在治療期間最終平均變化量(mg/dL)

適應症 (治療期間)	Effexor 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，Effexor XR治療組的血中膽固醇濃度約增加1.5 mg/dL，相較之下，安慰劑組則平均最終減少7.4 mg/dL。在8週與6個月之安慰劑對照泛焦慮症試驗中，Effexor XR治療組的血中膽固醇濃度個別增加約1.0 mg/dL與2.3 mg/dL，相較之下，安慰劑組則個別減少4.9 mg/dL與7.7 mg/dL。在12週及6個月之安慰劑對照社交焦慮症試驗中，Effexor XR治療組的血中膽固醇增加約7.9 mg/dL及5.6 mg/dL，相較之下，安慰劑組則平均減少2.9及4.2 mg/dL。Effexor XR上市前研究，在12週之安慰劑對照組恐慌症試驗中，Effexor XR治療組的血中膽固醇濃增加約5.8 mg/dL，相較之下，安慰劑組則平均減少3.7 mg/dL。

在12個月之安慰劑對照延長試驗中，病人服用Effexor (一般錠劑)至少3個月後，其總膽固醇增加9.1 mg/dL，相較之下，安慰劑組則減少7.1 mg/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。血中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 ≥ 50 mg/dL且數值大於261 mg/dL，或(2)治療期間，血中膽固醇相較於基準值，平均上升 ≥ 50 mg/dL且數值大於261 mg/dL。使用venlafaxine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%。

血中三酸甘油脂

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

，Effexor 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 16)。

表 16：Effexor 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/d L)

適應症 (治療期間)	Effexor 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

兒童病人

Venlafaxine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/注意事項(5.1.3、5.1.10、5.1.11)以及特殊族群注意事項(6.4)]。

在兒童的臨床試驗中，曾觀察到自殺意念的不良反應。

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。

8.3 上市後經驗

核准上市後，使用Effexor 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、心室心搏過速(包括torsade de pointes)、章魚壺心肌症

消化系統 - 胰臟炎

血液/淋巴系統 - 黏膜出血[參閱警語/注意事項(5.1.4)]、血液惡病質(blood dyscrasia, 包括顆粒性白血球缺乏症、再生不良性貧血、嗜中性白血球減少, 以及全血球減少症)、出血時間延長、血小板減少症

代謝/營養 - 低血鈉症[參閱警語/注意事項(5.1.9)]、抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH) [參閱警語/注意事項(5.1.9)]、肝功能檢查結果異常、肝炎、泌乳激素(prolactin)增加

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/注意事項(5.1.2)]、血清素症候群[參閱警語/注意事項(5.1.2)]、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/注意事項(5.1.12)]

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/注意事項(5.1.5)]

泌尿生殖系統 - 產後出血 (未知頻率) [參閱警語及注意事項(5.1.4)]

9 過量

9.1 人體經驗

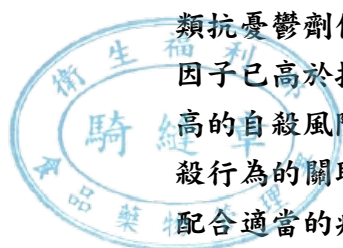
在Effexor XR (針對重鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症和恐慌症)和Effexor (針對重鬱症)的上市前評估期間, 在單用或與其他藥物和/或酒精併用的條件下, 曾有二十件發生Effexor急性用藥過量的案例 (在Effexor XR和Effexor病人中, 分別有6和14個案例)。

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。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)。另兩例有輕微竇性心搏過速的報告。

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

上市後的使用經驗中, venlafaxine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搏過速、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; 另可觀察心電圖的變化(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過量的致命風險高於SSRIs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治療的病人在治療前的自殺風險因子已高於接受SSRIs類藥物治療的病人。因此廣義來說，接受venlafaxine治療的病人有較高的自殺風險或許可歸因於venlafaxine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Effexor 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venlafaxin而引起藥物過量的風險。

9.2 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。

10 藥理特性

10.1 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。

10.2 藥效藥理特性

體外試驗中顯示，Venlafaxine和ODV對於neuronal serotonin選擇性抑制劑，對norepinephrine再回收以及dopamine再回收的微弱抑制扮演重要的角色。Venlafaxine和ODV對於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(最高建議劑量的兩倍)。

10.3 臨床前安全性資料

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(雄性)與六倍(雌性)。大鼠血中ODV代謝物比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逆回突變分析沙門氏菌，或在CHO中國大頰鼠卵巢/HGPRT哺乳類細胞預測基因突變分析中，都不具突變性。經由老鼠細胞之體外BALB/c-3T3變異分析、培養的中國大頰鼠卵巢細胞之姊妹染色分體交換分析或大鼠體內骨髓之染色體結構變異分析，顯示venlafaxine沒有致突變(mutagenic)和誘變(clastogenic)作用。經由中國大頰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在大鼠的生殖與生育力研究顯示，以高達2倍人類每日最高口服劑量(225mg/day)投予(以mg/m²換算)，對於雄鼠或雌鼠之生育力都不具不良影響。然而，當venlafaxine 主要人體內代謝物desvenlafaxine succinate以口服投予大鼠最高達300 mg/kg/day時導致生育能力下降，相當於100mg/day人體劑量產生之AUC暴露量的10倍 (雄性) 或19倍 (雌性)；投予 100 mg/kg/day則是對大鼠生育力沒有影響，相當於100mg/day人體劑量產生之AUC暴露量的3倍 (雄性) 或5倍 (雌性)。這些研究並沒有說明對生育力影響的可逆性，這些發現與人類的相關性尚不清楚。

11 藥物動力學特性

經由口服多次劑量治療，venlafaxine與ODV在三天內達到血中穩定濃度。在75至450mg/day 的劑量範圍(最高建議劑量的0.33到2倍)。Venlafaxine和ODV顯示線性動力學特性。投予藥物的時間(早上和下午) 不影響從Effexor XR 膠囊劑型75mg venlafaxine and ODV的藥物動力學。

吸收

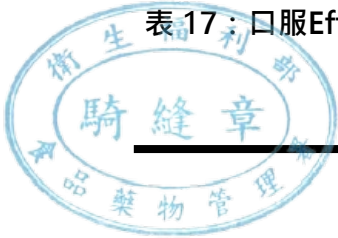
Venlafaxine能完全被吸收。依據吸收質量平衡研究結果顯示，venlafaxine單一口服劑量，至少92%會被吸收，venlafaxine絕對生體可利用率約為45%。

每日服用Effexor XR 150 mg持續性藥效膠囊，與Effexor (一般速放劑型)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17)。當每日使用相等劑量的傳統速放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Effexor XR膠囊的血中濃度波動較小，因此雖然Effexor XR膠囊吸收較慢，但是吸收程度與Effexor一般錠劑相同。

表 17：口服Effexor XR和Effexor (一般劑型)後，venlafaxine和ODV在C_{max}和T_{max}數值上的比較

	Venlafaxine		ODV	
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)
Effexor XR (150 mg每天一次)	150	5.5	260	9

表 17：口服Effexor XR和Effexor (一般劑型)後，venlafaxine和ODV在 $C_{\max}$ 和 $T_{\max}$ 數值上的比較



	Venlafaxine		ODV	
	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)
Effexor (75 mg每天兩次)	225	2	290	3

食物作用

食物不會影響venlafaxine或其活性代謝物ODV的生體可利用率。

分佈

Venlafaxine與血漿蛋白結合率為27%；ODV是30%。Venlafaxine穩態分佈為 7.5 ± 3.7 L/kg；ODV為 5.7 ± 1.8 L/kg。

排除

Venlafaxine 血漿擬似清除率穩態分佈為 1.3 ± 0.6 L/h/kg；ODV 為 0.4 ± 0.2 L/h/kg。

Venlafaxine 擬末端排除半衰期 5 ± 2 hours；ODV 為 11 ± 2 hours。

代謝

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-desmethylenlafaxine、N,O-didesmethylenlafaxine、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濃度減少請見圖1。

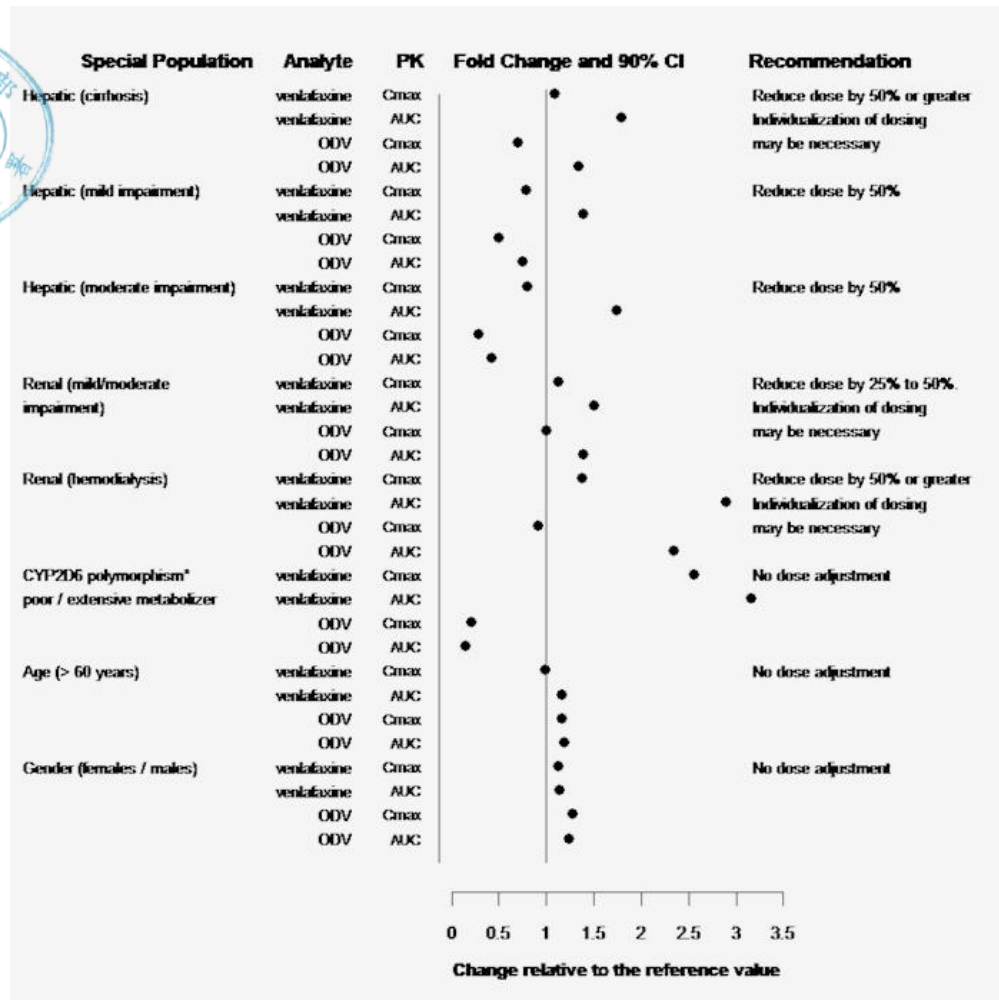
排泄

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。

特殊族群

病人內在因素其Venlafaxine和活性代謝物ODV在特殊族群中的藥物動力學特性。

圖 1：Venlafaxine及其代謝物O-desmethylenlafaxine (ODV)在特殊族群中的藥動學特性。



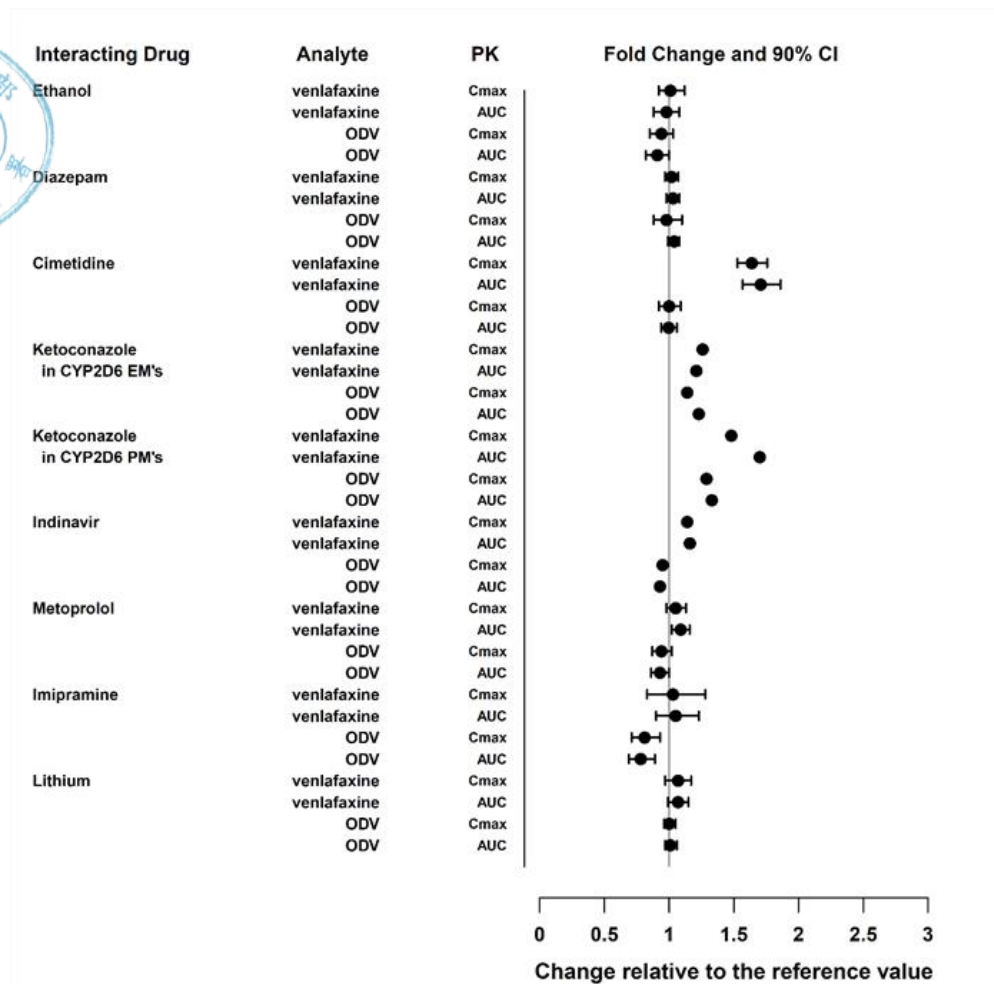
縮寫：ODV = O-desmethylvenlafaxine；AUC = 曲線下面積；C_{max} = 波峰血漿濃度；

*使用強效CYP2D6抑制劑時，預期會有類似的效果

藥物交互作用試驗

其他藥物對venlafaxine 和活性代謝物- ODV 的藥動學影響如圖2摘要。

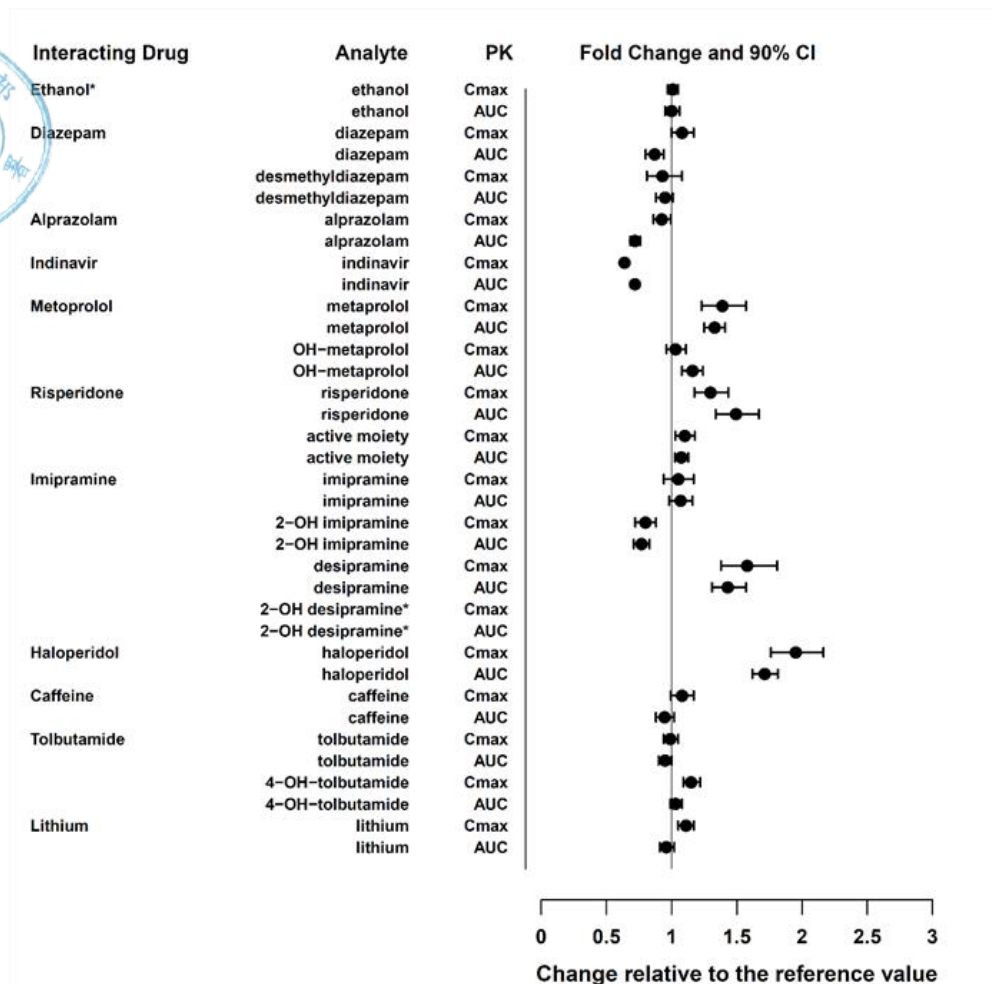
圖 2：會產生交互作用的藥物，對venlafaxine及其活性代謝物O-desmethylvenlafaxine (ODV)藥動學特性所產生的影響。



縮寫：ODV = O-desmethylvenlafaxine；AUC = 曲線下面積；Cmax = 波峰血漿濃度；EM = 代謝能力強者；PM = 代謝能力弱者

Effexor XR對其他藥物的影響

圖 3：Venlafaxine對於會產生交互作用之藥物及其活性代謝物之藥動學特性所產生的影響。



縮寫：AUC = 曲線下面積；Cmax = 波峰血漿濃度；OH = 羥基 (hydroxyl)

* 為提升清晰度而未描繪2-OH desipramine的數據；2-OH desipramine Cmax 和AUC的倍數變化及90% CI分別為6.6 (5.5, 7.9)和4.4 (3.8, 5.0)。

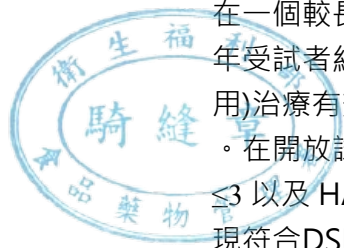
註：*：這些使用venlafaxine穩定劑量者，當沒有服用venlafaxine時，不會惡化酒精引起的精神運動性或心理測驗反應。

12 臨床試驗資料

12.1 重鬱症 (Major Depression Disorder)

Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) 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75mg到 225mg)的研究中確立；此兩項試驗是以符合DSM-III-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的初始劑量為75 mg/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)，Effexor 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，Effexor 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Effexor 150-375 mg/day劑量，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Effexor效果比安慰劑好。完成試驗者之平均劑量為每日350 mg (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Effexor XR (75、150及225 mg/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)，有反應者則認定為CGI Severity of Illness item 評分≤3 以及 HAM-D-21 總評分≤10。下列評估結果認定為在雙盲試驗階段疾病復發：(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。在這後續的26週期間，接受Effexor 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)。

在另一個的較長期臨床試驗中，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Effexor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則認定為復發)。在後續的52週期間接受Effexor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 18：重鬱症試驗成人 (試驗1, 2, 3) 主要療效結果：

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	減去安慰劑後的差值 ^a (95% CI)
試驗1	Effexor(XR 75–225 mg/day)*	24.5	-11.7	-4.45 (-6.66, -2.25)
	安慰劑	23.6	-7.24	-
試驗2	Effexor(XR 75–225 mg/day)*	24.5	-15.11	-6.40 (-8.45, -4.34)
	安慰劑	24.9	-8.71	-
試驗3	Effexor(IR 150–375 mg/day)*	28.2 (0.5)	-14.9	-10.2 (-14.4, -6.0)
	安慰劑	28.6 (0.6)	-4.7	-

SD：標準差；LS Mean：最小平方計算出的平均值；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。

12.2 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75-225mg)之研究；歷時六個月、有安慰劑對照組、固定劑量(每日75-225mg)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, 150mg)且針對符合DSM-IV診斷標準的門診成年病人之研究，已確立Effexor

XR持續性藥效膠囊對於泛焦慮症的效果。

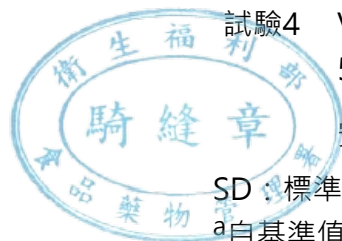
一個八週的研究試驗評估使用Effexor XR 75、150與225 mg/day，經由HAM-A (Hamilton Rating Scale for Anxiety)總分、HAM-A之焦慮與緊張項目、與CGI整體改善，皆證實使用225 mg/day Effexor XR效果比安慰劑好。雖然Effexor XR 75與150 mg/day不如高劑量225 mg/day來的有效(試驗1)，但證明其效果優於安慰劑。另一組八週的試驗證實Effexor XR 75與150 mg/day優於安慰劑，但75 mg/day藥效的持續不如150 mg/day(試驗2)。經由這兩個試驗，劑量範圍在75 - 225 mg/day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Effexor 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Effexor 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 19：泛焦慮症試驗成人主要療效 (試驗1, 2, 3, 4) 結果：

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 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法平均值差值(藥物減去安慰劑)。

* 在統計上顯著優於安慰劑的劑量。

12.3 社交焦慮症(也稱為社交恐懼症) [Social Anxiety Disorder (Social Phobia)]

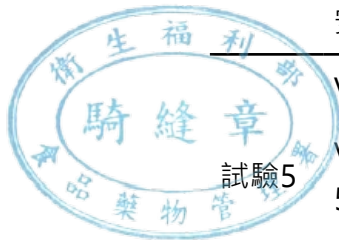
在四個雙盲、平行分組、歷時12週、多中心、有安慰劑對照組、彈性劑量調整(試驗1-4)和一個雙盲、平行分組、歷時6個月、有安慰劑對照組、固定/彈性劑量調整(劑量範圍介於75到225 mg/day之間)針對社交焦慮症符合DSM-IV評分標準之門診成年病人的研究(試驗5)，已確立 Effexor XR對社交焦慮症(SAD)的療效。

在這五個試驗中，Effexor XR的療效評估是依據LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale)量表，比較療效終點和基準值的總分差異。在統計上，Effexor XR皆比安慰劑明顯有效。在一個6個月的研究中，沒有證據顯示150到225 mg/day之間的組別療效比75 mg/day的組別更好。

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。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。

表 20：社交焦慮症試驗成人主要療效

試驗編號	治療組	主要療效測量：LSAS分數		
		基準值的平均分數(SD)	LS相較於基準值的平均變化(SE)	減去安慰劑後的差值 ^a (95% CI)
試驗1	Ven XR (75-225 mg)	91.1	-31.0 (2.22)	11.2 (-5.3, -17.1)
	安慰劑	86.7	-19.9 (2.22)	-
試驗2	Ven XR (75-225 MG)	90.8	-32.8 (2.69)	-10.7 (-3.7, -17.6)
	安慰劑	87.4	-22.1 (2.66)	-
試驗3	Ven XR (75-225 MG)	83.2	-36.0 (2.35)	-16.9 (-22.6, -11.2)
	安慰劑	83.6	-19.1 (2.40)	-12.7 (-6.5, -19.0)
試驗4	Ven XR (75-225 mg)	86.2	-35.0 (2.64)	-14.6 (-21.8, -7.4)



安慰劑	86.1	-22.2 (2.47)	
Ven XR 75 mg	91.8	-38.1 (3.16)	-14.6 (-21.8, -7.4)
Ven XR (150-225 mg)	86.2	-37.6 (3.05)	-14.1 (-21.3, -6.9)
安慰劑	89.3	-23.5 (3.08)	

SD：標準差；SE：標準誤差；LS Mean：最小平方法平均值；CI：信賴區間。

^a 自基準值改變的最小平方法平均值的差值(藥物減去安慰劑)

* 在統計上顯著優於安慰劑的劑量。

12.4 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Effexor XR(試驗1)，另一項試驗則是給予病人服用75 mg/day 或225 mg/day的Effexor XR(試驗2)；不論病人有無特定場所恐懼症(agoraphobia)，都證明了Effexor XR對恐慌症具有療效。

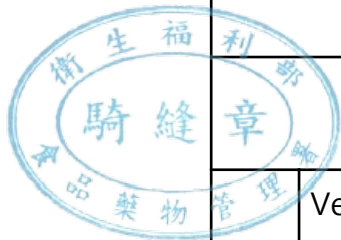
在臨床試驗中，以下列三種療效評估指標判斷Effexor XR的療效：(1) 依恐慌與預期焦慮評量法(Panic and Anxiety Scale；PAAS)，判斷病人沒有發生任何恐慌症狀的比例；(2)依恐慌症程度評量法(Panic Disorder Severity Scale；PDSS)，判斷病人在臨床試驗前後的分數平均變化；(3)依臨床整體評估(Clinical Global Impressions；CGI)改善評分法，評估有療效反映的病人病情改善程度(分為改善程度明顯與非常明顯)。在這二項臨床試驗中，這三項療效評估指標都顯示Effexor XR相較於安慰劑(在每個固定劑量)，有統計上顯著的療效，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Effexor XR 75、150 或 225 mg/day治療12週後(開放性臨床試驗期)，將具有療效反映的病人進行隨機雙盲分組，繼續給予先前Effexor 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，若病人出現完整恐慌症發作症狀的次數 ≤ 1 ，且在臨床整體評估(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次以上的完整恐慌症發作症狀且連續2週時(或在研究期間內，雖未連續發生，但經研究人員判定已失去療效而中斷)，即被認定為病情復發。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Effexor XR治療的病人，在統計上顯著延後復發的時程。

表 21：恐慌症試驗成人主要療效 (試驗 1和2) 結果：

試驗 療組 編號	治	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 15	61.4% (97/158)	3.035	(1.91, 4.82)
	0 mg*	34.4% (53/154)	--	--
	安慰劑			
試驗 2	Ven XR 75 mg*	64.1% (100/156)	2.350	(1.46, 3.78)
	Ven XR 22	70.0% (112/160)	2.890	(1.80, 4.64)
	5 mg*	46.5% (73/157)	--	--
	安慰劑			

^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。

12.5 兒童病人

在兒童病人，Effexor 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Effexor XR適用於兒童病人。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

Effexor XR 37.5 mg Sustained-release Capsules, 2-1000 錠鋁箔盒裝

Effexor XR 75 mg, 2-1000 錠鋁箔盒裝

Effexor XR 150 mg, 2-1000 錠鋁箔盒裝

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

請儲存於25°C以下。

14 病人使用須知

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Effexor 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Effexor XR時，如有發生下列狀況，需趕快告知醫師。

自殺意念和行為

應告知病人和照護者觀察是否有出現急性自殺症狀、特別是治療初期與劑量上調和減量時，並告知他們需要通報相關症狀給健康照護者 [參閱黑框警告及警語/注意事項(5.1.1)]。



併用藥物

應告知病人不要併用Effexor XR與MAOI或在停用MAOI後14天內使用 [參閱禁忌(4.2)]。

血清素症候群

告知病人血清素症候群的風險，特別是若病人同時服用Effexor XR與其他血清素作用藥物，包括tricyclic antidepressants、opioids、lithium、tryptophan、buspirone、amphetamines、St. John's Wort和其他會降低serotonin代謝 (特別是MAOIs 和治療思覺失調症和其他疾病的例如linezolid)，告知病人若他們感覺出現血清素症候群的症狀與徵象，需聯繫他們的健康照護者或通報醫院急診室 [參閱警語/注意事項 (5.1.2) 及交互作用(7.3)]。

血壓升高

應告知服用Effexor XR的病人應定期監測血壓[參閱警語/注意事項 (5.1.3)]。

增加出血風險

應告知病人合併使用Effexor XR和NSAIDs、aspirin、其他抗血小板藥物 warfarin或其他影響凝血的藥品要特別小心，會增加出血的風險，告知病人若他們正在服用或計劃服用可能會增加出血風險的處方或非處方藥物，需要告知他們的健康照護者[參閱警語/注意事項 (5.1.4)]。

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，並通報這些症狀給健康照護者 [參閱警語/注意事項 (5.1.6)]。

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Effexor XR應特別小心[參閱副作用/不良反應 (8.2)]。

血中膽固醇和三酸甘油脂

應告知病人總膽固醇，LDL和三酸甘油脂可能會升高及可以考慮測量血脂 [參閱副作用/不良反應 (8.2)]。

停藥症狀

應告知病人在和醫師討論前不要擅自停止服用Effexor XR。病人應注意，停用Effexor XR可能會出現停藥症候群[參閱警語/注意事項 (5.1.7) 及不良反應 (8.2)]。

性功能障礙

應告知病人使用Effexor XR可能會導致男性和女性病人出現性功能障礙症狀。告訴病人他們應該與其醫護人員討論性功能的任何變化，以及可能之處理策略[參閱警語/注意事項(5.1.13)]。

酒精

建議病人在服用Effexor時應避免喝酒[參閱交互作用(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[參閱禁忌(4)與副作用/不良反應



(8)]。

懷孕

在Effexor XR治療期間，病人若懷孕或有懷孕計劃，應告知健康照護者。告知病人在懷孕中、晚期使用Effexor XR可能會導致子癰前症並增加新生兒併發症的機率而需要延長住院天數、呼吸器輔助使用以及管灌食。[參閱特殊族群注意事項 (6.1)]。

剩餘球狀體

Effexor 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。

15 其他

版 本：USPI 202308-3

註：暉致 速悅持續性藥效膠囊37.5毫克 (衛署藥輸字第024421號)、暉致 速悅持續性藥效膠囊75毫克 (衛署藥輸字第023571號) 與 暉致 速悅持續性藥效膠囊150毫克 (衛署藥輸字第023570號) 共用仿單許可證資訊。

製造廠

製造廠: Pfizer Ireland
Pharmaceuticals

LITTLE CONNELL, NEWBRIDGE, Co. KILDARE, IRELAND

包裝廠: VIATRIS
PHARMACEUTICALS LLC

KM. 1.9 ROAD 689, VEGA BAJA, PUERTO RICO 00693

二級包裝廠(委託貼標及仿單置入)
)：久裕企業股份有限公司

桃園市桃園區大林里興邦路43巷2之1號4樓・3樓・1樓A區

藥商

暉致醫藥股份有限公司

臺北市信義區信義路 5 段7號27樓