



煩多閃膜衣錠25毫克

Valdoxan film-coated tablets 25mg

衛署藥輸字 第 025451 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-03-14

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每錠含

Agomelatine 25 mg

賦形劑每錠含乳糖61.8 mg，其他成份請參考章節1.2。

1.2 賦形劑

裸錠：Lactose monohydrate、Maize starch、Povidone K(30)、Sodium starch glycolate (type A)、Stearic acid、Magnesium stearate、Silica, colloidal anhydrous

膜衣：Hypromellose、Yellow iron oxide (E172)、Glycerol、Macrogol (6000)、Magnesium stearate、Titanium dioxide (E171)

Printing ink：shellac、propylene glycol、indigo carmine aluminum lake(E132)

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

橘黃色橢圓形膜衣錠，長9.5毫米、寬5.1毫米，一面有藍色公司標誌。

2 適應症

治療鬱症及廣泛性焦慮症之成人病人。

3 用法及用量

3.1 用法用量

劑量

一般建議每天一顆Valdoxan® 25 mg於睡前口服使用，但每日agomelatine 25 mg可能並非是病人的最低有效劑量。

若症狀沒有改善時，劑量可增加至每天50 mg，也就是Valdoxan® 25 mg兩顆，於睡前一次服用：

- 鬱症: 起始治療兩週後
- 廣泛性焦慮症: 起始治療四週後

決定增加劑量時，應權衡肝轉胺酶指數增加的風險可能較高。應依據個別病人利益與風險之評估以決定劑量可以增加至50 mg，並密切監測肝功能。

開始治療時，所有病人應先檢測肝功能，若肝轉胺酶指數超過3倍正常值上限，則不應開始治療(請參考(章節4及5.4)。於治療期間應定期於三週、六週(急性期結束時)、十二週、及二十四週後(維持期結束時)定期檢測，接下來則是依臨床需要而檢測(請參考章節5.4)。若肝轉胺酶指數超過

3倍正常值上限時，應停藥 (請參考章節4及5.4)。

劑量增加時，應以開始治療時之相同頻率檢測肝功能。

治療期間

病人應治療至少六個月以確保其症狀消失 (free of symptoms)。

由SSRI (選擇性serotonin回收抑制劑) /SNRI (serotonin及norepinephrine回收抑制劑) 抗憂鬱劑轉換為以agomelatine治療之轉換療法

病人於停止使用SSRI/SNRI抗憂鬱劑後可能發生戒斷症狀 (discontinuation symptoms)。應參考所使用的SSRI/SNRI仿單以得知如何停用該抗憂鬱劑以避免戒斷症狀。當逐漸減少SSRI/SNRI劑量時，可以立即開始使用agomelatine (請參考章節12.1)。

治療中止

停止治療時無須逐步減少劑量。

服用方法

口服使用。

Valdoxan[®]可以空腹使用或與食物併服。

3.3 特殊族群用法用量

老年人

於憂鬱症老年病人 (<75歲)，agomelatine (每天25至50 mg) 的療效與安全性已經確立。關於年齡不需要調整劑量 (請參考章節11)。

對於75歲以上的老年人則尚未有證據證明其對於憂鬱症的效果，因此不建議使用agomelatine於這些病人 (請參考章節12.1)；對於65歲以上的老年人則尚未有證據證明其對於廣泛性焦慮症的效果，因此不建議使用agomelatine於這些病人 (請參考章節12.2)。

腎功能不全

於嚴重腎功能不全的病人，並未觀察到agomelatine的藥動學參數有顯著的改變。然而，目前對於有嚴重或中度腎功能不全的病人使用Valdoxan[®]之臨床資料有限，因此對腎功能不全病人開立處方時應謹慎。

肝功能不全

Valdoxan[®]禁用於肝功能有任何異常者 (請參考章節4、5.4及11)。

兒童及青少年族群

Valdoxan[®]用於治療2~18歲兒童及青少年之療效與安全性尚未確立，目前無相關資料 (請參考章節6.4)。

於出生至2歲兒童並無使用Valdoxan[®] 治療之相關經驗。

4 禁忌

- 對有效成分或列於章節1.2之任一賦形劑過敏者；
- 肝功能不全者，特別是針對肝硬化或活動性肝臟疾病，或肝轉胺酶指數超過3倍正常值上限者 (請參考章節3.1及5.4)；
- 併用CYP1A2強抑制劑者 (如fluvoxamine、ciprofloxacin) (請參考章節7)

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

躁鬱症 / 躁症 / 輕躁症

對於有躁鬱症、躁症或輕躁症病史的病人應謹慎使用Valdoxan[®]，若病人開始有躁症的症狀時應停藥（請參考章節8.1）。

自殺 / 自殺的念頭

憂鬱症與自殺念頭、自我傷害、以及自殺行為（自殺相關事件）增高風險相關。鬱症病人這樣的風險會持續到病情明顯改善為止。由於病情可能不一定在治療後前幾週內有明顯進展，因此應密切監測病人的情況直到病情有進展為止。一般臨床經驗發現，於復原早期階段自殺風險可能會增加。

可用本藥治療之廣泛性焦慮症可能與自殺相關事件的風險增加有關。因此在治療廣泛性焦慮症的病人時，應遵守與治療鬱症病人相同的預防措施。

曾發生自殺相關事件的病人、或是開始治療前表現出有極大自殺傾向的病人被認為是有自殺念頭或嘗試自殺的高危險群，因此在治療期間應密切監測。針對抗憂鬱藥治療成人精神疾病，以安慰劑為對照組的臨床試驗所進行的整合分析顯示，對於25歲以下的病人，使用抗鬱劑組比使用安慰劑組，自殺行為的風險較高。

隨著藥物治療，應密切觀察病人，尤其是高危險群病人，特別是在剛開始治療或劑量改變時。病人（以及其照護者）應有警覺必須要監測任何臨床症狀惡化、有自殺行為或念頭、或是行為不尋常的改變，並且如果這些症狀出現時應立即尋求醫療。

與CYP1A2抑制劑併用（請參考章節4及7）

當開立處方併用Valdoxan[®]與中度CYP1A2抑制劑（如propranolol、enoxacin）時應謹慎，可能導致agomelatine血中濃度增加。

乳糖不耐受性

Valdoxan[®]含乳糖，因此有遺傳性半乳糖不耐(galactose intolerance)，缺乏乳糖酶(total lactase deficiency)或葡萄糖(glucose)及半乳糖(galactose)吸收不良的病人，不應服用本藥。

鈉離子濃度

Valdoxan[®]每錠含有少於1 mmol的鈉(23毫克)，基本上為不含鈉。

5.3 操作機械能力

Agomelatine對於駕駛或操作機器的能力有輕微的影響。由於暈眩及困倦是常見的不良反應，應警告病人於駕駛或操作機器的能力須審慎評估。

5.4 實驗室檢測

肝功能監測

於上市後監測資料中（請參考章節8），以Valdoxan[®]治療的病人曾有肝損傷，包括肝衰竭（具有肝傷害風險的病人，曾有幾例通報死亡或肝移植的個案）、肝臟酵素上升超過十倍正常值

上限、肝炎與黃疸等案例報告。這些報告大部分發生於治療的第一個月。肝損傷的型態主要為肝細胞性損傷伴隨血清中肝轉胺酶上升，通常會在停用Valdoxan[®]時恢復正常值。

對於所有病人於開始治療前應謹慎，並且於治療期間密切監測，尤其是對於具有肝損傷風險因子或併用具有肝損傷風險藥物的病人。

* 於開始治療前

對於具有肝損傷風險因子，如下列病人，應於審慎考慮對於病人的利益與風險後，才給予Valdoxan[®]治療：

- 肥胖/體重過重/非酒精性脂肪肝、糖尿病
- 酒精使用疾患及/或飲用大量酒精飲料

所有病人應先檢測肝功能基礎值，若肝轉胺酶 (ALT及/或AST) 基礎值超過3倍正常值上限，則不應開始治療 (請參考章節4)。對於治療前肝轉胺酶已增加的病人 (> 正常值上限但 ≤ 3倍正常值上限者)，使用Valdoxan[®]應謹慎。

* 肝功能檢測頻率

- 開始治療前
- 接下來：
 - 約三週後、
 - 約六週後 (急性期結束時)、
 - 約十二週、及二十四週後 (維持期結束時)
 - 依臨床需要而檢測
- 劑量增加時，應以開始治療時之相同頻率檢測肝功能。

任何病人有血清中肝轉胺酶增加的現象，應在48小時內再次檢測肝功能。

* 於治療期間：

若有以下情況應立即停止使用Valdoxan[®]：

- 病人出現可能為肝損傷的症狀或徵候 (如深色尿、淺色糞便、黃皮膚/眼睛、右上腹痛、持續發生且無法解釋的疲累)
- 肝轉胺酶指數超過3倍正常值上限

病人停藥後，應定期檢測肝功能直到血清中肝轉胺酶恢復正常值為止。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕婦女使用agomelatine的資料目前有限 (少於300筆懷孕結果)。動物試驗指出關於懷孕、初期胚胎/胎兒發育、分娩、或產後發育無直接或間接傷害 (請參考章節10.3)。為求謹慎，於懷孕期間最好避免使用Valdoxan[®]。

6.2 哺乳

對於本藥/代謝物是否會分泌至人體乳汁中仍然未知。目前動物的藥效學/毒理學資料已經顯

示Agomelatine/代謝物會分泌到乳汁中(詳細請參考章節10.3)。無法排除對新生兒/幼兒的風險。於考慮哺乳對於幼兒的益處與治療對於母親的益處之後,應決定停止哺乳或停止/放棄Valdoxan[®]治療。

6.3 有生育能力的女性與男性

於大鼠與兔的生育力試驗中顯示,agomelatine對於生育力無影響(請參考章節10.3)。

6.4 小兒

用於兒童及青少年

由於Valdoxan[®]對於18歲以下族群的療效及安全性尚未確立,不建議用於治療18歲以下的病人。於臨床試驗中,相較於安慰劑組,使用其它抗憂鬱藥治療的兒童及青少年所觀察到與自殺相關的行為(嘗試自殺與自殺的念頭)與敵意(顯著的侵略行為、反對行為與生氣)頻率較高(請參考章節3.3)。

6.5 老年人

對於75歲以上的老年人則尚未有證據證明其對於憂鬱症的效果,因此不建議使用agomelatine於這些病人(請參考章節3.3及12.1);對於65歲以上的老年人則尚未有證據證明其對於廣泛性焦慮症的效果,因此不建議使用agomelatine於這些病人(請參考章節12.2)。

於失智的老年人

因為Valdoxan[®]對於這些病人的療效及安全性尚未確立,Valdoxan[®]不建議用於治療失智老年人的鬱症或廣泛性焦慮症。

7 交互作用

可能影響agomelatine的交互作用

Agomelatine主要是經由cytochrome P450 1A2 (90%)以及CYP2C9/19 (10%)代謝。與這些酵素有交互作用的藥物可能會增加或減少agomelatine的生體可用率。

Fluvoxamine是一種CYP1A2強抑制劑及中度CYP2C9抑制劑,會顯著抑制agomelatine的代謝而導致agomelatine暴露量增加達60倍(範圍12~412)。

因此禁止將Valdoxan[®]與CYP1A2強抑制劑(例如fluvoxamine、ciprofloxacin)併用。

Agomelatine與estrogen併用(中度CYP1A2抑制劑)會導致agomelatine血中濃度增加幾倍。然而於800位同時以agomelatine併用estrogen的病人,並未發現特別的安全警訊,當開立處方併用agomelatine與其他中度CYP1A2抑制劑(如propranolol、enoxacin)時應謹慎(請參考章節5.1)。

Rifampicin為agomelatine所有代謝酵素共3種的誘導物(inducer),可能降低agomelatine的生體可用率。

吸煙會誘導CYP1A2並且顯示會降低agomelatine的生體可用率,尤其是菸癮大的病人(每天超過15根菸)(請參考章節11)。

Agomelatine影響其他藥物的可能性

於體內試驗中,Agomelatine不會誘導CYP450酵素(isozyme)也不會抑制CYP1A2酵素,於體外試驗中,agomelatine不會抑制CYP450酵素。因此agomelatine不會改變以CYP450代謝的藥物之血中濃度。



於標的族群中可能與Valdoxan[®] 併用的下列藥物，於第一相 (Phase I) 臨床試驗中並無證據顯示有藥動學或藥效學的交互作用如：benzodiazepines、鋰鹽、paroxetine、fluconazole、theophylline。由於缺乏足夠的臨床試驗資料，因此不建議本品與其他抗憂鬱劑併用。

酒精

不建議併用Valdoxan[®] 與酒精。

電痙攣療法 (electroconvulsive therapy, ECT)

目前尚無同時使用Valdoxan[®] 與ECT的經驗。動物試驗並未顯示有引起痙攣的特性 (請參考章節 10.3)。因此併用Valdoxan[®] 與ECT而發生臨床後遺症的可能性被認為是不太可能。

小兒族群

交互作用研究僅於成人族群進行。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性資料摘要

不良反應通常是輕度或中度，並且在開始治療後前兩周內發生。

最常見的不良反應是頭痛、噁心和暈眩。

這些不良反應通常是短暫的，而且一般不會導致停止治療。

不良反應列表

下表所列之不良反應曾在臨床試驗及上市後主動通報中發現。

不良反應以下列慣用語列出：易見 (>1/10)；常見 (>1/100, <1/10)；少見 (>1/1,000, <1/100)；罕見 (>1/10,000, <1/1,000)；極罕見 (<1/10,000)，未知 (無法從可得的資料中評估)。以下頻率未經安慰劑調整。

器官系統分類 (SOC)	頻率	不良反應 (Preferred Term)
精神疾病	常見	焦慮
		不正常的夢想*
	少見	自殺念頭或行為 (請參考章節5.1)
		激動跟相關症狀* (例如躁動跟無法靜止 (restless))
		侵略行為*
		作惡夢*



		躁症/輕躁症* 這些症狀可能是疾病本身的結果 (請參考章節5.1)
		混亂狀態*
	罕見	幻覺*
神經系統疾病	易見	頭痛
		頭暈
	常見	困倦
		失眠
		偏頭痛
	少見	感覺異常
		腳不寧症候群* (Restless leg syndrome)
罕見	靜坐不能* (Akathisia)	
眼的疾病	少見	視覺模糊
耳朵及迷路的疾病	少見	耳鳴*
胃腸道疾病	常見	噁心
		腹瀉
		便秘
		腹痛
		嘔吐*
肝膽的疾病	常見	ALT及/或AST 增加 (於臨床試驗中, 各組發生ALT及/或AST 增加 > 3倍正常值上限的比率分別是: Agomelatine 25 mg/天組: 1.3%; Agomelatine 50 mg/天組: 2.6%; 安慰劑組0.4%)
	少	gamma-glutamyltransferase (GGT) 增加* (> 3倍正常值上限)



	見	
	罕見	肝炎
	罕見	鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 增加* (>3倍正常值上限)
		肝衰竭*(1)
		黃疸*
皮膚及皮下組織的疾病	少見	多汗
		濕疹
		搔癢*
		蕁麻疹*
	罕見	紅斑疹
		臉水腫與血管性水腫 (angioedema)*
肌肉骨骼、結締組織與骨的疾病	常見	背痛
	少見	肌痛*
腎及泌尿系統的疾病	罕見	尿滯留*
一般的疾病	常見	疲倦
實驗室檢查	常見	體重增加*
	少見	體重減少*

* 自發性通報的不良反應於臨床試驗中估算的發生頻率

(1) 具有肝傷害風險的病人，曾有幾例通報死亡或肝移植的個案。

8.3 上市後經驗

疑似不良反應之通報

上市後藥品之疑似不良反應通報很重要，可以持續監測藥品的利益/風險。健康照護者應經由不良反應通報系統向主管機關通報疑似的不良反應。

9 過量

症狀

使用agomelatine過量的資料有限。Agomelatine過量的經驗曾報告有上腹痛、困倦、疲勞、激動、焦慮、緊張、頭暈、發紺、無力。

曾有病人服用2,450 mg的agomelatine，復原 (recovered spontaneously) 後沒有心血管跟生物 (biological) 異常。

處理

對於agomelatine目前尚未有特殊的解毒劑。過量的處理應為臨床症狀治療及常規監測。建議在專業環境下進行醫療追蹤。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Agomelatine是一種melatonergic促效劑 (MT₁與MT₂接受器) 以及5-HT_{2C}拮抗劑。一些結合性的研究指出agomelatine對於單胺類攝取沒有作用，對於α、β腎上腺素激性 (adrenergic)、組織胺激導性 (histaminergic)、膽鹼激導性 (cholinergic)、多巴胺激導性 (dopaminergic)、以及benzodiazepine等接受器沒有親和性。

Agomelatine於動物的生理時鐘混亂模式中可以再調整其生理時鐘。Agomelatine可增加正腎上腺素 (noradrenaline) 與多巴胺 (dopamine) 從大腦皮質前葉釋放，並且對於血清促進素 (serotonin) 的細胞外濃度沒有影響。

10.2 藥效藥理特性

療效類別：Psychoanaleptics。

其他抗憂鬱藥，ATC code：N06AX22

Agomelatine已經顯示對於動物憂鬱症模式 (習得無助測試、絕望測試、慢性溫和壓力) 和生理時鐘不協調模式及與壓力和焦慮相關的模式有類似抗憂鬱的作用。

在人體中，Valdoxan[®] 有使相位正向轉移的特質；它可使睡眠相位提前、體溫下降、並使melatonin開始作用。

於健康受試者，Valdoxan[®] 不會改變白天的警覺性與記憶力。對於憂鬱症病人，以Valdoxan[®] 25 mg治療會增加慢波睡眠而不會改變REM (快速動眼) 睡眠量或REM潛時 (latency)。

Valdoxan[®] 也會使入睡時間及達到最低心跳時間前移。經由病人的評估，從治療第一週開始，入睡時間及睡眠品質就有顯著改善而不會有白天笨拙的現象 (daytime clumsiness)。

對於憂鬱症已緩解的病人進行一項特殊的性功能不全比較試驗，相較於venlafaxine，於性功能量表 (Sex Effect Scale, SEXFX) 中，引起性慾及性高潮方面，Valdoxan[®] 顯示較少性功能不全的趨勢 (統計未達顯著性)。使用Arizona性經驗量表 (ASEX) 進行共同分析，結果顯示

Valdoxan[®] 與性功能不全無相關。相較於paroxetine，健康受試者使用Valdoxan[®] 可維持性功能。於臨床試驗中，Valdoxan[®] 對心跳速率以及血壓沒有影響。

在健康受試者的研究中，於一項特殊的視覺類比量表或ARCI 49查檢表 (Addiction Research Center Inventory) 測量，結果顯示Valdoxan[®] 不會被濫用。

10.3 臨床前安全性資料

單次或重複投與高劑量後，於小鼠、大鼠、猴子觀察到鎮靜作用。

對於嚙齒動物，從125 mg/kg/day 以上觀察到顯著的CYP2B誘導作用及中度的CYP1A與CYP3A誘導作用；而於猴子試驗中，在375 mg/kg/day劑量下，對CYP2B與3A有輕微誘導作用。於嚙齒動物及猴子的重複劑量毒理學研究中觀察到沒有肝毒性。

在懷孕大鼠中，agomelatine會通過胎盤進入胎鼠。

大鼠與兔的繁殖試驗中顯示，agomelatine對授精、胚胎發展及出生前後發育沒有影響。

一系列體外及體內標準基因毒性分析結果推定，agomelatine無致突變性或致染色體毀損作用 (clastogenic)。

動物致癌試驗中，agomelatine會誘使大鼠及小鼠肝腫瘤發生率增加，於小鼠與大鼠NOAEL分別為125 mg/kg與40 mg/kg，考慮agomelatine極高的首渡肝臟代謝效應以及動物試驗中發現的肝腫瘤，宜以劑量體重基礎 (mg/kg) 表示其安全範圍，於小鼠與大鼠分別為150倍及50倍。Agomelatine誘發肝腫瘤及可能與齧齒動物特有的非基因毒性機制之酵素誘導作用相關，如同Phenobarbital的作用及其引發之致癌性所扮演的角色，因而可被認為不具人類相關性。於大鼠觀察到的良性乳房纖維腺瘤在高暴露量 (治療劑量60倍的暴露量，以AUC計算；大鼠之NOAEL值為360mg/kg) 下發生頻率增加，但仍保持在控制組的發生頻率範圍內。

藥理安全性研究顯示agomelatine對hERG (human Ether a-go-go Related Gene) 電流或對狗的Purkinje細胞作用電位沒有影響。於小鼠與大鼠以腹腔注射劑量最高達128 mg/kg，agomelatine未發現有引發初期痙攣 (proconvulsive) 特質。

觀察到Agomelatine對於幼年動物的行為表現、視覺與繁殖功能沒有影響。有輕微、與劑量無關、與藥理作用相關的體重減輕現象，對於雄性繁殖器官有輕微影響但對於繁殖功能沒有損害。

11 藥物動力學特性

吸收及生體可用率

Agomelatine於口服後吸收迅速而良好 ($\geq 80\%$)，絕對生體可用率低 (少於口服治療劑量之5%)，個體間差異大。

女性的生體可用率比男性高。生體可用率會因使用口服避孕藥而升高，因抽菸而降低。最高血漿濃度在1至2小時內達到。

於治療劑量範圍內，agomelatine全身濃度增加的比例會高於劑量增加比例。於較高劑量下，會發生首渡效應的飽和作用。

食物攝取 (標準餐或高脂肪餐) 不影響生體可用率或吸收速率。但其變異性隨高脂食物而增加。

分佈

穩定狀態時分佈體積約35 L，血漿蛋白質結合率為95%，與血中濃度無關，並且不因年紀或因病人腎功能不全而改變。但在肝功能不全的病人中，未結合濃度 (free fraction) 為兩倍。

生物轉換性

於口服後，agomelatine主要經由CYP1A2迅速代謝，CYP2C9及CYP2C19等酵素也與代謝有關，但比率低。

主要代謝物為hydroxylated及demethylated agomelatine，沒有活性，並且很快地結合而從尿液中排除。

排除

排除作用快，平均血漿半生期約1至2小時，廓清率高 (約每分鐘1100 ml)，主要以其代謝物排除。代謝物主要經由尿液排出 (80%)，以藥物原型排出之量極少。

藥物動力學參數不因重複給藥而改變。

腎功能不全 (Renal impairment)

於嚴重腎功能不全病人 (n=8, 25 mg 單一劑量) 觀察到藥動學參數並無有意義的改變。但對於嚴重或中度腎功能不全的病人用藥仍應謹慎，因為對這些病人僅有少數臨床資料 (請參考章節3.3)。

肝功能不全 (Hepatic impairment)

於一項有關慢性輕度 (Child-Pugh type A) 或中度 (Child-Pugh type B) 肝功能不全的肝硬化病人之特殊研究中發現，使用 agomelatine 25 mg 後暴露量比沒有肝衰竭的配對自願者 (年齡、體重與抽菸習慣) 增加許多 (分別為70倍與140倍) (請參考章節3.3、4及5.4)。

老年人

於老年人 (≥65歲) 的藥動學試驗中觀察到於25 mg的劑量下，≥75歲老人的平均AUC與平均Cmax分別約為 <75歲病人的4倍及13倍。接受50 mg的人數太少而無法做成結論。對於老年病人不需要調整劑量。

種族

Agomelatine 藥動學對於不同種族的影響尚無資料。

12 臨床試驗資料

12.1 治療成人鬱症

Valdoxan[®] 對憂鬱症發作的療效與安全性於7,900位接受Valdoxan[®] 治療的病人中進行研究。已經進行7個安慰劑對照的臨床試驗以研究Valdoxan[®] 對成人憂鬱症的短期療效：包含彈性劑量試驗以及固定劑量試驗。於治療結束時 (6或8週)，其中4個短期雙盲安慰劑對照的臨床試驗證明 agomelatine 25 ~ 50 mg 有顯著療效。主要療效指標為HAMD-17指數的改變。於其中一個以 fluoxetine 為有效對照組並顯示其分析敏感度的試驗中，agomelatine 未能與安慰劑區別。在另外兩個試驗中無法得到結論，因為其有效對照組，paroxetine 與 fluoxetine 也無法與安慰劑區別。

於所有療效確立的安慰劑對照的臨床試驗中，對於較嚴重的憂鬱症病人 (漢密爾頓等級量表 HAM-D 基礎值 ≥ 25) 也有療效。

對治療有反應的比率，Valdoxan[®] 組統計上顯著高於安慰劑組。

於一預防復發的試驗中證實可維持抗憂鬱的療效。於開放性試驗中，對於每天使用Valdoxan[®] 25~50 mg 治療8/10週有反應的病人，隨機分配到每天使用Valdoxan[®] 25~50 mg 或安慰劑，再治療6個月。對於主要評估指標，也就是開始治療後到復發的時間以評估避免憂鬱症復發的效果，每天使用Valdoxan[®] 25~50 mg 統計上顯著優於安慰劑組 (p=0.0001)。

於6個月雙盲追蹤期間，Valdoxan[®] 組與安慰劑組憂鬱症復發的發生率分別為22% 與47%。

於一安慰劑對照、為期8週、每日使用Agomelatine 25 ~ 50 mg，對於憂鬱症老年人 (≥65歲，N=222，其中151人使用Agomelatine) 的臨床試驗中證實，主要療效指標HAM-D總分差異為2.67分，達統計上之顯著意義。有反應者比率之分析結果有利於Agomelatine組。於≥75歲的老年病人 (N=69，其中48人使用Agomelatine) 未觀察到顯著改善。老年病人對於Agomelatine的耐受性與年輕成人相當。

已對於以paroxetine (為SSRI) 或venlafaxine (為SNRI) 治療而未足以改善的重鬱症病人進行了一個特定對照組、3週的臨床試驗。當由這些抗憂鬱劑轉換為agomelatine時，無論是突然停止

或逐漸停止治療，於停止以SSRI/SNRI治療時會發生戒斷症狀。這些戒斷症狀可能與 agomelatine 未能及早表現效果 (lack of early benefit) 相互干擾。

停止以SSRI/SNRI治療一週後發生至少一種戒斷症狀的病人比例，於長時間逐漸減少劑量組 (於兩週內逐漸減少SSRI/SNRI劑量) 較短時間減少劑量組 (於一週內逐漸減少SSRI/SNRI劑量) 及突然改變治療組 (突然停止治療) 低，比例分別為56.1%、62.6%、與79.8%。

對於憂鬱症已緩解的病人進行試驗，藉由停藥緊急徵兆與症候群 (DESS) 查檢表以評估戒斷症狀，Valdoxan[®] 在突然停藥後不會引發戒斷症狀。

12.2 治療廣泛性焦慮症

Valdoxan[®] (25 mg及25~50 mg/天) 對廣泛性焦慮症的療效和安全性於1,100多位以 Valdoxan[®] 治療的病人中進行研究。於3個短期 (12週)、隨機、雙盲、安慰劑對照、成年病人的臨床試驗中，Valdoxan[®] (25 mg及25~50 mg/天) 對於主要評估指標 (HAM-A) 的總分在這3個試驗中都顯示統計上顯著優於安慰劑組。此外，Valdoxan[®] 組的反應率和緩解率優於安慰劑組。此試驗的有效性在一個以escitalopram為有效對照組的試驗敏感度分析得到證實。於所有安慰劑對照的臨床試驗中，Valdoxan[®] 對於嚴重焦慮的病人 (HAM-A總分 ≥ 25) 也具有療效。

3個短期臨床試驗中的2個試驗使用Sheehan Disability Scale (SDS) 量表，結果顯示 Valdoxan[®] 於整體功能改善顯著優於安慰劑組。

在一個嚴重廣泛性焦慮症 (WO HAM-A ≥ 25) 試驗中，以HAM-A作為主要評估指標，直接比較 Valdoxan[®] 與escitalopram的療效。於該試驗中，對於HAM-A總分的改善，顯示 Valdoxan[®] 療效結果與escitalopram相似，然未達到不劣性。

HAM-A 總分 (以相較於基礎值的變化表示) 與試驗12週內對治療反應率之最終值						
安慰劑與Agomelatine或Escitalopram之差異						
		N	E	SE	95% CI	p-value
CL2-040						
HAM-A總分 (mena±SD)						
Placebo	-13.2±9.5	58				
Agomelatine	-16.3±8.9	63	3.28	1.58	[0.15;6.41]	0.040 ¹
HAM-A反應率 (%)						
Placebo	46.6	58				
Agomelatine	66.7	63	-20.11	8.84	[-37.44; -2.79]	0.026 ²
CL3-071						
HAM-A總分 (mena±SD)						
Placebo	-10.6±9.5	131				
Agomelatine 25-50 mg	-15.6±9.4	139	4.71	1.03	[2.69;6.73]	<0.0001 ³
Escitalopram 10-20 mg	-15.6±8.2	139	4.77	1.03	[2.74;6.79]	<0.0001 ³



HAM-A反應率 (%)							
Placebo	36.6	131					
Agomelatine 25-50 mg	64.0	139	-27.39	5.86	[-38.86; -15.91]	<0.0001 ²	
Escitalopram 10-20 mg	66.2	139	-29.55	5.82	[-40.94; -18.15]	<0.0001 ²	
CL3-087							
HAM-A總分 (mena±SD)							
Placebo	-6.9±9.2	140					
Agomelatine 10 mg	-13.7±8.7	130	7.16	1.00	[5.19; 9.13]	<0.0001 ³	
Agomelatine 25 mg	-18.0±7.7	138	11.08	0.98	[9.14; 13.01]	<0.0001 ³	
HAM-A反應率 (%)							
Placebo	25.86	140					
Agomelatine 10 mg	51.54	130	-28.68	5.64	[-39.74; -17.63]	<0.0001 ²	
Agomelatine 25 mg	70.29	138	-47.43	5.27	[-57.75; -37.11]	<0.0001 ²	
Agomelatine與Escitalopram之差異							
			N	E	SE	95% CI	p-value
CL3-089							
HAM-A總分 (mena±SD)							
Agomelatine 25-50 mg	-16.0±9.1	258	-0.91	0.69	[-2.26; 0.44]	0.195 ⁴	
Escitalopram 10-20 mg	-16.9±8.4	261					
HAM-A反應率 (%)							
Agomelatine 25-50 mg	60.9	258					
Escitalopram 10-20 mg	64.8	261	-	-	-	-	

備註：SD:標準差；E: 治療組間差異之估計值；SE: 標準誤差

1: general linear model with baseline as covariate, previous psychotropic treatment intake as fixed effect, centre as random effect

2: Chi-Square test

3: Covariance analysis with adjustment for baseline and centre as random effect

4: Non-inferiority test centred on a non-inferiority margin of 1.5: one-sided p-value to be compared to 0.025.

在一個預防復發試驗中，證實Valdoxan[®]對於廣泛性焦慮症的維持療法。在一個急性期治療、開放性試驗中，每天使用Valdoxan[®] 25 mg，4週後可調整劑量至每天Valdoxan[®] 50 mg，治



療16週有反應的病人隨機分配到每天使用Valdoxan[®] 25-50 mg組或安慰劑組，再治療6個月(26週)。對於主要評估指標，也就是開始治療後到復發的時間以評估預防焦慮復發的效果，每天使用Valdoxan[®] 25~50 mg組統計上顯著優於安慰劑組 (p=0.046)。於6個月雙盲追蹤期間，Valdoxan[®]組和安慰劑組的復發率分別為19.5 %與30.7%。

該試驗中，對於完成試驗最長到第42週，並被隨機分配到安慰劑組或Valdoxan[®]組的病人，以停藥緊急徵兆與症候群(DESS)查檢表評估停藥戒斷症狀。在該族群中證實，Valdoxan[®]在突然停藥後不會引發戒斷症狀。

對於老年人尚未有試驗評估Valdoxan[®]對於廣泛性焦慮症的效果，目前已執行的試驗資料有限，因此不建議使用Valdoxan[®]於≥65歲的廣泛性焦慮症病人。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2 ~1,000錠鋁箔盒裝。

13.2 效期

3年

13.3 儲存條件

30°C以下。

製造廠

LES LABORATOIRES SERVIER
INDUSTRIE

905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY-FRANCE

藥商

新加坡商施維雅股份有限公司臺灣
分公司

台北市中山區松江路168號3樓