

# “永勝”免煩欣持續性藥效膠囊 75 毫克 Venlafaxine S.R. Capsules 75mg“EVEREST”

衛署藥製字 第 049805 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-09-05

## 1 性狀

### 1.1 有效成分及含量

1. 每膠囊含Venlafaxine hydrochloride 84.85mg  
(eq. to Venlafaxine 75mg)。

### 1.2 賦形劑

Sugar Spheres、Micro-Talc、Corn Starch、Hydroxy Propyl Cellulose-L、Ethylcellulose  
10cps、Triethyl Citrate。

### 1.3 劑型

硬空膠囊：主成分 - Gelatin。賦形劑 - Sodium Lauryl Sulfate、Purified Water、New Coccin、  
Titanium Dioxide、Tartrazine

### 1.4 藥品外觀

粉橘色膠囊，膠囊頭印e及膠囊身印75。

## 2 適應症

1. 鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症。

### (1) 鬱症(Major Depression Disorder)：

本藥適用於憂鬱症(Major Depression Disorder)的治療。依文獻記載，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憂鬱症診斷的門診病患，以評估Venlafaxine持續藥效膠囊對於憂鬱症的療效。(參見『臨床試驗』)憂鬱症的定義(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，在這兩週內至少包括下列五個症狀：心情憂鬱、明顯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對於憂鬱症的療效是經由一個四週控制組臨床試驗評估(參見『臨床試驗』)，試驗對象為符合鬱症診斷標準的住院病患。Venlafaxine持續藥效膠囊使用於住院病患的安全性與有效性的試驗，尚待研究。依文獻記載，在以安慰劑為對照組的臨床試驗結果顯示，Venlafaxine持續藥效膠囊的抗憂鬱作用，在短期治療8週後，仍可維持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持續藥效膠囊對再發性病患具有持續性抗憂鬱作用，在最初的26週及後續的52週都能持續改善病患的病況。(參見『臨床試驗』)。此外，選擇使用Venlafaxine長期治療病患的醫師，應定期評估個別病患長期使用此藥物的有效性。(參見『用法與用量』)

### (2) 泛焦慮症(Generalized Anxiety Disorder)：

Venlafaxine持續藥效膠囊適用於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。依文獻記載，經由8週及6個月安慰劑控制組的臨床試驗評估，使用Venlafaxine持續藥效膠囊對符合DSM-IV泛焦慮症(GAD)診斷的門診病患，證實Venlafaxine持續藥效膠囊對其具有效性。(參見『臨床試驗』)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，且很難控制自我情緒。至少包括下列六個症狀的三個症狀：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。雖然六個月臨床試驗結果顯示，Venlafaxine持續藥效膠囊對於治療泛焦慮症(GAD)具有效性。選擇使用Venlafaxine長期治療病患的醫師，應定期評估各別病患長期使用此藥物的有效性。(參見『用法與用量』)。

### (3) 社交焦慮症(Social Anxiety Disorder)：

Venlafaxine持續藥效膠囊適用於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))。患者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持續藥效膠囊對符合DSM-IV之社交焦慮症診斷的成人門診病患，證實Venlafaxine持續藥效膠囊對它具有效性。Venlafaxine持續藥效膠囊目前沒有針對患有社交焦慮症的孩童或青少年的研究。長期使用Venlafaxine持續藥效膠囊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。所以選擇使用Venlafaxine長期治療病患的醫師，應定期評估個別病患長期使用此藥的有效性。(參閱"用法與用量")

## 3 用法及用量

### 3.1 用法用量

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本藥。用開水吞服整個膠囊，不得剝半、咬碎、咀嚼或放入水中，或可將膠囊小心打開，並將內容物倒湯匙內與開水一起吞服。

初始治療：

#### (1) 鬱症：

對於多數患者，建議每日開始以75mg作為開始劑量，單一劑量使用。依文獻記載，臨床試驗證實，每日以Venlafaxine持續藥效膠囊75mg治療中度憂鬱門診患者，效果良好。對於一些開始使用Venlafaxine持續藥效膠囊的患者，可以考慮每日服用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須經四日才達穩定之血中濃度。臨床效果試驗證實，增加劑量間隔可為兩週或更長；每日平均用量是140~180mg(參考8.2臨床試驗經驗及12.臨床試驗資料)。對於中度鬱症病患，Venlafaxine速效錠劑每日最大推薦用量也是225mg；由過去的臨床試驗得知，對於較為嚴重的住院鬱症病患，用量是每日350mg(範圍介於150~375mg)；較嚴重之鬱症病患的使用，目前未知是否需要增加用量。然而對於每日劑量高於225mg以上的臨床經驗非常有限。(參考12.臨床試驗資料)。

#### (2) 泛焦慮症：

對於多數患者，建議以每日75mg的Venlafaxine作為開始劑量，單一劑量使用。依文獻記載，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持續藥效膠囊的患者，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。每日可增加的最高用量為75mg，增加用量的間隔至少是四天。(參考12.臨床試驗資料)。

### **(3)社交焦慮症：**

對於多數患者，建議以每日75mg的Venlafaxine持續藥效膠囊作為開始劑量，單一劑量使用。依文獻記載，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，最大劑量為每日225mg。對於一些剛開始使用Venlafaxine持續藥效膠囊的患者，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。每日可增加的最高用量為75mg，增加用量的間隔至少是四天。(參考12.臨床試驗資料)

### **(4)由Venlafaxine速效錠劑轉為使用Venlafaxine持續藥效膠囊：**

鬱症病患在適量之治療量，可以用等量的Venlafaxine速效錠劑改變至使用Venlafaxine持續藥效膠囊，例如每日使用兩次37.5mg Venlafaxine速效錠劑，可改變使用每日一次75mg Venlafaxine持續藥效膠囊。然而可能需因個別病患而調整劑量。

### **(5)肝功能障礙病患的使用量：**

與正常人比較(參考6.6肝功能不全)，在肝硬化病患中，Venlafaxine與ODV的清除率降低與排除半衰期增加。因此，建議對於中度肝障礙病患，應予減半用量開始治療。因個別肝硬化患者之差異性大，可能需要個別調整用量。

### **(6)腎功能障礙病患的使用量：**

與正常人比較(參考6.7腎功能不全)，得知腎障礙病患(腎絲球過濾率(GFR)=10~70ml/min)中，Venlafaxine與ODV的清除率降低與排除半衰期增加。因此，建議以降低25~50%用量開始治療。對於以血液透析治療之患者，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。因個別腎障礙患者之差異性大，可能需要個別調整使用量。

### **(7)老年病患的使用劑量：**

對於老年病患並不需要依據年齡來調整劑量。然而，與其他的治療鬱症、泛焦慮症與社交焦慮的藥劑一樣，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。

### **(8)維持治療(依文獻記載)：**

尚未有臨床研究證實，Venlafaxine持續藥效膠囊對於鬱症、泛焦慮症或社交焦慮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8週Venlafaxine持續藥效膠囊短期治療具反應性的病患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持續藥效膠囊治療組(每天早上服用75、150或225mg)，測驗Venlafaxine持續藥效膠囊在26週內短期治療穩定期的維持效果，結果顯示Venlafaxine持續藥效膠囊具長期的有效性。後續的長期臨床試驗，以對Venlafaxine持續藥效膠囊治療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持續藥效膠囊可有效的持續性抗憂鬱症作用(見『臨床藥理之臨床試驗』一節)。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持續藥效膠囊維持劑量，因此必須定期監測以調整病人的維持劑量。在六個月的臨床試驗結果顯示，Venlafaxine持續藥效膠囊對泛焦慮症有治療效果。對於持續接受Venlafaxine治療的泛焦慮症

病人，應予以定期監測評估。Venlafaxine持續藥效膠囊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持續藥效膠囊治療的社交焦慮症病人，應予以定期監測評估。

#### (9) Venlafaxine持續藥效膠囊的停用：

治療超過一週後若要停用Venlafaxine持續藥效膠囊，一般建議需逐漸減低劑量，以降低產生戒斷症狀的風險性。使用Venlafaxine超過6個星期以上的病人，應逐漸減低劑量至少兩個星期。Venlafaxine持續藥效膠囊的臨床實驗中，劑量的降低是在一週的間隔內，每日降低75mg用量。但可能需要個別調整降低的劑量。病人服用Venlafaxine的停藥症狀已經過系統性評估，包括泛焦症臨床實驗的預測性分析與鬱症之回溯性研究。突然的停藥或劑量減少發現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、協調障礙、腹瀉、頭暈、口乾、心情煩躁、肌肉震顫(fasciculation)、疲勞、頭痛、輕躁狂、失眠、噁心、神經質、惡夢、癲癇發作、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。因此建議逐漸降低Venlafaxine的用量與監測病人反應。逐漸停藥的時間與劑量、治療時間、個別病人狀況有關、抗鬱藥發生的停藥作為眾所皆知。

#### (10) 單胺氧化抑制劑(MAOI)與Venlafaxine持續藥效膠囊之間的轉用：

停止使用單胺氧化抑制劑(MAOI)而開始使用Venlafaxine持續藥效膠囊，中間至少需要間隔14天。此外，停止使用Venlafaxine持續藥效膠囊而開始使用單胺氧化抑制劑(MAOI)，至少需要間隔7日。(參考4.禁忌症與5.1警語)

## 4 禁忌

### (依文獻記載)

1. 禁用於已知會對Venlafaxine hydrochloride配方中，任一成分會產生過敏的病患。
2. 不可與單胺氧化抑制劑(MAOIs)併用 (參看『警語』)

## 5 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

#### 警語(依文獻記載)

(1)和單胺氧化抑制劑(MAOI)可能發生的交互作用：在停用單胺氧化抑制劑(MAOI)後，隨即開始使用本藥，或在停用本藥後，隨即使用單胺氧化抑制劑(MAOI)的情況下，曾有副作用的報告，甚至相當嚴重。這些反應包括：顫抖、肌攣、發汗、噁心、嘔吐、臉部潮紅、眩暈、體溫過高並伴隨至類似抗精神病藥惡性症狀候群(Neuroleptic malignant syndrome)的症狀、痙攣發作與死亡。病患同時使用藥理性質類似Venlafaxine的抗憂鬱藥及單胺氧化抑制劑(MAOI)時，也有嚴重、甚至致死的副作用報告。至於併用選擇性血清素再吸收抑制劑的副作用，包括：體溫過高、僵硬、肌攣、自律神經系統不穩定並可能伴隨生命跡象快速改變，包括極端躁動並發展至譫妄(delirium)及昏迷。有些病例會出現類似抗精神病藥惡性症狀候群(Neuroleptic malignant syndrome)的症狀。並用三環抗鬱藥及單胺氧化抑制劑(MAOI)時，會產生嚴重的體溫過高及痙攣，有時甚至致命。若病患停用這些藥物後，隨即接受單胺氧化抑制劑(MAOI)時，也有這類反應的報告。Venlafaxine與單胺氧化抑制劑(MAOI)併用效果尚未於動物或人體中證實。因為Venlafaxine是正腎上腺素與血清素再吸收的抑制劑。因此，建議本藥及單胺氧化抑制劑(MAOI)不應同時使用。至少在停用單胺氧化抑制劑(MAOI)十四天後，才可使用本藥。依據Venlafaxine的半衰期，本藥至少應停用七天，才可開始使用單胺氧化抑制劑(MAOI)。

(2)持續血壓升高：一些病患服用Venlafaxine後血壓會升高。依文獻記載，在每天使用Venlafaxine75~375mg治療鬱症病患的上市前研究中，3%(19/705)的病患有意義性血壓持續升高("血壓持續升高"的定義是連續三次治療，仰臥舒張壓(SDBP)≥90mmHg且高於基準血壓10mmHg以上)。在每天使用Venlafaxine37.5~225mg治療泛焦慮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Venlafaxine75~225mg治療社交焦慮症病患的上市前研究中，1.4%(4/277)的病患會有持續性血壓升高。服用速效型Venlafaxine的血壓升高與劑量大小有關。每日劑量100~300mg，有3~7%血壓升高;每日劑量300mg以上，有13%血壓升高。服用Venlafaxine持續性藥效膠囊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。依文獻記載，在安慰劑對照組之上市前研究中，每日使用Venlafaxine持續性藥效膠囊75~225mg治療鬱症病患，與安慰劑組之仰臥舒張壓(SDBP)平均降低0.2mmHg相比，Venlafaxine持續性藥效膠囊使用組則平均增加1.2mmHg。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持續性藥效膠囊37.5~225mg治療泛焦慮症，與安慰劑組之仰臥舒張壓(SDBP)平均降低0.9mmHg與0.8mmHg相比，Venlafaxine持續性藥效膠囊使用組則增加0.3mmHg。在12週的安慰劑對照組上市前研究中，每日使用Venlafaxine持續性藥效膠囊75~225mg治療社交焦慮症病患，與安慰劑組之仰臥舒張壓(SDBP)平均降低1.1mmHg相比，Venlafaxine持續性藥效膠囊使用組則平均增加1.6mmHg。依文獻記載，在Venlafaxine持續性藥效膠囊治療鬱症的上市前研究中，有0.7%(5/705)的病人因血壓升高而停止治療。這些病人中，大部分之血壓升高在中等範圍內(仰臥舒張壓升高12~16mmHg)。在8週或6個月的Venlafaxine持續性藥效膠囊治療泛焦慮症之上市前研究中，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，大部分病患之血壓升高在中等範圍內(治療8星期與6個月仰臥舒張壓分別增加12~25mmHg以及8~28mmHg)。在12週的Venlafaxine持續性藥效膠囊治療社交焦慮症之上市前研究中，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(仰臥舒張壓升高13mmHg)。持續性的血壓升高會有不良的現象。所以建議服用Venlafaxine持續性藥效膠囊時要定期檢查血壓，服用Venlafaxine期間若有持續性血壓的現象，應考量減少藥量或停藥。

(3)依據衛署藥字第0960322977號公告「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劑相較於安慰劑可能增加自殺意念及行為。任何人考慮使用 ( Venlafaxine ) 或其他抗憂鬱劑於小孩、青少年和年輕人時應評估臨床用藥之風險與效益。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。無論任何年齡層之患者開始服用抗憂鬱劑時，健康照護者應嚴密監視其他臨床病徵惡化、自殺意念或不尋常的行為改變，並隨時與醫師聯絡。」

(4)曾有在使用SSRI及SNRI類藥品發生異常出血的報告(包括紫斑症、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)及已知有出血病史者。

注意事項(依文獻記載)

服藥期間應嚴密監視患者之憂鬱症情形，以防止其發生自殺行為

(1)一般性：

失眠與神經過敏依文獻記載，短期使用Venlafaxine持續性藥效膠囊治療鬱症、泛焦慮症與社交焦慮症而產生的失眠與神經質，與安慰劑組對照的結果列於表(一)。服用Venlafaxine持續性藥效膠囊之鬱症試驗中，0.9%的病人因失眠與神經質而停藥。焦慮症試驗試驗中，服用Venlafaxine持續性藥效膠囊治療8週，有3%因失眠與2%因神經過敏而停藥。服用Venlafaxine持續性藥效膠囊治療6個月，有2%因失眠與7%因神經過敏而停藥。社交焦慮症試驗中，服用Venlafaxine持續性藥效膠囊治療12週，因失眠與神經質而停藥的病人分別為3%與0%。

表(一) Venlafaxine持續性藥效膠囊治療鬱症、泛焦慮症與社交焦慮症之安慰劑對照試驗，所產生的失眠與神經質之發生率。

症狀	鬱症		泛焦慮症(GAD)		社交焦慮症	
	Ve nla fax ine 持 續 性 藥 效 膠 囊 N= 35 7	安 慰 劑 N= 28 5	Ve nla fax ine 持 續 性 藥 效 膠 囊 N= 13 81	安 慰 劑 N= 55 5	Ve nla fax ine 持 續 性 藥 效 膠 囊 N= 27 7	安 慰 劑 N= 27 4
失眠	1 7%	1 1%	1 5%	1 0%	2 3%	7%
神經過敏	1 0%	5%	6%	4%	1 1%	3%

## (2)食慾與體重改變：

依文獻記載，短期鬱症試驗，Venlafaxine持續性藥效膠囊治療所引起的厭食症(8%)的比例比安慰劑(4%)高。明顯的體重降低，尤其對於體重不足的鬱症病患可能造成不良的結果。鬱症對照組試驗中，Venlafaxine持續性藥效膠囊使用組，7%之病人體重下降5%或更高，而安慰劑組為2%。因服用Venlafaxine持續性藥效膠囊的治療，引起厭食症與體重降低而需停藥的比例不高(在使用Venlafaxine持續性藥效膠囊之鬱症治療試驗中，分別為1.0%與0.1%)。8週短期泛焦慮症試驗，Venlafaxine持續性藥效膠囊治療組與安慰劑組所引起的厭食症分別是8%與2%。6個月的Venlafaxine持續性藥效膠囊使用組中，有3%的病人體重下降7%或更高，而安慰劑組是1%。在使用Venlafaxine持續性藥效膠囊治療的8週中，因厭食症與體重下降而停藥的病人所佔比例極低

(分別為0.9%與0.3%)。12週短期社交焦慮症試驗，Venlafaxine持續性藥效膠囊治療組與安慰劑組所引起的厭食症分別是20%與2%。但兩組皆沒有體重降低比率超過7%以上的病例。使用Venlafaxine持續性藥效膠囊治療的12週中，因厭食症與體重下降而停藥的病人所佔比例極低(分別為0.4%與0.0%)。

(3)引發躁症與輕躁症：

依文獻記載，在Venlafaxine持續性藥效膠囊憂鬱症的上市前試驗，服用Venlafaxine持續性藥效膠囊的病患有0.3%發生躁症或輕躁症，而安慰劑組是0%。在泛焦慮症之上市前試驗，服用Venlafaxine持續性藥效膠囊病患，有0%發生躁症或輕躁症，而安慰劑組是0.5%。在社交焦慮症之上市前試驗，使用Venlafaxine持續性藥效膠囊治療組與安慰劑組皆沒有人發生躁症或輕躁症。在所有的上市前鬱症試驗中，使用Venlafaxine持續性藥效膠囊之病患，0.5%會發生躁症或輕躁症，而安慰劑組為0%。少部分有情緒障礙的病患使用其他上市抗鬱藥，也會產生引發躁或輕躁症。如同所有抗鬱藥，對於曾有躁症病史之病患，使用本藥須小心。

(4)低血鈣症：Venlafaxine的治療可能會發生低鈉血症與/或血中抗利尿激素分泌不當(SIADH)。通常發生於血量不足、老年人與服用利尿劑的病人。

(5)瞳孔放大：Venlafaxine的治療可能會發生瞳孔放大的現象。因此建議眼內壓上升的病人，或有急性窄角青光眼的病人須接受嚴密的監控。

(6)痙攣發作(Seizures)：依文獻記載，上市前研究，705例鬱症試驗、1381例泛焦慮症與277例社交焦慮症試驗期間，服用Venlafaxine持續性藥效膠囊不曾有痙攣發作(Seizures)報告，使用Venlafaxin速效錠的鬱症試驗中，使用Venlafaxin治療之病患，有0.3%(8/3082)痙攣發作的報告。Venlafaxin如同其他的抗憂鬱劑一樣，應小心使用於有痙攣發作病史的病患。任何發生痙攣發作的病患都需要停藥。

(7)異常出血：Venlafaxin的治療曾有異常出血的報告(部分為一般性瘀血)。目前其與Venlafaxin之間的關係尚未知，受損血小板的聚集可能是因為血小板血清素的消耗而導致的結果。

(8)血膽固醇上升：在為期三個月的對照組控制試驗中Venlafaxin治療組發生血膽固醇有臨床意義增加的比例為5.3%，對照組為0.0%(參見不良反應之實驗室變化)。長期治療時應考慮測量血膽固醇的數值。

(9)自殺：鬱症病人有潛在自殺企圖的可能性，且可能會持續直到特定的療效發生。開始藥物治療時應對高風險病患嚴密監控。為了減少過量的風險，醫師開立Venlafaxine持續性藥效膠囊時，應給予足夠控制病情之最小藥量。如同鬱症應注意的事項，對於泛焦慮症與社交焦慮症的治療也應小心使用。

(10)使用於患有其他疾病的病患：依文獻記載，上市前研究，Venlafaxine治療於併有其他疾病的患者之病患數目有限。對於併有其他疾病、或會影響血液動力學或代謝等狀況的患者，服用Venlafaxine持續性藥效膠囊需小心使用。Venlafaxine的治療尚未對近期有心肌梗塞或不穩定之心臟疾病病史的病人進行評估。在Venlafaxine上市前的試驗期間，有這些疾病的病人已系統性的被排除在許多臨床試驗之外。分析下列三組病人心電圖：8至12週之雙盲、安慰劑控制組的鬱症試驗中，275位服用Venlafaxine持續性藥效膠囊的病人以及220位服用安慰劑的病人；8週之雙盲、安慰劑控制組的泛焦慮試驗中，610位服用Venlafaxine持續性藥效膠囊的病人以及298位服用安慰劑的病人；以及12週之雙盲、安慰劑控制組的社交焦慮症試驗中，195位服用

Venlafaxine持續性藥效膠囊病人以及228位服用安慰劑的病人。在Venlafaxine持續性藥效膠囊治療鬱症試驗中，心電圖校正後，QT間期在基線上的平均變化高於對照組(Venlafaxine持續性藥效膠囊組增加4.7毫秒，安慰劑組減少1.9毫秒)。在Venlafaxine持續性藥效膠囊治療泛焦慮症試驗中，QT間期在基線上的平均變化與對照組比較，沒有明顯差異。Venlafaxine持續性藥效膠囊治療社交焦慮症試驗中，心電圖校正後，QT間期在基線上的平均變化高於對照組(Venlafaxine持續性藥效膠囊組增加2.8毫秒，安慰劑組減少2.0毫秒)。在這些鬱症臨床試驗中，使用Venlafaxine持續性藥效膠囊組之心跳基準改變次數明顯比安慰劑組高(Venlafaxine持續性藥效膠囊每分鐘平均增加四次，而安慰劑增加一次)。在泛焦慮症臨床試驗，使用Venlafaxine持續性藥效膠囊組之心跳基準改變次數明顯比安慰劑組高(Venlafaxine持續性藥效膠囊每分鐘平均增加三次，而安慰劑則沒有增加)。在社交焦慮臨床試驗中，使用Venlafaxine持續性藥效膠囊組之心跳基準改變次數明顯比安慰劑組高(Venlafaxine持續性藥效膠囊每分鐘平均增加五次，而安慰劑則沒有增加)。在一劑量改變的研究中，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、心臟衰竭或近期內有心肌梗塞的病人)。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，因此需調低劑量。參閱『用法與用量』。如同其他抗鬱藥，Venlafaxine持續性藥效膠囊使用於這類病患需小心。

## 5.2 藥物濫用及依賴性

管制分級：Venlafaxine hydrochloride緩釋膠囊非管制藥品。

身體與心理依賴性：體外試驗，Venlafaxine對於opiate、benzodiazepine、phencyclidine(PCP)或N-methyl-D-aspartic acid之接受器沒親和性。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Venlafaxine的病人曾有停藥反應(Discontinuation effects)的報告。(參考3.用法及用量)。臨床試驗中，尚未對Venlafaxine的濫用潛在性做有系統的評估。臨床試驗時不會有渴藥行為(drugseeking behavior)。然而，無法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與/或濫用情況，因此醫師須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)。

## 5.3 操作機械能力

操作機械能力：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、複雜行為的表現，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、思考活動及運動技能。因此，病患操作危險機器，包括汽車時，必須格外小心，直至確定Venlafaxine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

不建議特別的實驗室試驗。

## 5.5 其他注意事項

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，但建議病患在服用Venlafaxine時應避免喝酒。

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。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

(依文獻記載)在治療期間，病患若懷孕或有懷孕計畫，應告知醫師。

#### 1.致畸作用-懷孕用藥級數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。死因未明。對幼鼠死亡率沒有影響的劑量為人類劑量的0.25倍。對懷孕婦女而言，目前尚無足夠且控制良好的試驗。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。

**2.非致畸作用：**如果Venlafaxine使用直到分娩或短期使用於分娩前，應考慮新生兒可能會發生停藥反應。

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

### 6.2 哺乳

目前證明Venlafaxine與ODV代謝物會分泌至乳汁。因Venlafaxine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。病患若要哺乳嬰兒，應告知醫師。

### 6.3 有生育能力的女性與男性

經由兩個藥物動力學試驗分析研究，404未接受Venlafaxine治療的病患，使用劑量分別為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，故不需因病患的年齡或性別而調整劑量。

### 6.4 小兒

**(依文獻記載)**尚未建立小兒用藥的安全性與有效性。

### 6.5 老年人

**(依文獻記載)**依文獻記載，在使用Venlafaxine持續性藥效膠囊與安慰劑對照控制組之憂鬱症、泛焦慮症與社交焦慮症上市前研究，大約有4%(14/357)、6%(77/1381)與2%(6/277)是65歲以上。上市前鬱症研究，2897位病患使用Venlafaxine，其中有12%(357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較敏感可能性。如同其他的抗鬱藥，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不會改變。(參閱『臨床藥理』)。單就以年齡考量，不建議調整老年病患的用量，然而因老年人較常會有腎或肝功能障礙，故可能需調低老年患者的用量。

### 6.6 肝功能不全

9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明顯變化。經由肝硬化病患與正常人比較，Venlafaxine的排泄半衰期約延長30%，清除率約降低50%；ODV排除半衰期約延長60%，清除率約降低30%。且個體之間的差異性頗大。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%)，故此類病患需調整劑量(參考3.1用法及用量)。

## 6.7 腎功能不全

與正常人比較之腎臟病患者研究，與正常人比較，腎疾患者(腎絲球過濾率(GFR)=10~70ml/min)之Venlafaxine排泄半衰期約延長50%，清除率約降低24%。在血液透析的病患，與正常人比較，Venlafaxine排泄半衰期約延長180%，清除率約降低57%。相同地，與正常人比較，在腎臟疾患者(GFR=10~70 ml/min)的清除率不變，但ODV的排泄半衰期延長約40%。在血液透析的病患與正常人作比較，ODV的排泄半衰期延長約142%，清除率降低約56%。因個體之間的差異性頗大。這類病患需調整劑量(參考3.1用法及用量)。

## 6.8 其他族群

廣泛/緩慢代謝者在CYP2D6之緩慢代謝者中，其Venlafaxine的血漿濃度高於廣泛代謝者，但兩群中Venlafaxine與ODV之血中藥物總量相似。故不需調整Venlafaxine使用量。

## 7 交互作用

同時使用藥物會有藥物交互作用的可能性，病患若有服用或計畫服用任何處方或非處方藥(包括中藥)時，應告知醫師。

### (1) 酒精

依文獻記載，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藥物動力學。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。

### (2) Cimetidine

依文獻記載，18位健康受試者同時併用Cimetidine與Venlafaxine達到血中穩定狀態之研究，Venlafaxine首要通過代謝被抑制之研究，口服Venlafaxine之清除率約降低43%，而血中藥物總量(AUC)與血中最高濃度約提高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，對於大部份成年人，不需要調整劑量。但Venlafaxine與Cimetidine同時併用的交互作用尚待研究僅略為提高，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。

### (3) Diazepam

依文獻記載，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desmethyldiazepan的藥物動力學、或因diazepam所引起的精神運動與心理測驗反應。

### (4) Haloperidol :

依文獻記載，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(CI/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。

### (5) Lithium

依文獻記載，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。(參考7.(10)中樞神經系統活性藥物)

(6) 與血漿蛋白結合性高的藥物Venlafaxine與血漿蛋白質結合性不高。因此，使用Venlafaxine持續性藥效膠囊於已使用蛋白結合率高之藥品病患，不會增加其他藥品之血中濃度。

(7) 與抑制Cytochrome P450異酶之藥品

CYP2D6抑制劑：體外與體內研究，證實Venlafaxine與其主要代謝ODV經由CYP2D6代謝，此一異負責多數有同質多形性抗憂鬱劑之代謝。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，因而提高Venlafaxine血中濃度與降低其代謝物。Quinidine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。(參考11.藥物動力學特性)。Venlafaxine與CYP2D6抑制劑併用時，不需調整劑量。Venlafaxine與可能同時抑制CYP2D6與CYP3A4酵素(venlafaxine的主要代謝酵素)之藥物併用的作用，目前尚無研究其影響，故與同時抑制兩種之藥物一起使用時，需要小心。

(8) 被Cytochrome P450異酶代謝的藥物

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Dextromethorphan代謝為Dextrophan之研究)。

#### I. Imipramine：

依文獻記載，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之血中藥物總量(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之血中藥物總量(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。

#### II. Risperidone：

依文獻記載，每日口服150mg使Venlafaxine達穩定狀態，會輕微抑制經由CYP2D6代謝之Risperidone，抑制單一口服劑量1mg Risperidone代謝成9-hydroxyrisperidone，因而增加約32%的Risperidone之血中總藥物量。但與Venlafaxine併用，不會改變Risperidone與9-hydroxyrisperidone藥物動力狀況。CYP3A4：依文獻記載，體外試驗Venlafaxine不會抑制CYP3A4。經由體內臨床交互作用試驗證實，Venlafaxine不會抑制經CYP3A4代謝之藥物，包括alprazolam、diazepam與terfenadine。

#### III. Indinavir：

依文獻記載，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%。Indinavir並不會影響Venlafaxine與ODV的藥物動力狀態。其作用的臨床意義目前未知。

CYP1A2：依文獻記載，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：依文獻記載，體外試驗得知，Venlafaxine不會抑制CYP2C9酶。臨床意義尚待研究。

CYP2C19：Venlafaxine不會抑制Diazepam代謝。此部分是經由CYP2C19酶代謝(參閱上述『

Diazepam」)部分。

(9) Monoamine Oxide Inhibitor(單胺氧化抑制劑)：

(參考4.禁忌及5.1警語)。

(10) 中樞神經系統活性藥物

基於Venlafaxine的作用機轉與血清張素症候群(Serotonin Syndrome)的潛在可能性，當Venlafaxine與其他可能影響血清激素神經傳導系統(Serotonergic neurotransmitter systems)的藥物併用時應小心。例如Triptans、血清素再吸收抑制劑SRIs)、或Lithium。

(11) 電痙攣治療同時使用電痙攣與Venlafaxine持續性藥效膠囊治療，其臨床利益尚待建立。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

#### (依文獻記載)

不良反應的研究是觀察下列Venlafaxine持續藥效膠囊之短期、有安慰劑對照組的研究：經由8~12週安慰劑對照組之鬱症試驗(包括兩個美國試驗、一個歐洲試驗)、8週臨床Venlafaxine之泛焦慮症試驗、以及12週兩組社交焦慮症之臨床試驗等結果得知。有關Venlafaxine持續藥效膠囊和Venlafaxine速效錠的附加作用之上市後評估經由Venlafaxine持續藥效膠囊短期安慰劑對照試驗所得之副作用

(1) 產後出血(未知頻率)。

(2) 引起停藥的副作用

357位鬱症病患使用Venlafaxine持續藥效膠囊，11%則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持續藥效膠囊，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持續藥效膠囊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。表二列出常見因副作用而停藥且與藥物有關之副作用(即因Venlafaxine持續藥效膠囊而引起的副作用發生率至少1%，且是安慰劑組的至少兩倍)

表(二)安慰劑控制組之臨床研究，導致停藥常見副作用<sup>1</sup>

身體系統	副作用	副作用發生率					
		鬱症 <sup>2</sup>		泛焦慮症 <sup>3 4</sup>		社交焦慮症	
		Venlafaxine 持續藥效	安慰劑 N=285	Venlafaxine 持續藥效	安慰劑 N=555	Venlafaxine 持續藥效	安慰劑 N=274

		膠囊 N=357		膠囊 N=1381		膠囊 N=277	
全身性	無力	-	-	3%	< 1%	1%	< 1%
	頭痛	-	-	-	-	2%	< 1%
消化系統	嘔心	4%	< 1%	8%	< 1%	4%	0%
	食慾不振	1%	< 1%	-	-	-	-
	口乾	1%	0%	2%	< 1%	-	-
	嘔吐	-	-	1%	< 1%	-	-
神經系統	頭暈	2%	1%	-	-	2%	0%
	失眠	1%	< 1%	3%	< 1%	3%	< 1%
	困倦	2%	< 1%	3%	< 1%	2%	< 1%
	神經質	-	-	2%	< 1%	-	-
	顫抖	-	-	1%	0%	-	-
	焦慮	-	-	-	-	1%	< 1%
皮膚	盜汗	-	-	2%	< 1%	1%	0%
泌	陽	-	-	-	-	3%	0%

尿 生 殖 系 統	痿						
-----------------------	---	--	--	--	--	--	--

- 1.三個鬱症試驗中，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比為固定劑量。
- 2.美國安慰劑控制組的鬱症試驗中，導致停藥的常見副作用如下列(%Venlafaxine持續藥效膠囊〔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(大部分是射精延遲)(1%·0%)。
- 3.兩個美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持續藥效膠囊〔n=476〕，對照組〔n=201〕)：頭痛(4%·<1%)；血管舒張(1%·0%)；厭食(2%·<1%)；頭暈(4%·1%)；思考異常(1%·0%)；視覺異常(1%·0%)
- 4.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持續藥效膠囊〔n=535〕，對照組〔n=257〕)：性慾降低(1%·0%)
- 5.此發生率是以男性人數為分母(Venlafaxine持續藥效膠囊=158，對照組=153)

(3) 服用Venlafaxine持續藥效膠囊治療，發生率2%以上的副作用：

表(三)、(四)、(五)以百分比列舉出急性治療期間所發生的不良反應：鬱症(歷時12週，劑量範圍為每天75~225mg)，泛焦慮症(歷時8週，劑量範圍為每天37.5~225mg)，社交焦慮症(歷時12週，劑量範圍為每天75~225mg)。使用Venlafaxine持續藥效膠囊治療時，發生率2%以上的副作用大於安慰劑組。表中每個族群所列舉之百分比是指病患在治療期間至少發生過一次。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。開立處方者必須知道不能使用臨床試驗的數字，來預測看診病患的副作用，因每個病患的特性和其他影響因素，與臨床試驗病患不同。同樣地，表中所註明的頻率也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副作用發生率參考基礎。

常見副作用如表(三)、(四)、(五)：

**重鬱症：**

在有安慰劑為控制組之鬱症試驗，特別注意如表(三)所列之Venlafaxine持續藥效膠囊副作用，其發生率至少為5%，且至少為安慰劑的兩倍：射精異常、胃腸不適(嘔心、口乾、食慾不振)、中樞神經系統症狀(頭暈、困倦、做夢異常)與盜汗。兩組美國安慰劑對照試驗，192位病患使用Venlafaxine持續藥效膠囊治療，副作用發生率至少5%，且至少是使用安慰劑組的兩倍：性功能異常(男性陽痿、女性缺乏性高潮、性慾降低)，胃腸障礙(便秘與腸胃脹氣)，中樞神經系統症狀(失眠、神經質與顫抖)，感覺失調(視力異常)，心臟血管作用(高血壓與血管擴張)，與打呵欠。

**泛焦慮症：**

在有安慰劑為控制組之泛焦慮症研究，特別注意如表(四)所列之Venlafaxine持續藥效膠囊副作用，發生率至少為5%，且至少為安慰劑的兩倍：性功能異常(射精障礙與陽痿)，胃腸不適(嘔

心、口乾、食慾不振、便秘)、感覺失調(視力異常)與盜汗。

**社交焦慮症：**

在有安慰劑為控制組之社交焦慮症試驗中，特別注意如表(五)所列之Venlafaxine持續藥效膠囊副作用，其發生率至少為5%，且至少為安慰劑的兩倍：無力、胃腸不適(食慾不振、口乾、噁心)、中樞神經系統症狀(焦慮、失眠、性慾減少、神經質、困倦、頭昏)、性功能異常(射精障礙、缺乏性高潮、陽痿)、打呵欠、盜汗與視覺異常。

(表三) Venlafaxine持續藥效膠囊短期安慰劑控制組試驗中，鬱症病患之副作用發生率<sup>1, 2</sup>

身體系統	副作用	副作用發生率		身體系統	副作用	副作用發生率	
		Venlafaxine持續藥效膠囊 N=357	安慰劑 N=285			Venlafaxine持續藥效膠囊 N=357	安慰劑 N=285
全身性	無力	8%	7%	神經系統	神經質	10%	5%
心血管系統	血管擴張 <sup>3</sup>	4%	2%		異常做夢 <sup>4</sup>	7%	2%
	高血壓	4%	1%		顫抖	5%	2%
消化系統	嘔心	31%	12%		抑鬱	3%	<1%
	便秘	8%	5%		感覺異常	3%	1%
	厭食	8%	4%		性慾降低	3%	<1%
	嘔吐	4%	2%	亢奮	3%	1%	
	胃腸脹氣	4%	3%	咽頭炎	7%	6%	
代謝/營養	體重減輕	3%	0%	呼吸系統	打呵欠	3%	0%
	暈眩	20%	9%		盜汗	14%	3%
神經系統	嗜睡	17%	8%	皮膚	視覺異常 <sup>5</sup>	4%	<1%
	失眠	17%	11%	特殊感覺	射精異常(男性) <sup>6 7</sup>	16%	<1%

1. 發生率最近之%，至少2%病人反應使用Venlafaxine持續藥效膠囊治療之病患，除了下列狀況，其它副作用發生率或比安慰劑低：腹痛、意外受傷、焦慮、背痛、支氣管炎、腹瀉、月經不順、消化不良、流行感冒症狀、頭痛、感染、疼痛、心悸、鼻炎與竇炎。

2. <1%表示發生率大於0，但小於1%。

3. 主要為"熱潮紅"。
4. 主要為"多夢"、"惡夢"與"時常做夢"。
5. 主要是"視覺模糊"與"眼睛聚焦困難"。
6. 主要為"射精延遲"。
7. 發生率是依據男性受試者數目。
8. 主要為"性高潮延遲"與"缺乏性高潮"。
9. 發生率是依據女性受試者數目。

(表四) Venlafaxine持續藥效膠囊短期安慰劑控制組試驗中，泛焦慮症病患之副作用發生率<sup>1, 2</sup>

身體系統	副作用	副作用發生率		身體系統	副作用	副作用發生率	
		Venlafaxine 持續藥效膠囊 N=1381	安慰劑 N=555			Venlafaxine 持續藥效膠囊 N=1381	安慰劑 N=555
全身性	無力	1 2%	8%		性慾降低	4%	2%
心血管系統	血管舒張 <sup>3</sup>	4%	2%		顫抖	4%	< 1%
消化系統	嘔心	3 5%	1 2%		異常做夢 <sup>4</sup>	3%	2%
	便秘	1 0%	4%		肌肉	3%	2%

					張力過高		
	厭食	8%	2%		感覺異常	2%	1%
	嘔吐	5%	3%	呼吸系統	打呵欠	3%	< 1%
神經系統	暈眩	1 6%	1 1%	皮膚	盜汗	1 0%	3%
	口乾	1 6%	6%	特殊感覺	視覺異常 5	5%	< 1%
	失眠	1 5%	1 0%		異常射精 6 7	1 1%	< 1%
	困倦	1 4%	8%	泌尿生殖系統	陽痿 7	5%	< 1%
	神經質	6%	4%		缺乏性高潮 (女性) <sup>8 9</sup>	2%	0%

1. 使用Venlafaxine持續藥效膠囊，除了上述狀況，不含其他發生率接近或比安慰劑低的副

作用，包括：腹痛、意外傷害、焦慮、背痛、腹瀉、消化不良、流行感冒症狀、頭痛、感染、肌肉疼痛、疼痛、心悸、咽喉炎、喉炎、耳鳴、頻尿。

2. < 1%表示發率大於0，但小於1%。
3. 主要為"熱潮紅"。
4. 主要為"多夢"、"惡夢"與"時常做夢"。
5. 主要是"視覺模糊"與"眼睛聚焦困難"。
6. 主要為"射精延遲"與"缺乏性高潮"。
7. 發生率是依據男性受試者數目(Venlafaxine持續藥效膠囊=525人，對照組=220人)。
8. 包括"性高潮延遲"、"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持續藥效膠囊=856人，對照組=335人)。

(表五) Venlafaxine持續藥效膠囊短期安慰劑控制組試驗中，泛焦慮症病患之副作用發生率<sup>1, 2</sup>

身體系統	副作用	副作用發生率		身體系統	副作用	副作用發生率		
		Venlafaxine持續藥效膠囊 N=277	安慰劑 N=274			Venlafaxine持續藥效膠囊 N=277	安慰劑 N=274	
全身性	頭痛	34%	33%	神經系統	頭暈	16%	8%	
	無力	17%	8%		困倦	16%	8%	
	流行性感冒症狀	6%	5%		神經質	11%	3%	
	意外傷害	5%	3%		性慾降低	9%	<1%	
	腹痛	4%	3%		焦慮	5%	3%	
心血管系統	高血壓 <sup>1</sup>	5%	4%		亢奮	4%	1%	
	血管舒張 <sup>3</sup>	3%	1%		顫抖	4%	<1%	
	心悸	3%	1%		異常作夢 <sup>5</sup>	4%	<1%	
消化系統	嘔心	29%	9%		呼吸統	感覺異常	3%	<1%
	厭食 <sup>4</sup>	20%	1%			抽搐	2%	0%
	便秘	8%	4%	打呵欠		5%	<1%	
	腹瀉	6%	5%	竇炎		2%	1%	
	嘔吐	3%	2%	皮膚		盜汗	13%	2%

	打嗝	2%	0%	特殊感覺	視覺異常 <sup>6</sup>	6%	3%
代謝與營養	體重減少	4%	0%	泌尿生殖系統	異常射精 <sup>7,8</sup>	16%	1%
神經系統	失眠	23%	7%		陽痿 <sup>8</sup>	10%	1%
	口乾	17%	4%	性高潮異常 <sup>9,10</sup>	8%	0%	

1. 使用Venlafaxine持續藥效膠囊，除了上述狀況，不含其他發生率接近或比安慰劑低的副作用，包括：背痛、抑鬱、月經困難、消化不良、感染、肌肉痛、疼痛、咽喉炎、紅疹、鼻炎、與上呼吸道感染。

2. < 1%表示發率大於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"時常做夢"。

6. 主要是"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持續藥效膠囊=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持續藥效膠囊=119人，對照組=121人)。

## 8.2 臨床試驗經驗

### 人體經驗(依文獻記載)：

上市前抗鬱症評估，使用Venlafaxine之病患群中，有兩例因病用藥品或單獨使用藥品而過量之急性報告。一例為併服6g之Venlafaxine 與2.5mg Lorazepam，病患因而住院治療，經系統性治療後，症狀已恢復且無任何副作用；另一例為使用2.85mg之Venlafaxine，出現四肢感覺異常，但康復後則沒有後遺症。抗泛焦慮研究中，使用Venlafaxine之病患群，有兩例因過量使用而有急性報告，一例為併服0.75g Venlafaxine、200mg Paroxetine與50mg Zolpidem藥品，病患仍能清醒反應溝通，但思睡，住院給予活性碳(activated charcoal)後，症狀已恢復且無任何副作用；另一例使用1.2g Venlafaxine，在服用過量後發生中度頭暈、噁心、手腳麻木、與待續五日冷熱不適，此病患於隔週恢復且無其他副作用發生。在Venlafaxine之社交焦慮症試驗中，目前沒有急性過量的報告。在這些病人中(包括Venlafaxine之上市前評估)，單獨使用Venlafaxine之病患或併用其他藥品與/或酒精，有14例出現急性過量報告。多數患者Venlafaxine使用總量超過一般治療量數倍，有三例服用量高達6.75g、2.75g、2.5g。後二者Venlafaxine血中濃度分別為6.24與2.35µg/ml。ODV血中最高濃度分別是3.37與1.30µg/ml。服用6.75g的病患未測得Venlafaxine血中濃度。14位病患恢復沒有後遺症。多數患者沒有症狀。對這些患者而言，嗜睡事常見的症狀。服用2.75g的病患，觀察到兩次全身性痙攣與QTc延長至500msec(正常值為405msec)。另兩例有輕微竇性心搏過速的報告。上市後研究，Venlafaxine的過量明顯出現於併用於酒精與/或其他藥品。心電圖檢查的變化(例如：QT間隔延長、束枝性傳導阻滯、QRS延長)：竇性與心室心跳過速、心搏緩慢、低血壓、知覺混亂(範圍從困倦至昏迷)、癲癇發作、眩暈、甚至曾有死亡的報告。

### 8.3 上市後經驗

經由上市後，使用Venlafaxine所產生的其他副作用報告包括(副作用也可能不完全因Venlafaxine而引起)：顆粒性白血球缺乏症、過敏反應、成形不全性貧血、緊張症(catatonia)、先天性異常、CPK增加、深層血栓性靜脈炎、精神錯亂、EKG檢查異常(例如QT波延長)、心律不整(包括動脈纖維化、上心室心跳過快、心室性期前收縮，以及較罕見的心室纖維性顫動與心室心搏過速，包括torsades de pointes、表皮糜爛/Stevens-Johnson症候群、多形性紅斑、椎體外症狀(包括運動困難與遲發性不自主運動(tardive dyskinesia))、出血(包括眼睛與胃腸出血)、肝臟(包括CGT提高、非特殊性肝功能異常、肝損傷、肝壞死或肝衰竭、與脂肪肝)、不自主動作、LDH增加、出現類精神病劑惡性症候群(Neuroleptic malignant syndrome)(包括一為可能服用Methylphenidate之10歲病童所引起的神經惡性症狀，已給予治療且已恢復)、盜汗、胰臟炎、驚嚇、泌乳激素(prolactin)增加、腎功能失調、橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis)、血清張素症候群(serotonin syndrome)、休克似電感覺(有數例因而停藥或減少用量)，與抗利尿荷爾蒙不適之症狀(尤其於老年患者)。使用Clozapine治療，再加上Venlafaxine的使用，會短暫的引起副作用，包括痙攣。當Venlafaxine與Warfarin一起使用，曾有凝血原時間(prothrombin Time)、部份凝血原時間或INR(國際標準凝血時間比)增加的報告。

## 9 過量

**過量處理：**治療應包括用來處理抗鬱藥劑過量的一般性處理。並確保呼吸道暢通、給予氧氣，保持空氣流通。且建議監測心臟節律及生命跡象。也建議給予一般支持性及症狀性治療。不建議催吐，剛服用不久或出現症狀之病人若有需要可施行洗胃(需給予呼吸道適當保護)。活性炭則可用於限制藥物的吸收。由於Venlafaxine的分佈體積相當大，所以強迫利尿、洗腎、血液灌流(hemoperfusion)及換血並沒有太大的好處。目前Venlafaxine沒有專一性解毒劑。在處理過量時，應考慮是否有牽涉到多種藥物的可能性。醫師在處理任何過量的情況時，應與毒物控制中心聯絡。

## 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

**(依文獻記載)**一般認為Venlafaxine在人體中的抗憂鬱機轉位於中樞神經系統，與加強神經傳導物質的活性有關。臨床前研究顯示，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，但對Dopamine再吸收的抑制作用較弱。Venlafaxine和ODV在體外試驗對muscarinic、cholinergic、H1-histaminergic或 $\alpha$ 1-腎上腺受器無顯著親和力。一般推測，這些受器上所產生的藥理活性，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)及心血管作用有關。Venlafaxine和ODV不具有抑制單胺氧化(monoamine oxidase, MAO)之活性。

### 10.3 臨床前安全性資料

## 1 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/m<sup>2</sup>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代謝物比人體最大建議用量的血中濃度低。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)。

## 2 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。

## 4 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/m<sup>2</sup>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予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。

## 11 藥物動力學特性

(依文獻記載)藉由口服多次劑量治療，Venlafaxine與ODV在三天內達到血中穩定濃度。在每日75毫克至450毫克的劑量範圍，Venlafaxine和ODV呈線性動力關係。Venlafaxine和ODV之穩定期血漿清除率之平均值±標準誤差(Mean±SD)分別為1.3±0.6和0.4±0.2升/小時/公斤，排出半衰期分別是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是27%與30%。

### 吸收

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，至少有92%會被吸收，Venlafaxine絕對生體可利用率約為45%。當每日使用相等劑量的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Venlafaxine持續性藥效膠囊的血漿濃度波動較小，因此雖然Venlafaxine持續性藥效膠囊吸收較慢，但是吸收程度與速放錠相似。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Venlafaxine與ODV的藥物動力狀況。

### 代謝與排泄

Venlafaxine經由口服吸收後，大部分是經由肝臟代謝，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 代謝形成。經由臨床試驗證實，CYP2D6含量低的病患(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。但是不管是CYP2D6的緩慢代謝者或廣泛代謝者，其體內所含Venlafaxine和ODV兩種活性物質總和相似，Venlafaxine與ODV藥理作用幾乎有相等的活性與強度，故臨床不具意義。48小時約有87%的Venlafaxine藥量排在尿中，其中包括5%原型態的Venlafaxine、29%未結合態ODV、26%結合的ODV、或27%其他微量無活性代謝物。72小時92%被發現。因此Venlafaxine與其代謝物的排泄首要途徑是腎臟。

## 12 臨床試驗資料

重鬱症(Major Depression Disorder)：

(依文獻記載)：

在兩組有安慰劑對照組、短期、劑量彈性的研究中。以符合DSM-III或DSM-III-R診斷標準重鬱症((Major Depression Disorder)的門診病人評估Venlafaxine持續藥效膠囊對於憂鬱症療效。經12週試驗，每天使用Venlafaxine持續藥效膠囊75~150mg(完成臨床試驗之平均劑量為每日136mg)以及8星期的試驗，每天使用Venlafaxine持續藥效膠囊75~225mg(完成臨床試驗之平均劑量為每日177mg)，與安慰劑比較後，經由HAM-D total score、HAM-D Depressed Mood Item、the MADRS total score、the Clinical Global Impressions (CGI) Severity of Illness item and the CGI Global Improvement item等分析，均顯示Venlafaxine持續藥效膠囊的效果有意義地優於安慰劑。對於某些特定的HAM-D評分，二個研究均證實 Venlafaxine持續藥效膠囊比安慰劑效果良好，其中包括焦慮與身體因素、認知障礙因素、遲緩因素與心理焦慮評分。符合DSM-III-R評量範圍的憂鬱症住院病患，每日使用Venlafaxine速效劑型150~375mg，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。以性別作為族群研究的試驗中，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，受試者納入條件為符合DSM-III診斷標準重鬱症(Major Depression Disorder)，且在八週的開放性試驗中以Venlafaxine持續藥效膠囊(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週病患復發情形。在開放試驗階段(於第56天進行評估)，有反應則認定為CGI Severity of Illness item評分為 $\leq 3$ 以及HAM-D-21總評分 $\leq 10$ 。

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評分為 $\geq 4$ 的重鬱症(中度疾病)；或  
(2)連續二次CGI Severity of Illness item評分為 $\geq 4$ ；或(3)無論任何理由退出試驗，最終CGI Severity of Illness item評分為 $\geq 4$ 者。在這連續的26週期間，接受Venlafaxine持續藥效膠囊持續治療的病患復發的機率較安慰劑者明顯降低。在後續的長期臨床試驗，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 $\leq 12$ ，且持續改善的門診病患為受試者，持續改善的定義為在56天至180天中間符合以下標準者：

(1)無HAM-D-21總分 $\geq 12$ 的情況；  
(2) HAM-D-21總分 $> 10$ 未超過二次(每日劑量100~200mg，分兩次給予)；  
(3)CGI Severity of Illness item評分為 $\geq 4$ (中度疾病)，在Venlafaxine治療(每日劑量100~200mg，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評分為 $\geq 4$ 則認定為復發)。在這連續的52週期間接受Venlafaxine持續藥效膠囊持續治療的病患復發的機率較安慰劑者明顯降低。

泛焦慮症：

經由兩個八週、有安慰劑對照組與固定劑量之研究；歷時六個月、有安慰劑對照組、固定劑量之研

究；以及另一個歷時六個月、有安慰劑對照組、固定劑量且針對符合DSM-IV診斷標準門診病患之研究，以評估Venlafaxine持續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持續藥效膠囊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，皆證實每日使用225mg Venlafaxine持續藥效膠囊效果比安慰劑好。雖然Venlafaxine持續藥效膠囊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持續藥效膠囊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對於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(其中一個評估投與每日Venlafaxine持續藥效膠囊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持續藥效膠囊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量的效果優於安慰劑，只是其藥效持續性並未與較高劑量之作用一致。性別研究顯示Venlafaxine的療效無性別差異。

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、彈性劑量調整且針對社交焦慮症符合DSM-IVb評分標準之門診病人的研究，評估Venlafaxine對社交焦慮症(也稱為社交恐懼症)的療效。病人所接受的劑量範圍介於每日75到225mg之間，並且以LSAS(Liebowitz Social Anxiety Scale)來評估療效。在這兩個試驗中，Venlafaxine持續藥效膠囊的療效從LSAS總指標的基線到標的，皆比對照組明顯有效。

### 13 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

4 ~ 1000粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

#### 13.2 效期

依外盒標示。

#### 13.3 儲存條件

請貯存於25°C以下，請置於孩童無法取得之處。

### 製造廠

永勝藥品工業股份有限公司

嘉義縣民雄鄉興南村頭橋工業區工業三路6-3號

### 藥商

永勝藥品工業股份有限公司

嘉義縣民雄鄉興南村頭橋工業區工業三路6-3號