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。

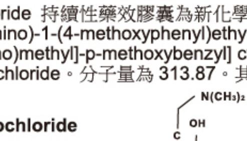
【適應症】鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症、恐慌症。

> **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、青少年和年青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 SR** 或其他抗憂鬱藥物於小孩、青少年和青年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。目前 **Venlafaxine SR** 尚未被許可用於治療幼兒 (參閱"警語"的臨床症狀惡化與自殺的風險"、"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 (R/S)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl] cyclohexanol hydrochloride 或 (±)-1-[α-[(dimethylamino)methyl]-p-methoxybenzyl] cyclohexanol hydrochloride，實驗式為 $C_{17}H_{27}NO_2$ 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 持續性藥效膠囊為每日口服一次使用。藥物的釋放是經由球狀體的外包膜擴散作用所控制，且不受 pH 值影響。膠囊含有 Velafaxine hydrochloride，相當於含 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，並將內容物倒在湯匙內與開水一起吞服。

初始治療

鬱症

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 治療中度鬱症門診患者，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需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"臨床藥理學"一節中的"臨床試驗")。

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，平均用量為每日 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(參考注意事項-一般性之"使用於患有其他疾病的病患"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。每日可增加的最高用量為 75mg，增加用量的間隔至少是四天(參考注意事項之"使用於患有其他疾病的病患")。

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，最大劑量為每日 225mg。

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。每日可增加的最高用量為 75mg，增加用量的間隔至少是四天(參考注意事項之"使用於患有其他疾病的病患")。

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約每日 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

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 緩釋膠囊，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 緩釋膠囊。然而可能需因個別病患而調整劑量。

特殊族群

治療懷孕 7-9 個月的婦女

新生兒暴露在 Venlafaxine SR、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(參閱注意事項)。當 Venlafaxine SR 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。醫師可考慮從低劑量 Venlafaxine SR 開始治療懷孕 7-9 個月的病人。

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，可能需要個別調整用量。

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，與其他治療鬱症、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 對於鬱症、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 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 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 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 SR 維持劑量，因此必須定期監測以調整適合病人的維持劑量。

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

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

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，這會比突然停藥還好。如果在減少劑量或停藥時發生戒斷症狀，建議先回復到前一個服用的劑量。隨後，醫師可以考慮再次降低劑量，但是，需降地更緩慢一點。在 Venlafaxine SR 臨床試驗中，劑量降低是以每週降 75mg 的間隔來降的。個別化的劑量降低調整有時是必須的。

單胺氧化酶抑制藥(MAOI)與 Venlafaxine SR 之間的轉用

停止使用單胺氧化酶抑制藥(MAOI)而開始使用 Venlafaxine SR，中間至少需要間隔 14 天。此外，停止使用 Venlafaxine SR 而開始使用單胺氧化酶抑制藥(MAOI)，至少需要間隔 7 天。(參閱"禁忌症"與"警語")

【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，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 α_1-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酵素(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 顯示線性動力關係。Venlafaxine 和 ODV 之穩定期血漿清除率之平均值±標準差(Mean±SD)分別為 1.3±0.6 和 0.4±0.2 升/小時/公斤，排泄半衰期分別是 5±2 和 11±2 小時，穩定狀態分佈面積分別是 7.5±3.7 和 5.7±1.8 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，且在肝臟幾乎被代謝。O-desmethylvenlafaxine(ODV) 是主要的代謝物。依據吸收質量平衡研究結果顯示，Venlafaxine 單一口服劑量，至少 92%會被吸收，Venlafaxine 絕對生體可利用率約為 45%。

每 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 分別是 5.5 小時與 9 小時)；而每 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 Venlafaxine 速放錠相同。

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 持續性藥效膠囊中的 Venlafaxine 與 ODV 的藥物動力狀況。

代謝與排泄：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-desmethylvenafaxine、N, O-didesmethylvenlafaxine、及其他微量的代謝物。體外試驗顯示，ODV 經由 CYP2D6 酶代謝形成。經由臨床試驗證實，CYP2D6 含量低的病患(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 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。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。

【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。(參閱〝用法與用量〞)。

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，然兩群中 Venlafaxine 與 ODV 之血中藥物總量相似，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%)。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，與正常人比較，腎疾患者(腎絲球過濾率(GER)=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 142%，清除率降低約 56%，且個體之間的差異性頗大，這類病患需要調整劑量(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、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 hydrochloride 持續膠囊對於憂鬱症的療效。經 12 週試驗，每天使用 Venlafaxine SR 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項(HAM-D Depressed Mood Item)，蒙加馬利-Asberg 憂鬱等級量表(MADRS total score)，臨床全球性印象嚴重之疾病標度(Clinical Global Impressions (CGI) Severity of Illness item)，臨床全球性改善標度(CGI Global Improvement item)等分析，均顯示 Venlafaxine SR 的效果有意義地優於安慰劑。對於某些特定的 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 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，符合 DSM-III 診斷標準重鬱症(major depression disorder) 的成年受試者納入條件，且在八週的開放性試驗中以 Venlafaxine 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 週病患復發情形。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。在這連續的 26 週期間，接受 Venlafaxine SR 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患為受試者[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≥ 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)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)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 診斷標準的門診成年病患之研究，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，皆證實每日使用 225mg Venlafaxine SR 效果比安慰劑好。雖然 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。

在兩個為期六個月的臨床試驗(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，只是其有藥效持續性並未與較高劑量之作用一致。性別研究顯示 Venlafaxine SR 的療效無性別上的差異。

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 SR 對社交焦慮症(也稱為社交畏懼症)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 SR 的療效從 LSAS 總指標的基線到標的，皆比校對照組明顯有效。

性別研究顯示 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：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；不論病人有無懼曠症(agoraphobia)，都證明了 Venlafaxine SR 對恐慌症具有療效。在臨床試驗中，以下列三種療效評估指標判斷 Venlafaxine SR 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)依臨床整體療效(Clinical Global Impressions；CGI)改善評分法，評估有療效反映的病人病情改善程度(分為改善程度明顯與非常明顯)。在這二項臨床試驗中，這三項療效評估指標都顯示 Venlafaxine 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。

針對符合 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)，將具有療效反映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、225mg)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，且在臨床整體療效(CGI)改善評分法得分為 1(非常明顯改善)或 2(明顯改善)時，即視為具有療效反應；雙盲臨床試驗期間，若病人每週出現 2 次以上的完整恐慌症發作症狀且持續達 2 週時(或在研究期間內，雖未連續發生，但經研究人員判定以失去療效)，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隨機臨床試驗期間持續接受 Venlafaxine SR 治療的病人，都能明顯延後復發的時程。

【說明】依文獻記載

鬱症(**Major Depression Disorder**)：Venlafaxine hydrochloride 持續性藥效膠囊適用於憂鬱症(major depression dissorder)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患，以評估 Venlafaxine SR 對於憂鬱症的療效(參見"臨床試驗")。

憂鬱症狀的定義(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。

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成年病患。Venlafaxine SR 使用於住院病患的安全性與有效性的試驗，尚待研究。

在以安慰劑為對照組的臨床試驗結果顯示，Venlafaxine SR 的抗憂鬱作用，在短期治療 8 週後，仍可維持達 26 週的有效性。以安慰劑為對照組的後續臨床試驗結果亦顯示，Venlafaxine SR 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"臨床實驗")。此外，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長期使用此藥物的有效性。(參見"用量與用法")。

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，使用 Venlafaxine SR 對符合 DSM-IV 泛焦慮症(GAD)診斷的門診病患，證實 Venlafaxine SR 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，且很難控制自我的情緒。至少包括下列六個症狀中之三個症狀：躁動不安或感覺緊張，容易疲倦，注意力集中困難或腦筋空白，易怒，肌肉緊張，睡眠障礙。

雖然六個月的臨床試驗結果顯示，Venlafaxine SR 對於治療泛焦慮症(GAD)具有效性。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長期使用此藥物的有效性。(參見"用量與用法")。

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 之社交焦慮症成人門診病患，證實 Venlafaxine SR 對它具有效性。(參見"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)，目前缺乏足夠且具良好控制試個別病患長期使用此藥物的有效性(參見"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 Venlafaxine SR 對恐慌症具有療效。另外在急性期接受 12 週的 Venlafaxine SR 開放性(open-label acute treatment)臨床治療後，繼續進行的對照性臨床試驗則證明了 Venlafaxine SR 能明顯延後復發的時程(參看臨床藥理學與臨床試驗)。無論如何，醫師選定 Venlafaxine SR 為治療藥物後就必需定期評估留意 Venlafaxine SR 在每一位長期接受治療的病人的療效(參看劑量與給藥方式)。

【禁忌症】依文獻記載

禁用於已知會對 **Venlafaxine hydrochloride** 或其他任一成份產生過敏的病患。不可與單胺氧化酶抑制藥**(MAOIs)**併用(參看" 警語")

【警語】依文獻記載

臨床症狀惡化與自殺的風險

罹患重鬱症的兒童與成年病人不論是否正在服用抗憂鬱藥物，都有可能出現憂鬱病情惡化及/或有自殺念頭與行為(自殺傾向)或異常的行為改變，這些情況都可能會持續發生，直到病情明顯改善為止。已知憂鬱症及某些精神疾病可能會增加病人出現自殺行為的風險，且這些精神疾病本身即是預估病人自殺的風險指標。部分病人在剛接受抗憂鬱藥物治療期間，可能會有憂鬱症病情惡化或出現自殺傾向的行為。彙整與抗憂鬱症藥物(包括選擇性抑制血清素回收的藥物及其他抗憂鬱藥物)有關的短期對照性臨床試驗中的資料後，發現罹患重鬱症**(major depressive disorder; MDD)**或其他精神疾病的兒童、青少年或年輕人**(18-24** 歲**)**因接受這些藥物的治療後，病人出現自殺想法或行為(自殺傾向)的機會偏高；短期的臨床對照研究資料並未發現抗憂鬱藥會增加 **24** 歲以下的成年病人自殺的機率，但在 **65** 歲以上的族群則有降低自殺傾向風險的療效。

彙整 **4,400** 位罹患重鬱症**(major depressive disorder; MDD)**、強迫症或其他精神疾病的兒童及青少年或年輕人**(18-24** 歲**)**參與包含 **9** 種抗憂鬱藥物的 **24** 項短期臨床試驗資料，及 **295** 項由 **77,000** 位成年病人參與的 **11** 種抗憂鬱藥物短期臨床對照試驗(平均為期 **2** 個月)資料後，發現各種憂鬱藥物對不同年齡層病人的自殺傾向會有相當不一樣的影響；但對年輕病人而言，則是所有的抗憂鬱藥物都有自殺傾向的風險；若依精神疾病種類區分，不同精神疾病也有不同的自殺傾向風險，其中以重鬱症**(MDD)**病人的自殺絕對風險最高；如依年齡層分組，相較於對照組，相同年齡層病人的自殺風險均相似，且與疾病種類並無太大關聯。各組的相對方風險(相較於對照組的每 **1,000** 位接受治療的且自殺的個案數)詳列於表一。

表(一)

年齡層	在 1,000 位病人中，接受抗憂鬱治療的病人與安慰劑出現自殺傾向的差異之個案
風險較安慰劑高	
＜18	多出 14 位個案
18-24	多出 5 位個案
風險較安慰劑低	
25-64	少 1 位個案
≧65	少 6 位個案

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

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

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

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

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

若決定停止藥物治療時，應該以逐步調降劑量的方式停藥，並盡可能縮短調降劑量的時程，但若貿然停藥，必需留意可能會引起某些症狀(中止 **Venlafaxine SR** 療程的可能風險請參看"注意事項"、"用法與用量"、"停止 **Venlafaxine SR** 療程")。

提醒家屬與看護人員在照顧因重鬱症或其他疾病(不論是否為精神疾病)而接受抗憂鬱症治療的病人時，應留意病人是否出現躁動、易怒或其他不尋常的行為模式變化，以及前述的各種徵兆，如同自殺傾向的通報方式，立即反應給醫護人員。家人與看護人員觀察病人的方式應包括每天觀察病人的行為模式。處方 **Venlafaxine SR** 時，應由最低建議劑量開始，同時比照優良病人的管理系統，以降低過量用藥的風險。

篩選有躁鬱症(Bipolar Disorder)的病人

由於重鬱症可能是躁鬱症的徵兆之一，雖尚未有臨床對照試驗的佐證，但一般相信若僅以抗憂鬱藥物治療重鬱症病人，很可能會導致躁鬱症病人突然引發躁症/混合型(躁症與鬱症交替出現)的症狀。雖然目前仍不清楚重鬱症是如何轉換為躁鬱症，但開始以抗憂鬱藥物治療僅有憂鬱症狀的躁鬱症高風險群病人前，仍應先經過適當的評估以確認病人是否有躁鬱症；評估的方式包括完整的精神疾病史，自殺、躁鬱症及憂鬱症等家族病史。請留意，**Venlafaxine SR** 目前尚未被核可用於治療躁鬱症的憂鬱症狀。

和單胺氧化酶抑制藥(MAOI)可能發生的交互作用

在停用單胺氧化酶抑制藥**(MAOI)**後，隨即開始使用 **Venlafaxine SR**；或停用 **Venlafaxine SR** 後，隨即使用單胺氧化酶抑制藥**(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、體溫過高且伴隨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** 的抗鬱藥及單胺氧化酶抑制藥**(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的快速改變、精神狀態改變，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**(Neruoleptic malignant syndrome)**的症狀。併用三環抗鬱藥及單胺氧化酶抑制藥**(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，隨即接受單胺氧化酶抑制劑**(MAOI)**時，也有這類反應的報告。**Venlafaxine** 與單胺氧化酶抑制藥**(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 **Venlafaxine SR** 持續性藥效膠囊及單胺氧化酵素抑制藥**(MAOI)**不應同時使用。至少在停用單胺氧化酶抑制藥**(MAOI)**十四天後，才可使用 **Venlafaxine**。依據 **Venlafaxine** 的半衰期，**Venlafaxine** 至少應停用七天，才可開始使用單胺氧化酶抑制藥**(MAOI)**。

血清素症候群

在接受 **Venlafaxine** 治療期間，病人有可能出現嚴重的血清素症候群，嚴重可能危及生命，特別是併用血清素致效劑(包括 **SSRIs**、**SNRI** 與 **triptans** 等類藥物)或可干擾血清素代謝藥物(如：**MAOIs**)的病人。血清素症候群的症狀包括精神狀態改變(如：震顫、幻想、昏迷)、自律神經失調(如：心搏過速、血壓不穩、體溫偏高等)、神經肌肉的協調能力失常(如：緊張性反射動作、協調能力異常)、及/或腸胃症狀等(如：噁心、嘔吐、腹瀉等)(參見注意事項的藥物交互作用)

Venlafaxine SR 應避免與 **MAOIs** 併用於治療憂鬱症(參見禁忌、警語的單安氧化酶抑制藥**(MAOI)**可能發生的交互作用)

若因臨床治療需要而須同時使用 **Venlafaxine SR** 與 **SSRI**、**SNRI** 或 **5-hydroxytrytamine** 受體致效劑併用時，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：**trytophan** 補充劑)併用(參見注意事項、藥物交互作用)。

持續性血壓升高

部分病人會因 **venlafaxine** 而有持續性血壓偏高的情形。在每天使用 **Venlafaxine 75-375mg** 治療鬱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"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 **Venlafaxine 37.5-225mg** 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 **Venlafaxine 75-225mg** 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。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 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** 治療鬱症病患，與安慰劑組之仰臥舒張壓**(SDBP)**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** 治療泛焦慮症，與安慰劑組之仰臥舒張壓**(SDBP)**平均分別降低 **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，與安慰劑組之仰臥舒張壓**(SDBP)**平均降低 **1.3 mmHg** 相比，**Venlafaxine SR** 使用組則平均增加 **1.3 mmHg**。在安慰劑對照組之恐慌症上市前研究中，每日接受 **Venlafaxine SR 75-225mg** 治療的病人持續治療 **12** 週後，**Venlafaxine SR** 組的仰臥舒張壓**(SDBP)**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，大部份之血壓升高在中等範圍內(仰臥舒張壓升高 **12-16 mmHg**)。在 **8** 週或 **6** 個月的 **Venlafaxine SR** 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，大部份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 **12-25 mmHg** 以及 **8-28 mmHg**)。在 **12** 週的 **Venlafaxine SR** 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 **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(仰臥舒張壓升高 **7-19 mmHg**)。

持續性的血壓升高會有不良的現象。在上市後，曾有病人因血壓升高而需立即治療的案例報告。因此在接受 **venlafaxine** 治療前，須先就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。因此建議眼內壓上升的病人，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)。

【注意事項】依文獻記載

一般性：

停止Venlafaxine SR的療程

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鬱症之回溯性研究。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、心情煩燥、肌肉震顫、疲勞、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。

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，特別是因突發的症狀，包括：心情煩燥、易怒、精神激昂、頭暈、感覺異常(例如：像電休克的感覺)、焦慮、精神混亂、頭痛、嗜睡、心神不安、失眠、輕躁、耳鳴及痙攣發作等。這些症狀是一般的用藥限制，而多種停藥症狀也同時被報告。

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。降低劑量或停藥時，若有發生戒斷症狀，可以考慮再回復之前的服用劑量，以減輕這些症狀。隨後，醫師可以再持續降低劑量，但降低劑量的幅度需更和緩地進行(參閱用量與用法)。

失眠與神經過敏

短期使用 **venlafaxine hydrochloride** 持續性膠囊治療鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症和恐慌症而產生的失眠與神經質，與安慰劑組對照的結果列於表 **2**。

表(二)

Venlafaxine SR 治療重鬱症、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	重鬱症		泛焦慮症		社交焦慮症		恐慌症	
	Venlafaxine SR n= 357	安慰劑 n=285	Venlafaxine SR n= 1381	安慰劑 n=555	Venlafaxine SR n= 277	安慰劑 n=274	Venlafaxine SR 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 **0%**。

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 **1%**和 **0.1%**。

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** 治療重鬱症試驗，因體重減輕相關症狀而停藥的比率為 **0.1%**。在泛焦慮症安慰劑對照組 **6** 個月試驗中，以 **Venlafaxine SR** 治療所引起體重減輕 **7%**以上的發生率為 **3%**，而對照組為 **1%**。使用 **Venlafaxine SR** 治療泛焦慮症 **8** 週試驗中，因體重減輕而停藥的比率為 **0.3%**。在社交焦慮症安慰劑對照組 **12** 週試驗中，以 **Venlafaxine SR** 治療所引起體重減輕 **7%**以上的發生率為 **3%**，而對照組為 **0.4%**。使用 **Venlafaxine SR** 治療社交焦慮症，沒有病人因體重減輕而停藥。在恐慌症安慰劑對照組 **12** 週試驗中，以 **Venlafaxine SR** 治療所引起體重減輕 **7%**以上的發生率為 **3%**，而對照組為 **2%**。使用 **Venlafaxine SR** 治療恐慌症，沒有病人因體重減輕而停藥。

Venlafaxine 併用減重劑(包括 **phentermine**)之安全性及效果尚未建立。並不建議同時服用 **Venlafaxine SR** 及減重劑。**Venlafaxine SR** 並未核准單獨用於減重或併用其他產品。

兒童病人：曾觀察到 **6-17** 歲兒童病人服用 **Venlafaxine SR** 有體重減輕的現象。在一個合併了四個為期 **8** 週、雙盲、安慰劑對照組、彈性劑量、門診病人的重鬱症及泛焦慮症試驗中，使用 **Venlafaxine SR** 治療的病人，體重平均減輕 **0.45** 公斤**(n=333)**，而安慰劑對照組病人平均增加 **0.77** 公斤**(n=333)**。同時在重鬱症及泛焦慮症試驗中，體重減輕至少 **3.5%**以上者，使用 **Venlafaxine SR** 治療的病人**(18%)**，比使用安慰劑對照組病人的比率高**(3.6%)**。在為期 **16** 個星期的雙盲、安慰劑對照組、彈性劑量、門診病人的社交焦慮症試驗中，使用 **Venlafaxine SR** 治療的病人體重平均減輕 **0.75** 公斤**(n=137)**，而安慰劑對照組病人平均增加了 **0.76** 公斤**(n=148)**。比較使用安慰劑對照組的病人，社交焦慮症試驗中較多使用 **Venlafaxine SR** 治療的病人體重至少減輕 **3.5%(47%**使用 **Venlafaxine SR** 治療的病人 **vs.14%**使用安慰劑對照組的病人；**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(參閱注意事項，一般，食慾的改變)。

已有一個由兒童及青少年服用 **Venlafaxine SR** 至少 **6** 個月的開放性**(open-label)**的重鬱症試驗，以評估長期使用 **Venlafaxine SR** 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

兒童病人：在安慰劑對照組 **8** 週的泛焦慮症試驗，使用 **Venlafaxine SR** 治療的病人**(6-17** 歲**)**平均長高 **0.3** 公分**(n=122)**，而安慰劑對照組平均長高 **1.0** 公分**(n=132)(p=0.041)**。長高幅度的不同，在小於 **12** 歲的兒童身上被特別注意到。在安慰劑對照組 **8** 週的重鬱症試驗，使用 **Venlafaxine SR** 治療的病人平均長高 **0.8** 公分**(n=146)**，而安慰劑對照組平均長高 **0.7** 公分**(n=147)**。在為期 **16** 個星期的安慰劑對照組社交焦慮症試驗中，使用 **Venlafaxine SR** 治療的病人**(n=109)**與安慰劑對照組**(n=112)**都平均長高 **1.0** 公分。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(**<12** 歲)所增加和預期會增加的身高，比青少年的(**≥12** 歲)還大。

食慾的改變

成年病人：在一個短期、雙盲、安慰劑對照組的重鬱症試驗中，**8%**使用 **Venlafaxine SR** 治療的病人，有治療時突發性的厭食症狀**(treatment- emergent anorexia)**發生，比對照組的 **4%**還高。而使用 **Venlafaxine SR** 治療重鬱症的試驗中，因厭食而停藥的比率為 **1.0%**。在一個短期、雙盲、安慰劑對照組的泛焦慮症試驗中，**8%**使用 **Venlafaxine SR** 治療的病人，有治療時突發性的厭食症狀**(treatment-emergent anorexia)**發生，比對照組的 **2%**還高。而使用 **Venlafaxine SR** 治療泛焦慮症 **8** 週的試驗中，因厭食而停藥的比率為 **0.9%**。在一個短期、雙盲、安慰劑對照組的社交焦慮症試驗中，**20%**使用 **Venlafaxine SR** 治療的病人，有治療時突發性的厭食症狀**(treatment-emergent anorexia)**發生，比對照組的 **2%**還高。而使用 **Venlafaxine SR** 治療社交焦慮症 **12** 週的試驗中，因厭食而停藥的比率為 **0.4%**。在一個短期、雙盲、安慰劑對照組的恐慌症試驗中，**8%**使用 **Venlafaxine SR** 治療的病人，有治療時突發性的厭食症狀**(treatment-emergent anorexia)**發生，比對照組的 **3%**還高。而使用 **Venlafaxine SR** 治療恐慌症 **12** 週的試驗中，因厭食而停藥的比率為 **0.4%**。兒童病人：曾觀察到兒童病人服用 **Venlafaxine SR** 有食慾減低的現象。在一個有安慰劑對照組的泛焦慮症和重鬱症 **8** 週試驗，**6-17** 歲服用 **Venlafaxine SR** 的病人中，**10%**有治療時突發性的厭食症狀**(treatment- emergent anorexia)**發生，而對照組只有 **3%**。服用 **Venlafaxine SR**，沒有病人因厭食或體重減輕而停藥。在一個為期 **16** 個星期安慰劑對照組的社交焦慮症試驗中，**22%**的 **8-17** 歲病人服用 **Venlafaxine SR** 與 **3%**的安慰劑對照組因治療而產生了厭食症(食慾減低)。因厭食而停藥的比率在使用 **Venlafaxine SR** 治療的病人中為 **0.7%**，而安慰劑對照組為 **0.0%**；因體重減輕而停藥的比率在使用 **Venlafaxine SR** 治療的病人與安慰劑對照組都各為 **0.7%**。

引發躁狂與輕躁症

在憂鬱症之上市前試驗，使用 **Venlafaxine SR** 的病患有 **0.3%**發生躁狂或輕躁症，而安慰劑組是 **0%**。在泛焦慮症之上市前試驗，使用 **Venlafaxine SR** 的病患有 **0%**發生躁狂或輕躁症，而安慰劑組為 **0.2%**。在社交焦慮症之上市前試驗，使用 **Venlafaxine SR** 治療組與安慰劑組皆沒有人發生躁狂或輕躁症。在恐慌症之上市前試驗，使用 **Venlafaxine SR** 的病人，有 **0.1%**發生躁狂或輕躁症，而安慰劑組為 **0.0%**。在所有的上市前鬱症試驗中，使用 **Venlafaxine SR** 治療之病患，**0.5%**會發生躁狂或輕躁症，而安慰劑組為 **0%**。少部份有情緒障礙的病患使用其他上市抗鬱藥，也會產生引發躁狂與輕躁症。如同所有抗鬱藥，對於曾有躁狂病史之病患，使用本品須小心。

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。

痙攣發作(Seizures)

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，使用 **Venlafaxine SR** 不曾有痙攣發作**(seizures)**報告。在恐慌症試驗中，使用 **Venlafaxine SR** 治療的 **1001** 位病人中，只有一位曾痙攣發作。使用 **Venlafaxine** 速效錠的鬱症上市前試驗中，使用 **venlafaxine** 治療之病患，有 **0.3%(8/3082)**痙攣發作的報告。**Venlafaxine** 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，病患若發生痙攣發作則需停藥。

異常出血

Venlafaxine 的治療曾有異常出血的報告(部分為一般性淤血)。目前其與 **venlafaxine** 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。

血膽固醇上升

在為期三個月的對照組控制試驗中，**venlafaxine** 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。

間質性肺部疾病與嗜伊紅性紅血球肺炎

很少出現與 **venlafaxine** 治療有關的間質性肺部疾病與嗜伊紅性紅血球肺炎之報告。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** 治療而導致的間質性肺部疾病及嗜伊紅性紅血球肺炎，儘管這類藥物不良反應的發生率相當的低微。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。

使用於患有其他疾病的病患

上市前研究中，**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 SR** 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。分析下列三組病人的心電圖：**8** 至 **12** 週之雙盲、安慰控制組的鬱症試驗中，**275** 位服用 **Venlafaxine SR** 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症試驗中，**610** 位服用 **Venlafaxine SR** 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 SR** 的病人以及 **228** 位服用安慰劑的病人，以及 **10** 至 **12** 週雙盲、安慰劑對照組的恐慌症試驗，其中 **661** 位病人服用 **Venlafaxine SR**，以及 **395** 位病人服用安慰劑。在 **Venlafaxine SR** 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 SR** 組增加 **4.7** 毫秒，安慰劑組減少 **1.9** 毫秒)。在 **Venlafaxine SR** 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 SR** 組增加 **2.8** 毫秒，安慰劑組減少 **2.0** 毫秒)。在 **Venlafaxine SR** 治療恐慌症試驗中，**QT** 間期在基礎線上的平均變化高於對照組(**Venlafaxine SR** 增加 **1.5** 毫秒，而安慰劑則減少 **0.7** 毫秒)。

在這些鬱症臨床試驗中，使用 **Venlafaxine SR** 組之心跳基準改變次數明顯比安慰劑組

高(Venlafaxine SR 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中，使用 Venlafaxine SR 組之心跳基準改變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** 組之心跳基準改變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對照組(**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** 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，因此需調低劑量。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** 治療的相關益處及風險，並勸告他們必須適當地使用。在這份仿單的最後一部分，我們提供了一份有關”抗憂鬱藥物、憂鬱症或其他嚴重精神疾病、自殺行為的念頭或想法”的藥物治療需知。醫師或醫療專業人事必須指示病人、病人家屬和其他照護者詳讀此用藥需知，並確認他們了解其內容。必須給予病人機會去討論用藥需知的內容，如果她們有任何疑問，也都要能獲得解案。在此文件的最後，有此用藥需知的全文。

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，需趕快告知醫師。

臨床症狀惡化與自殺的風險

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、其他不平常的行為變化，症狀惡化與自殺的想法。尤其是在服用抗憂鬱劑治療的早期，以及劑量調高或調低的時候，都要特別注意。病人的家屬和照護者必須被告知，要日復一日地觀察這些症狀是否突然浮現。特別是當病人有嚴重地、突然地症狀或其他病人之前沒有表現過的症狀出現時，都必須要告知醫師或醫療專業人員。這些症狀有可能會增加自殺的想法或行為之風險，這些症狀也可能是提示必須更緊密地監控，或是需更換藥物了。

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。

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(包括中藥)與營養補充品時，應告知醫師。若病人同時服用 **venlafaxine SR** 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(參見警語的血清素症狀、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。

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：病患若要哺乳嬰兒，應告知醫師。

瞳孔放大

曾有病人因接受 **Venlafaxine** 治療而引起瞳孔放大(瞳孔長時間放大)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 位健康受試者同時併用 **Cimetidine** 與 **Venlafaxine** 達到血中穩定狀態且 **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，對於大部份的成年人，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。

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 **Diazepan**，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 **desmethyldiazempan** 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，不會增加其他藥品之血中濃度。

與抑制Cytochrome P450 異酵素之藥品

CYP2D6 抑制劑：體外與體內研究，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。**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**)的藥動試驗結果：服用 **ketoconazole** 後，會提高 **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(**venlafaxine** 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 **dextromethorphan** 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。

Risperidone

每日口服 **150mg** 使用 **Venlafaxine** 達穩定狀態，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**，因而增加約 **32%**的 **Risperidone** 之血中總藥物量。然而與 **Venlafaxine** 併用，不會改變 **Risperidone** 與 **9-hydroxyrisperidone** 藥物動力狀況。

CYP3A4：體外試驗，**Venlafaxine** 不會抑制 **CYP3A4** 酵素。經由體內臨床交互作用試驗證實，**Venlafaxine** 不會抑制經 **CYP3A4** 酶代謝之藥物，包括 **alprazolam**、**diazepam**、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。其作用的臨床意義目前未知。

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** 興奮劑除外)。當然，如果 **venlafaxine** 要與這些藥品併用時，需告知要特別小心服用。

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激素神經傳導素系統(**serotonergic neurotransmitter systems**)的藥物併用時應小心。例如 **Triptans**、或 **SSRIs**(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)、或鋰塩(**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(參見警語的血清素症候群)。

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 **tryptan** 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)。

電痙攣治療：同時使用電痙攣與**Venlafaxine SR**治療，其臨床利益尚待建立。

【上市後之藥物交互作用報告】參閱“副作用” “上市後報告”

【致癌性、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/m^2 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** 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 **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脊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染色體結構變異分析顯示 **ODV** 沒有誘變作用，但經由大鼠骨髓之染色體結構變異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孕力都不具影響。

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 **Venlafaxien** 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。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。

非致畸作用

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**)，嬰兒已產生併發症，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、低血壓、高血壓、過度反射、震動、**jitteriness**、易怒及哭鬧不停。這些徵狀同時符合 **SSRIs** 和 **SNRIs** 的直接毒性，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** 與 **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，故需針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** 位兒童病人的安慰劑對照組之重鬱症試驗，和兩個共包含 **793** 位兒童病人的安慰劑對照組之泛焦慮症試驗顯示，並沒有充分的資料以支持 **Venlafaxine** 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、發育及成熟的傷害，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，一般性，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，建議需常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–一般性–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，分別約有 **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。上市前鬱症研究，**2897** 位病患使用 **Venlafaxine**，其中有 **12%(357** 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較敏感的可能性。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、有安慰劑對照組的研究：經由三個 **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 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、和為期 **12** 週的四個合併恐慌症臨床試驗。有關 **Venlafaxine SR** 和 **Venlafaxine** 速效劑型之附加作用的資料，請見 **Venlafaxine SR** 和 **Venlafaxine** 速效錠的其他附加作用之上市後評估(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

引發停藥的副作用

357 位鬱症病患使用 **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，在 **662** 位病人中，只有 **6%**使用安慰劑的病人會停藥。表三列出常見因副作用而停藥且與藥物有關之副作用(即因 **Venlafaxine SR** 而引起的副作用比率至少是 **1%**，且是安慰劑組的至少兩倍)。

表(三)

安慰劑對照組試驗中，導致停藥的常見副作用 [1]

不良反應		因副作用而停藥的病患百分比							
		重鬱症 [2]		泛焦慮症 [3,4]		社交焦慮症		恐慌症	
		Venlafaxine SR n=357	安慰劑 n=285	Venlafaxine SR n=1381	安慰劑 n=555	Venlafaxine SR n=277	安慰劑 n=274	Venlafaxine SR n=1001	安慰劑 n=662
全身性	無力	—	—	3	<1%	1%	<1%	1%	0%
	頭痛	—	—	—	—	2%	<1%	—	—
消化系統	噁心	4%	<1%	8%	<1%	4%	0%	2%	<1%
	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%	1%	<1%
	困倦	2%	<1%	3%	<1%	2%	<1%	—	—
	神經質	—	—	2%	<1%	—	—	—	—
	震顫	—	—	1%	0%	—	—	—	—
	焦慮	—	—	—	—	1%	<1%	—	—
皮膚	盜汗	—	—	2%	<1%	1%	0%	—	—
泌尿生殖系統	陽痿	—	—	—	—	3%	0%	—	—

[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。

[2] 美國安慰劑控制組之鬱症試驗中，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%**)。

[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 SR[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 SR[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 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**)和恐慌症(歷時 **12** 週，劑量範圍為每天 **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。

開立處方者必需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副作用發生率參考基礎。常見的副作用如表(四)、(五)、(六)、(七)

重鬱症

在有安慰劑為控制組之鬱症試驗中，特別注意如表(四)所列之 **Venlafaxine SR** 副作用，其發生率至少為 **5%**，且至少為安慰劑組的兩倍：射精異常、胃腸不適(噁心、口乾、食慾不振)、中樞神經系統症狀(頭暈、困倦、作夢異常)、與盜汗。兩組美國安慰劑對照試驗，**192** 位病患使用 **Venlafaxine SR** 治療，副作用發生率至少 **5%**，且至少為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)，胃腸不適(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(高血壓與血管舒張)，與打哈欠。

泛焦慮症

在有安慰劑為控制組之泛焦慮症試驗中，特別注意如表(五)所列之 **Venlafaxine SR** 副作用，其發生率至少為 **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(噁心、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(六)所列之 **Venlafaxine SR** 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。

恐慌症

在有安慰劑為控制組之恐慌症試驗中，特別注意如表(七)所列之 **Venlafaxine SR** 副作用，其發生率至少為 **5%**，至少為安慰劑的兩倍：胃腸不適(厭食、便秘、口乾)、中樞神經系統症狀(困倦、震顫)、性功能異常(異常射精)、和盜汗。

表(四)

VenlafaxineSR 短期安慰劑控制組試驗中，鬱症病患之副作用發生率 [1,2]

		副作用發生率%				副作用發生率%	
身體系統	副作用	Venlafaxine SR (n=357)	安慰劑 (n=285)	身體系統	副作用	Venlafaxine SR (n=357)	安慰劑 (n=285)
全身性	無力	8%	7%		異常做夢 [4]	7%	2%
心血管系統	血管舒張 [3]	4%	2%		顫抖	5%	2%
	高血壓	4%	1%		抑鬱	3%	<1%
消化系統	噁心	31%	12%		感覺異常	3%	1%
	便秘	8%	5%		性慾降低	3%	<1%
	厭食	8%	4%		亢奮	3%	1%
	嘔吐	4%	2%	呼吸系統	咽頭炎	7%	6%
	胃腸脹氣	4%	3%		打哈欠	3%	0%
代謝/營養	體重減輕	3%	0%	皮膚	盜汗	14%	3%
神經系統	暈眩	20%	9%	特殊感覺	視覺異常 [5]	4%	<1%
	嗜睡	17%	8%	泌尿生殖系統	射精異常(男性) [6,7]	16%	<1%
	失眠	17%	11%		陽痿 [7]	4%	<1%
	口乾	12%	6%		缺乏性高潮(女性) [8,9]	3%	<1%
	神經質	10%	5%				

[1] 發生率最接近 **5%**，至少 **2%**的病人使用 **VenlafaxineSR** 治療後，除了下列狀況外，其它副作用發生率接近或比安慰劑低：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”時常作夢”

[5] 主要為“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(五)

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

		副作用發生率%				副作用發生率%	
身體系統	副作用	Venlafaxine SR n=1381	安慰劑 n=555	身體系統	副作用	Venlafaxine SR n=1381	安慰劑 n=555
全身性	無力	12%	8%		性慾降低	4%	2%
心血管系統	血管舒張 [3]	4%	2%		顫抖	4%	<1%
消化系統	噁心	35%	12%		異常做夢 [4]	3%	2%
	便秘	10%	4%		肌肉張力過高抑	3%	2%
	厭食	8%	2%		感覺異常	2%	1%
	嘔吐	5%	3%	呼吸系統	打哈欠	3%	<1%
神經系統	暈眩	16%	11%	皮膚	盜汗	10%	3%
	口乾	16%	6%	特殊感覺	視覺異常 [5]	5%	<1%
	失眠	15%	10%	泌尿生殖系統	射精異常 [6,7]	11%	<1%
	困倦	14%	8%		陽痿 [7]	5%	<1%
	神經質	6%	4%		缺乏性高潮(女性) [8,9]	2%	0%

[1] 使用 **Venlafaxine SR** 治療，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、咽頭炎、喉炎、耳鳴、頻尿。

[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“時常作夢”

[5] 主要為“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 SR=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 SR=856** 人，對照組**=335** 人)

表(六)

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

		副作用發生率%				副作用發生率%	
身體系統	副作用	Venlafaxine SR n=277	安慰劑 n=274	身體系統	副作用	Venlafaxine SR n=277	安慰劑 n=274
全身性	頭痛	34%	33%		頭暈	16%	8%
	無力	17%	8%		困倦	16%	8%
	流行感冒症狀	6%	5%		神經質	11%	3%
	意外傷害	5%	3%		性慾減少	9%	<1%
	腹痛	4%	3%		焦慮	5%	3%
心血管系統	高血壓	5%	4%		亢奮	4%	1%
	血管舒張 [3]	3%	1%		顫抖	4%	<1%
	心悸	3%	1%		異常做夢 [5]	4%	<1%
消化系統	噁心	29%	9%		感覺異常	3%	<1%
	厭食 [4]	20%	1%		抽搐	2%	0%
	便秘	8%	4%	呼吸系統	打哈欠	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 [6]	6%	3%
代謝與營養	體重減少	4%	0%	泌尿生殖系統	異常射精 [7,8]	16%	1%
神經系統	失眠	23%	7%		陽痿 [8]	10%	1%
	口乾	17%	4%		性高潮異常 [9,10]	8%	0%

[1] 使用 **Venlafaxine SR** 治療，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、咽頭炎、紅疹、鼻炎、與上呼吸道感染。

[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“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，恐驚症病患之副作用發生率 [1,2]

		副作用發生率%				副作用發生率%	
身體系統	副作用	Venlafaxine SR n=277	安慰劑 n=274	身體系統	副作用	Venlafaxine SR n=277	安慰劑 n=274
全身性	無力	10%	8%	神經系統	困倦	12%	6%
心血管系統	高血壓	4%	3%		暈眩	11%	10%
	血管舒張 [3]	3%	2%		震顫	5%	2%
消化系統	嘔心	21%	14%		性慾降低	4%	2%
	口乾	12%	6%	皮膚	盜汗	10%	2%
	便秘	9%	3%	泌尿生殖系統	異常射精 [5,6]	8%	＜1%
	厭食 [4]	8%	3%		陽痿 [6]	4%	＜1%
神經系統	失眠	17%	9%		缺乏性高潮 [7,8]	2%	＜1%

[1] 使用 **Venlafaxine SR** 治療，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、視覺模糊、意外傷害、焦慮、背痛、腹瀉、月經困難、消化不良、流行感冒症狀、頭痛、感染、神經質、疼痛、皮膚感覺異常、咽頭炎、紅疹、與嘔吐。

[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 “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** 人，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臨床試驗中，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約平均增加二次。**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不到一次，**Venlafaxine SR** 的治療會使脈搏速率每分鐘約增加二次。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約增加 **1** 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約增加 **1** 次。(參考警語中之持續性血壓升高)。

在一彈性劑量實驗中，**Venlafaxine** 的劑量介於每日 **200-375mg** 以及平均劑量大於每日 **300mg**，與對照組之心跳數每分鐘平均減少一下相較，**Venlafaxine SR** 組之平均心跳數每分鐘增加 **2** 下。

【實驗變化】

Venlafaxine SR 上市前研究，在 **12** 星期之安慰劑控制組鬱症試驗中，**Venlafaxine SR** 治療組的血中膽固醇濃度增加 **1.5mg/dL**，相較之下，對照組則平均減少 **7.4mg/dL**。在 **8** 星期與 **6** 個月之安慰劑控制組泛焦慮症試驗中，**Venlafaxine SR** 治療組的血中膽固醇濃度個別增加 **1.0mg/dL** 與 **2.3mg/dL**，相較之下，對照組則個別減少 **4.9mg/dL** 與 **7.7mg/dL**。在 **12** 星期之安慰劑控制組社交焦慮症試驗中，**Venlafaxine SR** 治療組的血中膽固醇增加約 **11.4mg/dL**，相較之下，對照組則平均減少 **2.2mg/dL**。**Venlafaxine SR** 上市前研究，在 **12** 週之安慰劑對照組恐慌症試驗中，**Venlafaxine SR** 治療組的血中膽固醇濃增加 **5.8mg/dL**，相較之下，對照組則平均減少 **3.7mg/dL**。在 **12** 個月之安慰劑控制組延長試驗中，病人服用 **Venlafaxine** 速效錠達 **3** 個月後，其總膽固醇增加 **9.1mg/dL**，相較之下，對照組則減少 **7.1mg/dL**，此總膽固醇的增加與治療時間的長短有關，且有劑量越大增加越多的傾向。血膽固醇上升的臨床定義為：(**1**)治療後血膽固醇上升 **50mg/dL** 以上且數值大於 **261mg/dL**，或(**2**)使用 **venlafaxine** 治療組過程中，有 **5.3%**的病人血膽固醇平均上升 **50mg/dL** 以上，且數值大於 **261mg/dL**，而對照組為 **0.0%**(參考注意事項之血膽固醇上升)。

心電圖改變

一劑量彈性變化的研究中，**Venlafaxine** 的劑量範圍在 **200** 到 **375mg/dL**，且平均劑量大於 **300mg/dL**，平均心跳速率的變化為每分鐘 **8.5** 下，而對照組為每分鐘 **1.7** 下(參考“注意事項之使用於患有其他疾病的病患”)。

上市前評估使用Venlafaxine與Venlafaxine SR期間所觀察到的其他副作用

上市前評估，在第三階段的鬱症研究，**705** 位病患接受多次劑量的 **Venlafaxine SR** 與 **96** 位病患使用 **Venlafaxine**。在第三階段的泛焦慮症研究，**1381** 位病患接受多次劑量的 **Venlafaxine SR**。在第三階段的社交焦慮症研究，**277** 位病患接受多次劑量的 **Venlafaxine SR**，另外，在第三階段的恐慌症研究，**1341** 位病人亦接受多次劑量的 **Venlafaxine SR**。此外，在第二、三期的鬱症研究中，**2897** 位病患接受多次劑量的 **Venlafaxine** 治療。**Venlafaxine** 的給藥條件及用藥期間有相當大的差異，包括(病患種類部份重疊)開放性與雙盲研究、無對照與對照研究、住院病患(只給予 **Venlafaxine**)與門診病患研究，以及固定劑量與不定劑量的研究。臨床研究員採用個自所選的術語，來記錄這些研究治療下所引起的不良反應。因此，若沒有事先將類似型態的不良反應經整理歸類在種類較少的標準化副作用範圍內，便無法藉此有效評估個體病患產生副作用的百分比。

在下述條列中，所報告的副作用是採用以 **COSTART** 為基準的標準字典術語來分類的。因此，所列出的比率代表 **6670** 位病患在接受任一型態的 **venlafaxine** 的多次劑量下，至少發生一次副作用的比率。表中包括所有記錄的副作用，但不包括表三、表四、表五與表六中已列出者，以及那些並非藥物所引起的反應。若描述副作用的 **COSTART** 名詞過於籠統而無法提供明確定義時，則以較有意義的名詞代替。必須要強調的是，雖然這些反應發生在 **venlafaxine** 的治療期間，但卻不一定是由藥物所引起的。

不良反應將依身體系統分類，並依據下述之定義按照頻率多到少的順序排列

常見(**frequent**)—副作用發生頻率為 **1/100** 的病患以上；

少見(**infrequent**)—副作用發生頻率為 **1/100** 到 **1/1000** 的病患；

罕見(**rare**)—副作用發生頻率為少於 **1/1000** 的病患。

全身性

常見：胸痛、發冷、發燒、頸部疼痛；少見：臉部腫大、蓄意傷害、疲倦、串珠菌病、頸部僵硬、骨盤疼痛、光敏感反應、自殺企圖、戒斷症狀；罕見：闌尾炎、菌血症、癌瘤、蜂窩組織炎。

心血管系統

常見：偏頭痛、姿勢性低血壓、心跳過速；少見：心絞痛、心律不整、心跳舒緩、心臟期外收縮(**extrasystoles**)、低血壓、周邊血管疾病(主要為手與/或腳冰冷)、昏厥、血栓靜脈炎；罕見：主動脈瘤、動脈炎、第一級房室阻斷、連博(**bigeminy**)、心束枝傳導阻斷(**Bundle branch block**)、微血管破裂、腦部缺血、冠狀動脈疾病、充血性心臟衰竭、心跳停止、血液腫瘤、心血管疾病(僧帽瓣與循環障礙)、皮下黏膜出血、心肌梗塞、蒼白、竇性心律不整。

消化系統

常見：食慾增加；少見：磨牙、結腸炎、下嚥困難、舌部水腫、食道炎、胃炎、胃腸炎、胃腸潰瘍、齒齦炎、舌炎、直腸出血、痔瘡、黑糞症(**melena**)、口腔念珠球菌感染、口腔炎、口腔潰瘍；罕見：腹脹、膽道疼痛、唇炎、膽囊炎、膽石症、食道痙攣、**12** 指腸炎、嘔血症(**hematemesis**)、胃食道逆流症、胃腸出血、齒齦出血、肝炎、迴腸炎、黃疸、腸阻塞、肝臟壓痛、耳下腺炎、牙周炎、直腸炎、直腸疾病、固態腺體肥大、唾液增加、軟便、舌頭變色。

內分泌系統

罕見：乳漏症、甲狀腺腫、甲狀腺機能亢進、甲狀腺機能不足、甲狀腺節結、甲狀腺炎。

血液與淋巴系統

常見：瘀血；少見：貧血、白血球增多症、白血球減少症、淋巴腺病、血小板增多症；罕見：嗜鹼性白血球增多症(**basophilia**)、出血時間延長、發紺(**cyanosis**)、嗜酸白血球增多症(**eosinophilia**)、淋巴球過多症、多形性骨髓癌、紫斑症、血小板減少症。

代謝與營養

常見：水腫、體重增加；少見：鹼性磷酸酵素增加、脫水、血膽固醇過高、高血糖症、血脂過多、低血糖、低血鉀症、**SGOT(AST)**增加、**SGPT(ALT)**增加、口渴；罕見：酒精耐受性降低、高血膽紅素症、**BUN** 增加、肌胺酸增加、糖尿病、糖尿症、痛風、癒合異常、血色沈著病(**hemochromatosis**)、高血鈣症、高血鉀症、血中磷酸過高、高尿酸血症、血膽固醇過少、低血鈉症、血中磷酸過低、血中蛋白質過低、尿毒症。

肌肉骨骼系統

常見：關節痛；少見：關節炎、關節病變、骨刺、黏液囊炎、腿痙攣、肌無力、腱鞘炎；罕見：骨骼疼痛、病理性骨折、肌肉痙攣、肌肉抽搐、骨骼肌肉僵直、肌肉病變、骨骼疏鬆症、骨硬化、足底肌膜炎、風濕性關節炎與肌腱破裂。

神經系統

常見：健忘、意識混亂、自我感喪失、感覺減退(**hyperesthesia**)、思考異常、牙關緊閉、頭暈；少見：靜坐困難(**akathisia**)、冷漠(**apathy**)、運動失調(**ataxia**)、口周圍感覺異常、中樞神經系統興奮、情緒不穩定、欣快感(**euphoria**)、幻覺、敵意(**hostility**)、感覺過敏、運動機能亢進(**hyperkinesia**)、肌張力過低(**hypotonia**)、動作協調不能、躁狂、肌攣(**myoclonus**)、神經痛、神經病變、精神病、痙攣、異常言語、恍惚、自殺想法；罕見：行為異常或改變、調節功能疾病、運動不能(**akinesia**)、酗酒、失語症、運動緩慢、口舌肌張力異常症候群(**buccoglossal syndrome**)、腦血管病變、感覺興奮、喪失意識、妄想、癡呆、肌張力不全、精力提高、臉部癱瘓、步伐異常、**Guillain-barre** 症候群、殺人想法、胃酸過多、運動機能減退、衝動控制異常、性慾增加、心情疾患、神經炎、眼球顫動(**nystagmus**)、偏執反應、輕度癱瘓、精神性鬱症、反射減少、反射增加、與斜頸(**torticollis**)。

呼吸系統

常見：咳嗽次數增加、呼吸困難；少見：氣喘、胸腔充血、鼻出血(**epistaxis**)、肺換氣過度、喉頭痙攣、喉炎、肺炎、聲音改變；罕見：肺膨脹不全、咳血、換氣不足、組織缺氧、喉頭水腫、胸膜炎、肺栓塞、睡眠窒息症。

皮膚及附屬組織

常見：搔癢；少見：痤瘡、禿髮、接觸性皮膚炎、乾性皮膚、濕疹、斑狀丘疹(**maculopapular rash**)、牛皮癬、蕁麻疹；罕見：指甲脆弱、紅斑性結節、剝脫性皮膚炎、苔癬樣皮膚炎、毛脫色、皮膚變色、癬病、多毛症、白斑病、汗疹、斑狀疹、搔癢症、膿皰疹、泡狀疹、皮脂漏、皮膚萎縮、皮膚增生、妊娠紋、出汗減少。

特殊感官

常見：眼睛調節反應不良、瞳孔放大、味覺錯亂；少見：結膜炎、複視、乾眼症、眼睛疼痛、聽覺過敏(**hyperacusis**)、中耳炎、嗅覺倒錯(**parosmia**)、畏光、味覺喪失、視野缺損；罕見：瞼炎、白內障、色視症(**chromatopsia**)、結膜水腫、角膜病變、耳聾、凸眼症、眼出血、青光眼、視色網膜出血、結膜下出血、角膜炎、迷路炎(**labyrinthitis**)、瞳孔縮小、視乳頭水腫、瞳孔反射下降、外耳炎、鞏膜炎、葡萄膜炎。

泌尿生殖系統

常見：前列腺疾病(前列腺炎、前列腺腫大與前列腺肥大)*、排尿障礙；少見：蛋白尿、停經(**amenorrhea**)*、膀胱炎、排尿困難、血尿、腎結石、腎疼痛、白帶*、月經過多*、子宮出血*、夜尿症、乳房疼痛、多尿、膿尿、尿失禁、尿滯留、急尿(**urinary urgency**)、陰道出血*、陰道炎*；罕見：流產*、無尿、乳房出現分泌物、乳房腫脹、龜頭炎*、乳房增大、子宮內膜異位形成*、女性泌乳*、乳房纖維囊腫、鈣結晶尿、子宮頸炎*、睪丸炎*、卵巢囊腫*、膀胱疼痛、勃起延長*、男性女乳症(**gynecomastia**)*、月經過少*、腎功能異常、乳腺炎、停經*、腎盂腎炎、尿少、輸卵管炎*、尿石病、子宮出血*、子宮痙攣*、陰道乾燥*。

*依據男性或女性病患數而得。

【上市後報告】

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、心電圖檢查異常(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、史蒂芬生-強生(**Stevens-Johnson**)症候群、多形性紅斑、錐體外症狀(包括運動困難與遲發性不自主運動(**tardive dyskinesia**)、出血(包括眼睛與腸胃出血)、肝臟(包括 CGT 提高、非特殊姓肝功能異常、肝損傷、乾壞死或肝衰竭、與脂肪肝)、腸肺疾病、不自主運動、LDH 增加、出現抗精神病藥物惡性症候群(Neuroleptic malignant syndrome)(包括一位服用 Methyphenidate 之 10 歲病童所引起的類似抗精神病藥物惡性症候群，已給予治療且已恢復)、嗜中性白血球減少症、盜汗、胰臟炎、驚嚇、泌乳激素(prolatin)增加、甚功能失調、橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis)、血清素症候群(serotonin syndrome)、休克似電感覺或耳鳴(有數例因而停藥或減少用量)，與抗利尿荷爾蒙不是症候群(尤其是老年患者)。

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，曾有凝血酶原時間(**Prothrombin Time**)、部份凝血酶原時間或 **INR**(國際標準凝血時間比)增加的報告。

【藥物濫用與依藥性】依文獻記載

管制分級

Venlafaxine hydrochloride 緩釋膠囊是非管制藥品。

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。(參閱“用量與用法”)。

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)。

【過量】依文獻記載

人體經驗

上市前抗鬱症評估，使用 **Venlafaxine SR** 之病患群中，有兩例因併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 SR** 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 **2.85g** 之 **Venlafaxine SR**，出現四肢感覺異常，但康復後則沒有後遺症。

抗泛焦慮症研究中，使用 **Venlafaxine SR** 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 SR**、**200mg Paroxetine** 與 **50mg Zolpidem** 藥品，病患仍能清醒反應溝通，但思睡，住院給予活性炭(**activated charcoal**)後，症狀已恢復且無任何副作用；另一例使用 **1.2g Venlafaxine SR**，在服用過量後發生中度頭暈、嘔心、手腳痲木、與持續五日冷熱不適，此病患於隔週恢復且無其他副作用發生。

在 **Venlafaxine SR** 之社交焦慮症試驗中，目前沒有急性過量的報告。

在恐慌症研究中，使用 **Venlafaxine SR** 之病患群，有兩例因過量使用之報告。一位病人一次服用 **0.675g** 的 **Venlafaxine SR**，另一位病人連續兩天服用 **0.45g** 的 **Venlafaxine SR**。此兩位病人，沒有服用過量的相關徵兆或症狀，也沒有採取進一步的治療行動。

在這些病人中(包括 **Venlafaxine** 之上市前評估)，單獨使用 **Venlafaxine SR** 之病患或併用其他藥品與/或酒精，有 **14** 例出現急性過量的報告。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** 與 **2.5g**。後二者 **Venlafaxine** 血中濃度分別為 **6.24** 與 **2.35** μ**g/mL**。**ODV** 血中最高濃度分別是 **3.37** 與 **1.30** μ**g/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，嗜睡是常見的症狀。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。

上市後的研究中資料顯示，**Venlafaxine** 與酒精與/或其他藥品併用的病人可顯著增加 **Venlafaxine** 過量的風險。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)：竇性與心室心跳過速、心搏緩慢、低血壓、**rhabdomyolysis**、眩暈、肝臟壞死、血清素症候群、甚至曾有死亡的報告。

已發表的回饋性論文指出因服用 **Venlafaxine** 過量的致命風險高於 **SSR** 抗憂鬱劑，但較三環類抗憂鬱劑：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 **SSRI** 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；儘管這些病人的部份特性與自殺行為的關聯性並不高。建議醫師於開立 **Venlafaxine** 處方時，應先由最少總量開始處方，並配合適當的病人衛教，以降低病人因服用 **Venlafaxine** 而引起藥物過量的風險。

【過量處理】依文獻記載

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。

【儲存】：25℃以下貯存。

【包裝】Venlafaxine SR 37.5mg 2-1000 粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。
Venlafaxine SR 75 mg 2-1000 粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

37.5mg－衛署藥製字第055417號　G.M.P.:G－11131
75 mg－衛署藥製字第049453號　G.M.P.:G－10091

南光化學製藥股份有限公司
台灣‧台南市新化區中山路1001號、1001-1號
TEL:(06)5984121(代表) FAX:(06)5981845

5 2 5

091915-03
26200000000525