

## 久裕企業股份有限公司 函

公司地址：新北市中和區中正路 880 號 14 樓之 5

聯絡電話：02-82277999 分機 2203

聯絡人：萬如耘

受文者：醫院/診所/藥局

發文日期：中華民國 112 年 02 月 09 日

發文字號：字第 11202014 號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：新包裝照片/新版仿單/仿單變更處/衛生福利部核准公文

主旨：暉致醫藥藥品 EFFEXOR XR 75MG CAPSULES（暉致速悅持續性藥效膠囊 75 毫克，  
衛署藥輸字第 023571 號）—包裝及仿單變更通知。

說明：

- 一、本公司為暉致醫藥股份有限公司之經銷商。
- 二、暉致醫藥藥品 EFFEXOR XR 75MG CAPSULES（暉致速悅持續性藥效膠囊 75 毫克）變更要點如下：
  - 1.自批號 8146887 起，品名變更為暉致速悅持續性藥效膠囊 75 毫克（Effexor XR Capsules 75mg）。
  - 2.藥商變更為暉致醫藥股份有限公司（地址：台北市信義區信義路五段 7 號 27 樓）。
  - 3.外盒及鋁箔上 Logo 變更為 VIATRIS（詳見照片）。
  - 4.包裝廠變更為 Pfizer Pharmaceuticals LLC。
  - 5.仿單內容變更，變更內容詳見附件標示處（新仿單版本為 USPI 201802-4）。
  - 6.外盒尺寸變更。
- 三、此次變更係依衛生福利部核准發文字號：衛授食字第 1110706170 號，  
是項藥品之成分、健保代碼及健保售價均無改變，敬請惠予繼續使用，不勝感激！

順頌 商祺

正本：醫院/診所/藥局

副本：

久裕企業股份有限公司

負責人：傅 輝 東





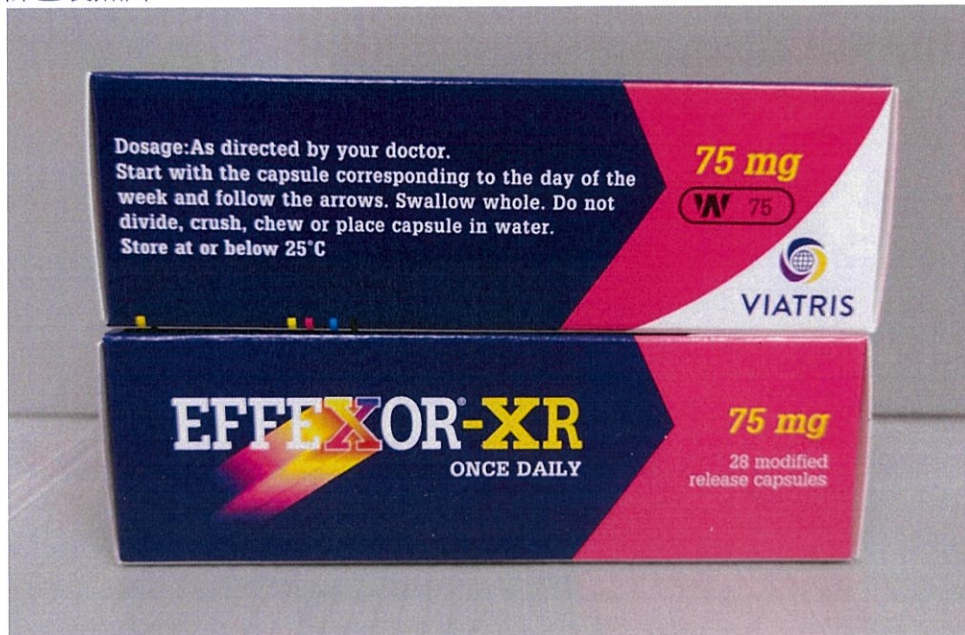
新包裝照片-1



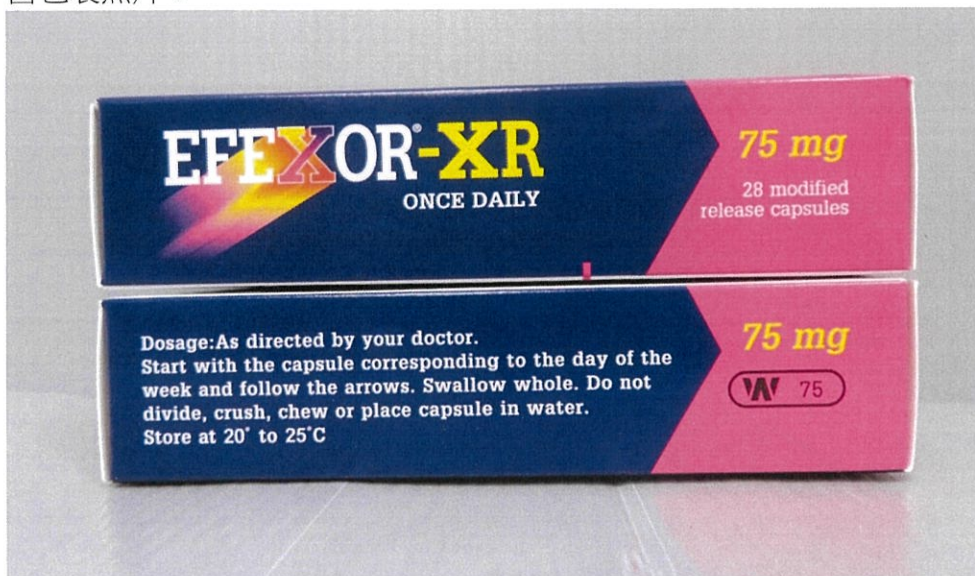
舊包裝照片-1



新包裝照片-2



舊包裝照片-2



新包裝照片-3



舊包裝照片-3



新包裝照片-4



舊包裝照片-4



## 暉致 速悅持續性藥效膠囊 37.5 毫克

EFFEXOR XR 37.5 mg Sustained-release Capsules

衛署藥輸字第 024421 號

## 暉致 速悅持續性藥效膠囊 75 毫克

EFFEXOR XR 75 mg Capsules

衛署藥輸字第 023571 號

本藥須由醫師處方使用

### 警語：自殺想法和行為

短期試驗顯示，抗憂鬱劑在小孩、青少年和年輕人會增加自殺意念及行為的風險。這些研究在大於 24 歲以上之成人服用抗憂鬱劑並未顯示自殺意念或行為之風險增加，而對於 65 歲以上之老年人服用抗憂鬱劑，反而降低自殺之風險[參閱警語及注意事項(5.1)]。

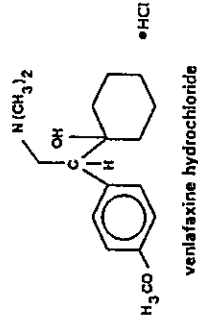
無論任何年齡層之病人開始服用抗憂鬱劑時，應嚴密監視其臨床病徵惡化、自殺意念或行為。告知家屬及健康照護者對病人應密切觀察，以及和處方醫師溝通的必要性[參閱警語及注意事項(5.1)及病人使用須知(14)]。

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

### 1. 性狀

Effexor XR 是每日一次口服的持續性藥效膠囊，內含的 Venlafaxine hydrochloride 是一種血清素和正腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)。

Venlafaxine 化學名為(R/S)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl] cyclohexanol hydrochloride 或 (+)-1-[ $\alpha$ -(dimethylamino)methyl]-p-methoxybenzyl] cyclohexanol hydrochloride，實驗式為  $C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$ ，分子量為 313.86。其結構式如下：



venlafaxine hydrochloride 為白色至灰白色晶體，其水中溶解度為 572 mg/mL (以氫化鈉將離子強度調至 0.2 M)。Octanol 對水(0.2M 氫化鈉)之分佈係數(partition coefficient)為 0.43。

藥物的釋放是經由球狀體的外包膜擴散作用所控制，且不受 pH 值影響。

### 1.1 有效成分及含量

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

### 1.2 賦形劑

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

### 1.3 劑型

膠囊

### 1.4 藥品外觀

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

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

### 2. 適應症

鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症、恐慌症。

### 說明

#### 2.1 重鬱症(Major Depression Disorder)

Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) 持續性藥效膠囊適用於重鬱症 (major depression disorder) 的治療。

經由 8 週與 12 週控制組臨床試驗，試驗對象為符合 DSM-III-R 或 DSM-IV 憂鬱症診斷的門診成年病人，以評估 Effexor XR 對於鬱症的療效[參閱臨床試驗資料(12)]。

鬱症狀的定義(DSM-IV)是指心情有顯著與持續的憂鬱(幾乎每天，且持續兩週)，對於日常生活失去興趣或樂趣，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，明顯的對於日常生活失去興趣或樂趣，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。

Effexor (一般錠劑)對於鬱症的療效是經由一個四週控制組臨床試驗評估[參閱臨床試驗資料(12)]。試驗對象為符合鬱症診斷標準的住院成年病人。Effexor XR 使用於住院病人的安全性與有效性的試驗，尚待研究。

在以安慰劑為對照組的臨床試驗結果顯示，Effexor XR 的抗憂鬱作用，在短期治療 8 週後，仍可維持達 26 週的有效性。以安慰劑為對照組的後續臨床試驗結果亦顯示，Effexor (一般錠劑)對再發性病人具有持續性抗憂鬱作用，在最初的 26 週及後續的 52 週都能持續改善病人的病況[參閱臨床試驗資料(12)]。此外，選擇使用 Effexor/Effexor XR 長期治療病人的醫師，應定期評估各別病人長期使用此藥物的有效性。[參閱用法及用量(3)]。

## 2.2 泛焦慮症(Generalized Anxiety Disorder)

Effexor XR 適用於 DSM-IV 定義之泛焦慮症。日常生活的壓力引起的焦慮及緊張，通常不需要抗焦慮藥的治療。

經由 8 週及六個月安慰劑控制組的臨床試驗評估，使用 Effexor XR 對符合 DSM-IV 泛焦慮症(GAD)診斷的門診病人，證實 Effexor XR 對其具有有效性[參閱臨床試驗資料(12)]。

泛焦慮症(DSM-IV)的定義是過度的焦慮與著急(過度擔心)，持續至少六個月，且很難控制自我的情緒。至少包括下列六個症狀中之三個症狀：躁動不安或感覺緊張，容易疲倦，注意力集中困難或腦筋空白，易怒，肌肉緊張，睡眠障礙。

雖然六個月的臨床試驗結果顯示，Effexor XR 對於治療泛焦慮症(GAD)具有有效性。選擇使用 Effexor/Effexor XR 長期治療病人的醫師，應定期評估各別病人長期使用此藥物的有效性。[參閱用法及用量(3)]。

## 2.3 社交焦慮症 (Social Anxiety Disorder)

Effexor XR 適用於 DSM-IV (300.23)所定義之社交焦慮症。

社交焦慮症(DSM-IV)定義為在不熟的人或可能引起別人注意的公開社交場合時，會產生明顯且持續的恐懼。暴露於感到恐懼的環境下總是出現焦慮症狀(可能近乎於恐慌發作(panic attack))。病人會逃避引起焦慮的環境，或身在其中感到強烈的焦慮與痛苦。這種對社交場合的逃避、可預期的焦慮、痛苦，嚴重影響個人正常的生活、工作、學業、社交活動或人際關係，或對此恐懼感感到非常痛苦。但輕微程度的社交場合焦慮或害羞一般不需精神類藥物的治療。

經由四組12週和一組6個月、有安慰劑控制組的臨床試驗評估，使用 Effexor XR 對符合 DSM-IV 之社交焦慮症成人門診病人，證實 Effexor XR 對它具有有效性[參閱臨床試驗資料(12)]。

長期使用 Effexor XR 治療社交焦慮症的有效性(例如超過12週)，目前缺乏足夠且具良好控制試驗的系統評估。所以即使 Effexor XR 治療社交焦慮症的有效性已經由一個個月的臨床試驗證明，選擇使用 Effexor/Effexor XR 長期治療病人的醫師，應定期評估個別病人長期使用此藥物

的有效性[參閱用法及用量(3)]。

## 2.4 恐慌症 (Panic Disorder)

Effexor XR 被許可用於治療符合 DSM-IV 定義且合併(或未合併)有懼曠症的恐慌症病人。恐慌症是一種非預期性的恐懼症狀，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、心搏變大；2)冒汗；3)發抖或肢體搖晃；4)感到呼吸短促或喘不過氣；5)有窒息感；6)胸痛或感到不適；7)作嘔或腹部有壓迫感；8)感到頭暈目眩、搖晃、頭昏眼花、或昏厥；9)有不真實感(有虛幻的感覺)或人格解離(感到脫離自我)；10)恐懼會失去控制、11)對死亡感到畏懼；12)皮膚感覺異常(麻木感或有針刺感覺)；13)畏寒或熱潮紅。

在二項符合 DSM-IV 定義的門診恐慌症成年病人進行為期 12 週的雙盲臨床對照試驗中，都證明了 Effexor XR 對恐慌症具有療效。另外在急性期接受 12 週的 Effexor XR 開放性(open-label acute treatment)臨床治療後，繼續進行的對照性臨床試驗則證明了 Effexor XR 能明顯延緩復發的時程[參閱藥理特性(10)與臨床試驗資料(12)]。無論如何，醫師選定 Effexor XR 為治療藥物後就必需定期評估留意 Effexor XR 在每一位長期接受治療的病人的療效[參閱用法及用量(3)]。

## 3. 用法及用量

### 3.1 用法用量

每日早上或晚上之同一時間隨餐使用單一劑量 Effexor XR[參閱藥物動力學特性(11)]。用開水吞服整個膠囊，不得撥半、咬碎、咀嚼或放入水中，或可將膠囊小心打開，並將內容物(球狀體)倒在湯匙內與開水一起吞服。

### 初始治療

#### 鬱症

對於多數病人，建議以 75 mg/day 的 Effexor XR 作為開始劑量，單一劑量使用。臨床試驗顯示，以 Effexor XR 75 mg/day 治療中度鬱症門診病人，效果良好。對於一些剛開始使用 Effexor XR 的病人，可以考慮以 37.5 mg/day 開始給藥，經由四至七日後，再調整至每日 75 mg/day。Effexor 的抗憂鬱反應與用量間的關係，尚未被完全證實，對於 75 mg/day 用量沒有反應的病人，最高可將劑量調整為 225 mg/day。可增加最高用量 75 mg/day，增加用量的間隔至少是四天；對多數病人而言，venlafaxine 與其主要代謝物至少需經四日才達穩定之血中濃

度[參閱藥物動力學特徵(11)]。臨床效果試驗證實，增加劑量間隔可為兩週或更長；平均用量是 140-180 mg/day [參閱臨床試驗資料(12)]。

對於中度鬱症病人，venlafaxine (一般錠劑)最大推薦用量也是 225 mg/day；由過去的臨床試驗得知，對於較為嚴重的住院鬱症病人，平均用量為 350 mg/day (範圍介於 150-375 mg/day)；較嚴重之鬱症病人的使用，目前未知是否需要增加用量；然而對於劑量高於 225 mg/day 以上的臨床經驗非常有限。

### 泛焦慮症

對於多數病人，建議以 75 mg/day 的 Effexor XR 作為開始劑量，單一劑量使用。臨床試驗顯示，泛焦慮症之門診病人的有效初始劑量為 75 mg/day。對於一些剛開始使用 Effexor XR 的病人，可以考慮以 37.5 mg/day 開始給藥，經由四至七日後，再調整至 75 mg/day。在固定劑量試驗中，Effexor 之抗泛焦慮症反應與用量間的關係，尚未被完全證實，對於 75 mg/day 用量沒有反應的病人，最高可將劑量調整為 225 mg/day。可增加的最高用量為 75 mg/day，增加用量的間隔至少是四天。

### 社交焦慮症

對於多數病人，建議以 75 mg/day 的 Effexor XR 作為開始劑量，單一劑量使用。臨床試驗顯示，社交焦慮症之門診病人的有效初始劑量為 75 mg/day，最大劑量為 225 mg/day。對於一些剛開始使用 Effexor XR 的病人，可以考慮以 37.5 mg/day 開始給藥，經由四至七日後，再調整至 75 mg/day。在固定劑量試驗中，Effexor 之抗社交焦慮症反應與用量間的關係，尚未被完全證實，對於 75 mg/day 用量沒有反應的病人，最高可將劑量調整為 225 mg/day。可增加的最高用量為 75 mg/day，增加用量的間隔至少是四天。

### 恐慌症

建議以 37.5 mg/day 的 Effexor XR 作為開始劑量，單一劑量服用 7 日。臨床試驗顯示，恐慌症之門診病人的有效初始劑量為 37.5 mg/day，服用 7 日，接著再增為 75 mg/day，隨後每週增加 75 mg/day，直到最大劑量為 225 mg/day。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 75 mg/day 沒有反應，劑量可增至最大劑量約 225 mg/day。劑量的增加必須增加至 75 mg/day，必要時，增加的時間間隔可以小於 7 日。

### 從 Effexor 一般錠劑轉為使用 Effexor XR

重鬱症病人在適量之治療量，可以用等量的 Effexor (一般劑型)改變至使用 Effexor XR，例如每日使用兩次 37.5 mg Effexor 一般錠劑，可改變使用每日一次 75 mg Effexor XR，然而可能需因個別病人而調整劑量。

### 3.2 調製方式

目前尚無資訊。

### 3.3 特殊族群用法用量

#### 治療懷孕 7-9 個月的婦女

新生兒暴露於 Effexor XR、其他 SNRIs 或 SSRIs：因懷孕 7-9 個月(in the third trimester)，嬰兒已大致發展成熟，有可能需要延長住院、準備呼吸支持及管灌餵食[參閱警語及注意事項(5)]。當 Effexor XR 治療懷孕 7-9 個月(third trimester)的婦女前，醫師必須謹慎地考慮治療的風險與利益。

#### 肝功能障礙病人的使用量

與正常人比較[參閱特殊族群注意事項(6.8)]，在肝硬化病人中，venlafaxine 與 ODV 的清除率降低與排除半衰期增加。因此，對於中度肝障礙病人，應以減半用量開始治療。因個別肝硬化病人之差異性大，可能需要個別調整用量。

#### 腎功能障礙病人的使用量

與正常人比較[參閱特殊族群注意事項(6.8)]，得知在腎障礙病人(腎絲球過濾率(GFR)=10-70 mL/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病人，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。因個別腎障礙病人之差異性大，可能需要個別調整用量。

#### 老年病人的使用劑量

對於老年病人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人。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，Effexor XR 對於鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症或恐慌症病人需要持續多久時間治療。

一般對於鬱症的急性發作，需要數個月或更長的治療。在以對八週 Effexor XR 短期治療具反應性的病人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 Effexor XR 治療組(每天早上服用 75, 150, 或 225 mg/day)，測驗 Effexor XR 在 26 週內對治療穩定的維持效果。結果顯示本藥具長期的有效性。後續的長期臨床試驗，以對 Effexor XR 治療 26 週具反應性及持續改善的病人為受試者，隨機分配為接受原劑量組(100 至 200 mg/day；分每日二次投與)或安慰劑組 52 周。結果顯示 Effexor XR 可有效的持續性抗鬱作用[參閱臨床試驗資料]

(12)]。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 Eftecor XR 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，Eftecor XR 對泛焦慮症有治療效果。對於持續接受 Eftecor XR 治療的泛焦慮症病人，應予以定期監測評估。

在六個月的臨床試驗結果顯示，Eftecor XR 對社交焦慮症有治療效果。對於持續接受 Eftecor XR 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 Eftecor XR (75, 150, 或 225 mg/day) 持續治療。以 Eftecor XR 治療的病人，相較於對照組，明顯地延長了不發作期。服用 Eftecor XR 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。

## Eftecor XR 的停用

已有報告過 Eftecor XR、其他 SNRIs 和 SSRIs 的相關停藥症狀(參閱警語及注意事項(5))。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，需降得更緩慢一點。在 Eftecor XR 臨床試驗中，劑量降低是以每週降 75 mg 的間隔來降的。個別化的劑量降低調整有時是必須的。

單胺氧化酶抑制劑(MAOI)與 Eftecor XR 用於治療精神疾病時的藥物轉換  
停止使用單胺氧化酶抑制劑(MAOI)而開始使用 Eftecor XR 治療精神疾病，中間至少需要間隔 14 天。反之，停止使用 Eftecor XR 而開始使用單胺氧化酶抑制劑(MAOI)治療精神疾病，至少需要間隔 7 天(參閱禁忌(4.2)、警語及注意事項(5.1)以及交互作用(7.2))。

## 與其他 MAOI，如 linezolid 或 methylene blue 併用 Eftecor XR

正在接受 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 治療的病人，不可使用 Eftecor XR，因為會增加高血清素症候群的風險。病人之精神疾病狀態必須接受緊急治療時，應考慮其他介入治療方式(包括住院)(參閱禁忌(4.2))。

在某些情況下，正在接受 Eftecor XR 治療的病人可能必須緊急使用 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 治療。若 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 之外沒有接受的替代治療方式，且評估認為 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 對該病人的潛在效益大於血清素症候群風險，那麼應立即停用 Eftecor XR，方可授予 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue。這時應監測病人是否出現血清素症候群 7 天的時間或監測至 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 最後一劑後的

24 小時為止(以時間較早者為主)。在 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 使用最後一劑後 24 小時，可重新開始使用 Eftecor XR 治療(參閱警語及注意事項(5.1))。

Eftecor XR 併用非靜脈注射與途徑之 methylene blue(如口服錠劑或局部注射)，或靜脈輸注劑量低於 1 mg/kg 時，風險仍未知。以上述方式使用時，醫師仍應注意血清素症候群急症狀的可能性(參閱警語及注意事項(5.1))。

## 4. 禁忌

### 4.1 過敏

藥用於已知會對 venlafaxine hydrochloride、desvenlafaxine succinate 或其他任一成份產生過敏的病人。

### 4.2 併用單胺氧化酶抑制劑(MAOI)

治療精神疾病時，MAOI 禁止與 Eftecor XR 併用或在停止 Eftecor XR 治療的 7 天內使用，因為有增加血清素症候群的風險。使用 Eftecor XR 時，亦禁止在停止 MAOI 治療精神疾病的 14 天內使用(參閱用法及用量(3)、警語及注意事項(5.1)以及交互作用(7.2))。

Eftecor XR 也禁用於正在使用 MAOIs 治療的病人(如 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 等)，因為有增加血清素症候群的風險(參閱用法及用量(3)、警語及注意事項(5.1)以及交互作用(7.3))。

## 5. 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

#### 兒童、青少年及年輕人的自殺想法和行為

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。這些情況都可能持續發生，直到病情明顯改善為止。已知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。然而，這是一個已長久存在的擔憂，部分病人在剛接受抗憂鬱藥物治療期間，可能有鬱症病情惡化或出現自殺傾向的行為。鼻整與抗憂鬱藥物(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)的機率會偏高；短期的臨床對照研究資料並未發現抗憂鬱藥會增加24歲以上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。

鼻竇由4,400位罹患重鬱症(Major Depressive Disorder; MDD)、強迫症(Compulsive Disorder; OCD)或其他精神疾病的兒童及青少年或年輕入(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試驗(平均為期2個月)資料後，發現各種抗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增加自殺傾向的風險；若依精神疾病種類區分，不同精神疾病也有不同的自殺絕對風險，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。各組的相對風險(相較於對照組的每1,000位接受治療的且自殺的個案數)詳列於表1。

表 1: 在1,000位病人中，接受抗憂鬱治療的病人相較於安慰劑組出現自殺傾向差異之個案數

| 年齡層   | 風險較安慰劑高 |
|-------|---------|
| <18   | 多出14位個案 |
| 18-24 | 多出5位個案  |
| 25-64 | 風險較安慰劑低 |
| ≥65   | 少1位個案   |
|       | 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。

不論所有病人是在何種適應症之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，但這些這些症狀仍可能是病人出現自殺傾向的前兆。

若病人的鬱症狀態持續惡化、或已經有自殺傾向、出現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，並儘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(參閱警語及注意事項5.1)以及用法及用量(3)。

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Effexor XR時，應由最低建議劑量開始，同時比照優良病人的管理系統，以減降低過量用藥的風險。

篩選有雙極性疾患(Bipolar Disorder)的病人

由於重鬱症可能是雙極性疾患一開始的徵兆，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具有雙極性疾患風險的病人，可能會加重躁症/混合型躁症與鬱症交替出現的症狀。雖然目前仍不清楚是如何轉換，但在開始以抗憂鬱藥物治療症狀的病人前，仍應先經過適當的評估以確認病人是否具有雙極性疾患的風險；評估的方式包括完整的精神疾病史，包括有家族病史之自殺、雙極性疾患及鬱症等。請留意，Effexor XR目前尚未被核准用於治療雙極性疾患的鬱症症狀。

血清素症候群

單獨使用SNRIs及SSRIs，也包括Effexor XR，已有潛在危及生命的血清素症候群的報告，但特別容易發生在併用其他血清素致效劑(tripians、三環類抗憂鬱劑、fentanyl、鹽、tramadol、tryptophan、buspirone、amphetamines與St. John's Wort等藥物)以及干擾血清素代謝之藥物(特別是包括用於治療精神疾病與其他用途的MAOIs，如linezolid或靜脈輸注methylene blue)。

血清素症候群的症狀包括精神狀態改變(如：震顫、幻想、譫妄與昏迷)、自律神經失調(如：心悸過速、血壓不穩、體溫偏高、盜汗、潮紅、暈眩等)、神經肌肉症狀(例如：顫抖、僵直、肌陣攣、緊張性反射動作、協調能力異常)、抽搐、和/或腸胃症狀等(如：噁心、嘔吐、腹瀉等)。應監測病人是否出現血清素症候群。

Effexor XR應避免與MAOIs併用於治療精神疾病。正在接受linezolid或靜脈輸注methylene blue等MAOI s治療的病人，也禁止使用Effexor XR。所有關於methylene blue之報告的給藥途徑均為靜脈輸注，劑量介於1 mg/kg 至 8 mg/kg，沒有涉及任何其他給藥途徑(如口服錠劑或局部組織注射)或較低劑量的methylene blue報告。在某些情況下，若正在使用Effexor XR的病人若必須開始使用linezolid或靜脈輸注methylene blue等 MAOI藥物治療時，在使用MAOI治療前，應先停用Effexor XR(參閱藥司(4.2)、用法及用量(3)以及交互作用(7.3))。

若因臨床治療需要而須同時使用 Effexor XR 與其他血清素致效劑併用時，包括 triptans、三環類抗憂鬱劑、fenflanyl、健鹽、tramadol、buspirone、amphetamines、tryptophan 與 St. John's Wort 等，建議密切觀察病人，特別是在治療初期及增加劑量時(參閱交互作用 (7.3))。應告知病人潛在的血清素症候群風險。如果 EffexorXR 併用任何血清素致效劑而出現上述事件時，則應立即停止治療，並開始支持性的症狀治療。

**血壓升高**

在對照試驗中，曾出現與劑量有關的收縮壓和舒張壓上升現象，也曾有持續性高血壓的案例 [參閱副作用不良反應(8.2)]。

開始Effexor XR治療前請監測血壓，並於治療期間定期量血壓。開始Effexor XR治療前，請先控制好原有的高血壓。治療原本患有高血壓，或可能因血壓上升而惡化的心血管或腦血管病症的病人時，應特別小心。持續性血壓升高可能導致不良後果。過去曾有使用Effexor XR通報血壓升高而需要立即治療的案例。對於血壓持續升高的病人，請考慮調降劑量或中斷治療。

Effexor的各項臨床試驗顯示，仰臥舒張壓 (SDBP)  $\geq 105$  mmHg的病人且血壓上升  $\geq 15$  mmHg 在Effexor XR治療的組別為1.4%，而安慰劑組為0.9%。相似的结果，仰臥收縮壓(SSBP)  $\geq 180$  mmHg的病人且血壓上升  $\geq 20$  mmHg在Effexor XR治療的組別為1%，而安慰劑組為0.3%(參閱副作用不良反應(8.2)中的表 11)。Effexor XR治療和持續性高血壓有關(定義為在治療期間出現，於三次連續回診時，其SDBP  $\geq 90$  mm Hg並高出基準數值  $\geq 10$  mm Hg之現象(參閱副作用不良反應(8.2)中的表 12)。在臨床試驗中接受超過300 mg/day之平均Effexor XR劑量治療的病人人數仍不足，無法完整評估在這種較高劑量下，持續性血壓升高的發生率。

**異常出血**

SSRIs和SNRIs (包括Effexor XR)可能增加出血的風險，包含瘀血、血腫、鼻出血、瘀斑、胃腸道出血，以及可能危及生命的出血。併用 aspirin、nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)、warfarin和其他抗凝血劑或其他已知會影響血小板功能的藥物，可能會增加這類風

險。個案報告和流行病學研究(病例对照研究和世代研究)發現使用影響血清素再吸收的藥品和腸胃道出血有關。應告知病人併用Effexor XR及NSAIDs、aspirin或其他影響凝血的藥品可能會增加出血的風險。

**隅角閉鎖性青光眼**

許多抗憂鬱藥物 (包含 Effexor XR) 使用後曾造成瞳孔放大，若病人具有房角淺窄的解剖特徵，而沒有接受有效的虹膜切除術(patent iridotomy)，可能會因此引發隅角閉鎖性青光眼。

**引發躁症(mania)/輕躁症(hypomania)**

在探討重鬱症、社交焦慮症和恐慌症的上市前臨床研究中，曾有接受 Effexor XR 治療的病人通報躁症或輕躁症的案例(參閱表 2)。在接受其它上市藥物治療重鬱症情緒障礙的病人中，也曾有少部分病人通報躁症/輕躁症的案例。對於有躁症或輕躁症病史的病人，應小心使用 Effexor XR。

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

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

**停藥症候群**

病人服用 venlafaxine 的停藥症狀已經過系統性的評估，包括在泛焦慮症臨床實驗的預測性分析與重鬱症和社交焦慮症之回溯性研究。突然的停藥或劑量的減少與新出現的症狀有關。劑量越高或服用時間越久，出現症狀的頻率越高。報告上出現的症狀包括精神激昂、厭食、焦慮、精神混亂、協調與平衡障礙、眩暈、頭暈、口乾、心情煩躁、肌肉震顫、疲勞、類流感症狀、頭痛、輕躁狂、失眠、噁心、神經質、惡夢、感覺異常(包括頸休克電刺激感覺)、倦睡、盜汗、震顫、眩暈與嘔吐。

在 Effexor XR 上市後，其他的 SNRIs (serotonin 及 norepinephrine 回收抑制劑)和 SSRIs(選擇性 serotonin 回收抑制劑)，已有一些因不良副作用而停藥的報告，特別是因突發的症狀，包括：心情煩躁、易怒、精神激昂、頭暈、感覺失調 (例如：感覺異常(paresthesia))，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。這些症狀是一般的自限性的(self-limiting)，而多種停藥症狀也同時被報告。

當病人停止服用 Effexor XR 後，必須特別監控這些症狀。如果可以，建議緩慢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，醫師可以再將降低劑量，但降低劑量的幅度需更和緩地進行[參閱用法及用量(3)]。

癲癇發作(Seizures)

曾有接受venlafaxine治療而癲癇發作的案例。Effexor如同其他的抗憂鬱劑一樣，應小心使用於有癲癇發作病史的病人，病人若發生癲癇發作則需停藥。[必須降低風險，包括：癲癇發作的各種危險因子，會降低癲癇閾值的併用藥物]

低血鈉症

病人接受SSRIs及SNRIs 包括Effexor XR的治療可能會發生低血鈉。在許多案例中，似乎是因為抗利尿激素分泌不當(SIADH)而造成低血鈉症。曾有個案發生血鈉低於110 mmol/L的報告。老年人使用SSRIs和SNRIs有較高的風險會發生低血鈉症[參閱特殊族群注意事項(6.4)]。此外，服用利尿劑的病人或其他體液減少的人也會有較高的風險。有低鈉血症症狀出現的病人應停止使用Effexor XR 並且給予適當的醫療介入。

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

兒童病人身高和體重的改變

體重變化

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

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

| 適應症<br>(治療期間)             | Effexor XR      | 安慰劑             |
|---------------------------|-----------------|-----------------|
| 重鬱症和泛焦慮症<br>(4 項彙整試驗、8 週) | -0.45 (n = 333) | +0.77 (n = 333) |
| 社交焦慮症                     | -0.75 (n = 137) | +0.76 (n = 148) |

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

| 適應症<br>(治療期間) | Effexor XR | 安慰劑 |
|---------------|------------|-----|
| (16 週)        |            |     |

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

| 適應症<br>(治療期間)             | Effexor XR                | 安慰劑           |
|---------------------------|---------------------------|---------------|
| 重鬱症和泛焦慮症<br>(4 項彙整試驗、8 週) | 18 <sup>a</sup> (n = 333) | 3.6 (n = 333) |
| 社交焦慮症<br>(16 週)           | 47 <sup>a</sup> (n = 137) | 14 (148)      |

<sup>a</sup> 相較於安慰劑，p < 0.001

體重減輕並不只是限定由治療時突發性的厭食症狀(treatment-emergent anorexia)所引起[參閱警語及注意事項(5.1)]。

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

身高的改變

表 5 顯示在重鬱症、泛焦慮症和社交焦慮症的短期安慰劑對照試驗中，兒童病人的平均身高增加量。泛焦慮症和重鬱症試驗中，身高增加量的差異在 12 歲以下的病人中最為明顯。

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

| 適應症<br>(治療期間) | Effexor XR                 | 安慰劑           |
|---------------|----------------------------|---------------|
| 重鬱症<br>(8 週)  | 0.8 (n = 146)              | 0.7 (n = 147) |
| 泛焦慮症          | 0.3 <sup>a</sup> (n = 122) | 1.0 (n = 132) |

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

| 適應症<br>(治療期間)   | Eftecor XR    | 安慰劑           |
|-----------------|---------------|---------------|
| (8 週)           |               |               |
| 社交焦慮症<br>(16 週) | 1.0 (n = 109) | 1.0 (n = 112) |

\* p = 0.041

在為期 6 個月的開放(open-label)的重鬱症試驗中，兒童及青少年增加的身高，比預期的少(因兒童及青少年成長時應會長高，所以由合併年齡及性別而推算出預期基礎身高，而此試驗所增加的身高，比預期應增加的少)。兩族群觀察的身高增加有所不同，在兒童(小於 12 歲)所增加和預期會增加身高的差異，比青少年的(≥12 歲)還大。

兒童病人食慾的改變

以 Eftecor XR 治療重鬱症、泛焦慮症和社交焦慮症的上市前評估顯示，食慾下降(通報為治療期間出現的厭食)在接受 Eftecor XR 治療的病人中比在接受安慰劑治療的病人中常見(參閱表 6)。

表 6：Eftecor XR 的安慰劑對照試驗中，兒童病人的食慾下降發生率(%)及相關停藥率。(%)

| 適應症<br>(治療期間)         | Eftecor XR<br>發生率 | 停藥  | 安慰劑<br>發生率 | 停藥  |
|-----------------------|-------------------|-----|------------|-----|
| 重鬱症和泛焦慮症<br>(彙整後，8 週) | 10                | 0.0 | 3          | -   |
| 社交焦慮症<br>(16 週)       | 22                | 0.7 | 3          | 0.0 |

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

間質性肺部疾病與嗜伊紅性白血球肺炎

很少出現與 venlafaxine 治療有關的間質性肺部疾病與嗜伊紅性白血球肺炎(cosinophilic pneumonia)之報告。如接受 venlafaxine 治療的病人出現持續性的呼吸困難、咳嗽或胸口不適時，則需評估是否為 venlafaxine 治療而導致這類藥物不良反應的可能性。當病人出現這些症狀時，應儘速安排病人接受相關的醫療評估，並考慮停止 venlafaxine 的治療。

5.2 藥物濫用及依賴性  
管制分級

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

濫用

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濫藥行為(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有誤用、亂用與或濫用情況，因此醫師需小心評估有藥物濫用病史的病人，並嚴密觀察病人有無 Venlafaxine 誤用或濫用的跡兆(例如：對於耐受性研究、用量的增加、濫藥行為)。

身體與心理依賴性

體外試驗顯示 venlafaxine 對於 opiate、benzodiazepine、phenylcyclidine (PCP)或 N-methyl-D-aspartic acid (NMDA)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 Eftecor 的病人曾有停藥反應(discontinuation effects)的報告。[參閱用法及用量(3)]。

5.3 操作機械能力

干擾認知與操作病人操作危險機器，包括汽車時，必須格外小心，直至確定 Eftecor 治療在這類活動中的操作能力不會產生負面影響為止。

5.4 實驗室檢測

參閱 7.8 藥物-實驗室檢驗的交互作用。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

致畸作用—懷孕分類 C

以 mg/m<sup>2</sup> 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 倍授予兔子，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授予藥品，授予劑量是人類最大推薦用量的 2.5 倍，發現幼鼠體重減輕，死胎增加、哺乳前五天幼鼠死亡增加，死因未知。對幼鼠死亡率沒有影響的劑量為人類劑量的 0.25 倍。在使用 O-

desmethylvenlafaxine (ODV，為 venlafaxine 在人體內主要的代謝物) 進行的大鼠和兔子生殖發育試驗中，於 13 (大鼠) 和 0.3 (兔子) 的暴露界限 (exposure margin) 下並未觀察到致畸性的證據。對懷孕婦女而言，目前尚無足夠且控制良好的試驗。唯有當潛在效益超過可能對胎兒造成的潛在風險時，才能在懷孕期間使用 Effexor XR。因為動物的生育研究不一定能預測人類的反應，唯有確定需要，才可使用於懷孕期間。

#### 非致畸作用

在懷孕 8-9 個月(late in the third trimester)暴露於 Effexor XR、其他 SSRIs (serotonin 及 norepinephrine 回收抑制劑)或 SSRIs (選擇性 serotonin 回收抑制劑) 的新生兒，已產生併發症，所以需要延長住院、準備呼吸支持及管灌餵食。這些併發症可能在分娩後立即出現。臨床報告指出，這時期可能會出現包括呼吸不順、發紺、窒息、痙攣發作、體溫不穩、餵食困難、嘔吐、低血糖、肌張力過低、肌張力亢進、過度反射、顫抖、悸動、易怒及哭鬧不停。這些徵狀符合 SSRIs 和 SNRIs 的直接毒性，也可能是停藥的戒斷症狀。必須注意的是，在某些案例中，這些臨床狀況亦符合血清素症候群[參閱警語及注意事項(5.1)以及交互作用(7.3)]。當以 Effexor XR 治療懷孕 7-9 個月(third trimester)的婦女時，醫師必須小心的評估治療的風險與利益。

#### 分發

Venlafaxine 對於人類生產的影響目前未知。

#### 6.2 哺乳

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

#### 6.4 小兒

兩個共包含 766 位兒童病人的安慰劑對照組之重鬱症試驗，和兩個共包含 793 位兒童病人的安慰劑對照組之泛焦慮症試驗顯示，並沒有充分的資料以支持 Effexor XR 使用於兒童病人。任何人在考慮使用 Effexor XR 於兒童或青少年時，都必須先衡量潛在的風險及臨床利益[參閱黑框警語、警語及注意事項(5.1)以及不良反應(8.2)]。

雖然沒有試驗去確認並初始分析 Effexor XR 對於兒童及青少年之生長、發育及成熟的影響，但有試驗指出，Effexor XR 可能對體重及身高有不良的影響[參閱警語及注意事項(5.1)]。如決定以 Effexor XR 治療兒童病人，在治療期間，建議需常規性監測體重及身高，尤其是可能長期服用時[參閱警語及注意事項 (5.1)]。Effexor XR 用於治療兒童病人的安全性，尚未在長期治療超過六個月的條件下完成系統性評估。

在一個 6-17 歲兒童病人的試驗指出，發生血壓及膽固醇上升的徵狀，與觀察成年病人的徵狀相似。因此，成人的注意事項亦適用於兒童病人[參閱警語及注意事項(5.1)以及不良反應(8.2)]。

#### 6.5 老年人

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

表 7：依適應症區分，年齡為 65 歲以上的病人比例(以及參加試驗的病人人數)\*

| 適應症   | Effexor XR   |
|-------|--------------|
| 重鬱症   | 4 (14/357)   |
| 泛焦慮症  | 6 (77/1,381) |
| 社交焦慮症 | 1 (10/819)   |
| 恐慌症   | 2 (16/1,001) |

\*此外，在 Effexor (一般錠劑)的上市前評估中，12% (357/2,897) 病人的年齡 ≥ 65 歲。

老年病人與年輕病人的有效性與安全性，整體而言並無差異。其他通報的臨床經驗中，並未顯示老年病人與年輕病人的反應有所差異，然而無法排除某些老年病人對藥物較敏感的可能性。SSRIs 和 SNRIs (包括Effexor XR)臨床上與老年人發生低血鈉症有關，這類病人有較高的風險會發生這個不良反應[參閱警語及注意事項(5.1)]。

老年病人之 venlafaxine 與 ODV 的藥物動力學通常不會大幅改變[參閱藥物動力學特性 (1)] (見圖 1)。單就年齡考量，不建議調整老年病人的藥量，然而因老年人較常有腎或肝功能障礙，故可能需調低老年病人的用量 [參閱用法及用量(3)]。

#### 6.6 肝功能不全

參閱 3.3 特殊族群用法用量。

#### 6.7 腎功能不全

參閱 3.3 特殊族群用法用量。

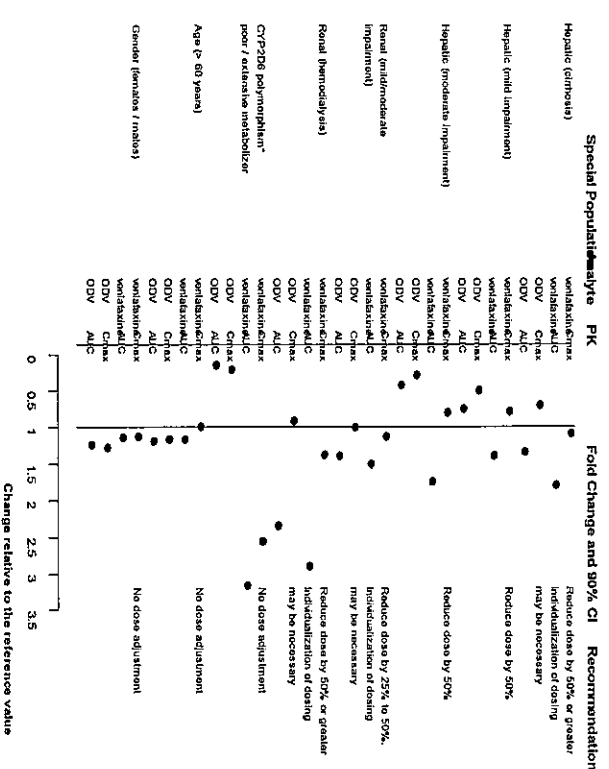
#### 6.8 其他族群

年齡與性別：經由族群藥物動力學來分析兩個研究中 404 位接受 venlafaxine 治療的病病人的資料，其中投藥頻率包含一天兩次與一天三次，結果顯示血中 venlafaxine 和 ODV 濃度，並未

因年齡或性別的差異而有所改變，故不需因病人的年齡或性別而調整劑量。[參閱用法及用量(3)](參閱表 7)。

用於部分病人族群

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



縮寫：ODV = O-desmethylvenlafaxine；AUC = 曲線下面積；Cmax = 波峰血漿濃度；

\*使用強效 CYP2D6 抑制劑時，預期會有類似的效果

## 7. 交互作用

### 7.1 中樞神經系統活性藥物

Venlafaxine 併用其他中樞神經系統活性藥物的風險尚未有系統性的評估。因此，如果 venlafaxine 要與這些藥品併用時，需告知要特別小心服用。[參閱藥效(4.2)與警語及注意事項-血清素症候群(5.1)]。

### 7.2 單胺氧化酶抑制劑 (Monoamine Oxide Inhibitor; MAOI)

在近期停用 MAOI 並開始使用藥理性質與 Effexor XR 相近的抗憂鬱藥物(SNRI 或 SSRI)的病人，或者在開始使用 MAOI 不久前才停用 SNRI 或 SSRI 療法的病人中，曾通報不良反應(其中一部分屬於嚴重反應)[參閱用法及用量(3)、禁忌(4.2)以及警語及注意事項(5.1)]。

### 7.3 血清素致效藥物

依據 Effexor XR 的作用機轉和發生血清素症候群的可能性，當 Effexor XR 與其他可能影響血清素神經傳導系統的藥物併用時應特別小心；這些藥物包括 triptans、SSRI、其他 SNRI、linezolid (一種屬於可逆性非選擇性 MAOI 的抗生素)、鋰鹽、tramadol 或 St. John's wort。若因臨床治療需要而須同時使用 Effexor XR 和上述藥物，建議對病人進行密切的觀察，特別是在治療一開始及調升劑量時。不建議同時使用 Effexor XR 和色胺酸補充劑 [參閱用法及用量(3)、禁忌(4.2)以及警語及注意事項(5.1)]。

### 7.4 會干擾凝血的藥物(例如：NSAIDs、Aspirin 和 Warfarin)

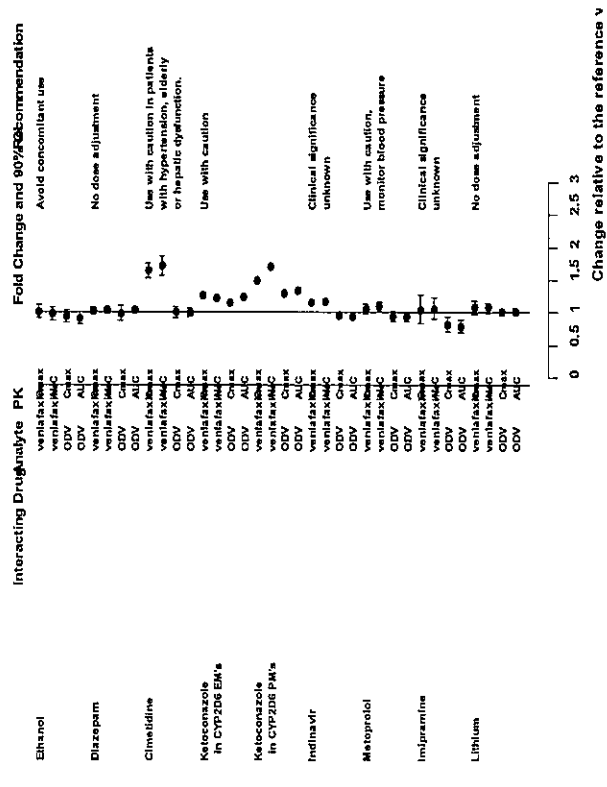
血小板釋放的血清素對凝血扮演重要的角色。使用精神科用藥會干擾血清素的再吸收，和上腸道出血有關，而且與 NSAID 或 aspirin 併用會增加此出血的風險 [參閱警語及注意事項(5.1)]。SSRIs 和 SNRIs 與 warfarin 併用曾被報告會影響抗凝血作用(包括增加出血)。服用 warfarin 的病人在開始或停止使用 Effexor XR 時應該小心監測。

### 7.5 減重藥物

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

### 7.6 其他藥物對 Effexor XR 的影響

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

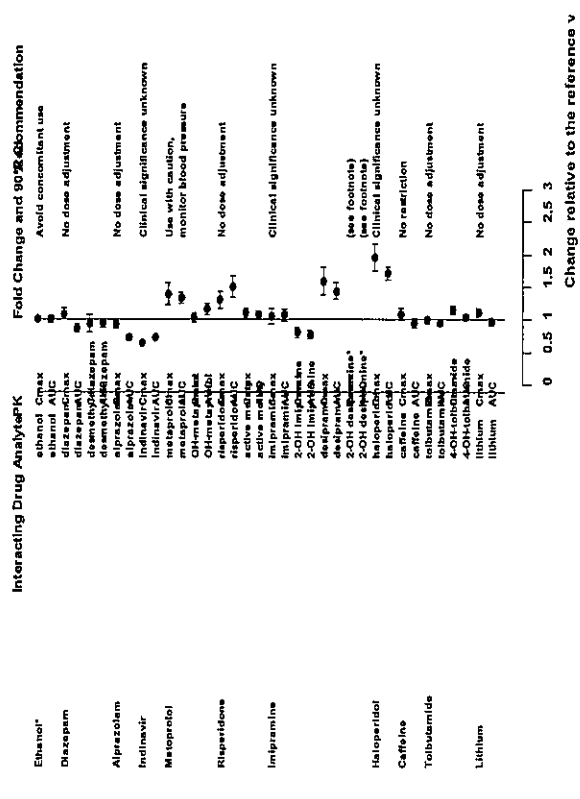


縮寫：ODV = O-desmethylvenlafaxine；AUC = 曲線下面積；Cmax = 波峰血漿濃度；EM = 代謝能力強者；PM = 代謝能力弱者

\* 併用CYP2D6抑制劑時，不調整劑量(圖 1和代謝第11節)

### 7.7 Effexor XR 對其他藥物的影響

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



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

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

註：

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

### 7.8藥物-實驗室檢驗的交互作用

曾發現服用 venlafaxine 病人在 phenylhydrazine (PCP)與 amphetamine 的尿液免疫分析法篩檢呈現偽陽性。這是因為此篩檢缺乏專一性。在 venlafaxine 治療停止後，此偽陽性的篩檢結果仍然預期會持續數日。驗證試驗，如氣相層析/質譜儀，即可將 venlafaxine 與 PCP 及 amphetamine 區別。

### 8. 副作用/不良反應

#### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應在仿單的其他段落中有更詳盡的討論：

- 過敏[參閱第4.1)]
- 兒童、青少年及年輕人中的自殺想法和行為[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 血清素症候群[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 血壓升高[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 異常出血[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 隅角閉鎖性青光眼[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 引發躁症/輕躁症[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 停藥症候群[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 痙攣發作[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 低血鈉症[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 兒童病人體重和身高的改變[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 兒童病人食慾的改變[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 間質性肺病與嗜伊紅性白血球肺炎[參閱警語及注意事項(5.1)]

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，在一種藥物之臨床研究中所觀察到的不良反應發生率，不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，且可能無法反映臨床實務中所見的發生率。

最常見的不良反應

在臨床試驗資料庫中，以 Efficor XR 治療重鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症和恐慌症的病人身上最常觀察到的不良反應發生率  $\geq 5\%$  且至少為安慰劑組發生率的兩倍)為：噁心(30.0%)、嗜睡(15.3%)、口乾(14.8%)、盜汗(11.4%)、異常射精(9.9%)、厭食(9.8%)、便秘(9.3%)、陽萎(5.3%)及性欲降低(5.1%)。

通報為造成停藥原因的不良反應

將探討所有適應症的短期、安慰劑對照上市前試驗彙整，在這些試驗中，3,558 名接受 Efficor XR (37.5-225 mg)治療的病人中，有 12% 因經歷不良事件而停止治療；而 2,197 名接受安慰劑治療的病人中，則有 4% 因經歷不良事件而停止治療。

在探討各種適應症的短期試驗(最長 12 週)中，最常導致 Efficor XR 治療組病人停藥( $\geq 1\%$ )的不良反應已列於表 8。

表 8：在安慰劑對照臨床試驗(最長 12 週)中，病人通報出導致停藥之不良反應的發生率(%)

| 身體系統<br>不良反應 | Efficor XR<br>n = 3,558 | 安慰劑<br>n = 2,197 |
|--------------|-------------------------|------------------|
| 全身性          |                         |                  |
| 無力           | 1.7                     | 0.5              |
| 頭痛           | 1.5                     | 0.8              |
| 消化系統         |                         |                  |
| 噁心           | 4.3                     | 0.4              |
| 神經系統         |                         |                  |
| 暈眩           | 2.2                     | 0.8              |
| 失眠           | 2.1                     | 0.6              |
| 嗜睡           | 1.7                     | 0.3              |
| 皮膚和附屬構造      | 1.5                     | 0.6              |
| 盜汗           | 1.0                     | 0.2              |

安慰劑對照試驗中常見的不良反應

在針對各種已核准適應症進行的上市前評估期間，接受 Efficor XR 多次劑量治療的病人人數已列於表 9。在所有研發計畫中，試驗所進行的條件及 venlafaxine 暴露時間有極大的差異，而且涵蓋(各類別可能互相重疊)各種開放性和雙盲試驗、無對照和對照試驗、住院(僅適用於 Efficor)和門診試驗、固定劑量和劑量調整試驗。

表 9：在上市前臨床試驗中接受 Efficor XR 治療的病人

| 適應症   | Efficor XR       |
|-------|------------------|
| 重鬱症   | 705 <sup>a</sup> |
| 泛焦慮症  | 1,381            |
| 社交焦慮症 | 819              |
| 恐慌症   | 1,314            |

<sup>a</sup>此外，在 Efficor 的上市前評估中，重鬱症試驗中的 2,897 名病人曾接受多次劑量治療。

在短期、安慰劑對照、固定和彈性劑量臨床試驗，接受 Efficor XR 治療(劑量為 37.5 到 225 mg/day)的病人中，常見的不良反應(在 Efficor XR 治療組病人中發生率  $\geq 2\%$ ) [357 名重鬱症病

人、1,381 名泛焦慮症病人、819 名社交焦慮症病人，以及 1,001 名恐慌症病人]，且發生率高於安慰劑組的不良反應的發生率已列於表 10。

不良反應概況在不同病人族群之間並無顯著差異。

表 10：常見不良反應：在探討所有適應症的安慰劑對照試驗(治療期間最長達 12 週)中，通報出不良反應(發生率  $\geq 2\%$  且  $>$  安慰劑組)的病人比例

| 身體系統<br>不良反應        | Effexor XR<br>n = 3,558 | 安慰劑<br>n = 2,197 |
|---------------------|-------------------------|------------------|
| 全身性                 |                         |                  |
| 無力                  | 12.6                    | 7.8              |
| 心血管系統               |                         |                  |
| 高血壓                 | 3.4                     | 2.6              |
| 心悸                  | 2.2                     | 2.0              |
| 血管擴張                | 3.7                     | 1.9              |
| 消化系統                |                         |                  |
| 厭食                  | 9.8                     | 2.6              |
| 便秘                  | 9.3                     | 3.4              |
| 腹瀉                  | 7.7                     | 7.2              |
| 口乾                  | 14.8                    | 5.3              |
| 噁心                  | 30.0                    | 11.8             |
| 嘔吐                  | 4.3                     | 2.7              |
| 神經系統                |                         |                  |
| 異夢(Abnormal dreams) | 2.9                     | 1.4              |
| 暈眩                  | 15.8                    | 9.5              |
| 失眠                  | 17.8                    | 9.5              |
| 性慾降低                | 5.1                     | 1.6              |
| 神經質                 | 7.1                     | 5.0              |
| 感覺異常(Paresthesia)   | 2.4                     | 1.4              |
| 嗜睡                  | 15.3                    | 7.5              |
| 顫抖                  | 4.7                     | 1.6              |
| 呼吸系統                |                         |                  |
| 打呵欠                 | 3.7                     | 0.2              |

表 10：常見不良反應：在探討所有適應症的安慰劑對照試驗(治療期間最長達 12 週)中，通報出不良反應(發生率  $\geq 2\%$  且  $>$  安慰劑組)的病人比例

| 身體系統<br>不良反應             | Effexor XR<br>n = 3,558 | 安慰劑<br>n = 2,197 |
|--------------------------|-------------------------|------------------|
| 皮膚和附屬構造                  |                         |                  |
| 盜汗(包括夜間盜汗)               | 11.4                    | 2.9              |
| 特殊感覺                     |                         |                  |
| 視覺異常                     | 4.2                     | 1.6              |
| 泌尿生殖系統                   |                         |                  |
| 異常射精/高潮(男性) <sup>a</sup> | 9.9                     | 0.5              |
| 缺乏性高潮(男性) <sup>a</sup>   | 3.6                     | 0.1              |
| 缺乏性高潮(女性) <sup>b</sup>   | 2.0                     | 0.2              |
| 陽萎(男性) <sup>a</sup>      | 5.3                     | 1.0              |

<sup>a</sup> 在男性中的百分比(Effexor XR, n=1440; 安慰劑, n=923)

<sup>b</sup> 在女性中的百分比(Effexor XR, n=2118; 安慰劑, n=1274)

在臨床試驗中觀察到的其他不良反應

全身性 – 光敏感反應、畏寒

心血管系統 – 姿勢性低血壓、昏厥、低血壓、心悸過速

消化系統 – 胃腸出血[參閱警語及注意事項(5.1)]、磨牙症

血液淋巴系統 – 瘀血[參閱警語及注意事項(5.1)]

代謝/營養 – 高膽固醇血症、體重增加[參閱警語及注意事項(5.1)]、體重減輕[參閱警語及注意事項(5.1)]

神經系統 – 痙攣發作[參閱警語及注意事項(5.1)]、躁症反應[參閱警語及注意事項(5.1)]、躁

動、精神混亂、靜坐不能、幻覺、肌張力亢進、肌陣攣、自我感覺喪失症(depersionalization)、冷漠

皮膚和附屬構造 – 蕁麻疹、搔癢症(pruritus)、皮疹、禿髮

特殊感覺 – 瞳孔放大、屈光度調節異常、耳鳴、味覺異常

泌尿生殖系統 – 尿液滯留、排尿障礙、尿失禁、排尿頻率增加、伴隨出血量增加或不規律出

血增加等現象的月經疾病(例如經血過多、子宮出血)

生命徵狀的變化

上市前的安慰劑對照試驗顯示，平均血壓有上升現象(參閱表 11)。在大多數適應症中，接受 Effexor XR 治療的病人身上都可以觀察到與劑量相關的平均仰臥收縮壓(SSBP)和舒張壓(SDBP)升高現象。在所有探討重鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症及恐慌症的臨床試驗中，Effexor XR 治療組有 1.4%病人的仰臥舒張壓(SDBP)上升  $\geq 15$  mm Hg 且血壓  $\geq 105$  mm Hg，而安慰劑組則為 0.9%。同樣的，在 Effexor XR 治療組中有 1%病人的仰臥收縮壓(SSBP)上升  $\geq 20$  mm Hg 且血壓  $\geq 180$  mm Hg，而安慰劑組則為 0.3%。

表 11：安慰劑對照試驗中，仰臥收縮壓(SSBP)和舒張壓(SDBP)於治療期間最後相較於基準的平均變化(mm Hg)

| 適應症<br>(治療期間) | Effexor XR       |       |       |               | 安慰劑   |       |
|---------------|------------------|-------|-------|---------------|-------|-------|
|               | $\leq 75$ mg/day | SSBP  | SDBP  | $> 75$ mg/day | SSBP  | SDBP  |
| 重鬱症           |                  |       |       |               |       |       |
| (8-12 週)      | -0.28            | 0.37  | 2.93  | 3.56          | -1.08 | -0.10 |
| 泛焦慮症          |                  |       |       |               |       |       |
| (8 週)         | -0.28            | 0.02  | 2.40  | 1.68          | -1.26 | -0.92 |
| (6 個月)        | 1.27             | -0.69 | 2.06  | 1.28          | -1.29 | -0.74 |
| 社交焦慮症         |                  |       |       |               |       |       |
| (12 週)        | -0.29            | -1.26 | 1.18  | 1.34          | -1.96 | -1.22 |
| (6 個月)        | -0.98            | -0.49 | 2.51  | 1.96          | -1.84 | -0.65 |
| 恐慌症           |                  |       |       |               |       |       |
| (10-12 週)     | -1.15            | 0.97  | -0.36 | 0.16          | -1.29 | -0.99 |

Effexor XR 治療和持續性高血壓有關(定義為在治療期間出現，於三次連續回診時，其 SDBP  $\geq 90$  mm Hg 並高出基準數值  $\geq 10$  mm Hg 之現象(參閱表 12))。在臨床試驗中接受超過 300 mg/day 之平均 Effexor XR 劑量治療的病人人數仍不足，無法完整評估在這種較高劑量下，持續性血壓升高的發生率。

表 12：在 Effexor XR 上市前試驗中，SDBP 的持續性上升現象

| 適應症 | 劑量範圍(mg/day) | 發生率(%)     |
|-----|--------------|------------|
| 重鬱症 | 75-375       | 19/705 (3) |

|       |          |              |
|-------|----------|--------------|
| 泛焦慮症  | 37.5-225 | 5/1011 (0.5) |
| 社交焦慮症 | 75-225   | 5/771 (0.6)  |
| 恐慌症   | 75-225   | 9/973 (0.9)  |

在上市前安慰劑對照試驗中，相較於安慰劑組，Effexor XR 和脈搏速率的平均值增加有關(見表 13) (參閱警語及注意事項 5.1)。

表 13：在 Effexor XR 的上市前安慰劑對照試驗(治療期間 12 週)中，治療期間最後測量的平均脈搏速率增加量(beats/min)約略值

| 適應症<br>(治療期間) | Effexor XR | 安慰劑 |
|---------------|------------|-----|
| 重鬱症           |            |     |
| (12 週)        | 2          | 1   |
| 泛焦慮症          |            |     |
| (8 週)         | 2          | < 1 |
| 社交焦慮症         |            |     |
| (12 週)        | 3          | 1   |
| 恐慌症           |            |     |
| (12 週)        | 1          | < 1 |

檢驗數值變化

血中膽固醇

在重鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症及恐慌症的上市前臨床試驗中，相較安慰劑組最終平均數值則下降，Effexor XR 和血中膽固醇濃度最終平均數值上升有關(表 14)。

表 14：在 Effexor XR 的上市前試驗中，膽固醇濃度在治療期間最終平均變化量(mg/dL)

| 適應症<br>(治療期間)   | Effexor XR | 安慰劑  |
|-----------------|------------|------|
| 重鬱症<br>(12 週)   | +1.5       | -7.4 |
| 泛焦慮症<br>(8 週)   | +1.0       | -4.9 |
| (6 個月)          | +2.3       | -7.7 |
| 社交焦慮症<br>(12 週) | +7.9       | -2.9 |
| (6 個月)          | +5.6       | -4.2 |
| 恐慌症<br>(12 週)   | 5.8        | -3.7 |

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

在 12 個月之安慰劑對照延長試驗中，病人服用 Effexor (一般錠劑)至少 3 個月後，其總膽固醇增加 9.1 mg/dL，相較之下，安慰劑組則減少 7.1 mg/dL，此總膽固醇的增加與治療時間的長短有關，且有劑量越大增加越多的傾向。血中膽固醇上升的臨床定義為：(1)治療最終，血中膽固醇相較於基準值上升≥50 mg/dL 且數值大於 261 mg/dL，或(2)治療期間，血中膽固醇相較於基準值，平均上升≥50 mg/dL 且數值大於 261 mg/dL。使用 venlafaxine 組治療期間，有 5.3%的病人血膽固醇平均上升≥50 mg/dL 以上，且數值大於 261 mg/dL，而對照組為 0.0%。

血中三酸甘油酯

在針對社交焦慮症和恐慌症進行的 12 週以上(彙整資料)和 6 個月的上市前臨床試驗中，Effexor XR 治療組空腹血中三酸甘油酯在治療期間最後的平均數值高於安慰劑組(表 15)。

表 15：Effexor XR 的上市前試驗中，三酸甘油酯濃度在治療期間最後的平均上升量

| 適應症<br>(治療期間)   | Effexor XR<br>(mg/dL) | 安慰劑 |
|-----------------|-----------------------|-----|
| 社交焦慮症<br>(12 週) | 8.2                   | 0.4 |
| 社交焦慮症<br>(6 個月) | 11.8                  | 1.8 |
| 恐慌症<br>(12 週)   | 5.9                   | 0.9 |
| 恐慌症<br>(6 個月)   | 9.3                   | 0.3 |

兒童病人

Venlafaxine 在兒童和青少年 (6 到 17 歲) 中的不良反應概況 (於安慰劑對照臨床試驗中)，大致上與成人相似。與成人一樣，亦曾觀察到食慾降低、體重減輕、血壓上升及血中膽固醇上升等現象(參閱警語及注意事項 (5.1))以及特殊族群注意事項(6.4)]。

在兒童的臨床試驗中，曾觀察到自殺想法的不良反應。

下列不良反應特別會在兒童病人觀察到：腹痛、躁動、消化不良、瘀血、鼻出血和肌肉痛。

8.3 上市後經驗

核准上市後，使用 Effexor XR 曾發現下列不良反應。由於這些事件屬自願性通報，無法確知族群規模大小，因此不太可能估算出可靠的發生頻率或確立與藥物暴露的因果關係。

全身性 – 全身過敏性反應、血管性水腫

心血管系統 – QT 間期延長、心室纖維性顫動、心室心搏過速(包括 torsade de pointes)、暈船、憂心肌症

消化系統 – 胰臟炎

血液/淋巴系統 – 黏膜出血[參閱警語及注意事項(5.1)]、血液惡病質(blood dyscrasia，包括顆粒性白血球缺乏症、再生不良性貧血、嗜中性白血球減少，以及全血球減少症)、出血時間延長、血小板減少症

代謝/營養 – 低血鈉症[參閱警語及注意事項(5.1)]、抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH)[參閱警語及注意事項(5.1)]、肝功能檢查結果異常、肝炎、泌乳激素(prolactin)增加

肌肉骨骼 – 橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis)

神經系統 – 抗精神病藥物惡性症候群(NMS)[參閱警語及注意事項(5.1)]、血清素症候群[參閱警語及注意事項(5.1)]、譫妄、錐體外反應(包括肌張力亢進和運動困難)、協調與平衡障礙、遲發性不自主動作(indirect dyskinesia)

呼吸系統 – 呼吸困難、間質性肺病、肺部嗜伊紅性白血球增多症[參閱警語及注意事項(5.1)]

皮膚和附屬構造 – Stevens-Johnson 症候群、毒性表皮溶解症、多形性紅斑

特殊感覺 – 隅角閉鎖性青光眼[參閱警語及注意事項(5.1)]

## 9. 過量

### 9.1 人體經驗

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

嗜睡是最常通報的症狀。其他曾通報的症狀包括：全部四肢的感覺異常、中度頭暈、噁心、手部和足部麻木，以及用藥過量 5 天後冷-熱交替的現象。在多數案例中，用藥過量並未伴隨任何徵象或症狀。多數案例是因服用總劑量估計不超過平常治療劑量數倍的 venlafaxine。一名服用 2.75 g 的病人，觀察到兩次全身性痙攣與 QTc 延長至 500 毫秒(基準值為 405 毫秒)。另兩例有輕微竇性心搏過速的報告。

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

上市後的使用經驗中，venlafaxine 用藥過量主要是發生在與酒精與其他藥品併用的病人。最常見的藥物過量反應包括心搏過速、意識清醒程度(由困倦至昏迷等)改變、瞳孔放大、痙攣和嘔吐等；另可觀察心電圖的變化(例如：QT 間隔延長、束枝性傳導阻滯、QRS 延長)；心室心跳過速、心搏緩慢、低血壓、橫紋肌溶解症、眩暈、肝臟壞死、血清素症候群，甚至有死亡的報告。

已發表的回顧性研究指出因服用 venlafaxine 過量的致命風險高於 SSR 抗憂鬱劑，但較三環類抗憂鬱劑低；流行病學的研究則顯示這群接受 venlafaxine 治療的病人在治療前的自殺風險因子已高於接受 SSR 類藥物治療的病人。因此廣義來說，接受 venlafaxine 治療的病人有較高的自殺風險或許可歸因於 venlafaxine 過量引起的毒性反應；儘管這些病人的部分特性與自殺行為的關聯性並不高，建議醫師於開立 Effexor XR 處方時，應先由最少總量開始處方，並配合適當的病人衛教，以降低病人因服用 venlafaxin 而引起藥物過量的風險。

## 9.2 過量處理

用藥過量時，請提供支持性照護，包括醫療人員的密切監督和監測。治療應包括用來處理任何藥物過量的一般性處理。請考量是否有牽涉到多種藥物過量的可能性。確保呼吸道暢通、給予氧氣，保持空氣流通。請監測心臟節律及生命跡象。給予一般支持性及症狀性治療。

## 10. 藥理特性

### 10.1 作用機轉

Venlafaxine 在人體內產生抗憂鬱效果的確切機轉不明，但一般認為和 venlafaxine 在人體中樞神經系統，藉由抑制血清素(serotonin)和正腎上腺素(norepinephrine)的再吸收作用而加強中介質的活性有關。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

Venlafaxine 和 ODV 在體外試驗中對 muscarinic cholinergic、H<sub>1</sub>-histaminergic 或 α<sub>1</sub> 腎上腺受器無顯著親和力。一般推測，這些受器的藥理活性可能和其他精神用藥所觀察到的各種抗膽鹼性(anticholinergic)、鎮靜性(sedative)及心血管等作用有關。Venlafaxine 和 ODV 不具有抑制單胺氧化酶(monamine oxidase, MAO)之活性。

### 心臟電生理學

已於一項針對 54 位健康成人受試者進行之隨機分配、雙盲、安慰劑與陽性對照、三階段交叉之全面 QT 試驗中，評估 Venlafaxine 對於 QT 間隔期的效應。未測得 450 mg venlafaxine 顯著的 QT 延長效應。

### 10.3 臨床前安全性資料

致癌性、突變性與生育力受損

致癌性

大鼠或小鼠經由venlafaxine的治療，腫瘤未增加。每日venlafaxine 120 mg/kg口部灌食小鼠18個月，使用劑量是以人體mg/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時的血中濃度低。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，相當於225 mg/day人體劑量產生之暴露量的8倍(雄性)或11倍(雌性)。

突變性

Venlafaxine 及主要人類代謝物 O-desmethylvenlafaxine (ODV)，在細菌利用 Ames 逆回突變分析沙門氏菌，或在 CHO 中國大類鼠卵巢/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，培養的中國大類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。經由中國大類鼠卵巢細胞之體外染色體結構變異分析或是大鼠體內染色體結構變異分析皆顯示 ODV 沒有誘變作用。

生育力受質

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(225mg/day)投予(以 mg/m<sup>2</sup>換算)，對於雄鼠或雌鼠之生育力都不具不良影響。然而，一項在雄雌鼠交配前和懷孕中投與 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 225mg/day 下的 ODV 暴露量(AUC)的 2-3 倍時發生。

11. 藥物動力學特性

經由口服多次劑量治療，venlafaxine 與 ODV 在三天內達到血中穩定濃度。在 75 至 450 mg/day 的劑量範圍內，venlafaxine 和 ODV 顯示線性動力學關係。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 L/hr/kg，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 L/kg。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%)。

吸收與分佈

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%。

每日服用 Effexor XR 150 mg 持續性藥效膠囊，與 Effexor (一般速效劑型)每日口服兩次比較，持續性藥效膠囊的最高血中濃度(C<sub>max</sub>)較低，且達到血中最高濃度的時間(T<sub>max</sub>)較久(表 16)。當每日使用相等劑量的傳統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 Effexor XR 膠囊的血中濃度波動較小，因此雖然 Effexor XR 膠囊吸收較慢，但是吸收程度與 Effexor 一般錠劑相同。

表 16：口服 Effexor XR 和 Effexor (一般劑型)後，venlafaxine 和 ODV 在 C<sub>max</sub> 和 T<sub>max</sub> 數值上的比較

|                          | Venlafaxine                 |                         |                             | ODV                     |  |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|--|
|                          | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) |  |
| Effexor XR (150 mg 每天一次) | 150                         | 5.5                     | 260                         | 9                       |  |
| Effexor (75 mg 每天兩次)     | 225                         | 2                       | 290                         | 3                       |  |

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 75 mg Effexor XR 膠囊中的 venlafaxine 與 ODV 的藥物動力學狀況。

Venlafaxine 與血漿蛋白結合率不高；因此，原本已經使用其他蛋白結合率高的藥物的病人若服用 Effexor XR，應不會導致其他藥物游離型態濃度上升。

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-desmethylvenlafaxine、N,O-didesmethylvenlafaxine、及其他微量的代謝物。體外試驗顯示，ODV 經由 CYP2D6 酶代謝形成。經由臨床試驗證實，CYP2D6 含量低的病人(緩慢代謝者)與正常人(廣泛代謝者)比較下，其血中 venlafaxine 濃度增加而 ODV 濃度減少[參閱特殊族群注意事項 (6.5)]。

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。因此 venlafaxine 與其代謝物的排泄主要途徑是腎臟。

12. 臨床試驗資料

12.1 重鬱症(Major Depression Disorder)

Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) 持續性藥效膠囊對於重鬱症的療效已在兩項安慰劑對照、短期(試驗 1 為 8 週、試驗 2 為 12 週)、劑量彈性(每日服用劑量從 75mg 到 225mg)的研究中確立；此兩項試驗是以符合 DSM-III-R 或 DSM-IV 診斷標準的重鬱症(major depression disorder)的門診成年病人來評估。在中度憂鬱的門診病人中，venlafaxine 的初始劑量為 75 mg/day。在這兩項試驗中，於主要療效測量指標 (定義為 HAM-D-21 總分在最終回診時，和基準點的差異值)，Effexor XR 卻優於安慰劑。在關鍵次要療效指標: 臨床整體評估 (CGI; Clinical Global Impressions) 疾病嚴重度量表上，Effexor XR 也優於安慰劑。對所試驗之族群檢視性別差異後，並未發現療效反應會因性別而有任何差異。

符合 DSM-III-R 診斷標準的重鬱症且伴隨憂鬱特徵(melancholia)住院病人，使用 Effexor 150-375 mg/day 劑量，分每日三次投予，經由四星期試驗結果，依據 HAM-D-21 總分，證實 Effexor 效果比安慰劑好。完成試驗者之平均劑量為每日 350 mg (試驗 3)。

在一個較長期的臨床試驗中，符合 DSM-III 診斷標準重鬱症(major depression disorder) 的成年受試者納入條件，且在八週的開放性試驗中以 Effexor XR (75、150 及 225 mg/day，早上服用) 治療有效的門診病人，隨機分配為繼續接受原有劑量組或安慰劑組，觀察 26 週病人復發情形。在開放試驗階段(於第 56 天進行評估)，有反應者則認定為 CGI Severity of Illness item 評分≤3 以及 HAM-D-21 總評分為≤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，在這後續的 26 週期間，接受 Effexor XR 持續治療的病人復發的機率較安慰劑者明顯降低(試驗 4)。

在另一個的較長期臨床試驗中，以符合 DSM-III-R 診斷標準、再發性的重鬱症、在第 56 天評估 HAM-D-21 總分≤12，且持續改善的門診成年病人為受試者 [持續改善的定義為在 56 至 180 天中間符合如下標準者：(1)無 HAM-D-21 總分≥20 的情況；(2) HAM-D-21 總分>10 未超過二次；(3)未曾有過 CGI Severity of Illness item 評分≥4 的情形(中度疾病)]，在 Effexor 治療 [劑量 100-200 mg/day，分兩次給予] 26 週後，隨機分配為持續以原有劑量治療組或安慰劑組，接著

的 52 週觀察病人的復發情況(CGI Severity of Illness item 評分≥4 則認定為復發)。在後續的 52 週期間接受 Effexor 持續治療的病人復發的機率在統計上顯著低於安慰劑組(試驗 5)。

表 17：重鬱症試驗：

| 試驗編號 | 治療組                         | 主要療效測量：HAM-D-21 分數 |                    |                      |
|------|-----------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
|      |                             | 基準值的平均分數(SD)       | 相較於基準值的 LS Mean 變化 | 減去安慰劑後的差值，(95% CI)   |
| 試驗 1 | Effexor XR 75-225 mg/day)*  | 24.5               | -11.7              | -4.45 (-6.66, -2.25) |
|      | 安慰劑                         | 23.6               | -7.24              | -                    |
| 試驗 2 | Effexor XR 75-225 mg/day)*  | 24.5               | -15.11             | -6.40 (-8.45, -4.34) |
|      | 安慰劑                         | 24.9               | -8.71              | -                    |
| 試驗 3 | Effexor XR 150-375 mg/day)* | 28.2 (0.5)         | -14.9              | -10.2 (-14.4, -6.0)  |
|      | 安慰劑                         | 28.6 (0.6)         | -4.7               | -                    |

SD：標準差；LS Mean：最小平方法計算出的平均值；CI：信賴區間。

\* 自基準值改變的最小平方平均值差值 (藥物減去安慰劑)

\* 在統計上顯著優於安慰劑的劑量。

12.2 泛焦慮症(Generalized Anxiety Disorder)

經由兩個八週、有安慰劑對照組與固定劑量(每日 75-225mg)之研究；歷時六個月、有安慰劑對照組、固定劑量(每日 75-225mg)之研究；以及另一個歷時六個月、有安慰劑對照組、固定劑量(每日 37.5, 75, 150mg)且針對符合 DSM-IV 診斷標準的門診成年病人之研究，已確立 Effexor XR 持續性藥效膠囊對於泛焦慮症的效果。

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

在兩個為期六個月的臨床試驗，其中一個評估投與 Effexor XR 37.5、75 及 150 mg/day 劑量的作用(試驗 3)，另一個評估投與 75 至 225 mg/day 劑量的作用(試驗 4)，結果顯示，在此六個月的期間，經由 HAM-A 總分，HAM-A 之焦慮及緊張項目，與 CGI 整體改善的評估，使用

Effexor XR 75 mg/day 或更高劑量之作用較安慰劑有效。同時亦顯示，使用 37.5 mg/day 劑量的效果優於安慰劑，只是其有藥效持續性並未與較高劑量之作用一致。

對所試驗之族群檢視性別後，並未發現療效反應會因性別而有任何差異。

表 18：泛焦慮症試驗：

| 試驗編號                   | 治療組              | 主要療效測量：HAM-A 分數 |
|------------------------|------------------|-----------------|
| 基準確值的平均                |                  |                 |
| 分數(SD)                 |                  |                 |
| 相對於基準值的                |                  |                 |
| LS Mean 變化             |                  |                 |
| (SE)                   |                  |                 |
| 減去安慰劑後的差值 <sup>a</sup> |                  |                 |
| (95% CI)               |                  |                 |
| 試驗1                    | Ven XR 75 mg     | 24.7            |
|                        | Ven XR 150 mg    | 24.5            |
|                        | Eff XR 225 mg    | 23.6            |
|                        | 安慰劑              | 24.1            |
| 試驗2                    | Ven XR 75 mg     | 23.7            |
|                        | Ven XR 150 mg    | 23.0            |
|                        | 安慰劑              | 23.7            |
| 試驗3                    | Ven XR 37.5 mg   | 26.6 (0.4)      |
|                        | Ven XR 75 mg     | 26.3 (0.4)      |
|                        | Ven XR 150 mg    | 26.3 (0.4)      |
|                        | 安慰劑              | 26.7 (0.5)      |
| 試驗4                    | Ven XR 75-225 mg | 25.0            |
|                        | 安慰劑              | 24.9            |

SD：標準差；SE：標準誤；LS Mean：最小平方方法計算出的平均值；CI：信賴區間。

<sup>a</sup> 自基準值改變的最小平方平均值差值(藥物減去安慰劑)

• 在統計上顯著優於安慰劑的劑量。

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

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

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

對所試驗之族群檢視性別後，並未發現療效反應會因性別而有任何差異。從這些試驗中並沒有足夠的資料顯示年紀或種族會影響作用的結果。

表 19：社交焦慮症試驗

| 試驗編號                   | 治療組                 | 主要療效測量：LSAS分數 |
|------------------------|---------------------|---------------|
| 基準值的平均                 |                     |               |
| 分數(SD)                 |                     |               |
| LS相對於基準值的              |                     |               |
| 平均變化(SE)               |                     |               |
| 減去安慰劑後的差值 <sup>a</sup> |                     |               |
| (95% CI)               |                     |               |
| 試驗1                    | Ven XR (75-225 mg)  | 91.1          |
|                        | 安慰劑                 | 86.7          |
| 試驗2                    | Ven XR (75-225 MG)  | 90.8          |
|                        | 安慰劑                 | 87.4          |
| 試驗3                    | Ven XR (75-225 MG)  | 83.2          |
|                        | 安慰劑                 | 83.6          |
| 試驗4                    | Ven XR (75-225 mg)  | 86.2          |
|                        | 安慰劑                 | 86.1          |
| 試驗5                    | Ven XR 75 mg        | 91.8          |
|                        | Ven XR (150-225 mg) | 86.2          |
|                        | 安慰劑                 | 89.3          |

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

<sup>a</sup> 自基準值改變的最小平方平均值的差值(藥物減去安慰劑)

• 在統計上顯著優於安慰劑的劑量。

12.4 恐慌症

由多家醫學中心門診針對符合DSM-IV定義的恐慌症成年病人進行二項為期12週的雙盲臨床對照試驗中，其中一項試驗給予病人服用75 mg/day或150 mg/day的Effexor XR(試驗1)。另一項試驗則是給予病人服用75 mg/day或225 mg/day的Effexor XR(試驗2)；不論病人有無特定場所恐懼症(agoraphobia)，都證明了Effexor XR對恐慌症具有療效。

在臨床試驗中，以下列三種療效評估指標判斷Effexor XR的療效：(1)依恐慌與預期焦慮程度評量法(Panic and Anxiety Scale；PAAS)，判斷病人有無發生任何恐慌症狀的比例；(2)依恐慌程度評量法(Panic Disorder Severity Scale；PDSS)，判斷病人在臨床試驗前後的分數平均變化；(3)依臨床整體評估(Clinical Global Impressions；CGI)改善評分法，評估有療效反映的病人病情改善程度(分為改善程度明顯與非常明顯)。在這二項臨床試驗中，這三項療效評估指標都

顯示 Eifexor XR 相較於安慰劑(在每個固定劑量) , 有統計上顯著的療效 , 但是尚未明確建立劑量和療效的關係。

進一步的分析亦顯示療效與病人性別無關 , 但這份資料尚不足以判別療效是否與年齡與種族等因素有關。

在另一項較長期的臨床試驗(試驗 3)中 , 針對符合 DSM-IV 定義的恐慌症的成年病人在服用 Eifexor XR 75、150 或 225 mg/day 治療 12 週後(開放性臨床試驗期) , 將具有療效反映的病人進行隨機雙盲分組 , 繼續給予先前 Eifexor XR 治療劑量(75、150、225 mg/day)或改給予安慰劑後 , 長期觀察病人復發的情況。在開放性臨床試驗期的最後 2 週內 , 若病人出現完整恐慌症發作症狀的次數≤1 , 且在臨床整體評估(CGI)改善評分法得分為 1 (非常明顯改善)或 2 (明顯改善)時 , 即視為具有療效反應 ; 雙盲臨床試驗期間 , 若病人每週出現 2 次以上的完整恐慌症發作症狀且連續 2 週時(或在研究期間內 , 雖未連續發生 , 但經研究人員判定已失去療效而中斷) , 即被認定為病情復發。在進行隨機雙盲臨床試驗前 , 這些病人維持療效反應的時間平均為 34 天 ; 研究結果顯示凡是在 12 週隨機臨床試驗後 , 隨機分配至持續接受 Eifexor XR 治療的病人 , 在統計上顯著延後復發的時程。

表 20：恐慌症試驗：

| 試驗編號 | 治療組                                    | 主要療效測量：是否未發生完整恐慌症發作症狀                                |                            |                                    |
|------|----------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
|      |                                        | 未發生完整恐慌症發作症狀的病人比例                                    | 相較於安慰劑的校正後勝算比 <sup>a</sup> | 校正後勝算比 <sup>a</sup> 的95%信賴區間       |
| 試驗 1 | Ven XR 75 mg*<br>Ven XR 150 mg*<br>安慰劑 | 54.1% (85/157)<br>61.4% (97/158)<br>34.4% (53/154)   | 2.268<br>3.035<br>--       | (1.43, 3.59)<br>(1.91, 4.82)<br>-- |
| 試驗 2 | Ven XR 75 mg*<br>Ven XR 225 mg*<br>安慰劑 | 64.1% (100/156)<br>70.0% (112/160)<br>46.5% (73/157) | 2.350<br>2.890<br>--       | (1.46, 3.78)<br>(1.80, 4.64)<br>-- |

<sup>a</sup>依據羅吉斯迴歸模型 , 未發生症狀完整之恐慌發作機率的勝算比(藥物比上安慰劑)。  
95%CI：未針對多劑量組校正的 95% 信賴區間。  
• 在統計上顯著優於安慰劑的劑量。

12.5 兒童病人

在兒童病人 , Eifexor XR 曾執行兩項 766 名重鬱症兒童病人的安慰劑對照試驗 , 以及兩項 793 名泛焦慮症兒童病人的安慰劑對照試驗 , 結果資料並不足以支持 Eifexor XR 適用於兒童病人。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

Eifexor XR 37.5 mg, 2-1000 錠鋁箔盒裝  
Eifexor XR 75 mg, 2-1000 錠鋁箔盒裝

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

請儲存於 25°C 以下。

14. 病人使用須知

醫師或其他醫療專業人士必須告知病人、病人家屬和其他照護者 , 有關使用 Eifexor XR 治療的相關益處及風險 , 並勸告他們必須適當地使用。

病人必須被告知下列事項 , 並要求病人服用 Eifexor XR 時 , 如有發生下列狀況 , 需趕快告知醫師。

自殺想法和行為

應告知病人、病人家屬和其他照護者觀察是否有出現急性自殺症狀、憂鬱症惡化和其它精神症狀(焦慮、焦躁、恐慌發作、失眠、易怒、敵視行為、攻擊性、衝動、靜坐不能、精神運動坐立不安(psychomotor restlessness) , 躁狂症(hypomania)、躁狂、其他不平常的行為變化) , 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醒必須更緊密地監控 [參閱黑框警告及警語及注意事項(5.1)]。

併用藥物

應告知服用Effexor XR的病人不要同時服用其它含venlafaxine或是desvenlafaxine的藥品。醫護人員應指導病人不要併用Effexor XR與MAOI或在停用MAOI後14天內使用,在停止Effexor XR治療7天以上才能開始使用MAOI[參閱禁忌(4.2)]。

#### 血清素症候群

若病人同時服用 Effexor XR 與 triptans 或 tramadol、amphetamines、tryptophan 補充劑、與抗精神病藥物或其他多巴胺拮抗劑或血清素製劑時，需留意是否出現血清素症候群的症狀[參閱警語及注意事項 (5.1) 及交互作用(7.3)]。

#### 血壓升高

應告知服用Effexor XR的病人應定期監測血壓[參閱警語及注意事項 (5.1)]。

#### 異常出血

應告知病人合併使用Effexor XR和NSAIDs、aspirin、warfarin或其他影響凝血的藥品要特別小心，因為精神科藥物會干擾血清素的再吸收，而增加出血的風險[參閱警語及注意事項 (5.1)]。

#### 隅角閉鎖性青光眼

應告知病人服用 Effexor XR 會造成輕微的瞳孔放大，在敏感的病人可能會導致隅角閉鎖性青光眼(angle closure glaucoma)。既存的光眼病人幾乎都是罹患隅角性青光眼(open-angle glaucoma)，因為隅角閉鎖性青光眼在確診後可以施行虹膜切除術徹底治療。隅角性青光眼並非隅角閉鎖性青光眼的危險因子。病人可能希望接受檢查，以確定自身是否容易罹患隅角閉鎖性青光眼。若屬於敏感個體，他們可能希望接受預防性手術(例如虹膜切除術)[參閱警語及注意事項 (5.1)]。

#### 引發躁症/輕躁症

應告知病人、病人家屬和其他照護者應觀察引發躁症/輕躁症的跡象[參閱警語及注意事項 (5.1)]。

#### 心血管/腦血管疾病

應告知心血管、腦血管或有脂代謝障礙的病人服用 Effexor XR 應特別小心[參閱副作用/不良反應 (8.2)]。

#### 血中膽固醇和三酸甘油脂

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

#### 停藥(症候群)

應告知病人在和醫師討論前不要擅自停止服用 Effexor XR。病人應注意，停用 Effexor XR 可能會出現停藥症候群[參閱警語及注意事項 (5.1) 及不良反應 (8.2)]。

#### 酒精

建議病人在服用 Effexor 時應避免喝酒[參閱交互作用(7.6)]。

#### 過敏反應

病人若有發疹、蕁麻疹、腫脹或或呼吸困難等過敏現象，應告知醫師。

#### 懷孕

在治療期間，病人若懷孕或有懷孕計劃，應告知醫師[參閱特殊族群注意事項 (6.1)]。

#### 哺乳

病人若要哺乳嬰兒，應告知醫師[參閱特殊族群注意事項 (6.2)]。

#### 剩餘球狀體

Effexor XR 包含球狀體(spheroid)，其作用是將藥物慢慢地釋放進入消化道，這些球狀體的不溶部分會被排除，病人可能會注意到球狀體透過糞便或在結腸造口術時出現。病人應該被告知，在病人看到球狀體時，活性藥物已經被吸收。

#### 15. 其他

版本：USPI 201802-4

製造廠：Pfizer Ireland Pharmaceuticals

地址：Little Connell, Newbridge, Co. Kildare, Ireland

包裝廠：Pfizer Pharmaceuticals LLC

地址：KM 1.9 Road 689, Vega Baja, Puerto Rico 00693

藥商：輝致醫藥股份有限公司

地址：臺北市信義區信義路 5 段 7 號 27 樓



## 暉致 速悅持續性藥效膠囊 37.5 毫克

EFFEXOR XR 37.5 mg Sustained-release Capsules

衛署藥輸字第 024421 號

## 暉致 速悅持續性藥效膠囊 75 毫克

EFFEXOR XR 75 mg Capsules

衛署藥輸字第 023571 號

本藥須由醫師處方使用

### 警語：自殺想法和行為

短期試驗顯示，抗憂鬱劑在小孩、青少年和年輕人會增加自殺意念及行為之風險。這些研究在大於 24 歲以上之成年人服用抗憂鬱劑並未顯示自殺意念或行為之風險增加，而對於 65 歲以上之老年人服用抗憂鬱劑，反而降低自殺之風險[參閱警語及注意事項(5.1)]。

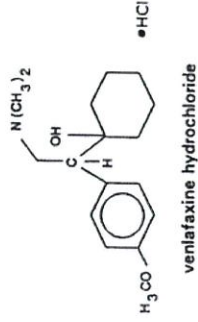
無論任何年齡層之病人開始服用抗憂鬱劑時，應嚴密監視其臨床病徵惡化、自殺意念或行為。告知家屬及健康照護者對病人應密切觀察，以及和處方醫師溝通的必要性[參閱警語及注意事項(5.1)]及病人使用須知(14)]。

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

### 1. 性狀

Effexor XR 是每日一次口服的持續性藥效膠囊，內含的 Venlafaxine hydrochloride 是一種血清素和正腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)。

Venlafaxine 化學名為(R/S)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl] cyclohexanol hydrochloride 或 (±)-1-[α-[(dimethylamino)methyl]-p-methoxybenzyl] cyclohexanol hydrochloride，實驗式為 C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> HCl。分子量為 313.86。其結構式如下：



venlafaxine hydrochloride 為白色至灰白色晶體，其水中溶解度為 572 mg/mL (以氯化鈉將離子強度調至 0.2 M)。Octanol 對水(0.2M 氯化鈉)之分佈係數(partition coefficient)為 0.43。

藥物的釋放是經由球狀體的外包膜擴散作用所控制，且不受 pH 值影響。

### 1.1 有效成分及含量

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

### 1.2 賦形劑

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

### 1.3 劑型

膠囊

### 1.4 藥品外觀

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

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

### 2. 適應症

鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症、恐慌症。

### 說明

#### 2.1 重鬱症(Major Depression Disorder)

Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) 持續性藥效膠囊適用於重鬱症 (major depression disorder) 的治療。

經由 8 週與 12 週控制組臨床試驗，試驗對象為符合 DSM-III-R 或 DSM-IV 憂鬱症診斷的門診成年病人，以評估 Effexor XR 對於鬱症的療效[參閱臨床試驗資料(12)]。

鬱症狀的定義(DSM-IV)是指心情有顯著與持續的憂鬱(幾乎每天，且持續兩週)，對於日常生活失去興趣或樂趣，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，明顯的對於日常生活失去興趣或樂趣，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。

Effexor (一般錠劑)對於鬱症的療效是經由一個四週控制組臨床試驗評估[參閱臨床試驗資料(12)]，試驗對象為符合鬱症診斷標準的住院成年病人。Effexor XR 使用於住院病人的安全性與有效性的試驗，尚待研究。

在以安慰劑為對照組的臨床試驗結果顯示，Effexor XR 的抗憂鬱作用，在短期治療 8 週後，仍可維持達 26 週的有效性。以安慰劑為對照組的後續臨床試驗結果亦顯示，Effexor (一般錠劑)對再發性病人具有持續性抗憂鬱作用，在最初的 26 週及後續的 52 週都能持續改善病人的病況[參閱臨床試驗資料(12)]。此外，選擇使用 Effexor/Effexor XR 長期治療病人的醫師，應定期評估各別病人長期使用此藥物的有效性。[參閱用法及用量(3)]。

#### 2.2 泛焦慮症(Generalized Anxiety Disorder)

Effexor XR 適用於 DSM-IV 定義之泛焦慮症。日常生活的壓力引起的焦慮及緊張，通常不需要抗焦慮藥的治療。

經由 8 週及六個月安慰劑控制組的臨床試驗評估，使用 Effexor XR 對符合 DSM-IV 泛焦慮症(GAD)診斷的門診病人，證實 Effexor XR 對其具有有效性[參閱臨床試驗資料(12)]。

泛焦慮症(DSM-IV)的定義是過度的焦慮與著急(過度擔心)，持續至少六個月，且很難控制自我的情緒。至少包括下列六個症狀中之三個症狀：躁動不安或感覺緊張，容易疲倦，注意力集中困難或腦筋空白，易怒，肌肉緊張，睡眠障礙。

雖然六個月的臨床試驗結果顯示，Efficor XR 對於治療泛焦慮症(GAD)具有有效性。選擇使用 Efficor/Efficor XR 長期治療病人的醫師，應定期評估各別病人長期使用此藥物的有效性。  
[參閱用法及用量(3)]。

### 2.3 社交焦慮症 (Social Anxiety Disorder)

Efficor XR 適用於DSM-IV (300.23)所定義之社交焦慮症。

社交焦慮症(DSM-IV)定義為在不熟的人或可能引起別人注意的公開社交場合時，會產生明顯且持續的恐懼。暴露於感到恐懼的環境下總是出現焦慮症狀(可能近乎於恐慌發作[panic attack])。病人會逃避引起焦慮的環境，或身在其中感到強烈的焦慮與痛苦。這種對社交場合的逃避、可預期的焦慮、痛苦，嚴重影響個人正常的生活、工作、學業、社交活動或人際關係、或對此恐懼症感到非常痛苦。但輕微程度的社交場合焦慮或害羞一般不需精神類藥物的治療。

經由四組12週和一組6個月、有安慰劑控制組的臨床試驗評估，使用Efficor XR對符合DSM-IV之社交焦慮症成人門診病人，證實Efficor XR對它具有有效性[參閱臨床試驗資料(12)]。

長期使用Efficor XR治療社交焦慮症的有效性(例如超過12週)，目前缺乏足夠且具良好控制試驗的系統評估。所以即使Efficor XR治療社交焦慮症的有效性已經由一個6個月的臨床試驗證明，選擇使用Efficor/Efficor XR長期治療病人的醫師，應定期評估個別病人長期使用此藥物的有效性[參閱用法及用量(3)]。

### 2.4 恐慌症 (Panic Disorder)

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

恐慌症(DSM-IV)是指會反覆發生的非預期性恐慌症狀，例如間斷性的感到極度恐懼或不適，且發作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、心悸覺變大；2)冒汗；3)顫抖或肢體搖晃；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(麻木或或有針刺感)；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Efficor XR對恐慌症具有療效。另外在急性期接受12週的Efficor XR開放性(open-label acute treatment)臨床治療後，繼續進行的對照性臨床試驗則證明了Efficor XR能明顯延緩復發的時程[參閱藥理特性(10)與臨床試驗資料(12)]。無論如何，醫師選定Efficor XR為治療藥物後就必需定期評估留意Efficor XR在每一位長期接受治療的病人的療效[參閱用法及用量(3)]。

## 3. 用法及用量

### 3.1 用法用量

每日早上或晚上之同一時間隨餐使用單一劑量Efficor XR[參閱藥物動力學特性(1)]。用開水吞服整個膠囊，不得摺半，咬碎、咀嚼或放入水中，或可將膠囊小心打開，並將內容物(球狀體)倒在湯匙內與開水一起吞服。

### 初始治療

鬱症

對於多數病人，建議以75 mg/day的Efficor XR作為開始劑量，單一劑量使用。臨床試驗顯示，以Efficor XR 75 mg/day治療中度鬱症門診病人，效果良好。對於一些剛開始使用Efficor XR的病人，可以考慮以37.5 mg/day開始給藥，經由四至七日後，再調整至每日75 mg/day。Efficor的抗憂鬱反應與用量間的關係，尚未被完全證實，對於75 mg/day用量沒有反應的病人，最高可將劑量調整為225 mg/day。可增加最高用量75 mg/day，增加用量的間隔至少是四天；對於多數病人而言，venlafaxine與其主要代謝物至少需經四日才達穩定之血中濃度[參閱藥物動力學特性(1)]。臨床效果試驗證實，增加劑量間隔可為兩週或更長；平均用量是140-180 mg/day[參閱臨床試驗資料(12)]。

對於中度鬱症病人，venlafaxine(一般錠劑)最大推薦用量也是225 mg/day；由過去的臨床試驗得知，對於較為嚴重的住院鬱症病人，平均用量為350 mg/day(範圍介於150-375 mg/day)；較嚴重之鬱症病人的使用，目前未知是否需要增加用量；然而對於劑量高於225 mg/day以上的臨床經驗非常有限。

### 泛焦慮症

對於多數病人，建議以75 mg/day的Efficor XR作為開始劑量，單一劑量使用。臨床試驗顯示，泛焦慮症之門診病人的有效初始劑量為75 mg/day。對於一些剛開始使用Efficor XR的病人，可以考慮以37.5 mg/day開始給藥，經由四至七日後，再調整至75 mg/day。在固定劑量試驗中，Efficor之抗泛焦慮症反應與用量間的關係，尚未被完全證實，對於75 mg/day用量沒有反應的病人，最高可將劑量調整為225 mg/day。可增加的最高用量為75 mg/day，增加用量的間隔至少是四天。

### 社交焦慮症

對於多數病人，建議以75 mg/day的Efficor XR作為開始劑量，單一劑量使用。臨床試驗顯示，社交焦慮症之門診病人的有效初始劑量為75 mg/day，最大劑量為225 mg/day。對於一些剛開始使用Efficor XR的病人，可以考慮以37.5 mg/day開始給藥，經由四至七日後，再調整至75 mg/day。在固定劑量試驗中，Efficor之抗社交焦慮症反應與用量間的關係，尚未被完全證實，對於75 mg/day用量沒有反應的病人，最高可將劑量調整為225 mg/day。可增加的最高用量為75 mg/day，增加用量的間隔至少是四天。

### 恐慌症

建議以37.5 mg/day的Efficor XR作為開始劑量，單一劑量服用7日。臨床試驗顯示，恐慌症之門診病人的有效初始劑量為37.5 mg/day，服用7日。接著再增為75 mg/day，隨後每週增加75 mg/day，直到最大劑量為225 mg/day。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75 mg/day沒有反應，劑量可增至最大劑量約225 mg/day。劑量的增加必須增加至75 mg/day，必要時，增加的時間可以小於7日。

### 從Efficor一般錠劑轉為使用Efficor XR

重鬱症病人在適量之治療量，可以用等量的Efficor(一般錠劑)改變至使用Efficor XR，例如每日使用兩次37.5 mg Efficor一般錠劑，可改變使用每日一次75 mg Efficor XR。然而可能需因個別病人而調整劑量。

### 3.2 調製方式

目前的無資訊。

### 3.3 特殊族群用法用量

#### 治療懷孕 7-9 個月的婦女

新生兒暴露於 Effexor XR、其他 SNRIs 或 SSRIs：因懷孕 7-9 個月 (in the third trimester)，嬰兒已大致發展成熟，有可能需要延長住院、準備呼吸支持及管灌餵食 [參閱警語及注意事項 (5)]。當 Effexor XR 治療懷孕 7-9 個月 (third trimester) 的婦女前，醫師必須謹慎地考慮治療的風險與利益。

#### 肝功能障礙病人的使用量

與正常人比較 [參閱特殊族群注意事項 (6.8)]，在肝硬化病人中，venlafaxine 與 ODV 的清除率降低與排除半衰期增加。因此，對於中度肝障礙病人，應以減半用量開始治療。因個別肝硬化病人之差異性大，可能需要個別調整用量。

#### 腎功能障礙病人的使用量

與正常人比較 [參閱特殊族群注意事項 (6.8)]，得知在腎障礙病人 (腎絲球過濾率 (GFR)=10-70 mL/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病人，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。因個別腎障礙病人之差異性大，可能需要個別調整用量。

#### 老年病人的使用劑量

對於老年病人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物一樣，此藥需小心地使用於老年病人。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，Effexor XR 對於鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症或恐慌症病人需要持續多久時間治療。  
一般對於鬱症的急性發作，需要數個月或更長的治療。在以對八週 Effexor XR 短期治療具反應性的病人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 Effexor XR 治療組 (每天早上服用 75, 150, 或 225 mg/day)，測驗 Effexor XR 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 Effexor XR 治療 26 週具反應性及持續改善的病人為受試者，隨機分配為接受原劑量組 (100 至 200 mg/day；分每日二次投與) 或安慰劑組 52 周。結果顯示 Effexor XR 可有效的持續性抗鬱症作用 [參閱臨床試驗資料 (12)]。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 Effexor XR 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，Effexor XR 對泛焦慮症有治療效果。對於持續接受 Effexor XR 治療的泛焦慮症病人，應予以定期監測評估。

在六個月的臨床試驗結果顯示，Effexor XR 對社交焦慮症有治療效果。對於持續接受 Effexor XR 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 Effexor XR (75, 150, 或 225 mg/day) 持續治療。以 Effexor XR 治療的病人，相較於對照組，明顯地延長了不發作期。服用 Effexor XR 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。

#### Effexor XR 的停用

已有報告過 Effexor XR、其他 SNRIs 和 SSRIs 的相關停藥症狀 [參閱警語及注意事項 (5)]。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，需降得更緩慢一點。在 Effexor XR 臨床試驗中，劑量降低是以每週降 75 mg 的間隔來降的。個別化的劑量降低調整有時是必須的。

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

停止使用單胺氧化酶抑制劑(MAOI)而開始使用 Effexor XR 治療精神疾病，中間至少需要間隔 14 天。反之，停止使用 Effexor XR 而開始使用單胺氧化酶抑制劑(MAOI) 治療精神疾病，至少需要間隔 7 天 [參閱禁忌 (4.2)、警語及注意事項 (5.1) 以及交互作用 (7.2)]。

#### 與其他 MAOI，如 linezolid 或 methylene blue 併用 Effexor XR

正在接受 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 治療的病人，不可使用 Effexor XR，因為會增加高血清素症候群的風險。病人之精神疾病狀態必須接受緊急治療時，應考慮其他介入治療方式 (包括住院) [參閱禁忌 (4.2)]。

在某些情況下，正在接受 Effexor XR 治療的病人可能必須緊急使用 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 治療。若 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 之外沒有接受的替代治療方式，且評估認為 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 對該病人的潛在效益大於血清素症候群風險，那麼應立即停用 Effexor XR，方可投予 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue。這時應監測病人是否出現血清素症候群 7 天的時間或監測至 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 最後一劑後的 24 小時為止 (以時間較早者為主)。在 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 使用最後一劑後 24 小時，可重新開始使用 Effexor XR 治療 [參閱警語及注意事項 (5.1)]。

Effexor XR 併用非靜脈投與途徑之 methylene blue (如口服錠劑或局部注射)，或靜脈輸注劑量低於 1 mg/kg 時，風險仍未知。以上述方式使用時，醫師仍應注意血清素症候群危急症狀的可能性 [參閱警語及注意事項 (5.1)]。

#### 4. 禁忌

##### 4.1 過敏

禁用於已知會對 venlafaxine hydrochloride、desvenlafaxine succinate 或其他任一成份產生過敏的病人。

##### 4.2 併用單胺氧化酶抑制劑(MAOI)

治療精神疾病時，MAOI 禁止與 Effexor XR 併用或在停止 Effexor XR 治療的 7 天內使用，因為有增加血清素症候群的風險。使用 Effexor XR 時，亦禁止在停止 MAOI 治療精神疾病的 14 天內使用 [參閱用法及用量 (3)、警語及注意事項 (5.1) 以及交互作用 (7.2)]。

Effexor XR 也禁用於正在使用 MAOIs 治療的病人 (如 linezolid 或靜脈輸注 methylene blue 等)，因為有增加血清素症候群的風險 [參閱用法及用量 (3)、警語及注意事項 (5.1) 以及交互作用 (7.3)]。

#### 5. 警語及注意事項

##### 5.1 警語/注意事項

**兒童、青少年及年輕人的自殺想法和行為**

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。然而，這是一個已久久存在的擔憂，部分病人在剛接受抗憂鬱藥物治療期間，可能會有鬱症病情惡化或出現自殺傾向的行為。彙整與抗憂鬱藥物(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、青少年或年輕入(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)的機率會偏高；短期的臨床對照研究資料並未發現抗憂鬱藥會增加24歲以上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。

彙整由4,400位罹患重鬱症(Major Depressive Disorder; MDD)、強迫症(Obsessive Compulsive Disorder; OCD)或其他精神疾病的兒童及青少年或年輕入(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，發現各種抗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增加自殺傾向的風險；若依精神疾病種類區分，不同精神疾病也有不同的自殺絕對風險，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。各組的相對風險(相較於對照組的每1,000位接受治療的且自殺的個案數)詳列於表1。

**表 1: 在1,000位病人中，接受抗憂鬱治療的病人相較於安慰劑組出現自殺傾向差異之個案數**

| 年齡層   | 風險較安慰劑高 |
|-------|---------|
| <18   | 多出14位個案 |
| 18-24 | 多出5位個案  |
| 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。

不論所有病人是在何種適應症之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，但這些這些症狀仍可能是病人出現自殺傾向的前兆。

若病人的鬱症狀持續惡化、或已經有自殺傾向、出現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[參閱警語及注意事項(5.1)]以及用法及用量(3)。

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Effexor XR時，應由最低建議劑量開始，同時比照優良病人的管理系統，以減降低過量用藥的風險。

**隨選有雙極性疾患(Bipolar Disorder)的病人**

由於重鬱症可能是雙極性疾患一開始的徵兆，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具有雙極性疾患風險的病人，可能會加重躁症混合型(躁症與鬱症交替出現)的症狀。雖然目前仍不清楚是如何轉換，但在開始以抗憂鬱藥物治療鬱症症狀的病人前，仍應先經過適當的評估以確認病人是否具有雙極性疾患的風險；評估的方式包括完整的精神疾病史，包括有家族病史之自殺、雙極性疾患及鬱症等。請留意，Effexor XR目前尚未被核准用於治療雙極性疾患的鬱症症狀。

**血清素症候群**

單獨使用SNRIs及SSRIs，也包括Effexor XR，已有潛在危及生命的血清素症候群的報告，但特別容易發生在併用其他血清素致效劑(triptans、三環類抗憂鬱劑、fentanyl、鋁鹽、tramadol、tryptophan、buspiron、amphetamine與St. John's Wort等藥物)以及干擾血清素代謝之藥物(特別是包括用於治療精神疾病與其他用途的MAOIs，如linezolid或靜脈輸注methylene blue)。

血清素症候群的症狀包括精神狀態改變(如：震顫、幻想、譫妄與昏迷)、自律神經失調(如：心跳過速、血壓不穩、體溫偏高、盜汗、潮紅、掌脈等)、神經肌肉症狀(例如：顫抖、僵直、肌陣攣、緊張性反射動作、協調能力異常)、抽搐、和/或腸胃症狀等(如：噁心、嘔吐、腹瀉等)。應監測病人是否出現血清素症候群。

Effexor XR應避免與MAOIs併用於治療精神疾病。正在接受linezolid或靜脈輸注methylene blue等MAOI s治療的病人，也禁止使用Effexor XR。所有關於methylene blue之報告的給藥途徑均為靜脈輸注，劑量介於1 mg/kg至8 mg/kg，沒有涉及任何其他給藥途徑(如口服錠劑或局部組織注射)或較低劑量的methylene blue報告。在某些情況下，若正在使用Effexor XR的病人若必須開始使用linezolid或靜脈輸注methylene blue等 MAOI藥物治療時，在使用MAOI治療前，應先停用Effexor XR[參閱禁忌(4.2)、用法及用量(3)以及交互作用(7.3)]。

若因臨床治療需要而須同時使用 Effexor XR 與其他血清素致效致劑併用時，包括 triptans、三聚類抗憂鬱劑、fentanyl、哌替啶、tramadol、buspirone、amphetamines、tryptophan 與 St. John's Wort 等，建議密切觀察病人，特別是在治療初期及增加劑量時[參閱交互作用 (7.3)]。應告知病人潛在的血清素症候群風險。如果 Effexor XR 併用任何血清素致效劑而出現上述事件時，則應立即停止治療，並開始支持性的症狀治療。

**血壓升高**

在對照試驗中，曾出現與劑量有關的收縮壓和舒張壓上升現象，也曾有持續性高血壓的案例 [參閱副作用/不良反應(8.2)]。

開始 Effexor XR 治療前請監測血壓，並於治療期間定期量血壓。開始 Effexor XR 治療前，請先控制好原有的高血壓。治療原本患有高血壓，或可能因血壓上升而惡化的心血管或腦血管病症的病人時，應特別小心。持續性血壓升高可能導致不良後果。過去曾有使用 Effexor XR 通報血壓升高而需要立即治療的案例。對於血壓持續升高的病人，請考慮調降劑量或中斷治療。

Effexor 的各項臨床試驗顯示，仰臥舒張壓 (SDBP) ≥ 105 mmHg 的病人且血壓上升 ≥ 15 mmHg 在 Effexor XR 治療的組別為 1.4%，而安慰劑組為 0.9%。相似的结果，仰臥收縮壓 (SDBP) ≥ 180 mmHg 的病人且血壓上升 ≥ 20 mmHg 在 Effexor XR 治療的組別為 1%，而安慰劑組為 0.3% [參閱副作用/不良反應(8.2)中的表 1J]。Effexor XR 治療和持續性高血壓有關(定義為在治療期間出現，於三次連續回診時，其 SDBP ≥ 90 mmHg 並高出基準數值 ≥ 10 mmHg 之現象) [參閱副作用/不良反應(8.2)中的表 1J]。在臨床試驗中接受超過 300 mg/day 之平均 Effexor XR 劑量治療的病人人數仍不足，無法完整評估在這種較高劑量下，持續性血壓升高的發生率。

**異常出血**

SSRIs 和 SNRIs (包括 Effexor XR) 可能增加出血的風險，包含瘀血、血腫、鼻出血、瘀斑、胃腸道出血，以及可能危及生命的出血。併用 aspirin、nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)、warfarin 和其他抗凝血劑或其他已知會影響血小板功能的藥物，可能會增加這類風險。個案報告和流行病學研究(病例对照研究和世代研究)發現使用影響血清素再吸收的藥品和腸胃道出血有關。

應告知病人併用 Effexor XR 及 NSAIDs、aspirin 或其他影響凝血的藥品可能會增加出血的風險。

**隅角閉鎖性青光眼**

許多抗憂鬱藥物 (包含 Effexor XR) 使用後會造成瞳孔放大，若病人具有房角淺窄的解剖特徵，而沒有接受有效的虹膜切除術(patent iridotomy)，可能會因此引發隅角閉鎖性青光眼。

**引發躁症(mania)/輕躁症(hypomania)**

在探討重鬱症、社交焦慮症和恐慌症的上市前臨床研究中，曾有接受 Effexor XR 治療的病人通報躁症或輕躁症的案例(參閱表 2)。在接受其它上市藥物治療重鬱症情緒障礙的病人中，也曾有少部分病人通報躁症/輕躁症的案例。對於有躁症或輕躁症病史的病人，應小心使用 Effexor XR。

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

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

**停藥候群**

病人服用 venlafaxine 的停藥症狀已經過系統性的評估，包括在泛焦慮臨床實驗的預測性分析與重鬱症和社交焦慮症之回溯性研究。突然的停藥或劑量的減少與新出現的症狀有關。劑量越高或服用時間越久，出現症狀的頻率越高。報告上出現的症狀包括精神激昂、厭食、焦慮、精神混亂、協調與平衡障礙、腹瀉、頭暈、口乾、心情煩躁、肌肉震顫、疲勞、類流感症狀、頭痛、輕躁狂、失眠、噁心、神經質、惡夢、感覺異常(包括類休克電刺激感覺)、倦睡、盜汗、震顫、眩暈與嘔吐。

在 Effexor XR 上市後，其他的 SNRIs (serotonin 及 norepinephrine 回收抑制劑)和 SSRIs(選擇性 serotonin 回收抑制劑)，已有一些因不良副作用而停藥的報告，特別是因突發的症狀，包括：心情煩躁、易怒、精神激昂、頭暈、感覺失調 (例如：感覺異常(paresthesia)，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。這些症狀是一般的自限性的(self-limiting)，而多種停藥症狀也同時被報告。

當病人停止服用 Effexor XR 後，必須特別監控這些症狀。如果可以，建議緩慢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[參閱用法及用量(3)]。

**癲癇發作(Seizures)**

曾有接受 venlafaxine 治療而癲癇發作的案例。Effexor 如同其他的抗憂鬱劑一樣，應小心使用於有癲癇發作病史的病人，病人若發生癲癇發作則需停藥。[必須降低風險，包括：癲癇發作的各種危險因子、會降低癲癇閾值的併用藥物]

**低血鈉症**

病人接受 SSRIs 及 SNRIs 包括 Effexor XR 的治療可能會發生低血鈉。在許多案例中，似乎是因為抗利尿激素分泌不當(SIADH)而造成低血鈉症。曾有個案發生血鈉低於 110 mmol/L 的報告。老年入使用 SSRIs 和 SNRIs 有較高的風險會發生低血鈉症[參閱特殊族群注意事項(6.4)]。此外，服用利尿劑的病人或其他體液減少的人也會有較高的風險。有低鈉血症症狀出現的病人應停止使用 Effexor XR 並且給予適當的醫療介入。

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

**兒童病人身高和體重的改變**

**體重變化**

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

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

| 適應症<br>(治療期間)             | Efficexor XR    | 安慰劑             |
|---------------------------|-----------------|-----------------|
| 重鬱症和泛焦慮症<br>(4 項彙整試驗、8 週) | -0.45 (n = 333) | +0.77 (n = 333) |
| 社交焦慮症<br>(16 週)           | -0.75 (n = 137) | +0.76 (n = 148) |

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

| 適應症<br>(治療期間)             | Efficexor XR              | 安慰劑           |
|---------------------------|---------------------------|---------------|
| 重鬱症和泛焦慮症<br>(4 項彙整試驗、8 週) | 18 <sup>a</sup> (n = 333) | 3.6 (n = 333) |
| 社交焦慮症<br>(16 週)           | 47 <sup>a</sup> (n = 137) | 14 (148)      |

<sup>a</sup> 相較於安慰劑，p < 0.001

體重減輕並不只是限定由治療時突發性的厭食症狀(treatment-emergent anorexia)所引起(參閱警語及注意事項[5.1])。已有一個由兒童及青少年服用 Efficexor XR 至少 6 個月的開放性(open-label)的重鬱症試驗，以評估長期使用 Efficexor XR 的相關風險。在此試驗中，兒童及青少年增加的體重，比預期的少(因兒童及青少年成長時應會增加體重，所以由合併年齡及性別而推算出預期基礎體重，而此試驗所增加的體重，比預期應增加的少)。兩族群觀察的體重增加的差異有所不同，在兒童(<12 歲)所增加和預期會增加的體重，比青少年的(≥12 歲)還大。

身高的改變

表 5 顯示在重鬱症、泛焦慮症和社交焦慮症的短期安慰劑對照試驗中，兒童病人的平均身高增加量。泛焦慮症和重鬱症試驗中，身高增加量的差異在 12 歲以下的病人中最為明顯。

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

| 適應症<br>(治療期間)   | Efficexor XR               | 安慰劑           |
|-----------------|----------------------------|---------------|
| 重鬱症<br>(8 週)    | 0.8 (n = 146)              | 0.7 (n = 147) |
| 泛焦慮症<br>(8 週)   | 0.3 <sup>a</sup> (n = 122) | 1.0 (n = 132) |
| 社交焦慮症<br>(16 週) | 1.0 (n = 109)              | 1.0 (n = 112) |

<sup>a</sup> p = 0.041

在為期 6 個月的開放(open-label)的重鬱症試驗中，兒童及青少年增加的身高，比預期的少(因兒童及青少年成長時應會長高，所以由合併年齡及性別而推算出預期基礎身高，而此試驗所增加的身高，比預期應增加的少)。兩族群觀察的身高增加有所不同，在兒童(小於 12 歲)所增加和預期會增加身高的差異，比青少年的(≥12 歲)還大。

兒童病人食慾的改變

以 Efficexor XR 治療重鬱症、泛焦慮症和社交焦慮症的上市前評估顯示，食慾下降(通報為治療期間出現的厭食)在接受 Efficexor XR 治療的病人中比在接受安慰劑治療的病人中常見(參閱表 6)。

表 6：Efficexor XR 的安慰劑對照試驗中，兒童病人的食慾下降發生率(%)及相關停藥率<sup>a</sup> (%)

| 適應症<br>(治療期間)         | Efficexor XR<br>發生率 | 停藥  | 安慰劑<br>發生率 | 停藥  |
|-----------------------|---------------------|-----|------------|-----|
| 重鬱症和泛焦慮症<br>(彙整後，8 週) | 10                  | 0.0 | 3          | —   |
| 社交焦慮症<br>(16 週)       | 22                  | 0.7 | 3          | 0.0 |

<sup>a</sup> 體重減輕造成的停藥率，在 Efficexor XR 或安慰劑治療組病人中都是 0.7%。

間質性肺部疾病與嗜伊紅性白血球肺炎

很少出現與 venlafaxine 治療有關的間質性肺部疾病與嗜伊紅性白血球肺炎(eosinophilic pneumonia)之報告。如接受 venlafaxine 治療的病人出現持續性的呼吸困難、咳嗽或胸口不適時，則需評估是否為 venlafaxine 治療而導致這類藥物不良反應的可能性。當病人出現這些症狀時，應儘速安排病人接受相關的醫療評估，並考慮停止 venlafaxine 的治療。

5.2 藥物的濫用及依賴性

管制分級

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

濫用

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濫藥行為(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有誤用、亂用與/或濫用情況，因此醫師需小心評估有藥物濫用病史的病人，並嚴密觀察病人有無 Venlafaxine 濫用或濫用的前兆(例如：對於耐受性研究、用量的增加、濫藥行為)。

身體與心理依賴性

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

Venlafaxine 對齧齒目動物(rodenis)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 Efficexor 的病人曾有停藥反應(discontinuation effects)的報告。[參閱用法及用量[3]]。

5.3 操作機械能力

干擾認知與操作

病人操作危險機器，包括汽車時，必須格外小心，直至確定 Effexor XR 治療在這類活動中的操作能力不會產生負面影響為止。

5.4 實驗室檢測

參閱 7.8 藥物-實驗室檢驗的交互作用。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

致畸作用-懷孕分類 C

以 mg/m<sup>2</sup> 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 倍授予兔子，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劑量的 2.5 倍，發現幼鼠體重減輕、死胎增加、哺乳前五天的鼠死亡增加，死因未知。對幼鼠死亡率率沒有影響的劑量為人類劑量的 0.25 倍。在使用 O-desmethyivenlafaxine (ODV，為 venlafaxine 在人體內主要的代謝物) 進行的大鼠和兔子生殖發育試驗中，於 13 (大鼠) 和 0.3 (兔子) 的暴露界限 (exposure margin) 下並未觀察到致畸性的證據。對懷孕婦女而言，目前尚無足夠且控制良好的試驗。唯有當潛在效益勝過可能對胎兒造成的潛在風險時，才能在懷孕期間使用 Effexor XR。因為動物的生育研究不一定能預測人類的反應，唯有確定需要，才可使用於懷孕期間。

非致畸作用

在懷孕 8-9 個月 (late in the third trimester) 暴露於 Effexor XR、其他 SNRIs (serotonin 及 norepinephrine 回收抑制劑) 或 SSRIs (選擇性 serotonin 回收抑制劑) 的新生兒，已產生併發症，所以需要延長住院、準備呼吸支持及管灌餵食。這些併發症可能在分娩後立即出現。臨床報告指出，這時期可能會出現包括呼吸不順、發紺、窒息、痙攣發作、體溫不穩、餵食困難、嘔吐、低血糖、肌張力過低、肌張力亢進、過度反射、顫抖、停動、易怒及哭鬧不停。這些徵狀符合 SSRIs 和 SNRIs 的直接毒性，也可能是停藥的戒斷症狀。必須注意的是，在某些案例中，這些臨床狀況亦符合血清素症候群 [參閱 警語及注意事項 (5.1) 以及交互作用的風險與利益]。當以 Effexor XR 治療懷孕 7-9 個月 (third trimester) 的婦女時，醫師必須小心的評估治療的風險與利益。

分娩

Venlafaxine 對於人類生產的影響目前未知。

6.2 哺乳

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

6.4 小兒

兩個共包含 766 位兒童病人的安慰劑對照組之重疊試驗，和兩個共包含 793 位兒童病人的安慰劑對照組之泛焦慮症試驗顯示，並沒有充分的資料以支持 Effexor XR 使用於兒童病人。任何人在考慮使用 Effexor XR 於兒童或青少年時，都必須先衡量潛在的風險及臨床利益 [參閱 黑框警語、警語及注意事項 (5.1) 以及不良反應 (8.2)]。

雖然沒有試驗去確認並初始分析 Effexor XR 對於兒童及青少年之生長、發育及成熟的影響，但有試驗指出，Effexor XR 可能對體重及身高有不良的影響 [參閱 警語及注意事項 (5.1)]。如決定以 Effexor XR 治療兒童病人，在治療期間，建議需常規性監測體重及身高，尤其是可能長期服用時 [參閱 警語及注意事項 (5.1)]。Effexor XR 用於治療兒童病人的安全性，尚未在長期治療超過六個月的條件下完成系統性評估。

在一個 6-17 歲兒童病人的試驗指出，發生血壓及膽固醇上升的徵狀，與觀察成年病人的徵狀相似。因此，成人的注意事項亦適用於兒童病人 [參閱 警語及注意事項 (5.1) 以及不良反應 (8.2)]。

6.5 老年人

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

表 7：依適應症區分，年齡為 65 歲以上的病人比例 (以及參加試驗的病人人數)<sup>a</sup>

| 適應症   | Effexor XR   |
|-------|--------------|
| 重鬱症   | 4 (14/357)   |
| 泛焦慮症  | 6 (77/1,381) |
| 社交焦慮症 | 1 (10/819)   |
| 恐慌症   | 2 (16/1,001) |

<sup>a</sup> 此外，在 Effexor (一般錠劑) 的上市前評估中，12% (357/2,897) 病人的年齡 ≥ 65 歲。

老年病人與年輕病人的有效性與安全性，整體而言並無差異。其他通報的臨床經驗中，並未顯示老年病人與年輕病人的反應有所差異，然而無法排除某些老年病人對藥物較敏感的可能性。SSRIs 和 SNRIs (包括 Effexor XR) 臨床與老年人發生低血鈉症有關，這類病人有較高的風險會發生這個不良反應 [參閱 警語及注意事項 (5.1)]。

老年病人之 venlafaxine 與 ODV 的藥物動力學通常不會大幅改變 [參閱 藥物動力學特性 (11)] (見圖 1)。單就年齡考量，不建議調整老年病人的藥量，然而因老年人較常有腎或肝功能障礙，故可能需調低老年病人的用量 [參閱 用法及用量 (3)]。

6.6 肝功能不全

參閱 3.3 特殊族群用法用量。

6.7 腎功能不全

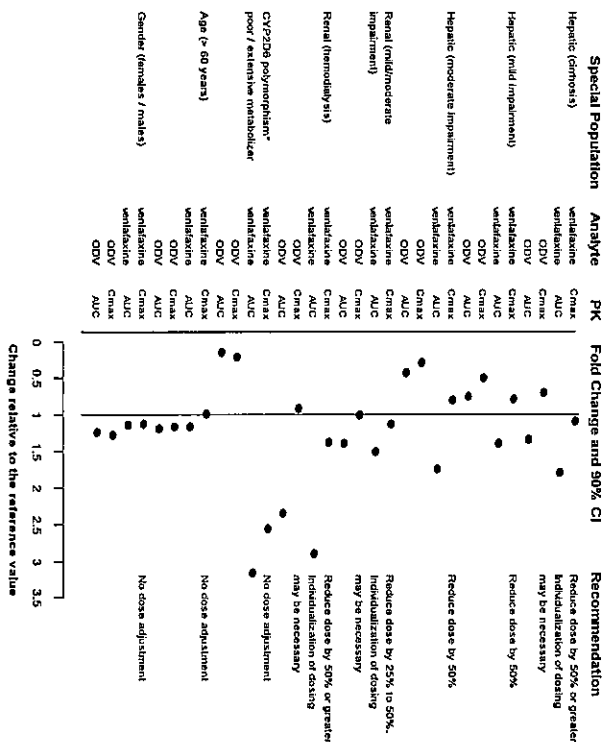
參閱 3.3 特殊族群用法用量。

6.8 其他族群

年齡與性別：經由族群藥物動力學來分析兩個研究中 404 位接受 venlafaxine 治療的病人的資料，其中投藥頻率包含一天兩次與一天三次，結果顯示血中 venlafaxine 和 ODV 濃度，並未因年齡或性別的差異而有所改變，故不需因病人的年齡或性別而調整劑量。 [參閱 用法及用量 (3)] (參閱表 7)。

用於部分病人族群

圖 1：Venlafaxine 及其代謝物 O-desmethylvenlafaxine (ODV) 在特殊族群中的藥物學特性。



縮寫：ODV = O-desmethylvenlafaxine；AUC = 曲線下面積；Cmax = 波峰血漿濃度；\*使用強效 CYP2D6 抑制劑時，預期會有類似的效果

7. 交互作用

7.1 中樞神經系統活性藥物

Venlafaxine 併用其他中樞神經系統活性藥物的風險尚未有系統性的評估。因此，如果 Venlafaxine 要與這些藥品併用時，需告知要特別小心服用。[參閱禁忌(4.2)與警語及注意事項-血清素症候群(5.1)]。

7.2 單胺氧化酶抑制劑 (Monoamine Oxide Inhibitor; MAOI)

在近期停用 MAOI 並開始使用藥理性質與 Effexor XR 相近的抗憂鬱藥物(SNRI 或 SSRI)的病人，或者在開始使用 MAOI 不久前才停用 SNRI 或 SSRI 療法的病人中，曾通報不良反應(其中一部分屬於嚴重反應)[參閱用法及用量(3)、禁忌(4.2)以及警語及注意事項(5.1)]。

7.3 血清素致效藥物

依據 Effexor XR 的作用機轉和發生血清素症候群的可能性，當 Effexor XR 與其他可能影響血清素神經傳導系統的藥物併用時應特別小心；這些藥物包括 triptans、SSRI、其他 SNRI、linezolid (一種屬於可逆性非選擇性 MAOI 的抗生素)、鋰鹽、tramadol 或 St. John's wort。若因

臨床治療需要而須同時使用 Effexor XR 和上述藥物，建議對病人進行密切的觀察，特別是在治療一開始及調升劑量時。不建議同時使用 Effexor XR 和色胺酸補充劑 [參閱用法及用量(3)、禁忌(4.2)以及警語及注意事項(5.1)]。

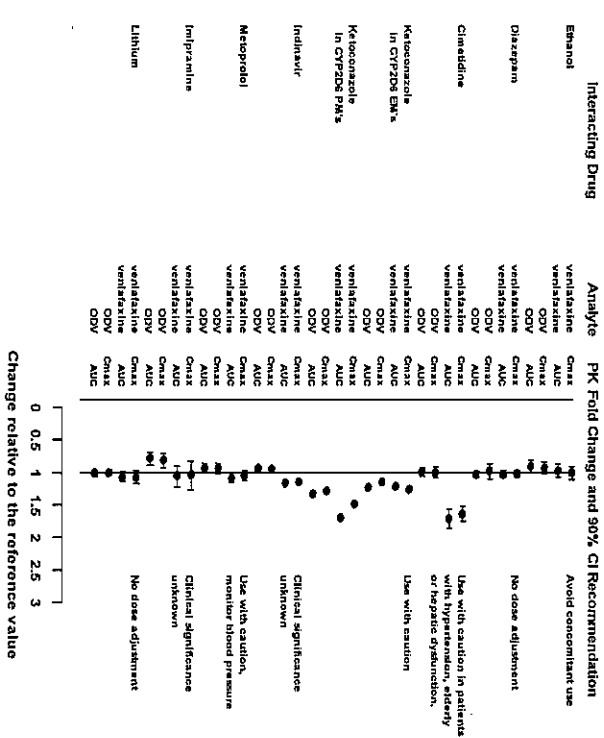
7.4 會干擾凝血的藥物(例如：NSAIDs、Aspirin 和 Warfarin)  
血小板釋放的血清素對凝血扮演重要的角色。使用精神科用藥會干擾血清素的再吸收，和上胃腸道出血有關，而且與 NSAID 或 aspirin 併用會增加此出血的風險 [參閱警語及注意事項(5.1)]。SSRIs 和 SNRIs 與 warfarin 併用曾報告會影響抗凝血作用 (包括增加出血)。服用 warfarin 的病人在開始或停止使用 Effexor XR 時應該小心監測。

7.5 減重藥物

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

7.6 其他藥物對 Effexor XR 的影響

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

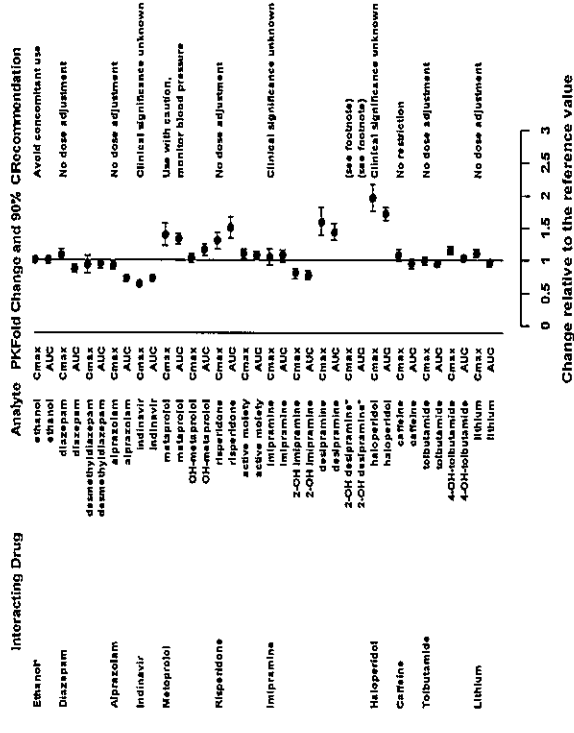


縮寫：ODV = O-desmethylvenlafaxine；AUC = 曲線下面積；Cmax = 波峰血漿濃度；EM = 代謝能力強者；PM = 代謝能力弱者

\* 併用 CYP2D6 抑制劑時，不調整劑量(圖 1 和代謝第 11 節)

### 7.7 Effexor XR 對其他藥物的影響

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



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

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

註：

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

### 7.8 藥物-實驗室檢驗的交互作用

曾發現服用 venlafaxine 病人在 phencyclidine (PCP) 與 amphetamine 的尿液免疫分析篩檢呈現偽陽性。這是因為此篩檢缺乏專一性。在 venlafaxine 治療停止後，此偽陽性的篩檢結果仍然預期會持續數日。驗證試驗，如氣相層析/質譜儀，即可將 venlafaxine 與 PCP 及 amphetamine 區別。

### 8. 副作用/不良反應

#### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應在仿單的其他段落中有更詳盡的討論：

- 過敏[參閱禁忌(4.1)]
- 兒童、青少年及年輕成人中的自殺想法和行為[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 血清素症候群[參閱警語及注意事項(5.1)]

- 血壓升高[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 異常出血[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 隅角閉鎖性青光眼[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 引發躁症/躁症[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 停藥症候群[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 痙攣發作[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 低血鈉症[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 兒童病人體重和身高的改變[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 兒童病人食慾的改變[參閱警語及注意事項(5.1)]
- 間質性肺病與嗜伊紅性白血球肺炎[參閱警語及注意事項(5.1)]

### 8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，在一種藥物之臨床研究中觀察到的不良反應發生率，不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，且可能無法反映臨床實務中所見的發生率。

#### 最常見的不良反应

在臨床試驗資料庫中，以 Effexor XR 治療重鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症和恐慌症的病人身上最常觀察到的不良反应(發生率  $\geq 5\%$  且至少為安慰劑組發生率兩倍)為：噁心(30.0%)、嗜睡(15.3%)、口乾(14.8%)、盜汗(11.4%)、異常射精(9.9%)、厭食(9.8%)、便秘(9.3%)、陽萎(5.3%)及性慾降低(5.1%)。

#### 通報為造成停藥原因的不良反應

將探討所有適應症的短期、安慰劑對照上市前試驗彙整，在這些試驗中，3,558 名接受 Effexor XR (37.5–225 mg) 治療的病人中，有 12% 因經歷不良事件而停止治療；而 2,197 名接受安慰劑治療的病人中，則有 4% 因經歷不良事件而停止治療。

在探討各種適應症的短期試驗(最長 12 週)中，最常導致 Effexor XR 治療組病人停藥( $\geq 1\%$ )的不良反應已列於表 8。

表 8：在安慰劑對照臨床試驗(最長 12 週)中，病人通報出導致停藥之不良反應的發生率(%)

| 身體系統<br>不良反應 | Effexor XR<br>n = 3,558 | 安慰劑<br>n = 2,197 |
|--------------|-------------------------|------------------|
| 全身性          |                         |                  |
| 無力           | 1.7                     | 0.5              |
| 頭痛           | 1.5                     | 0.8              |
| 消化系統         |                         |                  |
| 噁心           | 4.3                     | 0.4              |
| 神經系統         |                         |                  |
| 暈眩           | 2.2                     | 0.8              |
| 失眠           | 2.1                     | 0.6              |
| 嗜睡           | 1.7                     | 0.3              |

表 8：在安慰劑對照臨床試驗(最長 12 週)中，病人通報出導致停藥之不良反應的發生率(%)

| 身體系統    | Effexor XR<br>n = 3,558 | 安慰劑<br>n = 2,197 |
|---------|-------------------------|------------------|
| 不良反應    | 1.5                     | 0.6              |
| 皮膚和附屬構造 | 1.0                     | 0.2              |
| 盜汗      |                         |                  |

安慰劑對照試驗中常見的不良反應

在針對各種已核准適應症進行的上市前評估期間，接受 Effexor XR 多次劑量治療的病人人數已列於表 9。在所有研發計畫中，試驗所進行的條件及 venlafaxine 暴露時間有極大的差異，而且涵蓋 (各類別可能互相重疊)各種開放性和雙盲試驗、無對照和對照試驗、住院(僅適用於 Effexor)和門診試驗、固定劑量和劑量調整試驗。

表 9：在上市前臨床試驗中接受 Effexor XR 治療的病人

| 適應症   | Effexor XR       |
|-------|------------------|
| 重鬱症   | 705 <sup>a</sup> |
| 泛焦慮症  | 1,381            |
| 社交焦慮症 | 819              |
| 恐慌症   | 1,314            |

<sup>a</sup> 此外，在 Effexor 的上市前評估中，重鬱症試驗中的 2,897 名病人曾接受多次劑量治療。

在短期、安慰劑對照、固定和彈性劑量臨床試驗，接受 Effexor XR 治療(劑量為 37.5 到 225 mg/day)的病人中，常見的不良反應(在 Effexor XR 治療組病人中發生率  $\geq 2\%$  [357 名重鬱症病人、1,381 名泛焦慮症病人、819 名社交焦慮症病人，以及 1,001 名恐慌症病人])，且發生率高於安慰劑組的不良反應的發生率已列於表 10。

不良反應概況在不同病人族群之間並無顯著差異。

表 10：常見不良反應：在探討所有適應症的安慰劑對照試驗(治療期間最長達 12 週)中，通報出不良反應(發生率  $\geq 2\%$  且 > 安慰劑組)的病人比例

| 身體系統  | Effexor XR<br>n = 3,558 | 安慰劑<br>n = 2,197 |
|-------|-------------------------|------------------|
| 不良反應  |                         |                  |
| 全身性   |                         |                  |
| 無力    | 12.6                    | 7.8              |
| 心血管系統 |                         |                  |
| 高血壓   | 3.4                     | 2.6              |
| 心悸    | 2.2                     | 2.0              |
| 血管擴張  | 3.7                     | 1.9              |
| 消化系統  |                         |                  |
| 厭食    | 9.8                     | 2.6              |
| 便秘    | 9.3                     | 3.4              |
| 腹瀉    | 7.7                     | 7.2              |

表 10：常見不良反應：在探討所有適應症的安慰劑對照試驗(治療期間最長達 12 週)中，通報出不良反應(發生率  $\geq 2\%$  且 > 安慰劑組)的病人比例

| 身體系統                      | Effexor XR<br>n = 3,558 | 安慰劑<br>n = 2,197 |
|---------------------------|-------------------------|------------------|
| 不良反應                      |                         |                  |
| 口乾                        | 14.8                    | 5.3              |
| 噁心                        | 30.0                    | 11.8             |
| 嘔吐                        | 4.3                     | 2.7              |
| 神經系統                      |                         |                  |
| 異夢 (Abnormal dreams)      | 2.9                     | 1.4              |
| 暈眩                        | 15.8                    | 9.5              |
| 失眠                        | 17.8                    | 9.5              |
| 性慾降低                      | 5.1                     | 1.6              |
| 神經質                       | 7.1                     | 5.0              |
| 感覺異常 (Paresthesia)        | 2.4                     | 1.4              |
| 嗜睡                        | 15.3                    | 7.5              |
| 顫抖                        | 4.7                     | 1.6              |
| 呼吸系統                      |                         |                  |
| 打呵欠                       | 3.7                     | 0.2              |
| 皮膚和附屬構造                   |                         |                  |
| 盜汗 (包括夜間盜汗)               | 11.4                    | 2.9              |
| 特殊感覺                      |                         |                  |
| 視覺異常                      | 4.2                     | 1.6              |
| 泌尿生殖系統                    |                         |                  |
| 異常射精/高潮 (男性) <sup>a</sup> | 9.9                     | 0.5              |
| 缺乏性高潮 (男性) <sup>a</sup>   | 3.6                     | 0.1              |
| 缺乏性高潮 (女性) <sup>b</sup>   | 2.0                     | 0.2              |
| 陽萎 (男性) <sup>a</sup>      | 5.3                     | 1.0              |

<sup>a</sup> 在男性中的百分比 (Effexor XR, n=1440; 安慰劑, n=923)

<sup>b</sup> 在女性中的百分比 (Effexor XR, n=2118; 安慰劑, n=1274)

在臨床試驗中觀察到的其他不良反應

全身性 – 光敏感反應、畏寒  
心血管系統 – 姿勢性低血壓、昏厥、低血壓、心悸過速  
消化系統 – 胃腸出血 [參閱警語及注意事項 (5.1)]、磨牙症  
血液/淋巴系統 – 瘀血 [參閱警語及注意事項 (5.1)]  
代謝/營養 – 高膽固醇血症、體重增加 [參閱警語及注意事項 (5.1)]、體重減輕 [參閱警語及注意事項 (5.1)]  
神經系統 – 痙攣發作 [參閱警語及注意事項 (5.1)]、躁症反應 [參閱警語及注意事項 (5.1)]、躁動、精神混亂、靜坐不能、幻覺、肌張力亢進、肌陣攣、自我感覺喪失症 (depersonalization)、冷漠  
皮膚和附屬構造 – 蕁麻疹、搔癢症 (pruritus)、皮疹、禿髮

特殊感覺一瞳孔放大、屈光度調節異常、耳鳴、味覺異常  
泌尿生殖系統—尿液滯留、排尿障礙、尿失禁、排尿頻率增加、伴隨出血量增加或不規律出血增加等現象的月經疾病(例如經血過多、子宮出血)

生命徵狀的變化  
上市前的安慰劑對照試驗顯示，平均血壓有上升現象(參閱表 11)。在大多數適應症中，接受 Effexor XR 治療的病人身上都可以觀察到與劑量相關的平均收縮壓(SSBP)和舒張壓(SDBP)升高現象。在所有探討重鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症及恐慌症的臨床試驗中，Effexor XR 治療組有 1.4% 病人的收縮舒張壓(SDBP)上升 ≥ 15 mm Hg 且血壓 ≥ 105 mm Hg，而安慰劑組則為 0.9%。同樣的，在 Effexor XR 治療組中有 1% 病人的收縮舒張壓(SDBP)上升 ≥ 20 mm Hg 且血壓 ≥ 180 mm Hg，而安慰劑組則為 0.3%。

表 11：安慰劑對照試驗中，收縮舒張壓(SSBP)和舒張壓(SDBP)於治療期間最後相較於基線的平均變化(mm Hg)

| 適應症<br>(治療期間)    | Effexor XR  |       |             |      | 安慰劑   |       |
|------------------|-------------|-------|-------------|------|-------|-------|
|                  | ≤ 75 mg/day |       | > 75 mg/day |      | SSBP  | SDBP  |
| 重鬱症<br>(8-12 週)  | SSBP        | SDBP  | SSBP        | SDBP | SSBP  | SDBP  |
| 泛焦慮症<br>(8 週)    | -0.28       | 0.37  | 2.93        | 3.56 | -1.08 | -0.10 |
| 社交焦慮症<br>(6 個月)  | -0.28       | 0.02  | 2.40        | 1.68 | -1.26 | -0.92 |
| 恐慌症<br>(10-12 週) | 1.27        | -0.69 | 2.06        | 1.28 | -1.29 | -0.74 |
|                  | -0.29       | -1.26 | 1.18        | 1.34 | -1.96 | -1.22 |
|                  | -0.98       | -0.49 | 2.51        | 1.96 | -1.84 | -0.65 |
|                  | -1.15       | 0.97  | -0.36       | 0.16 | -1.29 | -0.99 |

Effexor XR 治療和持續性高血壓有關(定義為在治療期間出現，於三次連續回診時，其SDBP ≥ 90 mm Hg並高出基準數值 ≥ 10 mm Hg之現象(參閱表 12)。在臨床試驗中接受超過300 mg/day 之平均Effexor XR劑量治療的病人數仍不足，無法完整評估在這種較高劑量下，持續性血壓升高的發生率。

表 12：在 Effexor XR 上市前試驗中，SDBP 的持續性上升現象

| 適應症   | 劑量範圍(mg/day) | 發生率(%)       |
|-------|--------------|--------------|
| 重鬱症   | 75-375       | 19/705 (3)   |
| 泛焦慮症  | 37.5-225     | 5/1011 (0.5) |
| 社交焦慮症 | 75-225       | 5/771 (0.6)  |
| 恐慌症   | 75-225       | 9/973 (0.9)  |

在上市前安慰劑對照試驗中，相較於安慰劑組，Effexor XR 和脈搏速率的平均值增加有關(見表 13) [參閱警語及注意事項(5.1)]。

表 13：在 Effexor XR 的上市前安慰劑對照試驗(治療期間 12 週)中，治療期間最後測量的平均脈搏速率增加量(beats/min)的略值

| 適應症<br>(治療期間)   | Effexor XR | 安慰劑 |
|-----------------|------------|-----|
| 重鬱症<br>(12 週)   | 2          | 1   |
| 泛焦慮症<br>(8 週)   | 2          | < 1 |
| 社交焦慮症<br>(12 週) | 3          | 1   |
| 恐慌症<br>(12 週)   | 1          | < 1 |

檢驗數值變化  
血中膽固醇  
在重鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症及恐慌症的上市前臨床試驗中，相較於安慰劑組最終平均數值則下降，Effexor XR 和血中膽固醇濃度最終平均數值上升有關(表 14)。

表 14：在 Effexor XR 的上市前試驗中，膽固醇濃度在治療期間最終平均變化量(mg/dL)

| 適應症<br>(治療期間)   | Effexor XR | 安慰劑  |
|-----------------|------------|------|
| 重鬱症<br>(12 週)   | +1.5       | -7.4 |
| 泛焦慮症<br>(8 週)   | +1.0       | -4.9 |
| 社交焦慮症<br>(6 個月) | +2.3       | -7.7 |
| 恐慌症<br>(12 週)   | +7.9       | -2.9 |
|                 | +5.6       | -4.2 |
|                 | 5.8        | -3.7 |

在上市前針對重鬱症所執行的12週安慰劑對照試驗中，Effexor XR 治療組的血中膽固醇濃度

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

在 12 個月之安慰劑對照延長試驗中，病人服用 Effexor (一般錠劑)至少 3 個月後，其總膽固醇增加 9.1 mg/dL，相較之下，安慰劑組則減少 7.1 mg/dL，此總膽固醇的增加與治療時間的長短有關，且其劑量越大增加越多的傾向。血中膽固醇上升的臨床定義為：(1)治療最終，血中膽固醇相較於基準值上升≥50 mg/dL 且數值大於 261 mg/dL，或(2)治療期間，血中膽固醇相較於基準值，平均上升≥50 mg/dL 且數值大於 261 mg/dL。使用 venlafaxine 組治療期間，有 5.3%的病人血膽固醇平均上升≥50 mg/dL 以上，且數值大於 261 mg/dL，而對照組為 0.0%。

### 血中三酸甘油酯

在針對社交焦慮症和恐慌症進行的 12 週以上(集整資料)和 6 個月的上市前臨床試驗中，Effexor XR 治療組空腹血中三酸甘油酯在治療期間最後的平均數值高於安慰劑組(表 15)。

表 15：Effexor XR 的上市前試驗中，三酸甘油酯濃度在治療期間最後的平均上升量

| 適應症<br>(治療期間)   | Effexor XR<br>(mg/dL) | 安慰劑 |
|-----------------|-----------------------|-----|
| 社交焦慮症<br>(12 週) | 8.2                   | 0.4 |
| 社交焦慮症<br>(6 個月) | 11.8                  | 1.8 |
| 恐慌症<br>(12 週)   | 5.9                   | 0.9 |
| 恐慌症<br>(6 個月)   | 9.3                   | 0.3 |

## 兒童病人

Venlafaxine 在兒童和青少年(6 到 17 歲)中的不良反應概況(於安慰劑對照臨床試驗中)，大致上與成人相似。與成人一樣，亦曾觀察到食慾降低、體重減輕、血壓上升及血中膽固醇上升等現象[參閱警語及注意事項(5.1)以及特殊族群注意事項(6.4)]。

在兒童的臨床試驗中，曾觀察到自殺想法的不良反應。

下列不良反應特別會在兒童病人觀察到：腹痛、躁動、消化不良、瘀血、鼻出血和肌肉痛。

**8.3 上市後經驗**  
核准上市後，使用 Effexor XR 曾發現下列不良反應。由於這些事件屬自願性通報，無法確知族群規模大小，因此不太可能估算出可靠的發生頻率或確立與藥物暴露的因果關係。

全身性－全身過敏性反應、血管性水腫

心血管系統－QT 間期延長、心室纖維性顫動、心室心搏過速(包括 torsade de pointes)、章鱼壺心肌症

消化系統－胰臟炎

血液/淋巴系統－黏膜出血[參閱警語及注意事項(5.1)]、血液惡病質(blood dyscrasia，包括顆粒性白血球缺乏症、再生不良性貧血、嗜中性白血球減少，以及全血球減少症)、出血時間延長、血小板減少症

代謝/營養－低血鈉症[參閱警語及注意事項(5.1)]、抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH) [參閱警語及注意事項(5.1)]、肝功能檢查結果異常、肝炎、泌乳激素(prolactin)增加

肌肉骨骼－橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis)

神經系統－抗精神藥物惡性症候群(NMS) [參閱警語及注意事項(5.1)]、血清素症候群[參閱警語及注意事項(5.1)]、躁妄、錐體外反應(包括肌張力亢進和運動困難)、協調與平衡障礙、逆發性不自主動作(tardive dyskinesia)

呼吸系統－呼吸困難、間質性肺病、肺部嗜伊紅性白血球增多症[參閱警語及注意事項(5.1)]

皮膚和附屬構造－Stevens-Johnson 症候群、毒性表皮溶解症、多形性紅斑

特殊感覺－隅角閉鎖性青光眼[參閱警語及注意事項(5.1)]

## 9. 過量

### 9.1 人體經驗

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

嗜睡是最常通報的症狀。其他曾通報的症狀包括：全部四肢的感覺異常、中度頭暈、噁心、手部和足部麻木，以及用藥過量 5 天後冷-熱交替的現象。在多數案例中，用藥過量並未伴隨任何徵象或症狀。多數案例是因服用總劑量估計不超過平常治療劑量數倍的 venlafaxine。一名服用 2.75 g 的病人，觀察到兩次全身性痙攣與 QTc 延長至 500 毫秒(基準值為 405 毫秒)。另兩例有輕微異性心搏過速的報告。

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

上市後的使用經驗中，venlafaxine 用藥過量主要是發生在與酒精與/或其他藥品併用的病人。最常見的藥物過量反應包括心搏過速、意識清醒程度(由昏迷至昏迷等)改變、瞳孔放大、癱瘓與嘔吐等；另可觀察心電圖的變化(例如：QT 間隔延長、束枝性傳導阻滯、QRS 延長)；心室心跳過速、心搏緩慢、低血壓、樣紋肌溶解症、眩暈、肝臟壞死、血清素症候群，甚至曾

有死亡的報告。

已發表的回顧性研究指出因服用 venlafaxine 過量的致命風險高於 SSRIs 抗憂鬱劑，但較三環類抗憂鬱劑低；流行病學的研究則顯示這群接受 venlafaxine 治療的病人在治療前的自殺風險因子已高於接受 SSRIs 類藥物治療的病人。因此廣義來說，接受 venlafaxine 治療的病人有較高的自殺風險或許可歸因於 venlafaxine 過量引起的毒性反應；儘管這些病人的部分特性與自殺行為的關聯性並不高。建議醫師於開立 Effexor XR 處方時，應先由最少總量開始處方，並配合適當的病人衛教，以降低病人因服用 venlafaxine 而引起藥物過量的風險。

## 9.2 過量處理

用藥過量時，請提供支持性照護，包括醫療人員的密切監督和監測。治療應包括用來處理任何藥物過量的一般性處理。請考量是否有牽涉到多種藥物過量的可能性。確保呼吸道暢通、給予氧氣，保持空氣流通。請監測心臟節律及生命跡象。給予一般支持性及症狀性治療。

## 10. 藥理特性

### 10.1 作用機轉

Venlafaxine 在人體內產生抗憂鬱效果的確切機轉不明，但一般認為和 venlafaxine 在人體中樞神經系統，藉由抑制血清素 (serotonin) 和正腎上腺素 (norepinephrine) 的再吸收作用而加強神經介質的活性有關。臨床前研究顯示，venlafaxine 與其活性代謝物 O-desmethylvenlafaxine (ODV)，是神經性血清素 (serotonin) 及正腎上腺素 (norepinephrine) 再吸收作用的強效選擇性抑制劑，也是 dopamine 再吸收的作用的弱效抑制劑。

### 10.2 藥效藥理特性

Venlafaxine 和 ODV 在體外試驗中對 muscarinic cholinergic、H<sub>1</sub>-histaminergic 或 α<sub>1</sub>-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化酶 (monoamine oxidase, MAO) 之活性。

### 心臟電生埋學

已於一項針對 54 位健康成人受試者進行之隨機分配、雙盲、安慰劑與陽性對照、三階段交叉之全面 QT 試驗中，評估 Venlafaxine 對於 QT 間隔期的效應。未測得 450 mg venlafaxine 顯著之 QT 延長效應。

### 10.3 臨床前安全性資料

#### 致癌性、突變性與生育力受損

#### 致癌性

大鼠或小鼠經由 venlafaxine 的治療，腫瘤未增加。每日 venlafaxine 120 mg/kg 口服灌食小鼠 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 口服灌食大鼠，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十倍與六倍。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。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，相當於為 225 mg/day 人體劑量產生之暴露量的 8 倍 (雄性) 或 11 倍 (雌性)。

#### 突變性

Venlafaxine 及主要人類代謝物 O-desmethylvenlafaxine (ODV)，在細菌利用 Ames 逆回突變分折沙門氏菌，或在 CHO 中國大類鼠卵巢 HGPRT 哺乳類細胞預測基因突變分析中，都不具突變性。經由老鼠細胞或大鼠體內骨髓之染色體結構變異分析，培養的中國大類鼠卵巢細胞之姊妹染色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) 和畸變 (clastogenic) 作用。經由中國大類鼠卵巢細胞之體外染色體結構變異分析或是大鼠體內染色體結構變異分析皆顯示 ODV 沒有誘變作用。

#### 生育力受損

Venlafaxine 在大鼠的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育力都不具不良影響。

然而，一項在雄雌鼠交配前和懷孕中投與 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

經由口服多次劑量治療，venlafaxine 與 ODV 在三天內達到血中穩定濃度。在 75 至 450 mg/day 的劑量範圍內，venlafaxine 和 ODV 顯示線性動力學關係。Venlafaxine 和 ODV 之穩定期血藥清除率之平均值標準差 (Mean±SD) 分別為 1.3±0.6 和 0.4±0.2 L/hr/kg，排泄半衰期分別是 5±2 和 11±2 小時，穩定狀態分布面積分別是 7.5±3.7 和 5.7±1.8 L/kg。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%)。

#### 吸收與分布

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 絕對生物體可利用率約為 45%。

每日服用 Effexor XR 150 mg 持續性藥效膠囊，與 Effexor (一般速效劑型) 每日口服兩次比較，持續性藥效膠囊的最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) 較低，且達到血中最高濃度的時間 (T<sub>max</sub>) 較久 (表 16)。當每日使用相等劑量的傳統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 Effexor XR 膠囊的血中濃度波動較小，因此雖然 Effexor XR 膠囊吸收較慢，但是吸收程度與 Effexor 一般錠劑相同。

表 16：口服 Effexor XR 和 Effexor (一般劑型) 後，venlafaxine 和 ODV 在 C<sub>max</sub> 和 T<sub>max</sub> 數值上的比較

| Venlafaxine                 |                         | ODV                         |                         |
|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) |
| 150                         | 5.5                     | 260                         | 9                       |
| Effexor XR (150 mg 每天一次)    |                         |                             |                         |

表 16：口服 Effexor XR 和 Effexor（一般劑型）後，venlafaxine 和 ODV 在 C<sub>max</sub> 和 T<sub>max</sub> 數值上的比較

|                      | Venlafaxine                 |                         | ODV                         |                         |
|----------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
|                      | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) |
| Effexor (75 mg 每天兩次) | 225                         | 2                       | 290                         | 3                       |

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 75 mg Effexor XR 膠囊中的 venlafaxine 與 ODV 的藥物動力學狀況。

Venlafaxine 與血漿蛋白結合率不高；因此，原本已經使用其他蛋白結合率高的藥物的病人若服用 Effexor XR，應不會導致其他藥物濃度上升。

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-desmethyvenlafaxine、N,O-didesmethyvenlafaxine，及其他微量的代謝物。體外試驗顯示，ODV 經由 CYP2D6 酶代謝形成。經由臨床試驗證實，CYP2D6 含量低的病人(緩慢代謝者)，與正常人(廣泛代謝者)比較下，其血中 venlafaxine 濃度增加而 ODV 濃度減少[參閱特殊族群注意事項(6.5)]。

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。因此 venlafaxine 與其代謝物的排泄主要途徑是腎臟。

12. 臨床試驗資料

12.1 重鬱症(Major Depression Disorder)

Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) 持續性藥效膠囊對於重鬱症的療效已在兩項安慰劑對照、短期(試驗 1 為 8 週，試驗 2 為 12 週)、劑量彈性(每日服用劑量從 75mg 到 225mg)的研究中確立；此兩項試驗是以符合 DSM-III-R 或 DSM-IV 診斷標準的重鬱症(major depression disorder)的門診成年病人來評估。在中度憂鬱的門診病人中，venlafaxine 的初始劑量為 75 mg/day。在這兩項試驗中，於主要療效測量指標(定義為 HAM-D-21 總分在最終回診時，和基準點的差異值)，Effexor XR 都優於安慰劑。在關鍵次要療效指標：臨床整體評估 (CGI; Clinical Global Impressions) 疾病嚴重度量表上，Effexor XR 也優於安慰劑。對所試驗之族群檢視性別差異後，並未發現療效反應會因性別而有任何差異。

符合 DSM-III-R 診斷標準的重鬱症且伴隨憂鬱特徵(melancholia)住院病人，使用 Effexor 150-375 mg/day 劑量，分每日三次投予，經由四星期試驗結果，依據 HAM-D-21 總分，證實 Effexor 效果比安慰劑好。完成試驗者之平均劑量為每日 350 mg (試驗 3)。

在一個較長期的臨床試驗中，符合 DSM-III 診斷標準重鬱症(major depression disorder) 的成年受試者納入條件，且在八週的開放性試驗中以 Effexor XR (75、150 及 225 mg/day，早上服用) 治療有效的門診病人，隨機分配為繼續接受原有劑量組或安慰劑組，觀察 26 週病人復發情形。在開放試驗階段(於第 56 天進行評估)，有反應者則認定為 CGI Severity of Illness item 評分為 ≤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。在這後續的 26 週期間，接受 Effexor XR 持續治療的病人復發的機率較安慰劑者明顯降低(試驗 4)。

在另一個較長期臨床試驗中，以符合 DSM-III-R 診斷標準、再發性的重鬱症、在第 56 天評估 HAM-D-21 總分 ≤12，且持續改善的門診成年病人為受試者 [持續改善的定義為在 56 至 180 天中間符合如下標準者：(1) 無 HAM-D-21 總分 ≥20 的情況；(2) HAM-D-21 總分 >10 未超過一次；(3) 未曾有過 CGI Severity of Illness item 評分 ≥4 的情形(中度疾病)]，在 Effexor 治療 [劑量 100-200 mg/day，分兩次給予] 26 週後，隨機分配為持續以原有劑量治療組或安慰劑組。接著的 52 週觀察病人的復發情況(CGI Severity of Illness item 評分 ≥4 則認定為復發)。在後續的 52 週期間接受 Effexor 持續治療的病人復發的機率在統計上顯著低於安慰劑組(試驗 5)。

表 17：重鬱症試驗：

| 試驗編號 | 治療組                                    | 主要療效測量：HAM-D 分數          |                             |
|------|----------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
|      |                                        | 基準值的平均分數(SD)             | 相較於基準值的 LS Mean 變化 (95% CI) |
| 試驗 1 | Effexor XR 75-<br>225 mg/day)*<br>安慰劑  | 24.5<br>23.6             | -11.7<br>-7.24              |
|      |                                        |                          | -4.45 (-6.66, -2.25)<br>-   |
| 試驗 2 | Effexor XR 75-<br>225 mg/day)*<br>安慰劑  | 24.5<br>24.9             | -15.11<br>-8.71             |
|      |                                        |                          | -6.40 (-8.45, -4.34)<br>-   |
| 試驗 3 | Effexor XR 150-<br>375 mg/day)*<br>安慰劑 | 28.2 (0.5)<br>28.6 (0.6) | -14.9<br>-4.7               |
|      |                                        |                          | -10.2 (-14.4, -6.0)<br>-    |

SD：標準差；LS Mean：最小平方方法計算出的平均值；CI：信賴區間。

\* 自基準值改變的最小平方平均值差值(藥物減去安慰劑)  
，在統計上顯著優於安慰劑的劑量。

12.2 泛焦慮症(Generalized Anxiety Disorder)

經由兩個八週、有安慰劑對照組與固定劑量(每日 75-225mg)之研究；以及另一個歷時六個月、有安慰劑對照組、固定劑量(每日 75-225mg)之研究；以及另一個歷時六個月、有安慰劑對照組、固定劑量(每日 37.5, 75, 150mg)且針對符合 DSM-IV 診斷標準的門診成年病人之研究，已確立 Effexor XR 持續性藥效膠囊對於泛焦慮症的效果。

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

在兩個為期六個月的臨床試驗，其中一個評估投與 Effexor XR 37.5、75 及 150 mg/day 劑量的作用(試驗3)，另一個評估投與 75 至 225 mg/day 劑量的作用(試驗4)。結果顯示，在此六個月的期間，經由 HAM-A 總分、HAM-A 之焦慮及緊張項目，與 CGI 整體改善的評估，使用 Effexor XR 75 mg/day 或更高劑量之作用較安慰劑有效。同時亦顯示，使用 37.5 mg/day 劑量的效果優於安慰劑，只是其有藥效持續性並未與較高劑量之作用一致。

對所試驗之族群檢視視性別後，並未發現療效反應會因性別而有任何差異。

表 18：泛焦慮症試驗：

| 試驗編號 | 治療組                 | 主要療效測量：HAM-A分數   |                              |                                    |  |
|------|---------------------|------------------|------------------------------|------------------------------------|--|
|      |                     | 基準值的平均<br>分數(SD) | 相較於基準值的<br>LS Mean變化<br>(SE) | 減去安慰劑後的差值 <sup>a</sup><br>(95% CI) |  |
| 試驗1  | Ven XR 75 mg        | 24.7             | -11.1 (0.95)                 | -1.5 (-3.8, 0.8)                   |  |
|      | Ven XR 150 mg       | 24.5             | -11.7 (0.87)                 | -2.2 (-4.5, 0.1)                   |  |
|      | Eff XR 225 mg       | 23.6             | -12.1 (0.81)                 | -2.6 (-4.9, -0.3)                  |  |
|      | 安慰劑                 | 24.1             | -9.5 (0.85)                  |                                    |  |
| 試驗2  | Ven XR 75 mg        | 23.7             | -10.6 (0.82)                 | -2.6 (-4.6, -0.5)                  |  |
|      | Ven XR 150 mg       | 23.0             | -9.8 (0.86)                  | -1.7 (-3.8, 0.3)                   |  |
|      | 安慰劑                 | 23.7             | -8.0 (0.73)                  |                                    |  |
| 試驗3  | Ven XR 37.5 mg      | 26.6 (0.4)       | -13.8                        | -2.8 (-5.1, -0.6)                  |  |
|      | Ven XR 75 mg        | 26.3 (0.4)       | -15.5                        | -4.6 (-6.9, -2.3)                  |  |
|      | Ven XR 150 mg       | 26.3 (0.4)       | -16.4                        | -5.5 (-7.8, -3.1)                  |  |
|      | 安慰劑                 | 26.7 (0.5)       | -11.0                        |                                    |  |
| 試驗4  | Ven XR 75-225<br>mg | 25.0             | -13.4 (0.79)                 | 4.7 (-6.6, -2.9)                   |  |
|      | 安慰劑                 | 24.9             | -8.7 (0.70)                  |                                    |  |

SD：標準差；SE：標準誤；LS Mean：最小平方計算出的平均值；CI：信賴區間。

<sup>a</sup> 自基準值改變的最小平方平均值差值(藥物減去安慰劑)

在統計上顯著優於安慰劑的劑量。

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

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

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

對所試驗之族群檢視視性別後，並未發現療效反應會因性別而有任何差異。從這些試驗中並沒有足夠的資料顯示年紀或種族會影響作用的结果。

表 19：社交焦慮症試驗

| 試驗編號 | 治療組                 | 主要療效測量：LSAS分數 |                   |                                 |  |
|------|---------------------|---------------|-------------------|---------------------------------|--|
|      |                     | 基準值的平均分數(SD)  | LS相較於基準值的平均變化(SE) | 減去安慰劑後的差值 <sup>a</sup> (95% CI) |  |
| 試驗1  | Ven XR (75-225 mg)  | 91.1          | -31.0 (2.22)      | 11.2 (-5.3, -17.1)              |  |
|      | 安慰劑                 | 86.7          | -19.9 (2.22)      | -                               |  |
| 試驗2  | Ven XR (75-225 MG)  | 90.8          | -32.8 (2.69)      | -10.7 (-3.7, -17.6)             |  |
|      | 安慰劑                 | 87.4          | -22.1 (2.66)      | -                               |  |
| 試驗3  | Ven XR (75-225 MG)  | 83.2          | -36.0 (2.35)      | -16.9 (-22.6, -11.2)            |  |
|      | 安慰劑                 | 83.6          | -19.1 (2.40)      | -12.7 (-6.5, -19.0)             |  |
| 試驗4  | Ven XR (75-225 mg)  | 86.2          | -35.0 (2.64)      | -14.6 (-21.8, -7.4)             |  |
|      | 安慰劑                 | 86.1          | -22.2 (2.47)      | -                               |  |
| 試驗5  | Ven XR 75 mg        | 91.8          | -38.1 (3.16)      | -14.6 (-21.8, -7.4)             |  |
|      | Ven XR (150-225 mg) | 86.2          | -37.6 (3.05)      | -14.1 (-21.3, -6.9)             |  |
|      | 安慰劑                 | 89.3          | -23.5 (3.08)      | -                               |  |

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

<sup>a</sup> 自基準值改變的最小平方平均值的差值(藥物減去安慰劑)

在統計上顯著優於安慰劑的劑量。

### 12.4 恐慌症

由多家醫學中心門診針對符合DSM-IV定義的恐慌症成年病人進行二項為期12週的雙盲臨床對照試驗中，其中一項試驗給予病人服用75 mg/day或150 mg/day的Effexor XR(試驗1)，另一項試驗則是給予病人服用75 mg/day或225 mg/day的Effexor XR(試驗2)；不論病人有無特定場所恐懼症(agoraphobia)，都證明了Effexor XR對恐慌症具有療效

在臨床試驗中，以下列三種療效評估指標判斷Effexor XR的療效：(1)依恐慌與預期焦慮評量法(Panic and Anxiety Scale；PAAS)，判斷病人沒有發生任何恐慌症狀的比例；(2)依恐慌症程度評量法(Panic Disorder Severity Scale；PDSS)，判斷病人在臨床試驗前後的分數平均變化；(3)依臨床整體評估(Clinical Global Impressions；CGI)改善評分法，評估有療效反映的病人病情改善程度(分為改善程度明顯與非常明顯)。在這二項臨床試驗中，這三項療效評估指標都顯示Effexor XR相較於安慰劑(在每個固定劑量)，有統計上顯著的療效，但是尚未明確建立劑量和療效的關係。

進一步的分析亦顯示療效與病人性別無關，但這份資料尚不足以判別療效是否與年齡與種族等因素有關。

在另一項較長期的臨床試驗(試驗3)中，針對符合DSM-IV定義的恐慌症的成年病人在服用Effexor XR 75、150或225 mg/day治療12週後(開放性臨床試驗期)，將具有療效反映的病人進行隨機雙盲分組，繼續給予先前Effexor XR治療劑量(75、150、225 mg/day)或改給予安慰劑後，長期觀察病人復發的情況。在開放性臨床試驗期的最後2週內，若病人出現完全恐慌症發作症狀的次數≤1，且在臨床整體評估(CGI)改善評分法得分為1(非常明顯改善)或2(明顯改善)時，即視為具有療效反應；雙盲臨床試驗期間，若病人每週出現2次以上的完全恐慌症發作症狀且連續2週時(或在研究期間內，雖未連續發生，但經研究人員判定已失去療效而中

斷)，即被認定為病情復發。在進行隨機雙盲臨床試驗前，這些病人維持療效反應的時間平均為 34 天；研究結果顯示凡是在 12 週隨機臨床試驗後，隨機分配至持續接受 Effexor XR 治療的病人，在統計上顯著延後復發的時程。

表 20：恐慌症試驗：

| 試驗編號 | 治療組                                    | 主要療效測量：是否未發生完整恐慌症發作症狀                                |                            |                                   |
|------|----------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
|      |                                        | 未發生完整恐慌症發作症狀的病人比例                                    | 相較於安慰劑的校正後勝算比 <sup>a</sup> | 校正後勝算比的95%信賴區間                    |
| 試驗 1 | Ven XR 75 mg*<br>Ven XR 150 mg*<br>安慰劑 | 54.1% (85/157)<br>61.4% (97/158)<br>34.4% (53/154)   | 2.268<br>3.035<br>—        | (1.43, 3.59)<br>(1.91, 4.82)<br>— |
| 試驗 2 | Ven XR 75 mg*<br>Ven XR 225 mg*<br>安慰劑 | 64.1% (100/156)<br>70.0% (112/160)<br>46.5% (73/157) | 2.350<br>2.890<br>—        | (1.46, 3.78)<br>(1.80, 4.64)<br>— |

\*依據羅吉斯迴歸模型，未發生症狀完整之恐慌發作機率的勝算比(藥物比上安慰劑)。  
95%CI：未針對多劑量組校正的 95% 信賴區間。

<sup>a</sup>在統計上顯著優於安慰劑的劑量。

## 12.5 兒童病人

在兒童病人，Effexor XR 曾執行兩項 766 名重鬱症兒童病人的安慰劑對照試驗，以及兩項 793 名泛焦慮症兒童病人的安慰劑對照試驗，結果資料並不足以支持 Effexor XR 適用於兒童病人。

## 13. 包裝及儲存

### 13.1 包裝

Effexor XR 37.5 mg, 2-1000 錠鋁箔盒裝  
Effexor XR 75 mg, 2-1000 錠鋁箔盒裝

### 13.2 效期

如外包装所示。

### 13.3 儲存條件

請儲存於 25°C 以下。

## 14. 病人使用須知

醫師或其他醫療專業人士必須告知病人、病人家屬和其他照護者，有關使用 Effexor XR 治療的相關益處及風險，並勸告他們必須適當地使用。

病人必須被告知下列事項，並要求病人服用 Effexor XR 時，如有發生下列狀況，需趕快告知醫師。

## 自殺想法和行為

應告知病人、病人家屬和其他照護者觀察是否有出現急性自殺症狀、憂鬱症惡化和其它精神症狀(焦慮、焦躁、恐慌發作、失眠、易怒、敵視行為、攻擊性、衝動、靜坐不能、精神運動坐立不安(psychomotor restlessness)、輕躁症(hypomania)、躁狂、其他不平常的行為變化)。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醒必須更緊密地監控[參閱黑框警告及警語及注意事項(5.1)]。

## 併用藥物

應告知服用 Effexor XR 的病人不要同時服用其它含 venlafaxine 或是 desvenlafaxine 的藥品。醫護人員應指導病人不要併用 Effexor XR 與 MAOI 或在停用 MAOI 後 14 天內使用，在停止 Effexor XR 治療 7 天以上才能開始使用 MAOI [參閱禁忌(4.2)]。

## 血清素症候群

若病人同時服用 Effexor XR 與 triptans 或 tramadol、amphetamines、tryptophan 補充劑、與抗精神病藥物或其他多巴胺拮抗劑或血清素製劑時，需留意是否出現血清素症候群的症狀[參閱警語及注意事項 (5.1) 及交互作用(7.3)]。

## 血壓升高

應告知服用 Effexor XR 的病人應定期監測血壓[參閱警語及注意事項 (5.1)]。

## 異常出血

應告知病人合併使用 Effexor XR 和 NSAIDs、aspirin、warfarin 或其他影響凝血的藥品要特別小心，因為精神科藥物會干擾血清素的再吸收，而增加出血的風險[參閱警語及注意事項 (5.1)]。

## 隅角閉鎖性青光眼

應告知病人服用 Effexor XR 會造成輕微的瞳孔放大，在敏感的病人可能會導致隅角閉鎖性青光眼(angle closure glaucoma)。既存的青光眼病人幾乎都是罹患隅角性青光眼(open-angle glaucoma)，因為隅角閉鎖性青光眼在確診後可以施行虹膜切除術徹底治療。隅角性青光眼並非隅角閉鎖性青光眼的危險因子。病人可能希望接受檢查，以確定自身是否容易罹患隅角閉鎖性青光眼，若屬於敏感個體，他們可能希望接受預防性手術(例如虹膜切除術)[參閱警語及注意事項 (5.1)]。

## 引發躁症/輕躁症

應告知病人、病人家屬和其他照護者應觀察引發躁症/輕躁症的跡象[參閱警語及注意事項 (5.1)]。

## 心血管/腦血管疾病

應告知如心血管、腦血管或有脂代謝障礙的病人服用 Effexor XR 應特別小心[參閱副作用/不良反應 (8.2)]。

## 血中膽固醇和三酸甘油酯

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

#### **停藥(症候群)**

應告知病人在和醫師討論前不要擅自停止服用 Effexor XR。病人應注意，停用 Effexor XR 可能會出現停藥症候群[參閱警語及注意事項 (5.1) 及不良反應 (8.2)]。

#### **酒精**

**建議病人在服用 Effexor 時應避免喝酒[參閱交互作用(7.6)]。**

#### **過敏反應**

病人若有發疹、蕁麻疹、腫脹或或呼吸困難等過敏現象，應告知醫師。

#### **懷孕**

在治療期間，病人若懷孕或有懷孕計劃，應告知醫師[參閱特殊族群注意事項 (6.1)]。

#### **哺乳**

病人若要哺乳嬰兒，應告知醫師[參閱特殊族群注意事項 (6.2)]。

#### **剩餘球狀體**

Effexor XR 包含球狀體(spheroid)，其作用是將藥物慢慢地釋放進入消化道。這些球狀體的不溶部分會被排除，病人可能會注意到球狀體透過糞便或在結腸造口術時出現。病人應該被告知，在病人看到球狀體時，活性藥物已經被吸收。

#### **15. 其他**

**版本：**USPI 201802-4

**製造廠：**Pfizer Ireland Pharmaceuticals

**地址：**Little Connell, Newbridge, Co. Kildare, Ireland

**包裝廠：**Pfizer Pharmaceuticals LLC

**地址：**KM 1.9 Road 689, Vega Baja, Puerto Rico 00693

**藥商：**暉致醫藥股份有限公司

**地址：**臺北市信義區信義路 5 段 7 號 27 樓



副本

檔 號：  
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號

聯絡人：邱仲宇

聯絡電話：(02)27877680

傳真：(02)26532072

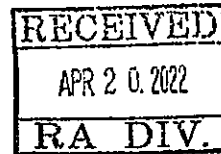
電子郵件：a85291413@fda.gov.tw

110

台北市信義區松仁路100號43樓



受文者：美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司  
台灣分公司



發文日期：中華民國111年4月15日

發文字號：衛授食字第1110706170號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：核定後中文仿單、外盒、標籤各一份

主旨：有關貴公司申請「惠氏速悅持續性藥效膠囊75毫克」(衛署藥輸字第023571號)變更一案(案號：1106030433)，本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司110年10月27日110美惠V法規字第21009號藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：

(一)代理權移轉，變更為「暉致醫藥股份有限公司」。

(二)中文品名變更，變更為「暉致速悅持續性藥效膠囊75毫克」。

(三)英文品名變更，變更為「Effexor XR 75mg Capsules」。

(四)中文仿單、外盒、標籤變更。

正本：暉致醫藥股份有限公司

副本：美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司

部長陳時中

