

“皇家”

慮 舒 妥

持續性藥效膜衣錠 150 毫克

*Buprotin Sustained Release F.C. Tablets 150mg “Royal”*

〔成份〕：Each tablet contains:

bupropion hydrochloride.....150mg

〔劑型〕：

持續性藥效膜衣錠。

〔適應症〕：

治療憂鬱症。

〔用法、用量〕：依文獻記載

本藥須由醫師處方使用。

成人

憂鬱症：起始治療

起始劑量為 150mg 每日一次。如同所有的抗鬱劑，Buprotin SR 可能需要治療數週之後，才會達到完全的抗憂鬱療效。對於 150mg/日之劑量反應不充分的患者，提高劑量直到\*300mg/日的最高劑量，可能對其有益。

維持療法

建議使用能維持症狀緩解的最低劑量。雖然不知道患者必須持續服用 Buprotin SR 錠劑多久；但一般認為，憂鬱症之急性發作需要以抗鬱劑治療幾個月或更久。

兒童與青少年之使用

Buprotin SR 錠用於 18 歲以下患者的安全性及有效性尚未確立。

〔禁忌〕依文獻記載

Buprotin SR 禁用於對 bupropion 或製劑中其他任何一種成分過敏者。Buprotin SR 禁用於癲癇患者。Buprotin SR 禁用於突然停止使用酒精或鎮靜劑的患者。

Buprotin SR 錠中含有 bupropion，不得給予正在接受其他含 bupropion 製劑治療之患者，因為癲癇發作的發生率與劑量有關。

Bupropion 禁用於目前或先前被診斷罹患貪食症或神經性厭食症之患者，因為在此類患者群中，曾經觀察到服用 bupropion 即釋劑型後，癲癇發作之發生率比較高。

Buprotin SR 不可與單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)同時使用。停用 MAOIs 之後，至少必須相隔 14 天，才可開始用 Buprotin SR 錠治療。

〔注意事項〕依文獻記載

服藥期間應嚴密監視患者之憂鬱症情形，以防其發生自殺行為。

重鬱症(Major depressive disorder, MDD)和其他精神障礙之短期研究，發現小孩、青少年和年輕人服用抗憂鬱劑相較於安慰劑可能增加自殺意念及行為。任何人考慮使用 Buprotin SR 或其他抗憂鬱劑於小孩、青少年和青年人時應評估臨床用藥之風險與效益。短期研究對於大於 24 歲以上之成年人服用抗憂鬱劑並無顯示有增加自殺意念或行為之風險；而對於 65 歲以上之老年人服用抗憂鬱劑，反而較服用安慰劑降低自殺之風險。憂鬱症或其他精神障礙疾病，本身即有自殺傾向之風險。無論任何年齡層之患者開始服用抗憂鬱劑時，健康照護者應嚴密監視其臨床病徵惡化、自殺意念或不尋常的行為改變，並隨時與醫師聯絡。

癲癇

不可以超過 Buprotin SR 的建議劑量，因為 bupropion 會伴隨一種與劑量相關的癲癇發作危險。在高達每日 300mg 的 Buprotin SR 最高建議劑量下，癲癇發作的發生率約為 0.1%。

隨同 bupropion 之使用而發生癲癇發作的危險，似乎與危險因子之存在有強烈的關聯。因此，具有一種或多種容易降低癲癇發作閾值之狀況的患者，給予 Buprotin SR 治療時必須極為小心，這些狀況包括：

-頭部外傷之病史。

-中樞神經系統(CNS)腫瘤。

-癲癇之病史。

-同時給予其他會降低癲癇發作閾值之藥品。

此外，用於會增加癲癇發作風險的臨床狀況下應謹慎。包括：過量使用酒精或鎮靜劑(參閱〔禁忌症〕)、用降血糖藥物或胰島素治療的糖尿病，以及使用興奮劑或減低食慾的產品。

若患者曾在使用 Buprotin SR 治療中發生過癲癇，應停藥且不建議再使用。

過敏反應

若患者在治療期間發生過敏反應，應立即停藥(參閱〔副作用〕)。醫師應該了解，症狀在停止 bupropion 後還會持續，所以仍應提供臨床上的處置。

肝功能不全

Bupropion 在肝臟中被廣泛代謝成活性代謝物，隨後進一步代謝。輕度到中度肝硬化患者使用 bupropion，在藥動學方面與健康自願者沒有統計學上顯著的差異，但在不同患者間 bupropion 血中濃度的差異較大。因此，肝功能不全的患者使用 Buprotin SR 應小心；而且對於輕度到中度肝硬化的患者，應考慮降低給藥頻率(參閱〔用法、用量〕和藥動學)。Buprotin SR 使用在嚴重肝硬化患者身上要極為小心。因為在這類患者身上 bupropion 的最高血中濃度會顯著增加，而且蓄積在體內的程度可能大於一般患者，所以需要減少給藥的頻率(參閱〔用法、用量〕和藥動學)。所有肝功能不全的患者，都要嚴密監測可能發生的副作用(例如：失眠、口乾、癲癇)，可藉此了解是否藥品或代謝物的量過高。

腎功能不全

Bupropion 在肝臟中被廣泛代謝成活性代謝物，隨後進一步代謝並由腎臟排出。因此，治療腎功能不全的病人時，應從減少的劑量開始，因為 bupropion 和其代謝物蓄積在體內的程度可能大於一般患者。應嚴密監測可能發生的副作用(例如：失眠、口乾、癲癇)，可藉此了解是否藥品或代謝物的量過高。

老年患者

Bupropion 的臨床經驗尚未發現其耐受性在老年人與其他成年患者之間有任何差異。然而，不能排除某些老年人的敏感性比較

高。老年患者較可能有腎功能減退的現象，因此可能需要減少給藥頻率(參閱藥動學)。

兒童和小於 18 歲的青年

用於接受抗憂鬱藥治療重度憂鬱症或其他精神疾病的兒童和青年時，可能有增加自殺念頭和行為的危險。

精神疾病相關的臨床上惡化和自殺的危險

憂鬱症患者無論是否有服用抗憂鬱藥物，都有可能感受到抑鬱症狀惡化，和/或出現自殺的念頭和行為。這些危險會持續直到產生明顯的緩解。由於在治療初期數週或更久可能都還不會有任何改善，所以需密切監視病人是否有臨床上惡化(包括出現新的症狀)和自殺行為，尤其在初始療程或改變劑量時(無論增加或減少)。根據使用抗憂鬱劑治療的臨床經驗，在復原的初期可能會增加自殺的風險。曾出現過自殺行為或想法的病人、年輕成人，和那些在開始治療前曾出現明顯程度自殺念頭的患者，都是會產生自殺念頭跟企圖的高危險群，在治療中需接受仔細的監控。應該警告病人和他們的看護者，需要監視任何惡化的情況(包括產生新的症狀)和/或浮現自殺的念頭和行為，或傷害他們自己的想法，而且當這些症狀出現時要立刻尋求醫療上的建議。必須了解有些神經精神症狀的發生，與潛在的病況或是藥品治療有關(參閱神經精神方面包括躁症和躁鬱症的症狀：〔副作用〕)。當病人有臨床上惡化(包括產生新症狀)和/或出現自殺的念頭和行為，尤其是這些症狀很嚴重、突然開始，或不是病患已有的症狀時，需考慮更換療程，包括停藥的可能。

神經精神方面包括躁症和躁鬱症的症狀

神經精神方面的症狀曾被報告(參閱〔副作用〕)，特別在有精神病史的患者身上，觀察到精神病和躁狂症狀。另外，初期的躁鬱症可能主要以抑鬱呈現。一般相信(雖未經控制試驗確立)，對有躁鬱症危險的患者，針對此抑鬱階段單獨使用抗憂鬱劑治療，可能會加速有躁鬱症危險的患者進入混合或躁狂階段。根據有限的臨床資料，對有躁鬱症病史的患者合併使用 bupropion 和情緒鎮定劑，會降低轉變成躁狂症的機率。在使用抗憂鬱劑開始治療之前，應充分的篩檢患者確定他們是否有躁鬱的風險；此篩檢應包含詳細的精神病史，包括自殺、躁鬱症和憂鬱症的家庭史。

心血管疾病

以 bupropion 治療有心血管疾病患者之憂鬱症的臨床經驗有限。給予這些患者 Buprotin SR 時須小心。然而，bupropion 在一個對於戒煙並有穩定心血管疾病患者的試驗中顯示出好的耐受性。

血壓

在非憂鬱症、未治療的第一期高血壓患者(包括抽煙和沒抽煙)的試驗中，bupropion 未對血壓產生統計上有意義的影響。然而，曾有血壓升高(有時嚴重)的主動報告(參閱〔副作用〕)；而且若同時使用 bupropion 和尼古丁經皮貼片(Nicotine Transdermal System)可能會使血壓升高(參閱〔藥品交互作用〕)。

〔藥品交互作用〕依文獻記載

體外試驗指出，bupropion 主要被細胞色素 P450 1B6(參閱藥動學)代謝為主要代謝物 hydroxybupropion。因此，當 Buprotin SR 與其他會影響 CYP2B6 同功酶之藥品(例如 orphenadrine、cyclophosphamide、ifosfamide)同時投予時，必須很小心。雖然 bupropion 不會被 CYP2D6 同功酶代謝，人類 P450 的體外研究卻已證實，bupropion 及 hydroxybupropion 是 CYP2D6 途徑的抑制劑。一項人體藥品動力學研究顯示，投予 bupropion 使得 desipramine 的血中濃度升高。直到投予最後一劑 bupropion 後 7 天，仍然有這種作用。Buprotin SR 與其他被 CYP2D6 同功酶代謝藥品之併用，尚未進行正式的研究。因此 Buprotin SR 與主要由這種同功酶代謝的藥品併用時(例如某些乙型阻斷劑、抗心律不整劑、SSRIs、TCAs、抗精神病劑)，這些併用的藥品必須由最低劑量開始。如果將 Buprotin SR 加入原先已經接受由 CYP2D6 代謝之藥品治療的患者，則必須考慮降低既有藥品的劑量，特別是治療指數狹窄之藥品。(參閱藥動學)

因為 bupropion 被廣泛的代謝，所以同時投予會誘發代謝(如 Carbamazepine、phenobarbital、phenytoin)或抑制代謝的藥品，都可能影響它的臨床活性。雖然臨床資料並沒有確定 bupropion 和酒精之間的藥物動力學交互作用，仍有極少的神經精神方面副作用，或患者在 bupropion 治療期間喝酒，對酒精的耐受性降低的報告。在 Buprotin SR 治療期間，酒精的飲用應減到最低或避免。有限的臨床資料顯示，bupropion 與 levodopa 或 amantadine 併用時，患者的神經精神方面副作用發生率較高。無論患者正在服用 levodopa 或 amantadine，給予 Buprotin SR 都必須很謹慎。多劑量的口服 bupropion，在 12 個受試者中對單一劑量的 lamotrigine 藥動性質並無統計上有意義的影響，且僅有 lamotrigine glucuronide 的 AUC 些微增加。

同時使用 Buprotin SR 及尼古丁經皮貼片(NTS)可能會使血壓升高。

〔懷孕與授乳〕依文獻記載

人體在懷孕期間使用 Buprotin SR 的安全性尚未確立。試驗動物研究之評估並未指出，它對胚胎或胎兒的發育、懷孕過程、出生前後及出生後的發育等方面有直接或間接的害處。

一項大鼠生育力研究顯示本藥不會損害生育力。然而，因為動物生殖研究不一定能夠預測人體的反應，所以只有在預期效益大於可能危險時，才可以考慮在懷孕期間使用 Buprotin SR。

由於 bupropion 及其代謝物會分泌至人類乳汁中，所以必須勸告母親在服用 Buprotin SR 期間不要授乳。

〔對駕駛及操作機器能力之影響〕依文獻記載

如同其他作用於中樞神經系統(CNS)的藥品，bupropion 可能會影響執行需要判斷力或運動及認知技巧之任務的能力。因此，患者在駕駛或操作機器以前必須很小心，直到有理由確定 Buprotin SR 對他們的能力沒有不良影響為止。

〔副作用〕依文獻記載

下表以身體的系統分類，提供臨床經驗發現的副作用。

全身(一般)：發燒、胸痛、衰弱。

心血管：心悸、心跳過速、心悸、血管擴張、姿勢性低血壓、血壓升高(有些案例嚴重)、潮紅、昏厥。

中樞神經系統：癲癇(參閱【注意事項】)、失眠、震顫、肌張力不全、運動失調、帕金森症、顫動、不協調、注意力障礙、頭痛、頭暈、抑鬱、神經紊亂、幻覺、激動、焦慮、易怒、敵意、人格解體、異常夢境、記憶障礙、感覺異常。

內分泌及代謝：厭食、體重減輕、血糖紊亂。

腸胃：口乾、胃腸障礙包括噁心、嘔吐、腹痛及便秘。

泌尿生殖：頻尿及/或尿液滯留。

肝膽：肝酵素升高、黃膽、肝炎。

皮膚/過敏：皮疹、搔癢、出汗、過敏反應，嚴重度包括蕁麻疹至血管性水腫、呼吸困難/支氣管痙攣、及罕見之過敏性休克反應。也有關節痛、肌痛、發燒伴隨著皮疹及其他暗示遲發性過敏症出現的報告。這些症狀可能像血清症。

也有極少數多形性紅斑及史強二氏症候群(Stevens Johnson Syndrome)之報告。

特殊感官：耳鳴、視覺障礙、味覺障礙。

〔過量〕依文獻記載

除了在【副作用】項下所報告的事件之外，服藥過量所導致的症狀包括嗜睡、喪失意識及 ECG 變化如傳導紊亂或心律不整。曾有驟然吞服超過 10 倍最高治療劑量之報告。

治療：發生過量時，應讓患者住院。應監控 ECG 及生命徵象。確保呼吸道暢通，以及充分的氧氣供給與換氣。如果在服藥後迅速處理，即可以洗胃。bupropion 沒有特定的解毒劑。

〔藥理性質〕依文獻記載

藥效學 依文獻記載

Bupropion 是一種兒茶酚胺(catecholamine)的神經元回收選擇性抑制劑，對於 indolamine(血清素「serotonin」)回收的影響相當微弱，也不會抑制單胺氧化酶。雖然 bupropion 和其他抗鬱劑一樣，作用機轉還不明，但一般認為，這種作用是由正腎上腺素激性

(noradrenergic)及/或多巴胺激性(dopaminergic)機轉所媒介。

#### 藥動學 依文獻記載

吸收：健康志願者服用 Buprotin SR 後，在 3 小時之內達到 bupropion 的最高血漿濃度。長期投予每日 150 至 300mg 之劑量後，bupropion 及其代謝物具有線性動力學性質。與食物一起服用時，bupropion 的吸收不受明顯的影響。

分佈：Bupropion 廣泛分佈在體內，擬似分佈體積約 2000 公升(L)。bupropion 及 hydroxybupropion 適度與血漿蛋白質結合(分別為 84% 及 77%)。Threohydrobupropion 代謝物的蛋白質結合程度約為 bupropion 的一半。

代謝：Bupropion 在人體進行廣泛代謝。至今已在血漿中鑑定出三種具有藥理活性的代謝物：hydroxybupropion 及其胺基乙醇構物(amino-alcohol isomers)、threohydrobupropion 及 erythrohydrobupropion。這些代謝物在臨床上可能相當重要，因為它們的血漿濃度和 bupropion 一樣高，甚至更高。Hydroxybupropion 及 threohydrobupropion 的最高血漿濃度約在投予 Buprotin SR 單次劑量之後 6 小時達到。活性代謝進一步代謝成不具活性的代謝物之後，由尿液排出體外。

體外研究指出，bupropion 主要被 CYP2B6 代謝成主要活性代謝物 hydroxybupropion；然而，細胞素 P450 與 threohydrobupropion 的形成無關(參閱「藥品交互作用」)。

Bupropion 及 hydroxybupropion 都是相當微弱的 CYP2D6 同功酶抑制劑，Ki 值分別為 21 及 13.3M。在已知是 CYP2D6 同功酶廣泛代謝者的志願者中，同時投予 bupropion 及 desipramine，會使 desipramine 的 Cmax 及 AUC 分別增加 2 倍及 5 倍。至少在投予最後一劑 bupropion 之後 7 天內，仍然有這種影響。由於 bupropion 不經 CYP2D6 途徑代謝，所以預料 desipramine 不會影響 bupropion 的藥品動力學。同時投予 Buprotin SR 與 CYP2D6 途徑的受質時，應當謹慎(參閱「藥品交互作用」)

亞慢性給藥之後，bupropion 已被證實會在動物體內誘發它本身的代謝。在志願者或患者服用 bupropion 建議劑量長達 10 至 45 天的人體試驗中，並未得到 bupropion 或 hydroxybupropion 具有酵素誘發作用的證據。

排泄：人體口服 200mg <sup>14</sup>C-bupropion 之後，可以從尿液及糞便中分別回收 87% 及 10% 的放射性。bupropion 以原型排出的比率僅佔口服劑量的 0.5%，這個發現與 bupropion 的廣泛代謝相符。尿液中只有不到 10% 的 <sup>14</sup>C 劑量被證明是活性代謝物。

口服之後，bupropion 的平均擬似總廓清率約為 200 公升/小時(L/hr)，平均排泄半衰期約為 20 小時。Hydroxybupropion 的平均排泄半衰期為 20 小時，它在穩定狀態下的藥品濃度時間曲線下面積(AUC)約為 bupropine 的 17 倍。

Threohydropropine 及 erythrohydrobupropine 的排泄半衰期比較長(分別為 37 及 33 小時)，穩定狀態 AUC 值也分別為 bupropine 的 8 倍及 1.6 倍。bupropine 及其代謝物可在 8 天之內達到穩定狀態。

#### 腎功能不全患者

腎臟疾病對於 bupropion 藥品動力學的影響尚未經研究。bupropine 主要代謝物的排泄可能受到腎功能變差之影響(參閱「注意事項」)。

#### 肝功能不全患者

在輕微至中度肝硬化患者，bupropion 及其活性代謝物的藥動性質與健康受試者間並無統計上的差異，然而個體間的變異數較大。在嚴重肝硬化的患者，bupropion 的最大濃度及 AUC 顯著增加(平均差異分別為約 70% 及 3 倍)，且變異較健康受試者大；平均半衰退也較長(約 40%)。代謝物的最大濃度降低(約 30 至 70%)，平均 AUC 偏高(約 30 至 50%)，中位 T<sub>max</sub> 延後(約 20 小時)，平均半衰退期較健康受試者延長(約 2 至 4 倍)(參閱「注意事項」)。

#### 老年人

老年人的藥品動力學研究結果並不一致。一項單次劑量研究顯示，bupropion 及其代謝物在老年人體內的藥品動力學與年輕成人相同。另一項包含單次劑量及多劑量的藥品動力學研究則暗示，bupropion 及其代謝物蓄積在老年人體內的程度可能比較大。臨床經驗尚未發現 bupropion 的耐受性在老年人及年輕患者之間有任何差異；然而，不能排除某些老年人的敏感性可能比較高。

#### 〔臨床試驗〕依文獻記載

Buprotin SR 在穩定狀態時與 bupropion IR 有生物相等性。Buprotin SR 治憂鬱症的效果，可在兩組進行八週、以門診成年患者為對象的安慰劑對照試驗中得到證實。第一組固定劑量的試驗，每天給予 Buprotin SR 150mg 及 300mg，在 HAM-D 總分、CGI 嚴重分數，和 CGI 改善分數都優於對照組。第二組彈性劑量試驗中，每日一次 Buprotin SR 50-150mg，在 HAM-D 總分、MADRS、CGI 嚴重及改善分數都優於對照組；而 Buprotin SR 50-150mg 每日兩次時，四個憂鬱指數的結果都在統計學上接近有意義。在最高達 16 週，以門診患者為對象的對照試驗中，也證實 Buprotin SR 與 SSRI 類的藥物(sertraline、fluoxetine、paroxetine)有相當的抗憂鬱效果。第一個是 16 週的對照試驗，在成年門診患者比較 Buprotin SR 每日 150-300mg 與 sertraline 每日 50-200mg。隨後進行兩個八週的安慰劑對照試驗，比較 Buprotin SR 每日 150-400mg 與 sertraline 每日 50-200mg；兩個八週的安慰劑對照試驗，比較 Buprotin SR 每日 150-400mg 與 fluoxetine 每日 20-60mg；以及一個老年門診患者，六週的控制試驗，比較 Buprotin SR 每日 100-300mg 與 paroxetine 每日 10-40mg。在所有的試驗中，以 HAM-D 總分、CGI 改善及嚴重分數來評估，Buprotin SR 具有和 SSRI 相當的作用。性功能障礙的發生率(以 DSM-IV 為標準，研究員進行面試來評估)，SSRIs fluoxetine 及 sertraline 明顯高於 bupropion。另外，bupropion 的鎮靜發生率低於所有 SSRI 的試驗。

Buprotin SR 對預防憂鬱復發的效力，在一個長期(52 週)，以成年門診患者為對象的試驗中得到證實。每日服用 Buprotin SR 300mg 治療八週後有效果的患者，隨機分配到續用同劑量的 Buprotin SR 組，或改用安慰劑組。續用 Buprotin SR 的患者，在之後 44 週內復發的機率，明顯低於使用安慰劑的組別。bupropion 在長期使用時治療有良好耐受性，臨床上一般生理檢查沒有顯著的改變，平均體重些微減少(減少量隨全身基礎體重增加而增加)。

在試驗 ZYB40014 中，受試者無論有無已控制的高血壓，都至少有一樣以下的狀況：心肌梗塞的病史、做過心臟處置的病史、穩定的心絞痛、周邊血管疾病，或是一或二級的充血性心衰竭。雖然這些患者年紀較大、較不健康，且長期抽較多的煙，但 bupropion 作用在這些人身上的效果，與之前試驗中用在一般抽煙族群相當。

#### 〔臨床前安全性資料〕依文獻記載

對老鼠及大鼠的致癌性研究已證實，bupropion 對這些物種不具致癌性。動物研究可以見到肝臟的變化，但這些變化是反映肝臟酵素誘發劑的作用。bupropion 在人體的臨床劑量下，並沒有任何酵素誘發作用的證據，這暗示在實驗動物所發現的肝臟變化對於評估 bupropion 之危險性的重要性有限。

包裝：2~1000 粒鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。 儲存；儲存於 25°C 以下。儲存於原始容器中。

皇佳化學製藥股份有限公司  
ROYAL CHEM. & PHARM. CO., LTD.  
高雄縣 833 烏松鄉松埔路一巷 1 號  
電話：(07)7310537 傳真：(07)7310538

“皇佳” 慮舒妥 持續藥效膜衣錠

*Buprotrin S.R.F.C.Tablet* “Royal”

〔成分〕每錠含有：  
Bupropion hydrochloride  
.....150mg

〔用法用量〕  
請詳閱說明書後使用  
本藥需由醫師處方使用

〔適應症〕  
治療憂鬱症。

〔注意事項〕  
請詳閱說明書後使用

Lot No.  
Exp.

皇佳化學製藥股份有限公司  
ROYAL CHEM.& PHARM. CO., LTD.  
高雄縣烏松鄉松埔路 1 巷 1 號

衛署藥製字第 G 號

“皇佳” 慮舒妥 持續藥效膜衣錠

*Buprotrin S.R.F.C.Tablet* “Royal”

〔成分〕每錠含有：  
Bupropion hydrochloride  
.....150mg

〔用法用量〕  
請詳閱說明書後使用  
本藥需由醫師處方使用

〔適應症〕  
治療憂鬱症。

〔注意事項〕  
請詳閱說明書後使用

Lot No.  
Exp.

皇佳化學製藥股份有限公司  
ROYAL CHEM.& PHARM. CO., LTD.  
高雄縣烏松鄉松埔路 1 巷 1 號

衛署藥製字第 G 號