

“皇家” 慮舒妥 持續性藥效膜衣錠 150 毫克 Buproptrin 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

臨床特性

【適應症】

治療憂鬱症，及治療尼古丁依賴症，作為戒煙之輔助。

【用法、用量】

本藥須由醫師處方使用。

本藥錠劑應整粒吞服，不可切，壓碎或嚼碎。

• **治療憂鬱症：**

成人之使用

必須以每日兩次的方式服用，而且連續兩次劑量之間至少必須間隔 8 小時。

起始治療

起始劑量為 150mg 每日一次。

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。

如同所有的抗鬱劑，Buprotrin 可能需要治療數週之後，才會達到完全的抗憂鬱療效。

*最高單次劑量不可超過 150mg，Buprotrin 之劑量超過 150mg/日時，必須以每日兩次的方式服用，而且連續兩次劑量之間至少必須間隔 8 小時。

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 Buprotrin 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。

• **治療尼古丁依賴症，作為戒煙之輔助**

成人年之使用

建議在患者仍然吸煙時便開始治療，並且將「目標停止日期」設定在 Buprotrin 治療的最初兩週之內，在第二週之內比較適當。

起始劑量是每日 150mg，服用 3 天，然後增加到 150mg 每日 2 次。連續兩次劑量之間至少必須間隔 8 小時。最高單次劑量不可超過 150mg，而且每日總劑量不可超過 300mg。

患者至少必須治療 7 週。

如果患者在七週的治療期間內沒有明顯的進步，就必須考慮停藥。因為他們不大可能在這種治療期間停止吸煙。

系統性評估每日服用 bupropion hydrochloride 300mg 的預防復發效果，結果證實，長達一年的治療不但耐受性良好，預防復發的療效也很好。

由於許多嘗試戒煙的患者有很多次復發的經驗。所以 Buprotrin 治療是否要持續較長的期間，應視患者的個別情況而定。

如果 Buprotrin 是與尼古丁經皮貼片(Nicotine Transdermal System)併用，治療尼古丁依賴症，則不必修正它的建議劑量(參閱警語及注意事項)。

• **兒童與青少年之使用**

Buprotrin 錠並未核可用於 18 歲以下的兒童或青少年(參閱注意事項)。

Buprotrin 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

本藥禁用於對 bupropion 或製劑中其他任何一種成分過敏者。

本藥禁用於癲癇患者。

本藥禁用於突然停止使用酒精或鎮靜劑的患者。

本藥含有 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。

本藥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 立即釋出劑型後，癲癇發作之發生率比較高。

本藥不可與單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)同時使用。停用不可逆的 MAOIs 之後，至少必須相隔 14 天，才可開始用本藥治療。

【警語及注意事項】

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 Buprotrin 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。

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。

癲癇

不可以超過本藥的建議劑量，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 Buprotrin 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，給予本藥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。

若患者曾在使用本藥治療中發生過癲癇，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〔不良反應〕)。醫師應該了解，症狀在停止 bupropion 後可能還會持續，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，在藥物動力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 血漿濃度的差異較大。因此，肝功能不全的患者使用本藥應小心；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〕和藥物動力學)。

Buprotrin 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 的最高血漿濃度會顯著增加，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〕和藥物動力學)。

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)，可藉此了解是否藥物或代謝物的量過高。

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，對腎功能不全的患者，開始治療時應降低投藥的頻率與(或)劑量，因為 bupropion 和其代謝物蓄積在此類患者體內的程度可能大於一般患者(參閱藥物動力學)。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對 bupropion 的作用較為敏感的可能性；因此可能必須降低投藥的頻率與(或)劑量(參閱藥物動力學)。

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。這些風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。

此外，針對使用抗憂鬱藥物治療重鬱症及其它精神疾病成人患者之安慰劑對照性臨床試驗所進行的一項整合分析也顯示，在 25 歲以下的患者中，使用抗憂鬱劑治療時，出現自殺想法及行為的風險有較安慰劑組升高的現象。

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狂躁症和躁鬱症的症狀：不良反應)。

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。

神經精神方面包括狂躁症和躁鬱症的症狀

神經精神方面的症狀曾被報告(參閱〔不良反應〕)，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 Buprotrin 時須小心。然而，bupropion 在對於戒煙並有缺血性心血管疾病患者的試驗中，通常有良好的耐受性。

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【不良反應】）。而且若同時使用 bupropion 與尼古丁經皮貼片（Nicotine Transdermal System）可能會使血壓升高（參閱【藥物交互作用】）。

不適當的給藥途徑

Bupropion 僅供口服使用，曾有吸入壓碎的錠劑或注射溶解 bupropion 的報告，這可能會導致快速釋放、更快的吸收且可能過量。當 bupropion 以鼻內或靜脈注射給予時，曾有癲癇和/或死亡案例被報導。

【藥物交互作用】

無論是否用 bupropion 治療，戒煙本身引起的生理變化都可能改變某些併服藥品的藥物動力學。Bupropion 主要被細胞色素 P450 2B6(CYP2B6)(參閱藥物動力學)代謝為主要代謝物 hydroxybupropion。因此，當本藥與其他會影響 CYP2B6 同功酶之藥品(例如 orphenadrine、cyclophosphamide、ifosfamide、tidopidine、dopidogrel)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 的血漿濃度升高。直到投予最後一劑 bupropion 後 7 天，仍然有這種作用。因此本藥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、selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)、tricydic antidepressants、抗精神病劑），這些併用的藥品必須由最低劑量開始。如果將本藥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。(參閱藥物動力學)

藥物須由 CYP2D6 代謝活化為具有有效性的(如 tamoxifen)，當此類藥物與 CYP2D6 抑制劑(如 bupropion)併用時可能會降低其有效性，雖然 citalopram 並非主要由 CYP2D6 代謝，但在一試驗中，bupropion 仍增加 citalopram 的 Cmax 及 AUC 各 30%及 40%。

因為 bupropion 被廣泛的代謝，所以同時投予會誘發代謝(如 Carbamazepine、phenobarbitone、phenytoin、ritonavir、efavirenz)或抑制代謝的藥品，都可能會影響它的臨床活性。

在健康受試者一系列的研究中，ritonavir（100 毫克一天兩次或 600 毫克一天兩次）或 ritonavir 100 毫克加上 lopinavir 400 毫克（kaletra）每天兩次會使 bupropion 及其主要代謝物的曝藥量依劑量依賴模式降低約 20%到 80%。同樣地，連續兩週每天投予一次 efavirenz 600mg 會使 bupropion 的曝藥量降低約 55%，一般認為 ritonavir/Kaletra 及 efavirenz 的這副作用乃是其對 bupropion 的代謝作用產生誘導作用所致。對正在使用其中任一藥物治療的患者，投予 bupropion 時可能必須提高 bupropion 的劑量，但不可超過 bupropion 的最高建議劑量。

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。在本品治療期間，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，給予本藥都必須很謹慎。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 glucur onide 的 AUC 些微增加。

同時使用本品及尼古丁經皮貼片(NTS)可能會使血壓升高。

研究指出，當 bupropion 持續藥效錠與食物併用時可能會增加其暴露量。(參閱藥物動力學)

併用 digoxin 與 bupropion 會造成 digoxin 的濃度下降，在健康受試者研究中，Digoxin 的 AUC0-24h 下降 1.6 倍，腎消除率增加 1.8 倍。

與實驗室檢查的交互作用

Bupropion 已被通報會干擾某些使用在快速尿液藥物節檢檢驗上，造成假陽性的反應，尤其是針對安非他命。應考慮使用其他較具特異性的化學方法來確認陽性反應。

【懷孕與授乳】

生殖力

尚無 bupropion 影響人類生殖力的相關資料。一項針對大鼠進行的生殖研究並未顯示有生殖力受損的佐證。(參閱臨床前安全性資料)

懷孕

懷孕等級：C

一些懷孕結果流行病學研究曾通報在懷孕第一期(first trimester：前三個月)，母體暴露於 bupropion 與某些先天性心血管畸形風險升高具有相關性；然而，這些發現在各項研究中並不一致。針對懷孕女性或計畫懷孕女性，開立藥物的醫師必須衡量可能的替代治療選擇，並且只有在預期效益高於潛在風險時才應開立本藥。

在國際懷孕註冊資料庫中，針對在懷孕第一期受到 bupropion 的暴露，前瞻性觀察到的先天性心臟缺陷比例為 9/675(1.3%)。

在一回溯性的管理醫療資料庫分析（n=7005 嬰兒），懷孕第一期接觸 bupropion（n=1213 嬰兒）產生先天不全（2.3%）或心血管不全（1.1%）的比率，與在懷孕第一期使用其他抗憂鬱藥（n=4743 嬰兒，2.3%先天不全，1.1%心血管不全），或是在第一期以外時間使用 bupropion（n=1049 嬰兒，各 2.2%及 1.0%）相比，並沒有增加的情形。

在一項使用國家先天缺陷研究(NBDPS)所得到的資料而進行的回溯性個案管理分析中，共有 12383 位個案嬰兒以及 5869 位對照嬰兒。研究人員觀察到嬰兒發生左心室流出道心臟缺陷的情形與自發通報的懷孕早期母體使用 bupropion，在統計上具有顯著相關性（n=10；adjusted OR=2.6；95% CI 1.2，5.7）。而在母體使用 bupropion 與任何其他類型的心臟缺陷或所有心臟缺陷分類的合併結果間均未觀察到相關性。

在一項使用從 Slone 流行病學中心先天缺陷研究所得到的資料而進行的後續個案管理分析中，共納入 7913 位具有心臟缺陷的個案嬰兒以及 8611 位對照嬰兒。這項分析顯示母體使用 bupropion 與嬰兒左心室流出道心臟缺陷的情形並無顯著相關（n=2；adjusted OR=0.4；95% CI 0.1，1.6）。然而，在懷孕第一期使用 bupropion 作為單一治療後，觀察到藥物使用與心室中隔缺損，在統計上具有顯著相關性（n=17；adjusted OR=2.5；95% CI 1.3，5.0）。

授乳

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本藥期間不要授乳。

【對駕駛及操作機器能力之影響】

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，直到有理由確定本藥對他們的能力沒有不良影響為止。

【不良反應】

下表以身體的器官系統分類，提供臨床經驗發現的副作用。

副作用以下列方式表示頻率：極常見（≥1/10）、常見（≥1/100，<1/10）、不常見（≥1/1,000、<1/100）、罕見（≥1/10,000、<1/1,000）、極罕見（<1/10,000）。

免疫系統異常

常見：過敏反應如蕁麻疹

極罕見：更嚴重的過敏反應包括血管性水腫、呼吸困難/支氣管痙攣及過敏性休克。也有關節痛、肌痛及發燒伴隨皮疹及其他暗示遲發性過敏症狀出現的報告，這些症狀可能很像血清病。（參閱皮膚及皮下組織疾患）

代謝及營養方面異常

常見：厭食

不常見：體重減輕

極罕見：血糖紊亂、低血鈉症

精神方面異常

極常見：失眠

常見：不安、焦慮

不常見：抑鬱、精神紊亂

極罕見：侵略性、敵意、易怒、激動、幻覺、異常夢境、人格解體、妄想、偏執觀念

神經系統異常

極常見：頭痛

常見：震顫、頭暈、味覺異常

不常見：注意力障礙

罕見：癲癇（參閱注意事項）

極罕見：肌張力不全、運動失調、帕金森氏症、不協調、記憶障礙、皮膚感覺異常、暈厥

眼睛方面異常

常見：視覺障礙

耳及內耳方面異常

常見：耳鳴

心臟方面異常

常見：心博過速

極罕見：心悸

血管異常

常見：血壓升高（有時嚴重）、潮紅

極罕見：血管擴張、姿勢性低血壓

腸胃消化系統異常

極常見：口乾、胃腸障礙，包括噁心及嘔吐

常見：腹痛、便秘

肝膽系統異常

極罕見：膽醇素上升、黃膽、肝炎

皮膚及皮下組織異常

常見：皮疹、搔癢、出汗

極罕見：多形性紅斑、史強二氏症候群（Stevens Johnson syndrome）（參閱免疫系統）

骨骼肌及結締組織方面異常

極罕見：痙攣

腎臟及泌尿系統異常

極罕見：頻尿及/或尿液滯留

全身性的障礙

極罕見：發燒、胸痛、無力

【過量】

症狀與徵兆

除了在**【不良反應】**項目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（包括QRS延長）或心律不整；曾有致命的案例被通報。

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，建議使用活性炭。Bupropion沒有已知的特定解毒劑。進一步控制須依據臨床上的指示或是國家毒物中心（如適用）的建議。

【藥理學特性】

在一健康志願者試驗中，給予bupropion持續性藥效膜衣錠（450mg/天）14天達到穩定態後，與安慰劑組相比，對QTcF間距在臨床上沒有顯著的影響。

藥效學：

ATC代碼

藥理治療類別：其他抗憂鬱劑，ATC code: N06 AX12

作用機轉

Bupropion是一種兒茶酚胺(catecholamines)：[正腎上腺素 noradrenaline]及[多巴胺 dopamine]的神經元回收選擇性抑制劑，對於indolamines(血清素「serotonin」)回收的影響相當微弱，也不會抑制單胺氧化酶。目前還不知道bupropion藉由何種機轉來增進患者的戒煙能力。以及雖然其作用機轉與其他抗鬱劑一樣還不明確。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。

【藥物動力學】

吸收：

健康志願者服用本藥後，在3小時之內達到bupropion的最高血漿濃度。有三個研究指出，當bupropion持續藥效錠與食物併用時可能會增加其暴露量。若進食後服用，bupropion之最高血漿濃度在這些研究中分別增加11%、16%和35%，整體的bupropion暴露量（AUC）增加17%、17%和19%。

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。

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在人體內進行廣泛代謝。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本品單次劑量之後6小時達到。活性代謝物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，細胞色素P450s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13.3μM。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。同時投予本品與CYP2D6途徑的受質時，應當謹慎(參閱「藥品交互作用」)

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。

在健康自願受試者的試驗中，ritonavir以一天兩次每次100毫克的劑量會分別降低bupropion的AUC和Cmax達22%和21%。Bupropion代謝物的AUC和Cmax會降低0到44%。在第二個健康自願受試者試驗中，ritonavir以一天兩次一次600毫克會分別降低bupropion的AUC和Cmax達66%和62%。Bupropion代謝物的AUC和Cmax會降低42%和78%。

在另一個健康自願受試者試驗中，Kaletra(lopinavir 400毫克與ritonavir 100毫克，一天兩次)會降低bupropion的AUC和Cmax各57%。Hydroxybupropion的AUC和Cmax則會分別降低50%和31%。

排除：

人體口服200mg ¹⁴C-bupropion之後，可以從尿液及糞便中分別回收87%及10%的放射活性。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¹⁴C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bupropion的17倍。Threohydrobupropion及erythrohydrobupropion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bupropion的8倍及1.6倍。bupropion及其代謝物可在8天之內達到穩定狀態。

腎功能不全患者

Bupropion及其主要代謝物的排泄可能受到腎功能變差而減弱(見「警語及注意事項」)。在患有末期腎衰竭或中至重度腎功能不全的受試者中。Bupropion及(或)它的代謝物的曝藥量會增加。

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Tmax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】

Buprotin SR在穩定狀態時與bupropion IR有生物相等性。本藥治療憂鬱症的效果，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、做過心臟置置的病史、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。

在一個以成年吸煙且因急性心血管疾病住院為對象，使用bupropion SR的隨機雙盲控制組對照試驗中，與僅有諮詢計畫相比，bupropion SR可改善短期（但非長期）的戒煙率。Bupropion SR在因急性心血管疾病住院的吸煙患者治療期間，顯示出有良好的耐受性。

【臨床前安全性資料】

致癌性/致突變性

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。

生殖毒性

生殖力

以mg/m²計算時，大鼠接受劑量約達7倍的最大建議人類劑量(MRHD)，並無生殖力受損的佐證。

懷孕

以mg/m²計算時，投予大鼠或兔子分別約達11倍和7倍MRHD的劑量下，並無致畸胎性的佐證(在一項大鼠研究中，根據穩定狀態的AUC數值，300mg/kg/day高劑量下的暴露量約為人類暴露量的1.7倍)。投予兔子大約相當於最大人類劑量以及更高的劑量下，觀察到骨骼變化略微增加(副胸肋骨和趾骨骨化遲緩等常見解剖學變異的發生率升高)，且在母體毒性劑量下胎兒的體重減輕。以mg/m²計算時，在約達7倍MRHD的暴露量下，在交配前以及整個懷孕和哺乳期間接受bupropion投藥的大鼠中，並未觀察到其後代有任何的不良反應。

動物毒性和/或藥理學

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。

藥劑學特性

【賦形劑】

HPMC K4MCR、Avicel PH102、Lactose 316、Compritrol 888、Sepifilm 752、Sepifilm 5002、Brilliant blue FCF Aluminium lake、Sunset yellow FCF Aluminium lake。

【儲存】：儲存於25°C以下。儲存於原始容器中。

【包裝】：2-1000粒鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。



皇佳化學製藥股份有限公司

ROYAL CHEM. & PHARM. CO., LTD.

高雄市鳥松區松埔路一巷1號電話：(07)7310537

傳真：(07)7310538