

# 必替憂 持續藥效錠 150毫克

## BUPOPIN SR Tablets 150mg



【成分】每錠中含有：

Bupropion hydrochloride.....150mg

本產品每錠內含非活性成分：HPMC、Crystalline Cellulose、L-Cysteine Anhydrous、Magnesium Stearate、Sepifilm、PEG 6000、Micro Talc、Tween 80、Blue No.1 Lake、Allura Red AC Alum.Lake。

【適應症】

治療憂鬱症，及治療尼古丁依賴症，作為戒菸之輔助。

【用法、用量】

成人

憂鬱症：起始治療

起始劑量為150mg每日一次。如同所有的抗憂鬱劑，bupropion 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。

\*最高劑量不可超過150mg。Bupropion SR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bupropion SR錠劑多久，但一般認為，憂鬱症之急性發作需要以抗憂鬱劑治療數個月或更久。

兒童與青少年之使用：

Bupropion SR錠劑於18歲以下患者的安全性及有效性尚未確立。

【禁忌症】

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

錠劑中含有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 立即釋出劑型後，癲癇發作之發生率比較高。Bupropion 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bupropion SR錠劑治療。

【注意事項】

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bupropion 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bupropion SR最高建議劑量下，癲癇發作的發生率約為0.1%。

諸同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bupropion 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】)、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劑。

若患者曾在服用 bupropion SR 治療中發生過癲癇，應停藥且不再建議再使用。

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bupropion 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)。

Bupropion 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嚴重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的惡化和自殺的危險

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不會有任何改善，所以需密切監視病人是否有臨床上的惡化(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病人，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/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，與潛在的病情或是藥品治療有關(參閱神經精神方面包括狂躁症和躁鬱症的症狀：【副作用】)；當病人有臨床上的惡化(包括產生新症狀)和/或出現自殺的念頭/行為，尤其是這些症狀嚴重、突然開始，或不是病患已有的症狀時，需考慮更換藥劑，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【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，針對此期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和情緒穩定劑，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族史。

心血管疾病

以bupropion治療有心血管疾病的患者之憂鬱症的臨床經驗有限。給予這些患者bupropion SR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【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

Bupropion 主要被細胞色素P450 2B6 (參閱藥動學) 代謝為主要代謝物 hydroxybupropion。因此，當 bupropion SR 與其他會影響 CYP2B6 同功酶之藥品(例如orphenadrine、cyclophosphamide、ifosfamide、ticlopidine、clopidogrel)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。因此，bupropion 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bupropion 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)

雖然citalopram並非主要由CYP2D6代謝，但在一些試驗中，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、phenobarbital、phenytoin)或抑制代謝的藥品，都可能影響它的臨床活性。

在一健康志願者試驗中，每天兩次600mg的ritonavir會降低bupropion的AUC及Cmax各64%及59%。此效果被認為是誘發代謝，然而ritonavir在體外試驗中顯示會抑制CYP2B6所進行的代謝。因此，不應超過bupropion的建議劑量。Ritonavir較常用的一天兩次100mg劑量，對bupropion的影響則未知。雖然臨床資料並未確定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bupropion 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bupropion 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bupropion SR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。(參閱藥動學)

【警語】

憂鬱症(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bupropion SR或其他抗憂鬱劑於小孩、青少年和年輕人時應評估臨床用藥之風險與效益。短期研究對於大於24歲以上之成年人服用抗憂鬱劑並無顯示有增加自殺意念或行為之風險，而對於65歲以上之老年人服用抗憂鬱劑，反而較服用安慰劑降低自殺之風險。憂鬱症或其他精神障礙疾病，本身即有自殺傾向之風險。無論任何年齡之患者開始服用抗憂鬱劑時，健康照顧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，並隨時與醫師連絡。

【懷孕與授乳】



人體在懷孕期間使用bupropion SR的安全性尚未確立。只有在預期的好處遠大於可能的風險時，才可在懷孕時使用bupropion。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1.1%)相比，並沒有增加的情形。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，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bupropion 期間不要授乳。

#### 【對駕駛及操作機器能力之影響】

如何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bupropion SR 錠對他們的能力沒有不良影響為止。

#### 【副作用】

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：很常見(≥1/10)、常見(≥1/100, <1/10)、不常見(≥1/1,000, <1/100)、罕見(≥1/10,000, <1/1,000)、非常罕見(<1/10,000)

免疫系統——常見：過敏反應如尋麻疹

非常罕見：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顯示過敏性症狀出現的報告，這些症狀可能很嚴重。

(參閱皮膚及皮下組織)

代謝及營養——常見：厭食 不常見：體重減輕 非常罕見：血糖紊亂

精神——很常見：失眠 常見：不安、焦慮 不常見：抑鬱、精神紊亂 非常罕見：侵略性、敵意、暴怒、激動、幻覺、異常夢境、人格解體、妄想、偏執觀念

神經系統——很常見：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) 非常罕見：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——常見：視覺障礙

耳及迷路——常見：耳鳴

心臟——不常見：心悸過速 非常罕見：心悸

血管——常見：血壓升高(有時嚴重)、潮紅 非常罕見：血管擴張、姿勢性低血壓

腸胃——很常見：口乾、胃腸障礙，包括噁心及嘔吐 常見：腹痛、便秘

肝膽——非常罕見：膽鹼素上升、黃疸、肝炎

皮膚及皮下組織——常見：皮疹、搔癢、出汗 非常罕見：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——非常罕見：痙攣

腎及泌尿系統——非常罕見：頻尿及/或尿液滯留

全身及給藥部位——常見：發燒、胸痛、無力

#### 【過量】

除了在【副作用】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。

曾有偶然吞服超過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，則可以洗胃。Bupropion沒有特定的解毒劑。

#### 【藥理性質】

在一系列穩定劑試驗中，給予緩釋型的bupropion錠(450mg/天)14天達到穩定狀態後，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

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，這種作用是由腎上腺素能(noradrenergic)及/或多巴胺能(dopaminergic)機轉所媒介。

#### 藥動學

吸收：健康志願者服用bupropion SR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持續釋放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%及35%，整體的bupropion暴露量(AUC)增加17%、17%及19%。長期給予每日150或300mg之劑量後，bupropion及其代謝物具有線性動力學性質。

分布：Bupropion廣泛分佈在體內，擬似分佈體積約2000公升(L)。Bupropion及hydroxybupropion過度與白蛋白結合(分別為84%及77%)。

Theohydrobupropion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及其羧基乙基異構物(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的最高血漿濃度在給予bupropion SR單次劑量之後6小時達到。活性代謝物進一步代謝或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代謝成主要的活性代謝物hydroxybupropion；然而，細胞色素P450與threohydrobupropion的形成無關(參閱【藥品交互作用】)。

Bupropion及hydroxybupropion都是相當強勁的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，同時給予bupropion及desipramine，會使desipramine的Cmax及AUC分別增加2倍及5倍。至少在給予最慢劑量bupropion之後7天內，仍然有這種影響。由於bupropion不經CYP2D6途徑代謝，所以預計desipramine不會影響bupropion的藥品動力學。同時給予bupropion SR與CYP2D6途徑的受質時，應當謹慎(參閱【藥品交互作用】)。

亞慢性藥效之後，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及hydroxybupropion具有解藥誘發作用的證據。

排除：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%，這係發現與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的平均擬似消除半衰期約為200公升/小時(L/hr)，平均排半衰期約為20小時。Hydroxybupropion的平均排半衰期約為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的排半衰期比bupropion(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——對於有腎臟疾病的患者使用bupropion之藥動學，目前仍沒有足夠的資訊。Bupropion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的患者，bupropion及其活性代謝物的藥動學性質與健康受試者之間並無統計上的差異，然而個體的變異較大。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；平均半衰期也較長(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延遲(約20小時)，平均半衰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顯示，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的耐受性在老年人與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】

Bupropion SR在穩定狀態時與bupropion Ir有生物相等性。Bupropion SR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bupropion SR150mg及300mg，在HAM-D總分、CGI嚴重分數、CGI改善分數都優於對照組。第二組彈性劑量的試驗中，每日一次bupropion SR50-150mg，在HAM-D總分、MADRS、CGI嚴重及改善分數都優於對照組；而bupropion SR50-150mg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 bupropion SR與SSRI類藥物(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bupropion 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bupropion SR每日150-400mg與sertraline每日50-200mg；兩個八週的安慰劑對照試驗，在比較bupropion 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bupropion 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，bupropion 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的副作用發生率低於所有SSRI的試驗。Bupropion SR預防憂鬱復發的效力，在一個長期(52週)，SR以成年門診患者為對象的試驗中得到證實。每日服用bupropion SR300mg治療八週後有效果的患者，隨機分配到續用同劑量的bupropion SR，或改用安慰劑組。續用bupropion 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在長期使用時沒有良好耐受性，臨床上一般生理檢查沒有顯著的改變，平均體重略微減少(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，都至少有一項以下的狀況：心絞痛病史、微過心臟電置的病史、穩定的心臟病、周邊血管疾病，或是一或二級的充血性心臟病。雖然這些患者年紀較大、較不健康，且長期抽菸的較多，但bupropion作用在這些人身上，與之前試驗中用的一般抽菸族群相當。

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在因急性心血管病住院的吸煙患者治療期間，顯示出有良好的耐受性。

#### 【臨床安全性資料】

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酶誘發劑的作用。Bupropion在人體的臨床劑量下，並沒有任何酵素誘發作用的證據，這顯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。

#### 【儲存】

請儲存於30°C以下並置於小孩不及之處。

#### 【包裝】

2-1000粒雙面鋁箔包裝及玻璃瓶裝。

本藥須由醫師處方使用  
衛署藥製字第055284號  
GMP優良藥品G-11098號



通過PIC/S GMP優良藥廠  
五洲製藥股份有限公司  
桃園市新屋區赤欄里17-1號

I114  
v2.00