

必利勁膜衣錠 30 毫克

衛署藥輸字第 025417 號

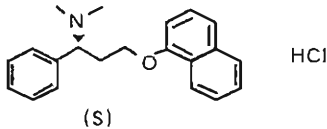
本藥須由醫師處方使用

2012MEN-371-1

2

1. 產品名稱

必利勁30毫克錠劑 Priligy (Dapoxetine hydrochloride)



3

2. 組成性質及含量

每錠 Priligy 30 毫克膜衣錠含有 30 毫克的 dapoxetine 游離基(為鹽酸鹽)。

賦形：乳糖

賦形劑請參見 6.1 說明段。

3. 劑型

膜衣錠

30 mg 為一圓形凸狀淺灰色膜衣錠劑，一面刻有三角形，內有“30”字樣。

4. 臨床特性

4.1 適應症

Priligy 用於治療年齡 18-64 歲且符合下列所有條件的早發性射精男性：

1. 陰道內射精潛伏時間(IELT) 短於兩分鐘

4

2. 難以控制射精，在性行為插入之前、當時或不久後經過輕微刺激，發生持續或復發性射精。

3. 因為早發性射精而導致病人明顯沮喪

4.2 用法用量

口服使用。錠劑應整顆吞服以防苦味，建議服用錠劑時至少併服一杯水。病人使用時須謹慎預防一些可能發生傷害的情況，包括在駕駛或是操作危險機械時，可能發生的昏厥或是其前趨症狀：例如頭暈或是頭昏感 (lightheadedness) 發生(請詳見 4.4 說明段)

成年病人(18-64歲)

醫師應於開始治療前，先取得針對病人過去姿勢性事件所作的詳細病史，並執行姿勢性測驗(血壓、脈搏、仰臥以及站立)。若病人透露過去曾有姿勢性反應

5

或是姿勢性測驗顯示出有此方面的反應，應避免使用 Priligy 治療。建議劑量為 30 毫克，在性行為之前約 1 至 3 小時視需要服用。建議服用頻率最多一天一次。

Priligy 可和食物一起或單獨服用。(詳見 5.2 說明段)

醫生若選擇使用 PRILIGY 治療早發性射精，應該在開始使用四週後或使用六個劑量後評估本品的風險及病人自述的利益，以判斷病人的風險及利益平衡，並決定未來是否需要繼續治療。

老年人(65歲或以上)

目前本品用於 65 歲以上病人之安全性和有效性資料尚未建立，因為這類族群的相關資料有限。(詳見 5.2 說明段)

6

兒童及青少年

PRILIGY 不能使用於 18 歲以下的兒童及青少年。

腎功能不全的病人

建議用於輕度至中度腎功能不全的病人，應謹慎使用。重度腎功能不全病人不建議使用 PRILIGY。(詳見 4.4 以及 5.2 說明段)

肝功能不全的病人

中度以及重度肝功能不全病人(Child-Pugh 分類分別為 B 與 C)則禁止使用 PRILIGY。(詳見 4.3 以及 5.2 說明段)

已知對 CYP2D6 代謝慢或是使用強效 CYP2D6 抑制劑治療的病人

對於具 CYP2D6 代謝慢的基因型病人或是合併使用 CYP2D6 強效抑制劑治療的病人，建議應謹慎使用(請詳見 4.4、4.5 以及 5.2 說明段)。Priligy 禁止同時與強效

7

CYP2D6 抑制劑及強效 CYP3A4 抑制劑併用。

使用中效或強效 CYP3A4 抑制劑

Priligy 禁止與強效 CYP3A4 抑制劑併用；與中效 CYP3A4 抑制劑併用時，Priligy 劑量限制在 30 毫克且須建議應謹慎使用(請詳見 4.3、4.4 以及 4.5 說明段)。

4.3 禁忌症

Priligy 禁止同時與強效 CYP2D6 抑制劑，例如 Fluoxetine、duloxetine、bupropion、terbenafine 等等及強效 CYP3A4 抑制劑併用(請詳見 4.4 以及 4.5 說明段)

PRILIGY 禁用於已知對 dapoxetine 鹽酸鹽或本品所含任一賦形劑會產生過敏反應的病人。

8

Priligy 禁用於有以下顯著的病理性心血管疾病的病人：

- 心臟衰竭(NYHA 分級第二到第四級)
- 心律傳導異常(第二或第三級房室阻斷或病態竇結症候群)且未以永久性心室調節器治療
- 顯著的缺血性心臟疾病
- 顯著的心瓣膜疾病

PRILIGY 禁止和單胺氧化酶抑制劑(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)併用，也不可在停止使用 MAOIs 後 14 天內使用。同樣的，停止使用 PRILIGY 後 7 天內也不應使用 MAOI。(詳見 4.5 說明段)

PRILIGY 禁止和 thioridazine 併用，也不可在停止使用 thioridazine 後 14 天內使用。同樣的，停止使用 PRILIGY 後 7 天內也不應使用 thioridazine。(詳見 4.5 說明段)

9

PRILIGY 禁止和血清素再回收抑制劑(選擇性血清素再回收抑制劑)(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、血清素-腎上腺素再回收抑制劑(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)、三環類抗憂鬱劑(tricyclic antidepressants, TCAs)或其他具血清素作用之藥品或植物性藥物，如 L-tryptophan、triptans、tramadol、linezolid、鋰鹽、貫葉連翹(St. John's Wort, *Hypericum perforatum*)併用，也不可在停止使用這些藥品或植物性藥物後 14 天內使用。同樣的，停止使用 PRILIGY 後 7 天內也不應使用這些藥物或植物性藥物。(詳見 4.5 說明段)

Priligy 禁止與強效 CYP3A4 抑制劑，例如 ketoconazole、itraconazole、ritonavir、saquinavir、telithromycin、nefazadone、nelfinavir、atazanavir 等等併用(詳見 4.5 說明段)

Priligy 禁用於中度以及重度肝功能不全的病人

10

4.4 警告及注意事項

一般性

PRILIGY 只適用於早發性射精的男性。目前沒有在無早發性射精之男性延緩射精作用的數據，且其使用的安全性尚未建立。

與娛樂性藥物併用

應建議病人不可將 PRILIGY 和娛樂性藥物合併使用。具血清素活性：例如 ketamine、methylenedioxymethamphetamine (MDMA) 以及 lysergic acid diethylamide (LSD) 的娛樂性藥物，當與 Priligy 併用時可能會導致潛在嚴重反應。包括(但不僅限於以下症狀)：心律不整、高熱症狀以及血清素症候群。Priligy 和具鎮靜特性的娛樂性藥物(例如麻醉藥物以及 benzodiazepines)併用可能會加重嗜睡以及頭暈症狀。

11

酒精

PRILIGY 與酒精併用可能會增加 alcohol-related neurocognitive effects，亦可能加重 neurocardiogenic 不良反應，例如：昏厥，而增高意外傷害的風險；因此，應建議病人服用 Priligy 時應避免飲酒(請詳見 4.5 以及 4.7 說明段)。

昏厥

本品臨床試驗中，已有 30 例發生昏厥之報告(約佔使用者之 0.19%)。其中 22 例發生於用藥後 3 小時內，15 例喪失意識，4 例於昏厥時發生短暫心跳停止現象，其中 1 例長達 28 秒。失去意識的昏厥的發生頻率隨著受試者族群不同而有差異，在第三期安慰劑控制性臨床試驗中，受試者發生失去意識的昏厥的比例為 0.06% (30 mg) 至 0.23% (60 mg)，在第一期非早發性射精之健康志願者試驗中比例則為 0.64% (包含所有劑量)。

12

Priligy治療組與安慰劑相較，較常發生以下症狀的通報案例，包括：可能之前驅症狀(Prodromal symptoms)，如嘔吐、頭暈眩及頭昏感(light headedness)以及發汗。

在第三期臨床試驗，服用30毫克Priligy的病人中通報案例包括：噁心(11.0%)、頭暈(5.8%)以及多汗/發汗(0.8%)。服用60毫克Priligy的病人中通報案例則包括噁心(21.2%)、頭暈(11.7%)以多汗/發汗(1.5%)。此外，在第三期臨床試驗中，昏厥以及可能發生的前驅症狀發生率呈現劑量遞增性(dose-dependent)，也就是當劑量較建議劑量高時，副作用也越高。

臨床試驗上這種失去意識的昏厥，在病因學上被認為是血管迷走神經性昏厥，主要發生在給藥後的前三個小時內、第一次給藥之後或跟試驗相關臨床程序有關(如採血、直立操作及量血壓等)。可能之前驅症狀(Prodromal symptoms)

13

如嘔吐、頭暈及頭昏感(lightheadedness)、心悸、無力、混淆及發汗一般是在服藥後的前三小時內出現，且隨後通常會發生昏厥。病人必須知道在接受PRILIGY治療期間，不管有沒有發生前驅症狀都可能隨時發生昏厥。開處方者應告知病人適當補充水分的重要，以及如何分辨前驅徵候和症狀，以減低因為失去意識發生倒地而引起嚴重傷害。如果病人發現任何可能前驅症狀，應立刻躺下保持頭部低於身體其他部位，或是坐下來將頭垂在雙膝之間，直到症狀消失。病人也應小心避免任何可能導致傷害的情況，像是駕駛或操作危險機械，在發生昏厥或其他中樞神經性症狀時。(詳見4.7說明段)。

Priligy與酒精併用可能會增加neurocardiogenic不良反應，例如：昏厥，因而增加意外傷害發生的風險，因此病人服用Priligy時應避免喝酒。

在第三期臨床試驗中排除了有潛在性心血管疾病的病人，因為昏厥(心源性昏厥)

14

和其他原因造成昏厥)而發生心血管不良後果的風險會因病人的潛在結構性心血管疾病(如outflow obstruction、瓣膜性心臟病、頸動脈狹窄和冠狀動脈疾病)而增加。目前並無足夠資料顯示，有潛在性心血管疾病的病人發生血管迷走神經性昏厥是否會增加不良後果的風險。

姿勢性低血壓

在開始治療前，應先執行姿勢性試驗，Priligy應避免用於確定具有或是可能姿勢性反應病史的病人(請詳見4.2說明段)。

臨床試驗曾有姿勢性低血壓的報告。開處方者應事先告訴病人，若出現任何可能前驅症狀如站立後不久即頭暈，應立刻躺下保持頭部低於身體其他部位，或是坐下來將頭垂在雙膝之間，直到症狀消失。開處方者也應告知病人在長時間躺或坐之後不要馬上站起來。此外，PRILIGY用於正在使用具血管舒張性質藥

15

物的病人應特別小心(例如α腎上腺素受體拮抗劑、硝酸鹽、PDE5抑制劑)，因為可能降低姿勢耐受性(詳見4.5說明段)

中效CYP3A4 抑制劑

Priligy使用於正在服用中效CYP3A4 抑制劑的病人須謹慎小心，而且要限制劑量在30毫克(請詳見4.2以及4.5說明段)

強效CYP2D6抑制劑

Priligy禁止同時與強效CYP2D6抑制劑及強效CYP3A4抑制劑併用(請詳見4.2、4.3、4.5以及5.2說明段)

自殺/自殺傾向

針對憂鬱症及其他精神疾病的兒童及青少年的短期研究顯示，相較於安慰劑，抗憂鬱症藥物包括SSRIs會增加此類病人自殺及自殺傾向的危險性。但這些短期

16

研究並未顯示會增加24歲以上成人的自殺風險。PRILIGY治療早發性射精的臨床試驗中，並未發生因治療產生的自殺傾向。

躁症

PRILIGY不應該用來治療有躁症/輕躁症或躁鬱症病史的人，若病人出現這些疾病的症狀應立即停用PRILIGY。

癲癇

因為SSRIs會降低發生癲癇的閾值，若病人發生癲癇，應停止使用PRILIGY。有不穩定性癲癇的病人應避免使用PRILIGY，有穩定性癲癇的病人使用PRILIGY則應小心監測。

用於兒童及小於十八歲的青少年

PRILIGY不應使用於十八歲以下的病人。

17

合併憂鬱症及精神性疾病

對於有憂鬱徵候以及症狀的男性在開始PRILIGY治療前應該先評估以排除未診斷的憂鬱症。

PRILIGY禁止與抗憂鬱藥物，包括SSRIs以及SNRIs併用(請詳見4.3說明段)不建議病人為了開始服用PRILIGY治療早發性射精，而停止原本憂鬱症或焦慮正使用的治療。

PRILIGY不應用於治療精神疾病且亦不應使用於有精神性疾病的病人，如精神分裂症，或是合併性憂鬱症的患者，因為目前仍不能排除導致憂鬱症相關症狀惡化的可能性。這或許是潛在精神疾病或藥物治療造成的結果。醫生應鼓勵病人在任何時候有沮喪的想法或感覺時，都要通報；如果病人在治療期間出現憂鬱的徵候或症狀時就應該停用PRILIGY。

18

出血

服用SSRIs曾經有出血異常的通報案例。建議病人要小心使用PRILIGY，尤其是併用其他已知會影響血小板功能的藥物(如非典型抗精神病藥物及phenothiazines、acetylsalicylic acid、非固醇類抗發炎藥[NSAIDs]、抗血小板藥物或抗凝血藥物(如warfarin)，以及用在曾有出血或凝血病變的病人。(詳見4.5說明段)

腎功能不全

PRILIGY不建議使用在重度腎功能不全的病人，對於輕度或中度腎功能不全的病人也應小心使用。(詳見4.2以及5.2說明段)

戒斷作用

治療慢性憂鬱性疾病的SSRIs長期使用後突然停止，曾經有引起煩躁不安、易怒、激動、頭暈、感覺障礙(感覺異常，如電擊感覺)、焦慮、困惑、頭痛、昏

19

睡、情緒不穩、失眠、輕躁症的通報案例。

但一項針對早發性射精病人評估戒斷作用的雙盲臨床試驗顯示，經過62天每天服用一次或視需要使用60 mg的Priligy後，並未發現任何戒斷徵候群，戒斷症狀也不明顯，只有從每日劑量轉換成使用安慰劑的病人發生稍多的輕度或中度失眠及頭暈症狀。(詳見5.1說明段)第二個雙盲臨床試驗也顯示相同的結果，該試驗病人視需要使用30 mg及60 mg為期24週的療程，之後再經過一個禮拜的戒斷評估期間。

乳糖不耐症以及乳糖分解酶缺乏症

有罕見遺傳性疾病的病患，包括半乳糖不耐症(galactose intolerance)、Lapp乳糖酶缺乏症(Lapp lactase deficiency)或葡萄糖-半乳糖吸收異常，不應服用本藥。

4.5與其他藥品及其他形式的交互作用

20

藥效學上的交互作用：

和monoamine oxidase inhibitor的可能交互作用

在同時服用monoamine oxidase inhibitor及SSRIs的病人，曾經被通報過有嚴重或甚至是致命的反應，包括高熱、僵硬、肌陣攣、自律神經失調伴隨著快速變動的生命跡象，以及心理狀態改變，包括極度激動，甚至到發狂及失去意識。這些反應在最近停止使用SSRIs並開始使用MAOI的病人身上曾經被通報過。有些個案會以類似抗精神病藥物急性性候群形式發生。動物資料也顯示同時使用MAOIs和SSRI會協同作用而使血壓上升並促進行為激動。因此，PRILIGY不應和MAOI一起合用，或在停止MAOI治療後14天內使用。相同的，MAOI不應在PRILIGY停止治療後7天內使用。(詳見4.3說明段)

21

和thioridazine的可能交互作用

單獨使用thioridazine會造成QTc interval的延長，而造成嚴重的心室心律不整。PRILIGY會抑制CYP2D6同功酶進而抑制了thioridazine代謝，導致thioridazine濃度上升而使得QTc interval延長。因此PRILIGY不應與thioridazine併用，或在停止thioridazine治療後14天內使用。相同的，thioridazine不應與PRILIGY停止治療後7天內使用。(詳見4.3說明段)

具有血清素作用的藥物或植物藥

跟併用其他SSRIs一樣，PRILIGY和其他血清素作用藥物/植物藥(如MAOIs、L-tryptophan、triptans、tramadol、linezolid、SSRIs、SNRIs、lithium和實業連翹[St. John's Wort, Hypericum perforatum])併用可能會產生跟血清素相關的作用。PRILIGY不應和其他SSRIs或MAOIs或其他具血清素作用之藥物/植物藥併用；

22

亦不應在停用這類藥物或植物藥治療後十四天內使用PRILIGY。同樣的，在停用PRILIGY治療後七天內亦不可使用這類藥物或植物藥(詳見4.3說明段)

CNS藥物

PRILIGY和CNS藥物併用在早發性射精的病人尚無全面性的研究，因此PRILIGY和這些藥物併用時要謹慎使用。

藥物動力學的交互作用

併用藥品對dapoxetine之藥物動力學參數的影響

在人肝臟、腎臟和腸的微粒體之體外研究顯示，dapoxetine主要是經由CYP2D6、CYP3A4和黃素單氧化酶(Flavin monooxygenase1; FMO1)代謝。因此這些酶的抑制劑可能會降低dapoxetine的清除率。

23

CYP3A4抑制劑

強效CYP3A4抑制劑

投與ketoconazole(連續7天，一天兩次200 mg)會使dapoxetine(60 mg單一劑量)的C_{max}和AUC_{inf}分別增加35%及99%。在考量具活性作用的游離型dapoxetine和desmethyldapoxetine，如果與強效CYP3A4抑制劑一起服用，活性成分的最高血中濃度(C_{max})可能會增加大約25%而曲線下面積(AUC)可能會增加兩倍。在那些缺乏功能性CYP2D6酶的部份族群中，也就是CYP2D6酶不全者或與強效CYP2D6抑制劑併用者，活性成分的最高血中濃度(C_{max})和曲線下面積(AUC)可能會顯著地增加。

因此，PRILIGY與強效CYP3A4抑制劑諸如ketoconazole、itraconazole、ritonavir、saquinavir、telithromycin、nefazodone、nelfinavir 和 atazanavir 為禁忌併用藥(詳

24

詳見4.3說明段)。

中效CYP3A4抑制劑

與中效CYP3A4抑制劑(例如: erythromycin、clarithromycin、fluconazole、amprenavir、fosamprenavir、aprepitant、verapamil、diltiazem)併用亦可能引起dapoxetine和desmethyl(dapoxetine)曝露量顯著地增加,尤其是在CYP2D6酵素代謝不全者更明顯。如果dapoxetine與任一這類的藥物併用, dapoxetine的最高劑量應為30 mg (請詳見4.2、4.4和下面的說明段)。

上述兩種原則適用於所有病人,除非病人已經經由基因型或表現型分類被確認為CYP2D6酵素代謝快速者。被確認為CYP2D6酵素代謝快速者的病人,如果dapoxetine與強效CYP3A4抑制劑併用,建議dapoxetine的最高劑量為30 mg; 如果dapoxetine與中效CYP3A4抑制劑併用,當dapoxetine的使用劑量為60 mg時,

建議謹慎給藥。

強效CYP2D6抑制劑

在fluoxetine存在下(60 mg/day服用7天), dapoxetine (60 mg單一劑量)的最高血中濃度(C_{max})和曲線下面積(AUC_{inf})分別會增加50%及88%。在考量具活性作用的游離型dapoxetine和desmethyl(dapoxetine)下,如果與強效CYP2D6抑制劑一起服用,活性成分的最高血中濃度(C_{max})可能會增加大約50%,而曲線下面積(AUC)可能會增加兩倍。活性成分的最高血中濃度(C_{max})和曲線下面積(AUC)的增高與那些預期中的CYP2D6酵素代謝不全者很相似,而且可能導致劑量相關性不良事件會有較高的發生率和嚴重度升高(請詳見4.4的說明段)。

PDE5抑制劑

60 mg dapoxetine和20 mg tadalafil及100 mg sildenafil的併用情形已在一個單一劑量交叉設計的藥物動力學試驗中探討。Tadalafil不會影響dapoxetine的藥物動力學參數,而sildenafil則引起小改變(AUC_{inf}增加22%, C_{max}增加4%),但這並不預期會造成臨床上有意義的交互作用。然而由於可能會降低姿勢性耐受性(orthostatic tolerance),當開立Priligy處方給併用PDE5抑制劑的病人時須小心謹慎(請詳見4.4的說明段)。

Dapoxetine對併用藥品之藥物動力學參數的影響

Tamsulosin

投予單一或多次劑量的30 mg或60 mg dapoxetine於每天服用tamsulosin的病人並不會改變tamsulosin的藥物動力學。Tamsulosin加上dapoxetine不會影響tamsulosin

的姿勢性的參數(orthostatic profile), tamsulosin單獨使用或是tamsulosin和dapoxetine 30 mg或60 mg併用對姿勢性的作用(orthostatic effect)都沒有差異性。然而,由於有降低姿勢耐受性的可能, PRILIGY用於正在使用α-腎上腺受體拮抗劑的病人須謹慎使用(請詳見4.4的說明段)。

由CYP2D6代謝的藥物

投與多劑量dapoxetine (每天60 mg連續六天)後接著給予單一劑量desipramine 50 mg, desipramine的平均C_{max}和AUC_{inf}分別會較單獨投予desipramine增加約11%和19%。對於其他經由CYP2D6代謝的藥物, dapoxetine或許會造成類似的血中濃度增加,而這些臨床相關性很小。

由CYP3A4代謝的藥物

多劑量dapoxetine (每天60 mg連續六天)會降低單一劑量8 mg midazolam的AUC_{inf}

約20% (範圍為-60至+18%)。對大多數的病人而言,在midazolam上作用的臨床相關性並不大。在某些個體身上,併用主要由CYP3A4代謝且治療範圍狹窄的藥物造成CYP3A4活性的增加,可能會產生臨床相關性。

由CYP2C19代謝的藥物

多劑量dapoxetine (每天60 mg連續六天)不會抑制單一劑量40 mg omeprazole的代謝,因此dapoxetine不會影響其他CYP2C19受質的藥物動力學參數。

由CYP2C9代謝的藥物

多劑量dapoxetine (每天60 mg連續六天)不會影響單一劑量5 mg glyburide的藥效學及藥動學參數,因此dapoxetine不會影響其他CYP2C9受質的藥物動力學參數。

香豆素Warfarin

沒有資料顯示長期使用warfarin和dapoxetine的作用,因此當用在長期使用warfarin

的病人, dapoxetine建議謹慎使用(請詳見4.4的說明段)。在一藥學研究顯示,每天60 mg連續六天使用dapoxetine不會影響warfarin單一劑量25 mg的藥動學或藥效學(凝血原時間PT或國際標準比值INR)參數。

酒精

和單一劑量酒精(0.5 g/kg, 大約2杯的量)共同服用,不會影響dapoxetine (單一劑量60 mg)的藥動學。然而,合併使用dapoxetine與酒精會增加嗜睡及明顯降低自覺清醒度,在一些針對認知不全或損傷的藥效學測量中(例如: Digit Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution Test)亦顯示PRILIGY與酒精合併使用會有藥效加成作用。合併使用酒精及dapoxetine會增加藥物不良作用的發生機率或嚴重度,像是暈眩、懶散、慢性反射、判斷力改變。合併使用酒精及dapoxetine會增加這些酒精相關的作用以及可能增強神經心性的藥物不良作用例如昏厥,從而增加意

外傷害的風險。因此,需告誡病人在服用PRILIGY時應避免酒精的攝取(請詳見4.4和4.7的說明段)。

4.6 懷孕及授乳

PRILIGY沒有用於女性的適應症。

從動物試驗中未顯示對於懷孕或胎兒/胚胎的發展有直接或間接的傷害。(請詳見5.3說明段)

目前尚不清楚dapoxetine或其代謝物是否會分泌至人類乳汁中。

4.7 對駕駛或操作機械的影響

Dapoxetine對於駕駛或機械操作有輕微至中度的影響。臨床試驗顯示,服用dapoxetine的病人曾經有過報告發生頭暈、注意力障礙、昏厥、視力模糊、嗜睡。因此,須特別警告病人應避免可能發生傷害的情況,包括開車或操作危險器具。

Dapoxetine與酒精併用時可能會增加酒精相關的神經認知作用,同時亦可能加重神經心性的方面的藥物不良作用,例如昏厥,從而增加意外傷害發生的風險。因此,需告誡病人在服用PRILIGY時應避免酒精的攝取。(請詳見4.4及4.5說明段)。

4.8 不良反應

PRILIGY的安全性資料,在五個雙盲、安慰劑對照組的臨床試驗中被評估,共4224位早發性射精的受試者參與。在這4224位受試者中,共有1616位以需要時服用的方式接受30 mg PRILIGY,另外2608位以需要時服用或每日一次的方式接受60 mg PRILIGY。

在臨床試驗中,失去意識的昏厥曾被過報,而且被認為是與藥物相關,其中大部分的案例都是發生在開始給藥後的前3個小時、第一劑給藥後或是與試驗有關

的臨床程序(像是抽血、姿勢改變或測量血壓)。昏厥之前大多有前趨症狀(請詳見4.4說明段)。

姿勢性低血壓也在臨床試驗中被過報(請詳見4.4說明段)。

臨床試驗中最常見的藥物不良反應通報為頭痛、頭暈、噁心、腹瀉、失眠、疲倦。最常見導致退出試驗的藥物不良事件則為嘔吐(發生在2.2%接受PRILIGY治療的受試者)和頭暈(發生在1.2%接受PRILIGY治療的受試者)。

【表一】所列出的是臨床試驗中曾通報的藥物不良反應。

【表一】:藥物不良反應的發生率

系統器官分類	藥物不良反應			
	非常常見 (>1/10)	常見 (≥1/100 至 <1/10)	不常見 (≥1/1000 至 <1/100)	罕見 (≥1/10000 至 <1/1000)
精神異常		失眠、焦慮、激躁不安、不安煩躁、性慾降低、作夢異常	憂鬱、情緒低落、神經質、夢魘、睡眠障礙、口中磨牙、欣快感、神情呆滯、冷淡、情緒改變、入睡困難、易醒、性冷感、困惑	

系統器官分類	藥物不良反應			
	非常常見 (>1/10)	常見 (≥1/100 至 <1/10)	不常見 (≥1/1000 至 <1/100)	罕見 (≥1/10000 至 <1/1000)
精神異常			性慾喪失、過度警戒、思想異常、失去方向感、性慾喪失	
神經系統異常	頭暈、頭痛	嗜睡、注意力障礙、手腳顫抖、感覺異常	味覺障礙、睡眠過度、昏睡不醒、鎮靜、意識不清、昏厥、走走	運動性頭暈、突然睡著

系統器官分類	藥物不良反應			
	非常常見 (>1/10)	常見 (≥1/100 至 <1/10)	不常見 (≥1/1000 至 <1/100)	罕見 (≥1/10000 至 <1/1000)
神經系統異常			神經性昏厥、姿態性頭暈、靜坐不能(akathisia)	
眼睛異常		視力模糊	散瞳、視覺障礙	
耳朵及迷路異常		耳鳴	眩暈	
心臟異常			竇性心律停止 (sinus arrest)、竇	

系統器官分類	藥物不良反應			
	非常常見 (>1/10)	常見 (≥ 1/100 至 <1/10)	不常見 (≥ 1/1000 至 <1/100)	罕見 (≥ 1/10000 至 <1/1000)
心臟異常			性心搏過緩、心悸過速	
血管異常		潮紅	熱潮紅、低血壓、收縮性高血壓	
呼吸道、胸腔及縱膈腔異常		鼻竇充血、呵欠		
胃腸道異常	噁心	腹瀉、口乾、嘔吐、便秘、腹痛	腹部不適、上腹不適	排便急迫

系統器官分類	藥物不良反應			
	非常常見 (>1/10)	常見 (≥ 1/100 至 <1/10)	不常見 (≥ 1/1000 至 <1/100)	罕見 (≥ 1/10000 至 <1/1000)
胃腸道異常		、上腹痛、消化不良、腸胃脹氣、胃部不適、腹脹		
皮膚及皮下組織異常		多汗	搔癢、冷汗	
生殖系統及乳房異常		勃起功能障礙	射精失敗、男性生殖器感覺異常、男性高潮異常	

系統器官分類	藥物不良反應			
	非常常見 (>1/10)	常見 (≥ 1/100 至 <1/10)	不常見 (≥ 1/1000 至 <1/100)	罕見 (≥ 1/10000 至 <1/1000)
一般性異常及投藥部位異常		疲倦、易怒	無力、感覺熱、感覺緊張不安、感覺異常、感覺喝醉	
調查		血壓增加	心跳增加、舒張壓增加、姿勢性血壓上升	

在長期開放性延伸試驗顯示，通報的藥物不良反應和數個雙盲試驗中通報的藥物不良反應一致且沒有額外通報的藥物不良反應。

4.9 過量

尚無在人體過量使用的通報案例。

在臨床藥理學試驗中，服用PRILIGY每日劑量達240 mg (120 mg的劑量分兩次隔三小時給予)並無非預期性的不良事件發生。一般來說，SSRIs的藥物過量症狀有嗜睡、胃腸道異常(如噁心、嘔吐)、心悸過速、手腳顫抖、激動及頭暈，而這包括了由血清素(serotonin)引起的藥物不良反應。

如果有藥物過量的情況發生時，必要時應採取標準支持性措施(standard supportive measure)。由於dapoxetine HCl具有高蛋白質結合率及大體積分布的性質，強迫性多尿、透析、血液透析、或血液交換等方式不太可能有效。目前並無PRILIGY

的特定解毒劑。

5. 藥劑特性

5.1 藥效學性質

藥理療效分類：其他泌尿科用藥。ATC編碼：暫時編碼 G04BX；永久編碼：尚未指定。

作用機轉

Dapoxetine在早發性射精的作用機轉被認為是抑制神經元對serotonin的再吸收以及隨後發生在突觸前及突觸後接受體上神經傳導物質作用的效應。

人體射精主要是藉由交感神經系的作用。射精機轉的路徑源自腦幹的脊髓反射中心，而這些主要是起始於腦中的一些細胞核(視前內側核medial preoptic以及視丘室旁核paraventricular nuclei)影響了腦幹細胞調節。在大鼠身上，dapoxetine

藉由作用在脊髓上的外側網狀巨細胞旁核(lateral paraganglionic nucleus; LPGI)作為抑制射精反射在大腦作用的必要途徑。後神經節的交感神經束刺激精囊、輸精管、前列腺、尿道球肌及膀胱頸部，然後透過協調的方式使他們收縮以達成射精的目的。Dapoxetine可以調節大鼠的射精反射，造成會陰運動神經元排出反射作用(pudendal motoneuron reflex discharge; PMRD)的延遲時間增加並減少PMRD持續的時間。

臨床試驗

PRILIGY治療早發性射精的效果已在五個雙盲、安慰劑對照組的臨床試驗中建立，這些臨床試驗總共隨機分配了有6081位受試者。這些都是18歲以上且在參與本臨床試驗前六個月內於進行性行為時大多即有早發性射精的病史。此外，在這五個臨床試驗中的四個試驗，這些病人在試驗基期時性交過程中的陰道內

射精延遲時間(IELT從進入陰道到在陰道內射精的時間)至少有75%的可評估性交是少於或等於2分鐘。其他形式的性功能障礙像是勃起功能障礙或是正在服用治療早發性射精藥物的病人都被排除在這些臨床試驗之外。在這五個臨床試驗中的四個試驗，其平均陰道內射精延遲時間(IELT)的主要評估指標是在每次性交過程中使用計時器計量的。

所有的隨機試驗的結果都是一致的。在一個治療期間最長達24週的代表性試驗中，共有1162個受試者被隨機分配，其中385個分配到安慰劑組，388個分配到PRILIGY 30 mg需要時服用組，389個被分配到PRILIGY 60 mg需要時服用組。在試驗基期的平均IELT的評估值以及所有治療組的評估指標均顯示在【圖一】。在第24週的評估點，平均IELT的平均值增加在PRILIGY組較之安慰劑組均為統計上有顯著差異(p<0.001)。IELT延長的程度與試驗基期的IELT有關聯，而且隨個

體差異而有不同。有關PRILIGY治療療效的臨床相關性是以病人自述的反應率來描述如下。

【圖一】平均陰道內射精延遲時間(min)對時間軸之平均值(+/-標準誤差)(試驗R096769-PRE-3001)

	【圖一】中每一次試驗回診的樣本數(N)									
	試驗基期	第一次給藥後	第4週	第8週	第12週	第16週	第20週	第24週	第12週評估指標	第24週評估指標
安慰劑組	382	339	332	280	238	221	195	182	339	339
DPX 30 mg 需要時使用	385	363	356	303	264	240	221	218	363	363
DPX 60 mg 需要時使用	387	355	347	287	249	229	214	198	355	355

治療分組：--o 安慰劑組；--o DPX 30 MG組於需要時使用；--* DPX 60 MG組於需要時使用

第12週評估指標=LPOCF 至第12週。第24週評估指標=LPOCF 第24週

LPOCF是指試驗基期後最後觀察值往前推估法(last post-baseline observation carried forward)

除了平均IELT這項主要評估指標，在上述的試驗中，對病人有意義的治療益處表現在增加射精控制(至少兩個等級)及減少射精相關的沮喪度(至少一個等級)。受試者在第四週起至第二十四週止，PRILIGY組就比安慰劑組在統計上有有意義地有較多比例的受試者有效果(在第十六週時，dapoxetine 30 mg相對於安慰劑組的p=0.003，其他比較均p<0.001)。同時在試驗過程中也觀察到受試者的沮喪度有顯著地減少及性交過程的滿意度有顯著地增加。第12及第24週的主要次級評估指標改善程度的結果列在【表二】。

【表二】：主要次級療效評估指標的受試者改善百分比 (試驗R096769-PRE-3001)

主要次級療效評估指標(LPOCF)*	改善百分比		
	安慰劑組 (n=346)	Priligy 30 mg 組 (n=359)	Priligy 60 mg 組 (n=353)
治療反應的項目 (增加射精控制大於或等於2個等級且減少射精沮喪度大於或等於1個等級)			
第12週	12.1	27.3*	34.0*
第24週	13.0	25.3*	37.1*

減少射精沮喪度大於或等於1個等級	(n=347)	(n=360)	(n=353)
第12週	46.1	63.1*	65.4*
第24週	47.8	60.0*	68.6*
增加射精滿意度大於或等於1個等級	(n=347)	(n=359)	(n=353)
第12週	31.7	51.3*	56.1*
第24週	35.7	48.5*	55.8*

* PRILIGY組比較安慰劑組的P值<0.001；LPOCF是指試驗基期後最後觀察值往前推估法(last post-baseline observation carried forward)

【表三】提供了各個治療組受試者其Clinical Global Impression of Change (CGIC) 評估的結果。其中，每位受試者被要求從試驗開始後比較他們自己的早發性射精情形，比較的選項是從明顯改善到明顯變差。

【表三】：CGIC 於第24週時的評估結果(LPOCF)*；試驗R096769-PRE-3001

CGIC 結果	安慰劑組 n (%)	Priligy 30 mg組 n (%)**	Priligy 60 mg組 n (%)**
沒有改變或變差***	236 (68.0%)	152 (42.3%)	97 (27.6%)
些微改善	57 (16.4%)	97 (27.0%)+	117 (33.2%)+
改善	41 (11.8%)	74 (20.6%)	96 (27.3%)
明顯改善	13 (3.7%)	36 (10.0%)	42 (11.9%)
合計	347 (100%)	359 (100%)	352 (100%)

* LPOCF是指試驗基期後最後觀察值往前推估法(last post-baseline observation carried forward)

49

** PRILIGY 30 mg比較安慰劑組以及PRILIGY 60 mg比較安慰劑組之CGIC分佈是統計上有意義的優於安慰劑組。

*** 沒有改變或變差：包括了沒有改變、些微變差、變差、明顯變差

‘各組中CGIC至少呈現出些微改善的反應率：安慰劑組(32%)，Priligy 30 mg組(57.7%)以及 Priligy 60 mg組(72.4%)，Priligy 30 mg組比較安慰劑組以及Priligy 60 mg組比較安慰劑組的P值 < 0.0001。

在一項安慰劑對照組、雙盲、平行群組的試驗，評估1238位被隨機分組的受試者於長期一天一類或視需要時服用60 mg的PRILIGY治療早發性射精的戒斷症狀。這些受試者連續62天服用安慰劑或60 mg的PRILIGY一天服用一次或需要時服用，之後再進行為期七天的停藥症狀評估期，持續給予PRILIGY或是安慰劑治療。突然停藥的戒斷症狀是用discontinuation emergent signs and symptoms

50

(DESS)來作評量，這是一種由臨床醫師用症狀及徵候來判定中斷服用血清素再吸收抑制劑的反應的評估方法。對每一受試者而言，停藥症狀可用從第63天到第70天一週至少增加四分的DESS分數來定義。在這項試驗中，並沒有足夠證據顯示PRILIGY治療突然停藥造成戒斷症狀的發生。與用DESS評估的結果顯示沒有停藥症狀一致，不良事件資料也極少數顯現停藥症狀。相同的結果也顯示在另一項雙盲臨床試驗其治療期為期24週且於需要時使用30 mg及60 mg的劑量，之後再進行為期一週的停藥症狀評估期。

5.2 藥動學性質

吸收

Dapoxetine會很快地被人體吸收，在服用錠劑大約1-2小時後即達最高血中濃度(C_{max})。其絕對身體可用率為42% (範圍15-76%)。

51

攝取高脂肪性食物會減少dapoxetine最高血中濃度(約10%)以及增加AUC (約12%) 並些微延遲dapoxetine到達最大血中濃度的時間。這改變在臨床並不顯著，PRILIGY跟不跟食物一起服用均可。

分佈

大於99%的dapoxetine在體外試驗中會和人類血清蛋白結合。其活性代謝物desmethyl dapoxetine (DED)的蛋白質結合率達98.5%。Dapoxetine的體內分佈非常快且它穩定狀態時的平均分配體積為162L。在靜脈注射於人體之後，預估dapoxetine的平均初始、中間及最終半衰期分別是0.10、2.19及19.3小時。

生體轉換

體外試驗顯示dapoxetine主要是由肝臟及腎臟的多種酵素代謝，主要是CYP2D6、CYP3A4及flavin monooxygenase (FMO1)。在臨床試驗用¹⁴C-dapoxetine研究其代

52

謝，發現dapoxetine被代謝成多種代謝物，它的代謝途徑主要為N-oxidation、N-demethylation、naphthyl hydroxylation、glucuronidation and sulfation。證據顯示，在口服後具有首渡代謝效應(presystemic first-pass metabolism)。

完整的dapoxetine和dapoxetine-N-oxide是主要在血中循環的化合物，在體外結合和運輸器的試驗顯示dapoxetine-N-oxide是非活性的。其他藥物相關物質的體內循環代謝物包括desmethyl dapoxetine以及didesmethyl dapoxetine約佔少於3%的數量。在體外的結合試驗中顯示desmethyl dapoxetine (DED)與dapoxetine具有相等的活性且didesmethyl dapoxetine具有約50%的dapoxetine活性。游離型的desmethyl dapoxetine (DED)曝藥量為dapoxetine游離型曝藥量的三分之一。在缺少可能改變曝藥程度的內在及外在因子的情形下，游離型的desmethyl dapoxetine (DED)最高血中濃度(C_{max})估計為dapoxetine最高血中濃度(C_{max})的20-25%。

53

排除

Dapoxetine的代謝物主要是以共軛代謝物(conjugated metabolites)在尿中被排除，在尿中無法偵測到未改變的活性成分。Dapoxetine的排除十分快速，其在給藥後第24小時以後血中濃度很低(比最高濃度的5%還低)。在每日投藥的情形下，dapoxetine在體內累積的量很少。口服投藥的最終半衰期約為19小時。

特殊族群的藥動特性

PRILIGY的藥理作用是由其代謝物DED所產生，特別是當DED的曝藥量增加的情形下。在以下的某些族群中呈現出活性成分參數的增加，這是游離型的dapoxetine和DED其曝藥量總和的結果。DED與dapoxetine具有相等的活性。因此推測DED為等量分佈於中樞神經系統，但並不確定是否即是如此。

54

種族

分析使用60 mg dapoxetine的單一劑量臨床藥理學研究顯示，在高加索人、黑人、西班牙以及亞洲人之間均無統計上的顯著差異。在一項臨床試驗中比較日本人和高加索人的藥物動力學資料顯示，日本人的血中濃度較高加索人高出10%至20% (AUC以及最高血中濃度)，這是因為日本人的體重比較輕。不過這樣的差異並無臨床上的意義。

老年人(年齡65歲或以上)

分析使用60 mg dapoxetine的單一劑量臨床藥理學研究顯示，健康老年男性受試者跟健康年輕成年男性受試者的藥物動力學參數(C_{max}, AUC_{inf}, T_{max})並無不同。

55

腎功能不全患者

使用60 mg dapoxetine的單一劑量臨床藥理學研究顯示，在輕度(creatinine清除率介於50到80 mL/min之間)，中度(creatinine清除率介於30到小於50 mL/min之間)及嚴重腎功能不全(creatinine清除率小於30/min)病人的creatinine清除率和dapoxetine的C_{max}或AUC_{inf}並無相關性。在需要腎臟透析的病人身上，dapoxetine的藥物動力學資料還未被評估。嚴重腎功能不全病人的資料有限(請詳見4.2和4.4說明段)。

56

肝臟功能不全

在輕度肝臟功能不全的病人，dapoxetine和DED的藥物動力學資料並未改變。在中度肝臟功能不全的病人(Child-Pugh Class B)、游離型dapoxetine的最高血中濃度C_{max}增加了55%且AUC增加了120%。游離型活性成分的C_{max}並未改變而AUC則增加兩倍。

在嚴重肝臟功能不全的病人，游離型dapoxetine的C_{max}並未改變，但是游離型dapoxetine的AUC則增加超過了三倍。游離型活性成分的AUC則增加數倍(請詳見4.2和4.3說明段)。

57

CYP2D6基因的多型性

使用60 mg dapoxetine的單一劑量臨床藥理學研究顯示，CYP2D6酵素代謝不全者(poor metabolizer)的血中濃度比CYP2D6酵素代謝快速者(extensive metabolizer)為高(dapoxetine的C_{max}大約高了31%而AUC_{inf}高了36%；desmethyl dapoxetine的C_{max}大約高了98%而AUC_{inf}高了161%)。PRILIGY活性成分的最高血中濃度(C_{max})可能增加大約46%，而曲線下面積(AUC)則增加90%。而這可能導致較高的劑量相關性不良事件的發生率和嚴重度升高(請詳見4.2說明段)。對於PRILIGY在CYP2D6酵素代謝不全者的安全性上，應特別注意和其他藥品併用諸如中效和強效的CYP3A4抑制劑時可能抑制dapoxetine的代謝(請詳見4.2和4.3說明段)。Dapoxetine和DED的血中濃度預期在CYP2D6酵素代謝快速者身上是「減低的」。

58

5.3 臨床前安全性資料

Dapoxetine的安全性藥理試驗、重複劑量毒理試驗、遺傳毒理試驗、致癌性試驗、依賴性/戒斷性試驗、光毒性試驗及發展生殖毒理試驗之全面性評估已使用最大耐受劑量於各個臨床前試驗的物種間(小鼠、大鼠、兔子、狗及猴子)進行。由於在臨床前試驗物種的生物轉換較人類更為快速，在某些試驗中使用最大耐受劑量時的藥物動力學曝藥指標(C_{max}及AUC_{0-24 hr})接近在人類身上觀察到的。然而，其體重正常劑量的倍數是超過100倍。在所有這些試驗中，並未發現臨床相關的安全危險性存在。

對大鼠每天口服給予高達225 mg/kg/day Dapoxetine的劑量長達約2年的時間，會導致大鼠體內AUC比給予男性人類每天最大建議劑量(Maximum Recommended Human Dose; MRHD) 60 mg大兩倍，且Dapoxetine對大鼠無致癌性。當Dapoxetine

59

連續六個月授予Tg ras H2 小鼠最大劑量100 mg/kg以及連續四個月200 mg/kg亦不會對其致癌。連續六個月口服授予小鼠Dapoxetine劑量為100 mg/kg/day的穩定狀態血中濃度比臨床上授予60 mg單一劑量的為少。

對於雄性或雌性大鼠並沒有在生產、生殖能力或生殖器官形態學上的作用，而且對大鼠或兔子並沒有胚胎毒性或胎兒毒性等不良徵兆。生殖毒性試驗並未評估生產前後及生產後這段期間的不良事件風險性。

6. 藥劑特性

6.1 賦形劑清單

錠劑核心

乳糖單水化合物(Lactose monohydrate)
微晶纖維素(Microcrystalline cellulose)

60

交聯甲基羧纖維素鈉(Croscarmellose sodium)
無水矽膠(Colloidal anhydrous silica)
硬脂酸鎂(Magnesium stearate)
錠劑膜衣
乳糖單水化合物(Lactose monohydrate)
羥丙甲纖維素(Hypromellose)
二氧化鈦(Titanium dioxide, E171)
三醋精(Triacetin)
黑色氧化鐵(Black iron oxide, E172)
黃色氧化鐵(Yellow iron oxide, E172)

61

6.2 配伍禁忌

不適用。

6.3 架貯期

3年

6.4 貯存之特殊注意事項

儲存於25°C以下。

有效期限標示於外包裝

6.5 容器性質及內容

由PVC-PE-PVDC/鋁質泡型包裝以3個排列而成的多層摺疊式包裝。並非所有包裝皆有上市。

62

6.6 特殊注意事項及其他處理方法

本藥品不應以污水或家庭廢棄物處理。任何未使用的藥品或廢棄物應遵守當地法規處理。

7. 藥品許可證所有人

8. 藥品許可證字號

9. 首度核准或更新核准日期

2008-12-17

10. 內容變更日期

2008-12-17

63

製造廠：JANSSEN Ortho LLC.

廠址：State Road 933, KM 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico, 00778-9629.

包裝廠：Janssen-Cilag S.p.A

廠址：Via C. Janssen 04010, Borgo S. Michele-Latina, Italy

藥商：新加坡商美納里尼醫藥有限公司台灣分公司

地址：台北市敦化南路二段65號17樓

版本：February 2010

64