

利久樂[®] 膜衣錠 *Dapotin*

Film-Coated Tablet 30mg

衛部藥製字第059839號
本藥須由醫師處方使用

1.性狀

- 有效成分及含量
每錠Dapoxetine 30毫克膜衣錠含有30毫克的dapoxetine游離基（為鹽酸鹽）。
- 賦形劑
Lactose、Microcrystalline cellulose、Croscarmellose Sodium、Aerosil、Magnesium Stearate、Opadry II white、Purified Water。
- 劑型
膜衣錠
- 藥品外觀
30mg為一圓形凸白色膜衣錠劑，一面刻有”SCP”，一面刻有”799”字樣。

2.適應症

- Dapoxetine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：
- 陰道內射精潛伏時間(IELT)短於兩分鐘。
 - 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。
 - 因為早發性射精而導致病人明顯沮喪。

3.用法及用量

3.1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(light headedness)發生(請詳見5.1說明段)

3.3特殊族群用法用量

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

Dapoxetine可和食物一起或單獨服用。（詳見11.說明段）
醫生若選擇使用Dapoxetine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11.說明段）

兒童及青少年

Dapoxetine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Dapoxetine。（詳見4.以及11.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Dapoxetine。（詳見4.以及11.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

對於其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5.1、7.以及11.說明段)。Dapoxetine禁止同時與強效CYP2D6抑制劑及強效CYP3A4抑制劑併用。

使用中效或強效CYP3A4抑制劑

Dapoxetine禁止與強效CYP3A4抑制劑併用；與中效CYP3A4抑制劑併用時，Dapoxetine劑量限制在30毫克且須建議應謹慎使用。(請詳見4.、5.以及7.說明段)

4.禁忌(依文獻記載)

☆Dapoxetine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5.以及7.說明段)

☆Dapoxetine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。

☆Dapoxetine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)且未以永久性心率調節器治療
- 顯著的缺血性心臟疾病
- 顯著的心瓣膜疾病

☆Dapoxetine禁止和單胺氧化酶抑制劑(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)併用，也可在停止使用MAOIs後14天內使用。同樣的，停止使用Dapoxetine後七天內也不應使用MAOI。（詳見7.說明段）

☆Dapoxetine禁止和thioridazine併用，也可在停止使用thioridazine後14天內使用。同樣的，停止使用DAPOXETINE後七天內也不應使用thioridazine。（詳見7.說明段）

☆Dapoxetine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、鏗鹽、貫葉連翹 (St. John's Wort, Hypericum perforatum) 併用，也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Dapoxetine後七天內也不應使用這些藥物或植物性藥物。（詳見7.說明段）

☆Dapoxetine禁止與強效CYP3A4抑制劑，例如 ketoconazole、itraconazole、ritonavir、saquinavir、telithromycin、nefazadone、nefinavir、atazanavir等等併用。（詳見7.說明段）

☆Dapoxetine禁用於中度以及重度肝功能不全的病人。

5.警語及注意事項(依文獻記載)

5.1警語/注意事項

Dapoxetine應謹慎使用於有躁症或嚴重抑鬱症病史者。

一般性

Dapoxetine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Dapoxetine和娛樂性藥物合併使用。具血清素活性：例如：ketamine、methylenedioxyamphetamine(MDMA)以及 lysergic acid diethylamide (LSD)的娛樂性藥物，當與Dapoxetine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。Dapoxetine 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。

酒精

Dapoxetine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Dapoxetine時應避免飲酒。（請詳見7.以及5.3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3例長達2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%(30mg至0.23%(60mg)。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)。Dapoxetine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Dapoxetine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Dapoxetine的病人中通報案例則包括噁心(21.2%)、頭暈(11.7%)以及多汗/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趨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)如嘔吐、頭暈眩及頭昏感(light headedness)、心悸、無力、混淆及發汗一般在是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Dapoxetine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需要，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5.3說明段）。

Dapoxetine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Dapoxetine，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，Dapoxetine應避免用於確定具有或是可能姿勢性反應史的病人。（請詳見3.2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臥或坐之後不要馬上站起來。此外，Dapoxetine用於正在使用具血管舒張性質藥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7.說明段)

中效CYP3A4抑制劑

Dapoxetine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3.2以及7.說明段）

強效CYP2D6抑制劑

Dapoxetine禁止同時與強效CYP2D6抑制劑及強效CYP3A4抑制劑併用(請詳見3.2、4.、7.以及11.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。但這些短期研究並未顯示會增加24歲以上成人的自殺風險DAPOXETINE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

Dapoxetine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Dapoxetine。

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Dapoxetine。有不穩定性癲癇的病人應避免使用Dapoxetine，有穩定性癲癇的病人使用DAPOXETINE則應小心監測。

用於兒童及小於十八歲的青少年

Dapoxetine不應使用於十八歲以下的病人。

合併憂鬱症及精神性疾

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

Dapoxetine禁止與抗憂鬱藥物，包括SSRIs以及SNRIs併用(請詳見4.說明段)不建議病人為了開始服用Dapoxetine治療早發性射精，而停止原本憂鬱症或焦慮正使用的治療。

Dapoxetine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，或是合併憂鬱症的病人，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Dapoxetine。

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Dapoxetine，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7.說明段)

腎功能不全

Dapoxetine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3.2以及11.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、昏眩、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天服用一次或視需要使用60mg的Dapoxetine後，戒斷症狀顯得輕微，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10.1說明段）

乳糖不耐症以及乳糖分解酶缺乏症

有罕見遺傳疾病的病人，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。

眼疾

眼部副作用(如瞳孔放大或眼部疼痛)可能與使用本品有關。使用於眼壓增高或閉角型青光眼高風險病人時，必須謹慎。

心血管疾病高風險病人

在第三期臨床試驗中，受試者族群排除了患有心血管疾病的病人。患有結構性心血管疾病者(有記錄之心室出口梗阻、心臟瓣膜疾病、頸動脈狹窄及冠狀動脈疾病)有較高風險發生心源性昏厥或其他因素引起的昏厥。尚未足夠數據顯示有潛在心臟疾病者會有較高風險發生血管迷走性昏厥。

血管擴張藥物

本品使用於正在使用血管擴張藥物(如α-腎上腺素能受體拮抗劑和硝酸鹽)之病人應謹慎，可能會降低姿勢性低血壓之耐受性。

其他性功能障礙

對於有其他性功能障礙疾病的病人，醫師進行處方前應仔細了解。本品不應使用於正在接受PDE5抑制劑治療的男性勃起障礙病人。

5.2藥物濫用及依賴性

目前尚無資訊

5.3操作機械能力

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的病人曾經有通報發生頭暈、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臟性的藥物不良作用，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Dapoxetine時應避免酒精的攝取。(請詳見5.1及7.說明段)。

5.4實驗室檢測

目前尚無資訊。

5.5其他注意事項

目前尚無資訊。

6.特殊族群注意事項(依文獻記載)

6.1懷孕

Dapoxetine 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10.3說明段)

6.2哺乳

目前尚不清楚dapoxetine或其代謝物是否會分泌至人類乳汁中。

6.3有生育能力的女性與男性

目前尚無資訊。

7.交互作用(依文獻記載)

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甚至至是致命的反應，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惡性症候群形式發生。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，Dapoxetine不應該和MAOI一起使用，或在停止MAOI治療後14天內使用。相同的，MAOI不應該在Dapoxetine停止治療後7天內使用。（詳見4.說明段）

和thioridazine的可能交互作用

單獨使用thiandazine會造成QTc interval的延長，而造成嚴重的心室心律不整。Dapoxetine會抑制CYP2D6同功酶進而抑制了thiandazine代謝，導致thioridazine濃度上升而使得QTc interval延長。因此Dapoxetine不應與thioridazine併用，或在停止thioridazine治療後14天內使用。相同的，thioridazine不應該與Dapoxetine停止治療後7天內使用。（詳見4.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，Dapoxetine和其他血清素作用藥物/植物藥(如MAOIs、L-tryptophan、triptans、tramadol、linezolid、SSRIs、SNRIs、lithium和貫葉連翹 [St. John's Wort, Hypericum perforatum])併用可能會產生跟血清素相關的作用。Dapoxetine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；亦不應在停用這類藥物或植物藥治療後十四天內使用Dapoxetine。同樣的，在停用Dapoxetine治療後七天內亦不可使用這類藥物或植物藥（詳見4.說明段）

CNS藥物

Dapoxetine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Dapoxetine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

在人體肝臟、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。因此這些酵素的抑制劑可能會降低dapoxetine的清除率。

■CYP3A4抑制劑

●強效CYP3A4抑制劑

投與ketoconazole(連續7天，一天兩次200mg)會使dapoxetine (60mg單一劑量)的C_{max}和AUC_{0-∞}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酵素的部份族群中，也就是CYP2D6酵素代謝不全者或與強效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，Dapoxetine與強效CYP3A4抑制劑諸如ketoconazole、itraconazole、ritonavir、saquinavir、telithromycin、nefazadone、nefinavir和atazanavir為禁忌併用藥。葡萄柚汁是潛在的CYP3A4抑制劑，因此，服用Dapoxetine前24小時請勿飲用葡萄柚汁（請詳見4.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desmethyldapoxetine 曝藥量顯著地增加，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30mg(請詳見3.1、5.1和下面的說明段)。

上述兩種劑別適用於所有病人，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30mg；如果dapoxetine與中效CYP3A4抑制劑併用，當dapoxetine 的使用劑量為60mg時，建議謹慎給藥。

強效CYP2D6抑制劑

在fluoxetine存在下(60mg/day服用7天)，dapoxetine(60mg單一劑量)的最高血中濃度(C_{max})和曲線下面積(AUC_{0-∞})分別會增加50%及88%。在考量具活性作用的游離型dapoxetine和desmethyldapoxetine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)的增高與這些預期中的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5.1的說明段)。

PDE5抑制劑

60mg dapoxetine和20mg tadalafil及100mg 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_{0-∞}增加22%，C_{max}增加4%)，但並未預期會造成臨床上有意義的交互作用。然而由於可能降低姿勢性耐受性(orthostatic tolerance)，當開立Dapoxetine處方給併用PDE5抑制劑的病人時須小心謹慎(請詳見5.1的說明段)。

Dapoxetine對併用藥品之藥物動力學參數的影響

Tamsulosin

授予單一或多次劑量的30mg或60mg 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 30mg或60mg併用對姿勢性的作用(orthostaticeffect)都沒有差異性。然而，由於有降低姿勢耐受性的可能，DAPOXETINE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5.1的說明段)。

由CYP2D6代謝的藥物

投與多劑量dapoxetine(每天60mg連續六天)後接著給予單一劑量desipramine50mg，desipramine的平均C_{max}和AUC_{0-∞}分別會較單獨授予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60mg連續六天)會降低單一劑量8mg midazolam的AUC_{0-∞}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CYP3A代謝且治療範圍狹窄的藥物造成CYP3A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60mg連續六天)不會抑制單一劑量40mg 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60mg連續六天)不會影響單一劑量5mg glyburide的藥效學及藥物學參數，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5.1的說明段)。在一藥動學研究中，每天60mg連續六天使用dapoxetine不會影響warfarin單一劑量25mg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(0.5g/kg，大約2杯的量)共同服用，不會影響dapoxetine(單劑量60mg)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Dapoxetine與酒精合併使用會有效增加成作用。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、慣性反射、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臟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Dapoxetine時應避免酒精的攝取(請詳見5.1和5.3的說明段)。

8.副作用/不良反應(依文獻記載)

8.1臨床重要副作用/不良反應

安全性摘要

昏厥及姿勢性低血壓都曾經在臨床試驗中被通報。

以下的不良反應在第三期的臨床試驗中最常發生且與使用劑量有關：噁心(11.0%)、頭暈(5.8%)、頭痛(5.6%)、腹瀉(3.5%)、失眠(2.1%)及疲倦(2.0%)。最常見導致退出試驗的不良反應為噁心(2.2%)及頭暈(1.2%)。

不良反應列表

Dapoxetine的安全性資料，在三個雙盲、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30mg Dapoxetine，另外2608位以需要時服用或每日一次的方式接受60mg Dapoxetine。

【表一】所列出的是普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 (1/10 ~ >= 1/100)	不常見 (1/100 ~ >= 1/1000)	罕見 (1/1000 ~ >= 1/10000)
精神異常		失眠、焦慮、躁動不安、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、睡中磨牙、欣快感、神情呆滯、冷漠、情緒改變、入睡困難、易醒、性冷感、困惑性論妄、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、迷走神經性昏厥、姿態性頭暈、靜坐不能 (akathisia)	運動性頭暈、突然睡著
眼睛異常		視力模糊	散瞳、視覺障礙、眼部疼痛	
耳朵及迷路異常		耳鳴	眩暈	
心臟異常			竇性心律停止 (sinus arrest)、竇性心搏過緩、心搏過速	
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、上腹痛、消化不良、腸胃脹氣、胃部不適、腹脹	腹部不適、上腹不適	排便急迫
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	
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。

特殊不良反應之說明

「昏厥」的特徵為失去意識且在穿戴動態心電圖監測器的病人中觀察到心搏過慢或竇性停搏；在臨床試驗中普通報且認定與所使用的藥品相關。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5.1說明段）。昏厥的發生及疑似前趨症狀呈現與劑量相關。第三期臨床試驗中證實，使用超過建議劑量者有較高的發生率。

姿勢性低血壓也曾於臨床試驗中被通報。在臨床試驗中觀察到，失去意識的昏厥發生率變化很大，在第一期健康受試者族群發生率有0.64%，在第三期試驗中則為0.06% (30毫克)及0.23% (60毫克)。

其他特殊族群

對於合併使用CYP2D6強效抑制劑治療的病人或是具CYP2D6代謝慢的基因型病人，建議謹慎使用(請詳見3.1, 5.1, 7, 以及11.說明段)。

戒斷症狀

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、昏睡、情緒不穩、失眠、輕躁症的通報案例。

試驗結果顯示，受試者每天服用一次並在經過62天後換成使用安慰劑者，戒斷症狀的發生率(輕度或中度失眠及頭暈症狀)稍微偏高。

疑似不良反應的通報

藥物獲得上市核准之後，疑似不良反應的通報是很重要的。它可以持續監控藥品的益處-風險平衡。依據衛生主管機關規定，醫療照護專業人士必須依法通報任何可疑的不良反應。

8.2臨床試驗經驗

目前尚無資訊。

8.3上市後經驗

目前尚無資訊。

9. 過量(依文獻記載)

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Dapoxetine每日劑量達240mg (120mg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)、心搏過速、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具有高蛋白結合率及大體積分布的性質，強迫性利尿、透析、血液透析、或血液交換等方式不太可能有效。目前並無Dapoxetine的特定解毒劑。

10. 藥理特性(依文獻記載)

10.1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 paragigantocellular 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。

10.2藥效藥理特性

藥理療效分類: 其他泌尿科用藥。ATC編碼: G04BX14

10.3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曬指標(C_{max}及AUC_{0-24h}) 接近在人類身上觀察到的。然而，其體重正常化劑量的倍數是超過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225mg/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) 60mg大兩倍，且Dapoxetine對大鼠無致癌性。當Dapoxetine連續六個月投予Tg ras H2小鼠最大劑量100mg/kg以及連續四個月200mg/kg亦不會對其致癌。連續六個月口服投予小鼠Dapoxetine劑量為100mg/kg/day的穩定狀態血中濃度比臨床投予60mg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。

11. 藥物動力學特性(依文獻記載)

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%)。

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，Dapoxetine跟不跟食物一起服用均可。

分布

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desmethylapoxetine (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(FMOI)。在臨床試驗用14C-dapoxetine研究其代謝，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和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是在血中循環的化合物，在體外結合和傳輸的試驗顯示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desmethylapoxetine以及didesmethylapoxetine約佔少於3%的數量。在體外的結合試驗中顯示desmethylapoxetine(DED)與dapoxetine具有相等的活性且didesmethylapoxetine具有約50%的dapoxetine活性。游離型的desmethylapoxetine (DED)曝曬量為dapoxetine游離型曝曬量的三分之一。在缺少可能改變曝曬程度的內在及外在因子的情况下，游離型的desmethylapoxetine (DED)最高血中濃度(C_{max})估計為dapoxetine最高血中濃度(C_{max})的20-25%。

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)。在每日投藥的情况下，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

DAPOXETINE的藥理作用是由其代謝物DED所產生，特別是當DED的曝曬量增加的情况下。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其曝曬量總和的結果。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。

種族

分析使用60mg 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60mg 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。

腎功能不全病人

使用60mg 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80mL/min之間)，中度(creatinine清除率介於30到小於50mL/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。嚴重腎臟功能不全病人的資料有限(請詳見9和5.1說明段)。

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9和4.說明段)。

CYP2D6基因的多型性

使用60mg 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%；desmethylapoxetine的C_{max}大約高了98%而AUC_{inf}高了161%)。Dapoxetine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Dapoxetine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9和4.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會減低的。

12. 臨床試驗資料(依文獻記載)

Dapoxetine治療早發性射精的效果已在三個雙盲、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%的可評估性交是等於或等於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Dapoxetine 30mg需要時服用組，389個被分配到Dapoxetine 60mg需要時服用組。試驗結束時的平均陰道內射精延遲時間的最小均方差和中位數呈現於表二；試驗結束時，受試者在「平均陰道內射精延遲時間」上達成至少一個等級者，其「平均陰道內射精延遲時間」呈現於表三。其他試驗及第12週的總合分析都呈現一致的结果。

表二、試驗結束時「平均陰道內射精延遲時間」的最小均方差和中位數*

Average IELT	安慰劑組	Dapoxetine 30 mg	Dapoxetine 60 mg
平均陰道內射精延遲時間			
Median 中位數	1.05 min	1.72 min	1.91 min
與安慰劑組差異 [95% CI]		0.6 min** [0.37, 0.72]	0.9 min** [0.66, 1.06]
Least Squares Mean			
最小均方差	1.7 min	2.9 min	3.3 min
與安慰劑組差異 [95% CI]		1.2 min** [0.59, 1.72]	1.6 min** [1.02, 2.16]

*Baseline value carried forward for subjects with no post-baseline data.

**Difference was statistically significant (p-value <= 0.001).

表三、試驗結束時「平均陰道內射精延遲時間」方面，至少達成一個等級之受試者比例分布

IELT (mins)	Placebo (%)	Dapoxetine 30 mg (%)	Dapoxetine 60 mg (%)
平均陰道內射精延遲時間			
≥1.0	51.6	68.8	77.6
≥2.0	23.2	44.4	47.9
≥3.0	14.3	26.0	37.4
≥4.0	10.4	18.4	27.6
≥5.0	7.6	14.3	19.6
≥6.0	5.0	11.7	14.4
≥7.0	3.9	9.1	9.8
≥8.0	2.9	6.5	8.3

* Baseline value carried forward for subjects with no post-baseline data.

「平均陰道內射精延遲時間」的延長效果和各受試者個別基值有關，並且因人而異。本品治療效果的臨床相關性可以藉由病人通報結果的評估及反應分析來加以證明。「治療反應」定義為受試者在接受治療後至少有一次兩個等級的射精控制增加，加上至少一次一個等級的射精相關精神沮喪減緩。在試驗組(Dapoxetine group)中，相對於安慰劑組，在統計學上顯著較多的受試者在試驗結束時的第12週或第24週呈現了治療反應。而且在第12週時，30毫克及60毫克試驗組的治療反應比例(30mg: 11.1% - 95% CI [7.24; 14.87]; 60mg: 16.4% - 95% CI [13.01; 19.75])，比安慰劑組的治療反應比例為高(總合分析)。本品治療效果的臨床相關性可以藉由臨床試驗中受試者的「臨床整體評估表」(Clinical Global Impression of Change, CGIC)來呈現。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。試驗結束時(第24週)，在30毫克組及60毫克組分別有28.4%及35.5%受試者認為他們的情形是「改善」或「明顯改善」，而安慰劑組只有14%；在30毫克組及60毫克組分別有53.4%及65.6%受試者認為他們的情形是「稍有改善」，而安慰劑組只有28.8%。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000錠PVC/PVDC鋁箔盒裝。

13.2 效期

2年

13.3 儲存條件

儲存於25°C以下。

13.4 儲存注意事項

目前尚無資訊。

14. 病人使用須知

目前尚無資訊。

15. 其他

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。

藥商/製造廠:



PIC/S GMP藥廠

生達化學製藥股份有限公司二廠
台南市新營區開元路154號

2217990 20211001