

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**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

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30mg Priligy，另外2608位以需要時服用或每日一次的方式接受60 mg Priligy。

【表一】所列出的是曾通報的藥物不良反應。

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、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、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、困惑性譫妄、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、手脚顫抖、感覺異常	味覺障礙、睡眠過度、昏睡不醒、鎮靜、意識不清、昏厥、走失神經性昏厥、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	

在長期開放性延申試驗顯示，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；在臨床試驗中曾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4.4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，建議應謹慎使用（請詳見4.2, 4.4, 4.5 以及5.2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。

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、手脚顫抖、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： G04BX14

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 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。

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%的可評估性交是小於或等於 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 30mg需要時服用組，389個被分配到Priligy 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結果。

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

*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，在「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) 平均陰道內射精延遲時間	Placebo (%)	Priligy 30 mg(%)	Priligy 60 mg(%)
≥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(Priligy 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%。

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 (Cmax)。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。這改變在临床上並不顯著，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desmethyldapoxetine (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是主要在血中循環的化合物，在體外結合和傳輸器的試驗顯示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desmethyldapoxetine 以及 didesmethyldapoxetine約佔少於3%的數量。在體外的結合試驗中顯示 desmethyldapoxetine(DED)與dapoxetine 具有相等的活性且didesmethyldapoxetine具有約50%的dapoxetine活性。 游離型的desmethyldapoxetine(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desmethyldapoxetine (DED) 最高血中濃度(Cmax)估計為dapoxetine最高血中濃度(Cmax) 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现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。

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(Cmax, AUCinf, Tmax)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Cmax或 AUCinf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4.2和4.4說明段）。

肝臟功能不全

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

在嚴重肝功能不全的病人，游離型dapoxetine的Cmax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）。

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 Cmax大約高了31% 而AUCinf高了36%；desmethyldapoxetine的 Cmax大約高了98% 而AUCinf高了161%)。Priligy活性成分的最高血中濃度(Cmax)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最嚴重升高（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會減低的。

5.3 臨床前安全性資料

Dapoxetine的安全性藥理試驗、重覆劑量毒理試驗、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(Cmax及AUC0-24 hr) 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。

對大鼠每天口服施予高達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临床上投予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。

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）

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）

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℃以下。

有效期間標示於外包裝

6.5 容器性質及內容

PVC-PE-PVDC鉛箔多層摺疊式盒裝。

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。

2020 October

製造廠：Menarini – Von Heyden GmbH

廠 址：Leipziger Straβe 7-13, 01097 Dresden, Germany

藥 商：新加坡高美納里尼醫藥有限公司台灣分公司

地 址：台北市敦化南路2段65號17樓