

康纖芙持續性釋放錠

Contrave Extended-Release Tablets

本藥須由醫師處方使用

衛部藥輸字第 028220 號

警語：自殺想法和行為 自殺傾向和抗憂鬱藥物

CONTRAVE 尚未獲准用於治療重鬱症或其他精神異常。CONTRAVE 含有 bupropion，這是與某些抗憂鬱藥物相同的活性成分。在短期試驗中，抗憂鬱藥物曾提高兒童、青少年與年輕成人出現自殺想法和行為的風險。這些試驗並未顯示在年齡超過 24 歲的受試者中，出現自殺想法和行為的風險隨著抗憂鬱藥物的使用上升；在 65 歲(含)以上的受試者中，使用抗憂鬱藥物時風險下降。在開始使用 CONTRAVE 的所有年齡病人中，請監測自殺想法和行為是否惡化及首次出現。請向家屬和照護者告知有必要密切觀察及與處方者溝通。CONTRAVE 尚未獲准用於非成人病人 [參閱警語和注意事項 (5.1)、用於特殊族群 (8.4)]。

1 適應症和用途

用於體重控制，做為低熱量飲食及增加體能活動外之輔助療法，適用對象為成人病人且初始身體質量指數(BMI)為：

- $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ，或
- $\geq 27 \text{ Kg/m}^2$ 至 $< 30 \text{ Kg/m}^2$ ，且病人至少有一項體重相關共病症，例如第二型糖尿病、血脂異常或已獲控制之高血壓。

使用限制：

- CONTRAVE 對於心血管致病率和死亡率的影响尚未確立。
- CONTRAVE 併用其他減重產品（包括處方藥、非處方藥及草藥製劑）時的安全性和有效性尚未確立。
- 以維持劑量治療 12 週後，如果病人未減輕基期體重的至少 5%，請停用 CONTRAVE。

2 用法用量

2.1 建議劑量

CONTRAVE 的劑量應根據以下時程調升：

	晨間劑量	夜間劑量
第 1 週	1 錠	無
第 2 週	1 錠	1 錠
第 3 週	2 錠	1 錠
第 4 週起	2 錠	2 錠

在第 4 週起達到每次服用兩顆 CONTRAVE 8 mg/90 mg 錠劑、每日兩次的每日總劑量 32

mg/360 mg。

CONTRAVE 應在早上和晚上口服使用。錠劑不應切割、咀嚼或弄碎。不建議使每日總劑量超過 32 mg/360 mg (兩顆錠劑，每日兩次)。在臨床試驗中，CONTRAVE 會搭配餐點服用。不過，CONTRAVE 不應搭配高脂餐點服用，因為 bupropion 和 naltrexone 全身暴露量會顯著上升 [參閱警語和注意事項 (5.3) 以及臨床藥理學 (12.3)]。

病人可能在 CONTRAVE 治療期間發生血壓或心跳速率上升；其風險可能在治療的最初三個月內最高 [參閱警語和注意事項 (5.6)]。由於高血壓病人可能有較高的血壓升高風險，因此在啟用 CONTRAVE 的治療時應監測高血壓病人是否發生此項潛在作用。

以維持劑量治療 12 週後，應評估對於治療的反應。如果病人未減輕基期體重的至少 5%，請停用 CONTRAVE，因為病人繼續治療後達成並維持有臨床意義之減重效果的機會渺茫。此外，應定期重新評估是否繼續本藥物治療。

BMI 的算法是將體重 (以公斤[kg]為單位) 除以身高 (以公尺[m]為單位) 的平方。表 1 提供可依據身高和體重決定 BMI 的 BMI 換算表。

表 1：BMI 換算表

Weight	(lb)	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200	205	210	215	220	225	
	(kg)	56.8	59.1	61.4	63.6	65.9	68.2	70.5	72.7	75.0	77.3	79.5	81.8	84.1	86.4	88.6	90.9	93.2	95.5	97.7	100.0	102.3	
Height																							
	(in)	(cm)																					
58	147.3	26	27	28	29	30	31	32	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	
59	149.9	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	43	44	45	46	
60	152.4	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	
61	154.9	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	
62	157.5	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	38	39	40	41	
63	160.0	22	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	34	35	36	36	37	38	39	40	
64	162.6	22	22	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	34	34	35	36	37	38	39	
65	165.1	21	22	23	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	33	34	35	36	37	38	
66	167.6	20	21	22	23	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	32	33	34	35	36	36	
67	170.2	20	20	21	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	31	31	32	33	34	35	35	
68	172.7	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	34	34	
69	175.3	18	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	33	
70	177.8	18	19	19	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	29	30	31	32	32	
71	180.3	17	18	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	29	30	31	31	
72	182.9	17	18	18	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	29	30	31	
73	185.4	17	17	18	19	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30	
74	188.0	16	17	17	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	
75	190.5	16	16	17	18	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	28	28	
76	193.0	15	16	16	17	18	18	19	20	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	27	

2.2 腎功能不全病人的劑量調整

在中度或重度腎功能不全病人中，CONTRAVE 的每日最大建議劑量是兩顆錠劑（早上和晚上各一錠）。CONTRAVE 不建議用於末期腎病病人 [參閱用於特殊族群 (8.6) 以及臨床藥理學 (12.3)]。

2.3 肝功能不全病人的劑量調整

CONTRAVE 不建議用於中度肝功能不全病人且禁用於重度肝功能不全病人 [參閱用於特殊族群 (8.7) 以及臨床藥理學 (12.3)]。

2.4 使病人換用單胺氧化酶抑制劑 (MAOI) 抗憂鬱藥物，或從 MAOI 抗憂鬱藥物換成其他藥物

在停用以治療憂鬱的 MAOI 與啟用 CONTRAVE 療法之間，應相隔至少 14 天。相對地，在停用 CONTRAVE 後、開始使用 MAOI 抗憂鬱藥物之前，也應相隔至少 14 天 [參閱禁忌症 (4) 以及藥物交互作用 (7.1)]。

2.5 併用 CYP2B6 抑制劑

併用 CYP2B6 抑制劑（如 ticlopidine 或 clopidogrel）期間，CONTRAVE 的最大建議每日劑量是兩顆錠劑（早上和晚上各一錠） [參閱藥物交互作用 (7.4) 以及臨床藥理學 (12.3)]。

3 劑型和劑量

CONTRAVE 持續性釋放錠：8 mg/90 mg 是藍色、圓形、雙凸的膜衣錠，一面刻有「NB-890」字樣。

4 禁忌症

有下列情況時不可使用 CONTRAVE：

- 罹患未受控制的高血壓 [參閱警語和注意事項 (5.5)]
- 有癲癇症或癲癇發作的病史 [參閱警語和注意事項 (5.3)]
- 已知有中樞神經系統腫瘤
- 使用其他含 bupropion 的產品（包括但不限於 WELLBUTRIN、WELLBUTRIN SR、WELLBUTRIN XL、APLENZIN 和 ZYBAN）或含 naltrexone 的藥品（包括但不限於 NOTHOLIC）
- 有躁鬱症病史
- 患有暴食症 (bulimia) 或心因性厭食症 (anorexia nervosa)，這會提高癲癇發作的風險 [參閱警語和注意事項 (5.3)]
- 長期使用類鴉片 (opioid) 或鴉片劑 (opiate) 之促效劑（如 methadone）或部分促效劑（如 buprenorphine），或突然戒斷鴉片劑 (acute opiate withdrawal) [參閱警語和注意事項 (5.4) 以及藥物交互作用 (7.2)]
- 病人目前突然停用酒精、benzodiazepine 類藥物、barbiturate 類藥物及抗癲癇藥物 [參閱

警語和注意事項 (5.3) 以及藥物交互作用 (7.7)]

- 同時施用單胺氧化酶抑制劑 (MAOI)。在停用 MAOI 與啟用 CONTRAVE 治療之間應相隔至少 14 天。當 CONTRAVE 與 MAOI 併用時，發生高血壓反應的風險較高。在接受 linezolid 或靜脈亞甲基藍等可逆性 MAOI 治療的病人中，也禁止啟用 CONTRAVE [參閱用法和用量 (2.4)、藥物交互作用 (7.1)]
- 已知對 bupropion、naltrexone 或 CONTRAVE 的任何其他成分過敏。過去曾在使用 bupropion 時通報類全身性過敏/全身性過敏反應(anaphylactoid/anaphylactic reactions)及史蒂芬強森症候群(Stevens-Johnson syndrome) [參閱警語和注意事項 (5.6)]
- 重度肝功能不全

5 警語和注意事項

5.1 自殺行為和意念

CONTRAVE 含有 bupropion，後者是一種與某些用於治療憂鬱症的藥物相似的多巴胺和正腎上腺素再吸收抑制劑；因此，使用 CONTRAVE 治療病人時應考量下列與這類藥品有關的注意事項。

不論是否正在使用抗憂鬱藥物，成人與小兒(pediatric)重鬱症病人都可能發生憂鬱惡化和/或出現自殺意念和行為（自殺傾向）或不尋常的行為變化，而且此風險可能持續存在，直到發生顯著的緩解為止。自殺是憂鬱和其他某些精神異常的一項已知風險，而且這類異常本身就是最強的自殺預測因子。一直以來都有人擔心抗憂鬱藥物，在誘使某些病人於治療初期發生憂鬱惡化及出現自殺傾向方面，可能扮演某種角色。

在以 CONTRAVE 治療成年病人之肥胖的多項安慰劑對照臨床試驗中，施用 CONTRAVE（相當於 360 mg/日 bupropion 的劑量）最長 56 週的研究並未通報自殺或嘗試自殺的案例。在同一群研究當中，1,515 名接受安慰劑治療的病人中有 3 人 (0.20%) 通報自殺想法，而 3,239 名接受 CONTRAVE 治療的病人中則有 1 人通報 (0.03%)。

對多項抗憂鬱藥物（選擇性血清素再吸收抑制劑 [SSRI] 和其他藥物）短期安慰劑對照試驗進行的統合分析顯示，這些藥物在罹患重鬱症 (MDD) 和其他精神異常的兒童、青少年和年輕成人（18 到 24 歲）中，提高其出現自殺想法和行為（自殺傾向）的風險。短期臨床試驗在超過 24 歲的成人中，並未顯示使用抗憂鬱藥物時自殺傾向風險相較於安慰劑上升；在 65 歲（含）以上成人中，使用抗憂鬱藥物時反而相較於安慰劑下降。

在罹患 MDD、強迫症 (OCD) 或其他精神異常的兒童與青少年中進行的抗憂鬱藥物安慰劑對照試驗，其統合分析總共包含了 24 項在超過 4,400 名病人身上使用九種抗憂鬱藥物的短期試驗。在罹患 MDD 或其他精神異常的成人中進行的安慰劑對照試驗，其統合分析總共包含了 295 項在超過 77,000 名病人身上使用 11 種抗憂鬱藥物的短期試驗（中位數持續時間為兩個月）。自殺傾向風險在不同藥物之間有相當程度的變異性，但是幾乎所有接受研

究的藥物，都有風險在較年輕病人中升高的趨勢。自殺傾向絕對風險在不同適應症之間有差異，其中最高發生率出現在 MDD。不過，風險差異（藥物比上安慰劑）在同一年齡層內及不同適應症之間相對穩定。這些風險差異（每 1,000 名接受治療的病人中，自殺傾向案例數的藥物-安慰劑之間差異）可見於表 2。

表 2：針對小兒(pediatric)和成年受試者進行的抗憂鬱藥物安慰劑對照試驗彙整後，按年齡層區分的自殺傾向(suicidality)案例數之風險差異

年齡範圍	每 1,000 名接受治療的病人中，自殺傾向案例數的藥物-安慰劑之間差異
	相較於安慰劑增加
<18	多 14 個案例
18 到 24	多 5 個案例
	相較於安慰劑減少
25 到 64	少 1 個案例
≥65	少 6 個案例

沒有自殺案例發生在任何抗憂鬱藥物小兒試驗中。成人抗憂鬱藥物試驗中有自殺案例，但其數量不足以針對藥物對自殺的影響得出任何結論。

目前並不清楚自殺傾向風險是否延伸至更長期使用（即超過數個月）的狀況。不過，從針對成年憂鬱病人進行的安慰劑對照試驗，有相當多的證據顯示抗憂鬱藥物的使用可延緩憂鬱的復發。

基於任何適應症而接受抗憂鬱藥物治療的所有病人，都應接受妥善的監測，並密切觀察有無臨床惡化、自殺傾向及不尋常的行為變化，尤其是在藥物療程的最初數個月或調整（調升或調降）劑量時。本警語適用於 CONTRAVE，因為其中一項成分 bupropion 是抗憂鬱藥物類別中的一員。

過去在為了重鬱症及其他適應症（精神科與非精神科方面皆有）接受抗憂鬱藥物治療的成年與小兒病人中，曾通報下列症狀：焦慮、躁動、恐慌發作、失眠、易怒、敵意、攻擊行為、衝動、靜坐不能（akathisia，精神運動性躁動）、輕躁症，以及躁症。雖然這類症狀的出現與憂鬱惡化和/或自殺衝動的出現之間的因果關聯尚未確立，但仍有人擔心這類症狀可能代表新發自殺傾向的先兆。

當病人的憂鬱持續惡化，或病人正在經歷新發自殺傾向或可能是憂鬱或自殺傾向惡化先兆的症狀時，應考慮調整療程（包括停藥），尤其是在這些症狀嚴重、突然出現，或不屬於病人既有症狀的情況下。

針對為了重鬱症及其他適應症（精神科與非精神科方面皆有）接受抗憂鬱藥物治療的病

人，應警告其家人和照顧者有必要監測病人是否出現焦慮、躁動、易怒、不尋常的行為變化、上述其他症狀，以及自殺傾向的出現，並且立即向醫護人員通報這類症狀。這類監測應包括家人和照顧者的每日觀察。開立 CONTRAVE 的處方時，應採用符合優良病人管理的最小錠劑數，以降低用藥過量的風險。

5.2 戒菸治療中的神經精神性不良事件及自殺風險

CONTRAVE 未獲准用於戒菸治療，但過去在使用 bupropion 戒菸的病人中曾通報嚴重神經精神性不良事件。這些上市後通報事件包括情緒變化（含憂鬱和躁症）、精神病 (psychosis)、幻覺、偏執、妄想、殺人意念、攻擊行為、敵意、躁動、焦慮和恐慌，以及自殺意念、自殺嘗試和自殺成功 [參閱警語和注意事項 (5.1)]。有些停止抽菸的病人可能經歷尼古丁戒斷的症狀，包括心情憂鬱。過去在未使用藥物下嘗試戒菸的抽菸者中，曾通報發生憂鬱，少數案例中還出現自殺意念。不過，其中有些不良事件發生於使用 bupropion 且繼續抽菸的病人身上。

有和沒有既存精神疾病的病人都曾發生神經精神性不良事件；有些病人曾經歷精神疾病的惡化。請觀察病人是否發生神經精神性不良事件。請告知病人與照顧者，如果觀察到對於該病人而言非典型的躁動、心情憂鬱或行為或思想變化，或者病人出現自殺意念或自殺行為，應立即讓病人停用 CONTRAVE 並聯絡醫護人員。在許多上市後案例中，曾通報症狀在停用 bupropion 後緩解。不過症狀在部分案例中持續存在，因此應持續提供監測與支持性照護直到症狀緩解為止。

在將 naltrexone 用於治療類鴉片藥物依賴的上市後使用經驗中，曾通報憂鬱、自殺、自殺嘗試和自殺意念。並未證實存在任何因果關係。

5.3 癲癇發作

Bupropion (CONTRAVE 的主成分之一) 可導致癲癇發作。癲癇發作的風險具有劑量相關性。在臨床試驗接受 CONTRAVE 的病人中，癲癇發作的發生率約為 0.1%，而安慰劑組為 0%。接受 CONTRAVE 治療期間發生癲癇發作的病人，應停用且不可重新啟用 CONTRAVE。

癲癇發作的風險也與病人因子、臨床狀況，以及導致癲癇發作閾值下降的併用藥物有關。在展開 CONTRAVE 的治療前請考慮這類風險。CONTRAVE 不可用於罹患癲癇症或有癲癇病史、目前或先前有心因性厭食症或暴食症的診斷，或突然戒斷酒精、benzodiazepine 類藥物、barbiturate 類藥物和抗癲癇藥物的病人。對於有前置因子而可能提高癲癇發作風險的病人處方 CONTRAVE 時，應特別小心，這類因子包括：

- 有頭部創傷的病史，或曾發生嚴重中風、動靜脈畸形、中樞神經系統感染，或代謝異常（如低血糖、低血鈉、重度肝功能不全，以及缺氧）
- 過量使用酒精或鎮靜劑、對古柯鹼或興奮劑成癮，或戒斷鎮靜劑

- 接受胰島素和/或可能引起低血糖之口服糖尿病藥物（sulfonylureas 類和 meglitinide 類藥物）治療的糖尿病病人
- 同時施用可降低癲癇發作閾值的藥物，包括其他 bupropion 藥品、抗精神病藥物、三環抗憂鬱劑、茶鹼(theophylline)、全身性類固醇

降低癲癇發作風險的建議：Bupropion 的臨床經驗顯示，可藉由遵從給藥建議的方式將癲癇發作的風險降至最低 [參閱用法用量 (2)]，尤其是：

- CONTRAVE 的每日總劑量，在 bupropion 成分方面不超過 360 mg（即每日四錠）
- 每日劑量分成多次給與（每日兩次）
- 劑量應逐步調升
- 一次不服用超過兩錠
- 應避免在吃高脂餐點時同時使用 CONTRAVE [參閱用法用量 (2.1)和臨床藥理學 (12.3)]
- 如果漏服一劑，病人應等到下一次排定的用藥時間，再重新開始平常的用藥時程

5.4 接受類鴉片止痛劑的病人

類鴉片用藥過量(opioid overdose)的易感性：CONTRAVE 由於含有 naltrexone 成分（屬於類鴉片受體拮抗劑），因此不應用於長期使用類鴉片藥物的病人 [參閱禁忌症 (4)]。如需實施長期鴉片劑療法，應停用 CONTRAVE 治療。在需要間歇性鴉片劑治療的病人中，應暫時停用 CONTRAVE 療程，而且可能需要以較低劑量使用類鴉片藥物。應警告病人在停用 CONTRAVE 治療後，即使在較低劑量下，病人對類鴉片藥物仍可能有較高感受性。

病人以施用大量外源性類鴉片藥物的方式嘗試克服任何 naltrexone 類鴉片阻斷，係屬特別危險之行為，可能引起致命的用藥過量或危及性命的類鴉片中毒（例如呼吸停止、循環性虛脫(circulatory collapse)）。應向病人告知嘗試克服類鴉片阻斷的嚴重後果。

突然戒斷類鴉片藥物：自主戒斷類鴉片藥物所產生的症狀（對藥物依賴之個體停用類鴉片藥物時發生）會令人不適，但一般認為並不嚴重、也不必住院。然而，當戒斷為突然進行時，所產生的戒斷症候群可能嚴重到需要住院。為了防止對類鴉片藥物依賴的病人突然戒斷，或既有亞臨床(subclinical)戒斷症狀的惡化，對類鴉片藥物依賴的病人（包含因酒精依賴而接受治療者）在啟用 CONTRAVE 治療前應處於未使用類鴉片藥物（含 tramadol）的狀態。針對先前對短效型類鴉片藥物依賴的病人，建議實施至少 7 到 10 天的類鴉片藥物停用期，而從 buprenorphine 或 methadone 至轉換而來的病人則可能需要長達兩週。應讓病人知悉突然戒斷的相關風險，並鼓勵病人精準描述先前的類鴉片藥物使用狀況。

5.5 血壓和心跳速率的上升

CONTRAVE 可導致收縮壓和/或舒張壓上升，以及休息時心跳速率的上升。在其他含 bupropion 產品的臨床實務經驗中曾通報發生高血壓，而且部分案例屬重度且需要急性治療。CONTRAVE 治療所觀察到的血壓和心跳速率上升，其臨床意義仍不明，尤其是對於

心臟和腦血管疾病病人而言，因為 CONTRAVE 的臨床試驗排除了過去 6 個月內有心肌梗塞或中風病史、患有危及性命之心律不整或鬱血性心臟衰竭的病人。在開始 CONTRAVE 療法前應測量血壓和脈搏，且應遵照一般臨床實務做法定期監測，尤其是針對治療前患有受控制高血壓的病人 [參閱用法用量 (2.1)]。CONTRAVE 不應用於未受控制的高血壓病人 [參閱禁忌症 (4)]。

在安慰劑對照臨床試驗中接受 CONTRAVE 治療的病人當中，平均收縮壓和舒張壓在第 4 和第 8 週時比基期高出約 1 mmHg，在第 12 週時與基期數值相近，而在第 24 週和第 56 週之間則比基期低約 1 mmHg。相形之下，在接受安慰劑治療的病人當中，平均血壓在相同時間點上都比基期低約 2 到 3 mmHg，使得此期間每次評估時的組間差異都達到統計上顯著。最大的組間平均差異是在最初 12 週內觀察到（治療差異：+1.8 到 +2.4 mmHg 收縮壓，所有 p 值都 <0.001；+1.7 到 +2.1 mmHg 舒張壓，所有 p 值都 <0.001）。

在心跳速率方面，第 4 週和第 8 週時，平均心跳速率都是以 CONTRAVE 組在統計上顯著高於安慰劑組（高出 2.1 bpm）；第 52 週時，組間差異是 +1.7 bpm (p<0.001)。

在一項針對 182 名病人進行的動態血壓監測子試驗中，收縮壓在治療 52 週後相較於基期的平均變化，在 CONTRAVE 組是 -0.2 mmHg，在安慰劑組是 -2.8 mmHg（治療差異：+2.6 mmHg，p=0.08）；舒張壓的平均變化在 CONTRAVE 組是 +0.8 mmHg，在安慰劑組是 -2.1 mmHg（治療差異：+2.9 mmHg，p=0.004）。

以 CONTRAVE 組比上安慰劑組，前者有較高百分比的受試者發生與血壓或心跳速率有關的不良反應（分別為 6.3% 和 4.2%），主要可歸因於高血壓/血壓上升的不良反應（分別為 5.9% 和 4.0%）。不論病人有無既有高血壓的罹病證據，都觀察到上述事件。在一項納入糖尿病病人的試驗中，CONTRAVE 組和安慰劑組分別有 12.0% 和 6.5% 的病人發生血壓相關不良反應。

5.6 過敏反應

在 bupropion 的臨床試驗中，曾通報特徵為搔癢、蕁麻疹、血管性水腫和呼吸困難等症狀且需要治療的類全身性過敏/全身性過敏反應(anaphylactoid/anaphylactic reactions)。此外，曾有在使用 bupropion 時出現多形性紅斑(erythema multiforme)、史蒂芬強森症候群和過敏性休克的罕見上市後自主通報案例。請指示病人在治療期間發生過敏或類全身性過敏/全身性過敏反應（例如皮疹、搔癢、蕁麻疹、胸痛、水腫或呼吸急促）時，停用 CONTRAVE 並諮詢醫護人員。

過去曾在使用 bupropion 時，通報關節痛、肌痛、發燒合併皮疹，以及其他指向延遲性過敏(delayed hypersensitivity)的症狀。這類症狀可能與血清病(serum sickness)相似。

5.7 肝毒性

在 naltrexone 臨床試驗中和使用 naltrexone 的病人的上市後報告中，曾在使用 naltrexone 時觀察到肝炎和有臨床意義之肝功能不全的案例。也曾觀察到短暫、無症狀的肝臟轉胺酶上升現象。當病人表現出轉胺酶上升時，往往可找到其他潛在的致病性或貢獻性成因，包括既有的酒精性肝病、B 型和/或 C 型肝炎感染，以及同時使用其他可能有肝毒性的藥物。雖然有臨床意義的肝功能不全通常不視為停用類鴉片藥物的表徵，但驟然停用類鴉片藥物確實可引起全身性後遺症，包括急性肝損傷。

應警告病人肝損傷的風險，並建議病人在發生急性肝炎的症狀時就醫。若出現急性肝炎的症狀和/或徵象，應停用 CONTRAVE。

在 CONTRAVE 的臨床試驗中，並無轉胺酶上升至大於三倍正常值上限 (ULN) 且膽紅素同時大於兩倍 ULN 的案例。

5.8 躁症的活化

Bupropion (CONTRAVE 的主成分之一) 是一種用於治療憂鬱的藥物。抗憂鬱治療可使躁症、混合型或輕躁症事件突然出現。此風險似乎在躁鬱症病人或有躁鬱症危險因子的病人中較高。在開始使用 CONTRAVE 之前，請篩查病人有無躁鬱症的病史及躁鬱症的危險因子 (例如躁鬱症、自殺或憂鬱的家族病史)。CONTRAVE 未獲准用於治療雙極性憂鬱。在肥胖病人中評估 CONTRAVE 效果的臨床試驗中，未曾通報躁症或輕躁症的活化；不過，CONTRAVE 的臨床試驗中排除了正在接受抗憂鬱藥物的病人，以及有躁鬱症病史或近期因精神疾病而住院的病人。

5.9 隅角閉鎖型青光眼

使用 bupropion (CONTRAVE 的主成分之一) 等多種抗憂鬱藥物後發生的散瞳作用，可能在解剖學上隅角狹窄且沒有暢通之虹膜切口的病人中，誘發隅角閉鎖發作。

5.10 接受抗糖尿病療法的第二型糖尿病病人發生低血糖的潛在風險

在接受胰島素和/或胰島素分泌促進劑 (如 sulfonylureas 類) 治療的第二型糖尿病病人中，體重減輕可能提高低血糖的發生風險。針對第二型糖尿病病人，建議在開始使用 CONTRAVE 之前和 CONTRAVE 治療期間測量血糖濃度。應考慮調降非葡萄糖依賴性抗糖尿病藥物的藥物劑量，以減輕低血糖的發生風險。如果病人在開始使用 CONTRAVE 後發生低血糖，應對抗糖尿病藥物療程作出適當調整。

6 不良反應

下列不良反應於此仿單的其他章節中討論：

- 自殺行為和意念 [參閱黑框警語、警語和注意事項 (5.1)]
- 神經精神性不良事件 [參閱警語和注意事項 (5.2)]

- 癲癇發作 [參閱禁忌症 (4)、警語和注意事項 (5.3)]
- 血壓和心跳速率的上升 [參閱警語和注意事項 (5.5)]
- 過敏反應 [參閱警語和注意事項 (5.6)]
- 隅角閉鎖型青光眼 [參閱警語和注意事項 (5.9)]

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的執行條件差異甚大，因此某一藥物在臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，無法與另一種藥物在臨床試驗中的發生率直接比較，也可能未反映實務中觀察到的發生率。

CONTRAVE 曾在五項雙盲安慰劑對照試驗中，於 4,754 名 BMI 為 27 kg/m² 以上或 BMI 為 30 kg/m² 以上病人身上（3,239 名病人接受 CONTRAVE 的治療，1,515 名病人接受安慰劑的治療），評估最長 56 週治療期的安全性，多數病人以 CONTRAVE 32 mg/360 mg 的每日總劑量接受治療。此外，有些病人以其他併用每日劑量接受治療，包括最高 50 mg 的 naltrexone 和最高 400 mg 的 bupropion。所有受試者在接受試驗藥物外，亦進行飲食和運動諮詢。一項試驗 (N=793) 評估了參加密集行為調整計畫的病人，而另一項試驗 (N=505) 則評估第二型糖尿病病人。在這些隨機安慰劑對照試驗中，有 2,545 名病人以 36 週的平均治療持續時間（中位數為 56 週）接受 CONTRAVE 32 mg/360 mg。基期病人特性包括平均年齡為 46 歲、82% 女性、78% 白人、25% 患有高血壓、13% 患有第二型糖尿病、56% 患有血脂異常、25% 的 BMI 大於 40 kg/m²，且不到 2% 患有冠狀動脈疾病。用藥開始後為每週調升，目標是在 4 週內達到維持劑量。

在 CONTRAVE 臨床試驗中，接受 CONTRAVE 的受試者有 24%、接受安慰劑的受試者則有 12% 因不良事件而停止治療。使用 CONTRAVE 時，最常見導致停藥的不良反應是噁心 (6.3%)、頭痛 (1.7%) 和嘔吐 (1.1%)。

常見不良反應

表 3 歸納有大於或等於 2% 病人通報，且在接受 CONTRAVE 治療的病人中通報發生率高於安慰劑組的不良反應。

表 3：由 BMI 為 30 kg/m² 以上或 BMI 為 27 kg/m² 以上病人所通報在接受 CONTRAVE 治療的病人中至少為 2% 且比安慰劑組常見的不良反應的發生率 (%)

不良反應	CONTRAVE 32mg/360mg N=2545 %	安慰劑 N=1515 %
噁心	32.5	6.7
便秘	19.2	7.2
頭痛	17.6	10.4

嘔吐	10.7	2.9
頭暈	9.9	3.4
失眠	9.2	5.9
口乾	8.1	2.3
腹瀉	7.1	5.2
焦慮	4.2	2.8
熱潮紅	4.2	1.2
疲累	4.0	3.4
顫抖	4.0	0.7
上腹痛	3.5	1.3
病毒性腸胃炎	3.5	2.6
流行性感冒	3.4	3.2
耳鳴	3.3	0.6
泌尿道感染	3.3	2.8
高血壓	3.2	2.2
腹痛	2.8	1.4
多汗	2.6	0.6
易怒	2.6	1.8
血壓上升	2.4	1.5
味覺障礙	2.4	0.7
皮疹	2.4	2.0
肌肉拉傷	2.2	1.7
心悸	2.1	0.9

其他不良反應

下列額外不良反應有不到 2%接受 CONTRAVE 治療的病人通報，但發生率為安慰劑組的至少兩倍：

心臟異常：心搏過速、心肌梗塞

耳朵和迷路異常：眩暈、動暈症

胃腸異常：下腹痛、打嗝、嘴唇腫脹、便血、疝氣

全身性異常與給藥部位狀況：感覺緊張不安、感覺異常、無力、口渴、感到燥熱

肝膽異常：膽囊炎

感染和寄生蟲侵擾：肺炎、葡萄球菌感染、腎臟感染

檢驗數據：血中肌酸酐上升、肝臟酵素上升、血容比下降

代謝和營養異常：脫水

肌肉骨骼和結締組織異常：椎間盤突出、下顎疼痛

神經系統異常：專注障礙、嗜睡、意向性顫抖(intention tremor)、平衡異常、記憶障礙、失憶、精神障礙、暈厥前期(presyncope)

精神異常：夢境異常、神經緊張、解離（感覺出神）、緊繃、躁動、情緒起伏

腎臟和泌尿異常：急尿

生殖系統和乳房異常：陰道出血、月經不規律、勃起障礙、陰戶陰道乾燥

皮膚和皮下組織異常：禿髮、藥物導致之紅斑性狼瘡(drug-induced lupus erythematosus)

精神與睡眠異常

在 CONTRAVE 的一年對照試驗中，通報一或多項精神與睡眠異常相關不良反應的病人比例，是以 CONTRAVE 32 mg/360 mg 組高於安慰劑組（分別為 22.2% 和 15.5%）。這些事件更進一步分成睡眠異常（CONTRAVE 13.8%，安慰劑 8.4%）、憂鬱（CONTRAVE 6.3%，安慰劑 5.9%），以及焦慮（CONTRAVE 6.1%，安慰劑 4.4%）。65 歲（含）以上病人在 CONTRAVE 組內（28.6%）比在安慰劑組內（6.3%）發生更多精神與睡眠異常不良反應，但此次組的樣本數不多（CONTRAVE 56 人，安慰劑 32 人）；這些事件大多為失眠（CONTRAVE 10.7%，安慰劑 3.1%）和憂鬱（CONTRAVE 7.1%，安慰劑 3.1%）。

神經認知性不良反應

涉及專注、頭暈和暈厥的不良反應，在隨機分配至 CONTRAVE 32 mg/360 mg 組的個體中比在安慰劑組中更常發生（分別為 15.0% 和 5.5%）。最常見的認知相關不良反應是專注障礙（CONTRAVE 2.5%，安慰劑 0.6%）。涉及頭暈和暈厥的不良反應，在接受 CONTRAVE 治療的病人中（10.6%）比在接受安慰劑治療的病人中（3.6%）常見；這些通報事件幾乎全都是頭暈（CONTRAVE 10.4%，安慰劑 3.4%）。CONTRAVE 和安慰劑組內分別有 0.9%和 0.3%的病人，其主要停藥理由是頭暈。

血清肌酸酐上升

在 CONTRAVE 的一年對照試驗中，曾觀察到血清肌酸酐從基期到試驗終點的平均上升量是 CONTRAVE 組大於安慰劑組（分別為 0.07 mg/dL 和 0.01 mg/dL），而從基期到追蹤期間的最大值也是如此（分別為 0.15 mg/dL 和 0.07 mg/dL）。血清肌酸酐上升至超過正常值上限，同時也大於或等於比基期高出 50%之數值的現象，在 CONTRAVE 組內有 0.6%受試者發生，在安慰劑組則為 0.1%。這些觀察到的血清肌酸酐上升可能是 OCT2 受到抑制的結果 [參閱臨床藥理學 (12.3)]。

6.2 上市後使用經驗

在 CONTRAVE 的上市後使用期間，曾發現下列不良反應。由於這些反應是由人數不明的族群自主通報，因此通常無法可靠估計其發生頻率，或確立其與藥物暴露之間的因果關係。

- 失去意識、全身不適

7 藥物交互作用

7.1 單胺氧化酶抑制劑 (MAOI)

禁止同時使用 MAOI 和 bupropion。Bupropion 會抑制多巴胺和正腎上腺素的再吸收，當與也會抑制多巴胺或正腎上腺素再吸收的藥物（包括 MAOI）同時使用時，會使高血壓反應的風險上升。動物研究顯示，bupropion 的急性毒性會被 phenelzine 此種 MAOI 強化。在停用 MAOI 與啟用 CONTRAVE 治療之間，應相隔至少 14 天。相對地，在停用 CONTRAVE 後、開始使用 MAOI 之前，也應相隔至少 14 天 [參閱禁忌症 (4)]。

7.2 類鴉片止痛劑

服用 CONTRAVE 的病人可能不會從含類鴉片成分的藥物治療中獲得完整效益，例如咳嗽和感冒療法、抗腹瀉製劑，以及類鴉片止痛劑。在需要間歇性鴉片劑治療的病人中，應暫時停用 CONTRAVE 療法，而且鴉片劑的劑量不應調升至高於標準劑量。CONTRAVE 可在長期類鴉片藥物已停用 7 到 10 天後小心使用，以防止驟然停藥 [參閱禁忌症 (4) 以及警語和注意事項 (5.4)]。

在 CONTRAVE 的臨床研究期間，排除了鴉片或類鴉片藥物（包括止痛劑或止咳劑）的同時使用。

7.3 CONTRAVE 影響其他藥物的可能性

由 CYP2D6 代謝藥物

在一項臨床研究中，50 mg 的 metoprolol（一種 CYP2D6 受質）與經每日給與的 CONTRAVE（32 mg naltrexone/360 mg bupropion）併用後，相較於 metoprolol 單用的狀況，CONTRAVE 會使 metoprolol 的 AUC 和 C_{max} 分別上升至約 4 倍和 2 倍。Bupropion 作為單一藥劑與 desipramine 或 venlafaxine 併用時，也曾觀察到導致 CYP2D6 受質藥物的暴露量上升之類似的臨床藥物交互作用。

同時使用 CONTRAVE 與其他由 CYP2D6 異構酶代謝的藥物（包括特定抗憂鬱藥物 [SSRI 和多種三環抗憂鬱藥物]、抗精神病藥物 [如 haloperidol、risperidone 和 thioridazine]、乙型阻斷劑 [如 metoprolol] 和第 1C 型抗心律不整藥物 [如 propafenone 和 flecainide]）時，應謹慎且從併用藥物的劑量範圍下限開始使用。若將 CONTRAVE 加入原本已在接受由 CYP2D6 代謝之藥物的病人的療程中，則應考慮調降原藥物劑量，尤其是治療指數狹窄的併用藥物 [參閱臨床藥理學 (12.3)]。

Digoxin

同時使用 CONTRAVE 與 digoxin 可能會造成血漿 digoxin 的濃度下降。對於同時接受 CONTRAVE 和 digoxin 治療的病人中，須監測血漿 digoxin 濃度 [參閱臨床藥理學 (12.3)]。

7.4 其他藥物影響 CONTRAVE 的可能性

Bupropion 主要由 CYP2B6 代謝成 hydroxybupropion。因此 CONTRAVE 與 CYP2B6 抑制劑

或誘導劑的藥物間，存在發生藥物交互作用的可能性。

CYP2B6 抑制劑：Ticlopidine 和 Clopidogrel：與這些藥物同時進行治療時，bupropion 的暴露量會被提高，但 hydroxybupropion 的暴露量則會降低。併用 CYP2B6 抑制劑（如 ticlopidine 或 clopidogrel）期間，CONTRAVE 每日劑量不應超過兩顆錠劑（早上和晚上各一錠）[參閱用法用量 (2.5) 和臨床藥理學 (12.3)]。

CYP2B6 誘導劑：Ritonavir、Lopinavir 和 Efavirenz：與這些藥物同時進行治療時，bupropion 和 hydroxybupropion 的暴露量會被降低，且可能因此降低了療效。應避免與 ritonavir、lopinavir 或 efavirenz 併用 [參閱臨床藥理學 (12.3)]。

7.5 導致癲癇發作閾值下降的藥物

當 CONTRAVE 與其他會導致癲癇發作閾值下降的藥物（例如抗精神病藥物、抗憂鬱藥物、茶鹼或全身性皮質類固醇）併用時，請特別小心。開始時請使用低劑量，再逐漸調升劑量。禁止同時使用其他含 bupropion 的產品 [參閱禁忌症 (4) 以及警語和注意事項 (5.3)]。

7.6 多巴胺類藥物 (Levodopa 和 Amantadine)

Bupropion、levodopa 和 amantadine 具有多巴胺促效作用。當 bupropion 與 levodopa 或 amantadine 同時使用時，中樞神經系統 (CNS) 毒性曾被通報。不良反應包括坐立不安、躁動、顫抖、共濟失調、步態障礙、暈眩，以及頭暈。學者假定該等毒性源自於多巴胺促效作用的累積。當 CONTRAVE 與這類藥物同時施用時，請特別小心並監測有無這類不良反應。

7.7 搭配酒精使用

在上市後使用經驗中，有在 bupropion 治療期間喝酒的病人發生神經精神性不良事件或酒精耐受性減少的罕見案例。在 CONTRAVE 治療期間，應盡量減少或避免飲酒。

7.8 藥物-實驗室檢測交互作用

過去曾在使用 bupropion 的病人中，通報安非他命尿液免疫分析篩檢得到偽陽性結果的案例。這是因為部分篩檢檢測缺乏特異性。偽陽性檢測結果甚至在停用 bupropion 療法後仍可能出現。確認性檢測（例如氣相層析質譜儀分析）將能區分 bupropion 與安非他命。

8 用於特殊族群

8.1 懷孕

風險摘要

體重減輕對懷孕病人沒有益處，且可能對胎兒有害。確認懷孕時，請向懷孕病人告知胎兒承受的風險並停用 CONTRAVE（參閱臨床考量）。現有藥物監測資料以及在懷孕病人中使

用 CONTRAVE 個別成分的臨床試驗所得到的資料，未顯示重大出生缺陷、流產或不良母親或胎兒結果的藥物相關風險。

Bupropion

針對在第一孕期受到 bupropion 暴露的懷孕病人進行的流行病學研究，其資料並未發現整體而言先天性畸形的風險上升（參閱數據資料）。在器官發生期間對懷孕大鼠施用 bupropion 時，在最高至 360 mg/日之最大建議人體劑量 (MRHD) 的大約 20 倍劑量下，並無胎鼠發生畸形的證據。在器官發生期間對懷孕兔隻給藥時，在約兩倍 MRHD 及更高的劑量下，曾觀察到胎兔畸形發生率出現非劑量相關上升現象以及骨骼變異。在 5 倍 MRHD 及更高的劑量下，曾觀察到胎兔體重減少（參閱數據資料）。

Naltrexone

在第一孕期中受到 naltrexone 暴露的懷孕病人的有限個案報告資料，並非發現整體而言先天性畸形的風險上升。研究已顯示在器官發生期間每日經口給與 naltrexone，分別在 ≥ 15 倍和 ≥ 60 MRHD (32 mg/日) 的劑量下增加了大鼠和兔隻中早期胎鼠/兔流失的發生率。在最高分別為約 100 和 200 倍 MHRD 的劑量下，在大鼠和兔隻中並無胎鼠/兔畸形的證據。（參閱資料）。

對於適應症族群而言，重大出生缺陷和流產的背景風險估計值仍屬未知。在美國總人口當中，在臨床上證實之懷孕案例中重大出生缺陷和流產的背景風險估計值分別為 2-4% 和 15-20%。

臨床考量

疾病相關母體和/或胚胎/胎兒風險

目前建議所有懷孕病人（包括原本即體重過重或肥胖者）的體重都要根據懷孕前的體重有合適的上升，因為母體組織的重量在懷孕期間必須上升。

數據資料

人類資料

在臨床研究中，3,024 名女性中有 21 人 (0.7%) 曾在用 CONTRAVE 期間受孕：11 人懷胎至足月並產下健康嬰兒、3 人進行人工流產、4 人發生自然流產，還有 3 個懷孕案例的結果不明。

源自國際 bupropion 懷孕登錄庫（675 個第一孕期暴露案例）和一項利用 United Healthcare 資料庫進行的回溯性世代研究（1,213 個第一孕期暴露案例）的資料，並未顯示整體而言畸形的發生風險較高。

在第一孕期中受到 bupropion 暴露後，並未觀察到整體而言心血管畸形的風險較高。在從國際懷孕登錄庫當中所得，第一孕期中曾受到 bupropion 暴露的懷孕案例，其前瞻性觀察到的心血管畸形發生率為 1.3%（675 個第一孕期母體 bupropion 暴露案例中，有 9 例心血

管畸形)，這與心血管畸形的背景發生率（約 1%）相似。源自 United Healthcare 資料庫和全國出生缺陷預防研究 (NBDPS) 中一項病例對照研究（6,853 名嬰兒有心血管畸形，5,763 名嬰兒有非心血管畸形）的資料，並未顯示在第一孕期受到 bupropion 暴露後整體而言心血管畸形風險上升。

關於第一孕期內 bupropion 暴露與左心室出口通道阻塞 (LVOTO) 風險的研究發現並不一致，且無法對可能存在的相關性做出任何結論。United Healthcare 資料庫缺乏足夠的檢定力可評估此相關性；NBDPS 發現 LVOTO 的風險上升 ($n = 10$ ；校正後勝算比 [OR] = 2.6；95% CI：1.2, 5.7)，而 Slone 流行病學病例對照研究並未發現 LVOTO 的風險上升。

關於第一孕期內 bupropion 暴露與心室中膈缺陷 (VSD) 風險的研究發現並不一致，且無法對可能存在的相關性做出任何結論。Slone 流行病學研究發現第一孕期母體接受 bupropion 暴露後 VSD 風險上升 ($n = 17$ ；校正後 OR = 2.5；95% CI：1.3, 5.0)，但並未發現任何其他受研究的心血管畸形（包括上述 LVOTO）的風險上升。NBDPS 和 United Healthcare 資料庫研究並未發現第一孕期母體 bupropion 暴露與 VSD 之間有相關性。

在 LVOTO 和 VSD 的發現方面，這些研究有下列缺點：受暴露病例數少、不同研究之間發現不一致，而且病例對照研究中多重比較可能得到偶然發現。

動物資料

針對 CONTRAVE 中併用的藥品 naltrexone 和 bupropion，過去未曾進行生殖和發育研究。過去曾在懷孕大鼠和兔隻中，對 bupropion 和 naltrexone 進行分開的研究。安全範圍 (safety margins) 是根據 100 kg 的體重，利用體表面積暴露量 (mg/m^2) 估計而得。

研究顯示每日經口給與 naltrexone，在被投與 $\geq 30 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ （以 mg/m^2 為準換算，相當於 15 倍 MHRD）的大鼠、和被投與 $\geq 60 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ （以 mg/m^2 為準換算，相當於 60 倍 MHRD）的兔隻中，會提高胎鼠/兔早期流失的發生率。在最高 200 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 的劑量下（以 mg/m^2 為準換算，分別約為 100 和 200 倍 MHRD），於器官發生期間對大鼠和兔隻每日經口給與 naltrexone 並未誘發畸形。

大鼠體內不產生相當量的人體主要代謝產物 6-beta-naltrexol；因此，此代謝產物在大鼠中可能的生殖毒性仍屬未知。在針對懷孕大鼠和兔隻進行的研究中，過去曾在分別最高 450 和 150 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 的劑量下（以 mg/m^2 為準換算，約相當於 20 倍和 14 倍 MRHD），於器官生成期間經口投與 bupropion。結果在大鼠中沒有胎鼠畸形的證據。在器官發生期間對懷孕母兔投藥時，曾在所測試的最低劑量（25 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ，以 mg/m^2 為準換算約相當於 2 倍 MRHD）及更高劑量下，觀察到胎兔畸形和骨骼變異的發生率出現非劑量相關性上升。在 50 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ （以 mg/m^2 為準換算，約相當於 5 倍 MRHD）及更高劑量下曾觀察到胎兔體重減少。在 50 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 或更低的劑量下，未觀察到母體毒性。

在出生前與出生後發育研究中，從胚胎著床到泌乳期間以最高 150 mg/kg/日的劑量（以 mg/m² 為準換算，約相當於 7 倍 MRHD）對懷孕大鼠經口給與 bupropion 並未影響幼鼠的生長或發育。

8.2 泌乳

風險摘要

已發表的文獻資料曾指出 bupropion 及其代謝產物會出現在人類乳汁中。在泌乳期間使用 bupropion 的上市後報告的有限資料中，並未發現哺乳嬰兒身上不良反應的明確相關性（參閱數據資料）。Naltrexone 及其主要代謝產物 6β-naltrexol，也曾出現在人類乳汁中。目前沒有 bupropion、naltrexone 或其代謝產物對乳汁生成造成影響的相關資料。哺餵母乳在發育和健康方面帶來的效益，應與母親在臨床上對 CONTRAVE 的需求，以及 CONTRAVE 或母親的既有病症對哺乳嬰兒可能造成的任何不良反應一併考量。

數據資料

在一項針對十名女性進行的泌乳研究中，曾在其分泌出的乳汁中，測量到經口給與之 bupropion 及其活性代謝產物的濃度。哺乳嬰兒暴露於 bupropion 及其活性代謝產物的平均每日量（假設每日攝取 150 mL/kg）是母體體重校正劑量的 2%。上市後報告曾描述到在哺乳嬰兒中發生癲癇發作。Bupropion 的暴露與這些癲癇的發作之間的關係仍不清楚。

8.4 小兒(pediatric)使用

在未滿 18 歲的小兒病人中，CONTRAVE 的安全性和有效性尚未確立，且不建議在小兒病人中使用 CONTRAVE。

8.5 老年人使用

在 3,239 名參加 CONTRAVE 臨床試驗的受試者中，有 62 人 (2%) 為 65 歲以上但無人為 75 歲以上。CONTRAVE 的臨床研究並未納入足夠的 65 歲以上受試者，故無法判定其反應是否與較年輕的受試者不同。年長個體可能對 CONTRAVE 的中樞神經系統不良作用有較高的感受性。Naltrexone 和 bupropion 已知有相當比例由腎臟排除，因此腎功能受損的病人對 CONTRAVE 產生不良反應的風險可能較高。由於年長病人比較可能患有腎功能下降，因此應謹慎選擇劑量，且監測腎功能的做法可能有助益。CONTRAVE 在超過 65 歲的病人中應謹慎使用。

8.6 腎功能不全

在一項對患有腎功能不全（輕度、中度和重度）的受試者中進行 CONTRAVE 的藥物動力學研究，觀察到 naltrexone 的代謝產物(6-beta naltrexol)以及 bupropion 的代謝產物 (threohydrobupropion 和 erythrohydrobupropion)的暴露量均上升。因此，CONTRAVE 在中度或重度腎功能不全病人中的最大建議每日維持劑量是兩顆錠劑（早上和晚上各一錠）。

CONTRAVE 不建議用於末期腎病病人 [參閱用法用量 (2.2) 以及臨床藥理學 (12.3)]。

8.7 肝功能不全

在一項對患有肝功能不全（輕度、中度和重度）的受試者中進行 CONTRAVE 的藥物動力學研究，觀察到 naltrexone、bupropion 及其代謝產物的暴露量皆上升。因此，CONTRAVE 不建議用於中度肝功能不全病人且禁用於重度肝功能不全病人 [參閱用法用量 (2.3) 以及臨床藥理學 (12.3)]。

9 藥物濫用與依賴

9.1 濫用

人類

CONTRAVE 尚未在人類中進行系統性研究，以了解其發生濫用、耐受或生理依賴的可能性。不過，在持續時間達 56 週的門診病人臨床研究中，並未發現欣快性藥物中毒、生理依賴、用作娛樂用途或濫用的證據。在施行 56 週的雙盲、安慰劑對照、隨機分配治療後突然或逐步停藥之後，並無發生戒斷症候群(abstinence syndrome)的證據。

Naltrexone 是一種純的類鴉片拮抗劑。此藥不會引起生理或心理依賴。過往經驗中未曾發生對類鴉片拮抗效果的耐受作用。

在正常自願者、有多重藥物濫用病史的受試者及憂鬱受試者中進行的 bupropion（速放配方）對照臨床試驗，曾顯示動作活動和躁動/興奮行為的些許增加。在一個有毒品濫用經驗的族群中，給與單劑 400 mg bupropion 曾在成癮研究中心量表 (Addiction Research Center Inventories, ARCI) 的 Morphine-Benzedrine 子量表上相對於安慰劑產生輕度類安非他命活性，並且在 ARCI 的喜好量表上得到介於安慰劑與安非他命之間的分數。前述量表可測量整體欣快感及藥物受渴求度 (drug desirability)。

不過，臨床試驗的發現並不被認為能可靠地預測藥物被濫用的可能性。儘管如此，單劑研究所得的證據確實顯示，採用每日建議劑量的 bupropion 時，若分成多劑給與，不太可能對安非他命或中樞神經系統 (CNS) 興奮劑的濫用病人帶來顯著增強作用。

過去曾通報將 bupropion 錠劑搗碎後吸入或溶解後注射的案例。以鼻內途徑施用或以注射方式施用 bupropion 時，曾通報癲癇發作和/或死亡案例。CONTRAVE (naltrexone HCl 和 bupropion HCl) 持續性釋放錠僅供口服使用。

動物

啮齒類和靈長類動物的研究顯示，bupropion 表現出一些精神興奮劑共有的藥理作用。在啮齒類動物中，曾顯示此成分提高了運動能力、誘發輕度刻板行為反應(stereotyped behavioral response)，並且提高多項以時程控制之行為模式(schedule-controlled behavior paradigms)的

回應速率。在評估精神科藥物之正向增強效果的靈長類模型中，bupropion 是以靜脈途徑自行施用。在大鼠中，bupropion 在用於描述精神藥物主觀效果的藥物判別模式(drug discrimination paradigms)中，產生近似安非他命和近似古柯鹼的判別性刺激效果。

10 用藥過量

從人類而來的經驗

過去曾通報使用 30 克以上 bupropion（相當於超出 CONTRAVE 32 mg/360 mg 之每日建議劑量的最多 83 倍）的用藥過量案例。所有案例中約有三分之一通報癲癇發作。在 bupropion 單一療法用藥過量時通報的其他嚴重反應包括幻覺、失去意識、精神狀態變化、竇性心搏過速、傳導異常（含 QRS 延長）或心律不整等心電圖 (ECG) 變化、陣攣 (clonus)、肌躍症 (myoclonus)，以及反射亢進(hyperreflexia)。當 bupropion 只占多種藥物使用過量的一部分時，主要曾通報發燒、肌肉僵直、橫紋肌溶解症、低血壓、木僵(stupor)、昏迷及呼吸衰竭。

雖然多數病人都康復且無後遺症，但過去曾在攝入大劑量藥物的病人中，通報 bupropion 單一療法用藥過量時發生的死亡案例。這些病人在死前曾通報發生多次未受控制的癲癇發作、心搏過緩、心臟衰竭，以及心臟驟停。

從動物而來的經驗

在小鼠、大鼠和天竺鼠中，naltrexone 的口服 LD50 分別是 1,100 至 1,550 mg/kg；1,450 mg/kg；以及 1,490 mg/kg。高劑量 naltrexone（通常大於或等於 1,000 mg/kg）引起了唾液分泌、憂鬱/活動減少、顫抖，以及抽搐。施用高劑量 naltrexone 所造成的動物死亡，通常是由強直陣攣發作(clonic-tonic convulsions)和/或呼吸衰竭所引起。

用藥過量的處置

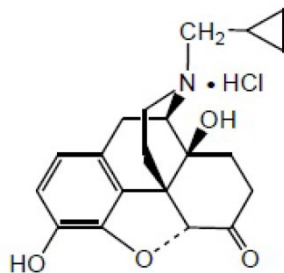
若發生用藥過量，請聯絡您當地的毒物控制中心。CONTRAVE 沒有已知的解毒劑。若發生用藥過量，請提供支持性照護，包括密切醫療監督與監測。請考慮多種藥物過量的可能性。請確保病人有妥善的呼吸道、氧氣給與及換氣(ventilation)。請監測心跳節律和生命徵象。不建議催吐。

11 描述

CONTRAVE 持續性釋放錠含有 naltrexone hydrochloride (HCl) 和 bupropion HCl。

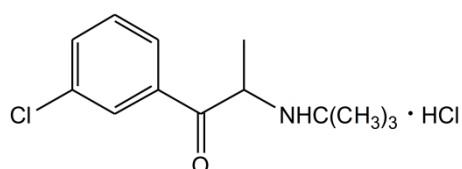
Naltrexone HCl (USP)（一種類鴉片拮抗劑）是 oxymorphone 的人工合成同類物，並無類鴉片促效特性。Naltrexone 在結構上與 oxymorphone 不同之處，在於氮原子上的甲基被環丙甲基取代。Naltrexone HCl 也與強效類鴉片拮抗劑 naloxone（或稱 n-allylnoroxymorphone）有關。

Naltrexone HCl 的化學名稱為 morphinan-6-one, 17-(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14- dihydroxy-, hydrochloride, (5 α)-。其分子式為 C₂₀H₂₃NO₄•HCl 而分子量為 377.86。其結構式：



Naltrexone HCl 是白色至偏黃色的結晶化合物，可溶於水，溶解度約 100 mg/mL。

Bupropion HCl 是屬於胺酮類的抗憂鬱藥物。Bupropion HCl 在結構上與 diethylpropion 十分相似。其名稱為 (±)-1-(3 chlorophenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]- 1-propranone hydrochloride。此藥與苯乙胺類成分有關。其分子式為 C₁₃H₁₈ClNO•HCl 而分子量為 276.2。其結構式：



Bupropion HCl 粉末是白色結晶，具有高水溶性。

CONTRAVE 是可供口服使用的圓形、雙凸、含膜衣的持續性釋放錠。每顆藥錠有一個內含兩個藥物層（含有藥物及賦形劑）、再由一個較迅速溶解的惰性層加以隔開所組成的三層核心。每顆藥錠含 8 mg naltrexone HCl 和 90 mg bupropion HCl。藥錠為藍色，一面刻有 NB-890 字樣。每顆藥錠含有下列非活性成分：microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, lactose anhydrous, L-cysteine hydrochloride, crospovidone, magnesium stearate, hypromellose, edetate disodium, lactose monohydrate, colloidal silicon dioxide, Opadry II Blue and FD&C Blue #2 aluminum lake。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

CONTRAVE 有兩項成分：naltrexone（一種類鴉片拮抗劑）和 bupropion（一種相對弱效，對於神經元再吸收多巴胺和正腎上腺素作用的抑制劑）。非臨床研究顯示，naltrexone 和 bupropion 對於兩個涉及食物攝取的不同腦內區域能加以調控：下視丘（食慾調節中樞）和中腦邊緣多巴胺迴路（獎勵系統）。CONTRAVE 導致體重減輕的確切神經化學作用，仍未完全釐清。

12.2 藥效學

Bupropion 和 naltrexone 在體外併用時，提高了下視丘前腦啡黑細胞促素皮促素 (POMC) 神經元 (與食慾調節有關) 的放電速率。Bupropion 與 naltrexone 的併用，若直接注射至小鼠中腦邊緣迴路的腹側被蓋區 (ventral tegmental area) (與獎勵路徑調節有關的區域)，亦可減少食物攝取量。

心臟電生理學

在建議劑量下，CONTRAVE 對於 QTc 間期沒有任何具有臨床意義的延長效果。

12.3 藥物動力學

吸收

Naltrexone

健康受試者口服單劑量 CONTRAVE (兩顆 8 mg naltrexone/90 mg bupropion 錠劑) 後，naltrexone 平均最高血中濃度 (C_{max}) 是 1.4 ng/mL，到達最高血中濃度所需時間 (T_{max}) 為 2 小時，而曲線下面積 (AUC_{0-inf}) 是 8.4 ng·hr/mL。

Bupropion

健康受試者口服單劑量 CONTRAVE (兩顆 8 mg naltrexone/90 mg bupropion 錠劑) 後，bupropion 平均最高血中濃度 (C_{max}) 是 168 ng/mL，到達最高血中濃度所需時間 (T_{max}) 為 3 小時，而曲線下面積 (AUC_{0-inf}) 是 1,607 ng·hr/mL。

食物對吸收的影響

當 CONTRAVE 與高脂餐點併服時，naltrexone 的 AUC 和 C_{max} 分別增至 2.1 倍和 3.7 倍，bupropion 的 AUC 和 C_{max} 則分別增至 1.4 倍和 1.8 倍。在穩定狀態下，高脂食物則會讓 naltrexone 的 AUC 和 C_{max} 分別增至 1.7 倍和 1.9 倍，並且使 bupropion 的 AUC 和 C_{max} 分別增至 1.1 倍和 1.3 倍。因此，CONTRAVE 不應與高脂餐點併服，因為 bupropion 和 naltrexone 的全身暴露量會顯著上升。

分佈

Naltrexone

Naltrexone 的血漿蛋白結合率為 21%。Naltrexone 的穩定狀態平均表觀分布體積 (V_{ss}/F) 是 5,697 升。

Bupropion

Bupropion 的血漿蛋白結合率為 84%。Bupropion 的穩定狀態平均表觀分布體積 (V_{ss}/F) 是 880 升。

代謝和排除

Naltrexone

Naltrexone 的主要代謝產物是 6-beta-naltrexol。Naltrexone 的活性一般認為是來自原型態及代謝產物 (6-beta-naltrexol) 共同產生的結果。雖然效價強度較低，但 6-beta-naltrexol 的排除較慢，因此在循環中的濃度遠高於 naltrexone。Naltrexone 和 6-beta-naltrexol 不會經細胞色素 P450 酵素代謝，而且體外研究指出沒有重要異構酶被抑制或誘導的可能性。

Naltrexone 及其代謝產物主要經由腎臟排除 (劑量的 53% 到 79%)。經由尿液排出的原型態 naltrexone，佔口服劑量 ≤ 2%。經由尿液排出的原型態和結合型 6-beta-naltrexol，則佔口服劑量的 43%。Naltrexone 的腎臟清除率範圍在 30 到 127 ml/min，顯示腎臟排除主要透過腎絲球過濾完成。6-beta-naltrexol 的腎臟清除率範圍在 230 到 369 mL/min，顯示存在額外的腎小管分泌機制。糞便排泄是次要的排除路徑。

健康受試者口服單劑量 CONTRAVE 錠劑後，naltrexone 的平均排除半衰期 ($T_{1/2}$) 約為 5 小時。以每日兩次的頻率服用 CONTRAVE 後，naltrexone 並未累積，且其動力學特性呈現線性。不過，當與 naltrexone 相比，6-beta-naltrexol 則有較大程度的累積 (累積比約為 3)。

Bupropion

Bupropion 會被廣泛代謝且生成三種活性代謝產物：hydroxybupropion、threohydrobupropion 和 erythrohydrobupropion。這些代謝產物的排除半衰期比 bupropion 來得長，且有較高程度的累積。施用 bupropion 後，超過 90% 的體內暴露量是由代謝產物所貢獻。體外研究顯示，CYP2B6 是造成 hydroxybupropion 生成的主要異構酶，而細胞色素 P450 異構酶則未導致其他活性代謝產物的生成。Bupropion 與其代謝產物都會抑制 CYP2D6。

Hydroxybupropion 的血漿蛋白結合率與 bupropion 類似 (84%)，而另外兩種代謝產物則約為一半的結合率。

人類口服 200 mg ^{14}C -bupropion 後，可從尿液和糞便中分別回收 87% 和 10% 的放射性劑量。以原型態排出的 bupropion 佔口服劑量的 0.5%，此發現與 bupropion 經廣泛代謝的現象一致。

健康受試者口服單劑量 CONTRAVE 錠劑後，bupropion 的平均排除半衰期 ($T_{1/2}$) 約為 21 小時。以每日兩次的頻率服用 CONTRAVE 後，bupropion 的代謝產物 (也包括原型態的 bupropion，但程度較低) 發生累積現象，且大約在一週後達到穩定狀態血中濃度。

特殊族群

性別

CONTRAVE 的統合資料分析顯示，若依性別區分，bupropion 或 naltrexone 的藥物動力學參數沒有具臨床意義的差異。

人種

CONTRAVE 的統合資料分析顯示，若依人種(白種人或高加索人 n=144, 黑人 n=55 與其他 n=7)區分，bupropion 或 naltrexone 的藥物動力學參數沒有具臨床意義的差異。

老年人

CONTRAVE 的藥物動力學尚未在老年族群中進行評估。年齡對 naltrexone、bupropion 及其代謝產物之藥物動力學的影響，也未有完整的描述。在數個讓病人以每日三次之時程、300 ~ 750 mg/日之劑量用藥的憂鬱症療效研究中，進行對 bupropion 穩定狀態濃度的探索，顯示年齡 (18 到 83 歲) 與 bupropion 血漿濃度沒有關係。一項單劑量藥物動力學研究顯示，bupropion 及其代謝產物在老年受試者中的分佈，與較年輕的受試者相似。這些資訊顯示，年齡對 bupropion 濃度沒有明顯的影響；不過，另一項藥物動力學研究 (給與單劑和多劑) 顯示老年人有較高的風險發生 bupropion 及其代謝產物的累積 [參閱用於特殊族群 (8.5)]。

吸菸者

CONTRAVE 資料的統合分析，並未顯示 bupropion 或 naltrexone 的血漿濃度在抽菸者與非抽菸者之間存在有意義的差異。抽菸對於 bupropion 藥物動力學的影響，曾在 34 名健康男性和女性受試者中進行研究；其中 17 人為長期吸菸者，17 人為非吸菸者。口服單劑量 150 mg bupropion 後，bupropion 或其活性代謝產物的 C_{max} 、半衰期、 T_{max} 、AUC 或清除率，在抽菸者與非抽菸者之間並無統計上顯著的差異。

肝功能不全

一項以 CONTRAVE 進行，針對根據 CHILD-PUGH 分類系統判定患有輕度 (n=8)、中度 (n=8) 和重度 (n=7) 肝功能不全之病人與肝功能正常的受試者 (n=13) 作比較的單劑量藥物動力學研究顯示，肝功能不全對於 naltrexone 和 bupropion 這兩種原型態藥物的 PK 參數產生顯著影響。部分代謝產物的全身性暴露量也在肝功能不全病人中上升 [參閱用法用量 (2.3) 以及用於特殊族群 (8.7)]。

給與單劑量 naltrexone/bupropion 後，naltrexone 的 AUC_{inf} 在輕度、中度和重度肝功能不全病人中分別增至約 2.8、6.1 和 34 倍。與肝功能正常的受試者相比，中度和重度肝功能不全病人之 bupropion 的 AUC_{inf} 分別增至約 2.0 和 3.6 倍。輕度肝功能不全則未對 bupropion 的暴露量造成影響。Bupropion 的代謝產物-threohydrobupropion 的暴露量，在輕度、中度和重度肝功能不全病人中分別增至 1.9、3.4 和 2.5 倍 [參閱用法用量 (2.3) 以及用於特殊族群 (8.7)]。

腎功能不全

一項以 CONTRAVE 進行，針對輕度 (n=8)、中度 (n=8) 和重度 (n=7) 腎功能不全病人與腎功能正常的受試者 (n=13) 作比較的單劑量藥物動力學研究顯示，腎功能不全對於 naltrexone 和 bupropion 這兩種原型態藥物的 PK 參數沒有顯著影響。不過，有些代謝產物

的全身性暴露量 (AUC_{inf}) 在腎功能不全病人中上升 [參閱用法用量 (2.2) 以及用於特殊族群 (8.6)]。

給與單劑 16 mg naltrexone/180 mg bupropion 後，6-beta-naltrexol 的 AUC_{inf} 在輕度、中度和重度腎功能不全病人中分別增至約 1.5、1.7 和 2.2 倍。在輕度、中度和重度腎功能不全病人中，bupropion 代謝產物 threohydrobupropion 和 erythrohydrobupropion 的 AUC，分別增至約 1.3、1.9 和 1.7 倍以及 1.2、1.8 和 1.5 倍。尚未在末期腎病病人中進行 CONTRAVE 的研究。

個別成分的資訊如下:

在一項針對 7 名需要透析治療的末期腎病病人進行的研究中，naltrexone 的最高血中血漿濃度至少上升至健康受試者的 6 倍。一項在正常受試者與末期腎衰竭病人進行的試驗間比較顯示 bupropion 的 C_{max} 和 AUC 數值在兩組之間相當；然而 hydroxybupropion 與 threohydrobupropion 這兩種代謝產物的 AUC，在末期腎衰竭病人中則各別有 2.3 倍與 2.8 倍的上升。

藥物交互作用

藥物交互作用的體外評估

在有治療意義的濃度下，對於 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2E1、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 或 CYP3A4 等 CYP 異構酶而言，naltrexone 和 6-beta-naltrexol 並非主要抑制劑。對於 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A4 等 CYP 異構酶而言，naltrexone 和 6-beta-naltrexol 都不是主要的誘導劑。

Bupropion 及其代謝產物 (hydroxybupropion、erythrohydrobupropion、threohydrobupropion) 是 CYP2D6 抑制劑。

體外研究顯示，paroxetine、sertraline、norfluoxetine、fluvoxamine 和 nelfinavir 可抑制 bupropion 的羥基化。

Bupropion (IC_{50} 9.3 mcM) 及其代謝產物 hydroxybupropion (IC_{50} 82 mcM) 和 threohydrobupropion 與 erythrohydrobupropion (1:1 混合物； IC_{50} 7.8 mcM) 都曾對腎臟有機轉運蛋白 OCT2，造成有臨床意義的抑制效果。

Naltrexone/Bupropion 對其他藥物之藥物動力學的影響

曾評估 CONTRAVE 與 CYP2D6 受質 (metoprolol) 或其他藥物 (atorvastatin、glyburide、lisinopril、nifedipine、valsartan) 之間的藥物交互作用。此外，也曾評估 bupropion (CONTRAVE 主成分之一) 與 CYP2D6 受質 (desipramine) 或其他藥物 (citalopram、lamotrigine) 之間的藥物交互作用。

表 4：Naltrexone / Bupropion 與其他藥物併用，對其他藥物之全身暴露量的影響

Naltrexone/Bupropion 使用劑量	併用藥物	
	藥物名稱和劑量療程	全身暴露量的變化
與 CONTRAVE 同時使用期間，以劑量範圍下限開始使用下列藥物 [參閱藥物交互作用 7]：		
Bupropion 150 mg 每日兩次，持續 10 天	Desipramine 50 mg 單劑	AUC ↑ 5 倍， C _{max} ↑ 2 倍
Bupropion 300 mg (XL 劑型) 每日一次， 持續 14 天	Citalopram 40 mg 每日一次， 持續 14 天	AUC ↑ 40% ， C _{max} ↑ 30%
Naltrexone / Bupropion 16 mg/180 mg 每日兩次，持續 7 天	Metoprolol 50 mg 單劑	AUC ↑ 4 倍， C _{max} ↑ 2 倍
與 CONTRAVE 同時使用期間，下列藥物不需調整劑量：		
Naltrexone / Bupropion 16 mg/180 mg 單劑	Atorvastatin 80 mg 單劑	沒有影響
Naltrexone / Bupropion 16 mg/180 mg 單劑	Glyburide 6 mg 單劑	沒有影響
Naltrexone / Bupropion 16 mg/180 mg 單劑	Lisinopril 40 mg 單劑	沒有影響
Naltrexone / Bupropion 16 mg/180 mg 每日兩次	Metformin 850 mg 單劑	AUC ↑ 23%；不影響 C _{max}
Naltrexone / Bupropion 16 mg/180 mg 單劑	Nifedipine 90 mg 單劑	沒有影響
Naltrexone / Bupropion 16 mg/180 mg 單劑	Valsartan 320 mg 單劑	沒有影響
Bupropion 150 mg 每日兩次，持續 12 天	Lamotrigine 100 mg 單劑	沒有影響

Digoxin：文獻資料顯示，在健康受試者口服投與單劑量持續釋放型 150 mg bupropion 的 24 小時後，口服投與單劑量之 0.5 mg digoxin，結果顯示 digoxin 的暴露量下降。

其他藥物對 naltrexone/bupropion 藥物動力學的影響

曾評估 CYP2B6 抑制劑 (ticlopidine、clopidogrel、prasugrel)、CYP2B6 誘導劑 (ritonavir、lopinavir) 與 bupropion (CONTRAVE 的主成分之一) 之間，或其他藥物 (atorvastatin、glyburide、metoprolol、lisinopril、nifedipine、valsartan) 與 CONTRAVE 之間的藥物交互作用。雖然尚無系統性研究，但 carbamazepine、phenobarbital 或 phenytoin 可能會誘導 bupropion 的代謝。

表 5：併用藥物對 Naltrexone /Bupropion 全身暴露量的影響

藥物名稱和劑量療程	併用藥物	
	CONTRAVE 成分	全身暴露量的變化
併用下列藥物時，請勿超過每日兩次、每次一錠的 CONTRAVE 劑量：		
Ticlopidine 250 mg 每日兩次，持續 4 天	Bupropion	AUC ↑ 85%，C _{max} ↑ 38%
	Hydroxybupropion	AUC ↓ 84%，C _{max} ↓ 78%
Clopidogrel 75 mg 每日一次，持續 4 天	Bupropion	AUC ↑ 60%，C _{max} ↑ 40%
	Hydroxybupropion	AUC ↓ 52%，C _{max} ↓ 50%
併用下列藥物時，CONTRAVE 不需調整劑量：		
Atorvastatin 80 mg 單劑	Naltrexone	沒有影響
	6-beta naltrexol	沒有影響
	Bupropion	沒有影響
	Hydroxybupropion	沒有影響
	Threohydrobupropion	沒有影響
Lisinopril 40 mg 單劑	Naltrexone	沒有影響
	6-beta naltrexol	沒有影響
	Bupropion	沒有影響
	Hydroxybupropion	沒有影響
	Threohydrobupropion	沒有影響
Valsartan 320 mg 單劑	Naltrexone	沒有影響
	6-beta naltrexol	沒有影響
	Bupropion	沒有影響
	Hydroxybupropion	AUC ↓ 14%，不影響 C _{max}
	Threohydrobupropion	沒有影響
Cimetidine 800 mg 單劑	Bupropion	沒有影響
	Hydroxybupropion	沒有影響
	Threo/Erythrohydrobupropion	AUC ↑ 16%，C _{max} ↑ 32%
	Erythrohydrobupropion	沒有影響
	Citalopram 40 mg 每日一次，持續 14 天	Bupropion
Hydroxybupropion		沒有影響
Threohydrobupropion		沒有影響
Erythrohydrobupropion		沒有影響

Metoprolol 50 mg 單劑	Naltrexone 6-beta naltrexol Bupropion Hydroxybupropion Threohydrobupropion Erythrohydrobupropion	AUC ↓ 25% , C _{max} ↓ 29% 沒有影響 沒有影響 沒有影響 沒有影響 沒有影響
Metformin 850 mg 單劑	Bupropion Hydroxybupropion Threohydrobupropion Erythrohydrobupropion Naltrexone 6-beta naltrexol	沒有影響 沒有影響 沒有影響 沒有影響 沒有影響 沒有影響
Nifedipine 90 mg 單劑	Naltrexone 6-beta naltrexol Bupropion Hydroxybupropion Threohydrobupropion Erythrohydrobupropion	AUC ↑ 24% , C _{max} ↑ 58% 沒有影響 不影響 AUC , C _{max} ↑ 22% 沒有影響 沒有影響 沒有影響
Prasugrel 10 mg 每日一次，持續 6 天	Bupropion Hydroxybupropion	AUC ↑ 18% , C _{max} ↑ 14% AUC ↓ 24% , C _{max} ↓ 32%
CONTRAVE 與下列藥物併用時應謹慎：		
Glyburide 6 mg 單劑*	Naltrexone 6-beta naltrexol Bupropion Hydroxybupropion Threohydrobupropion Erythrohydrobupropion	AUC ↑ 2 倍 , C _{max} ↑ 2 倍 沒有影響 AUC ↑ 36% , C _{max} ↑ 18% AUC ↑ 22% , C _{max} ↑ 21% 不影響 AUC , C _{max} ↑ 15% 沒有影響
避免將 CONTRAVE 與下列藥物併用：		
Ritonavir 100 mg 每日兩次，持續 17 天 600 mg 每日兩次，持續 8 天	Bupropion Hydroxybupropion Threohydrobupropion Erythrohydrobupropion Bupropion Hydroxybupropion	AUC ↓ 22% , C _{max} ↓ 21% AUC ↓ 23% , 不影響 C _{max} AUC ↓ 38% , C _{max} ↓ 39% AUC ↓ 48% , C _{max} ↓ 28% AUC ↓ 66% , C _{max} ↓ 62% AUC ↓ 68% , C _{max} ↓ 42%

	Threohydrobupropion	AUC ↓ 50% , C _{max} ↓ 58%
	Erythrohydrobupropion	AUC ↓ 68% , C _{max} ↓ 48%
Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg 每日兩次，持續 14 天	Bupropion	AUC ↓ 57% , C _{max} ↓ 57%
	Hydroxybupropion	AUC ↓ 50% , C _{max} ↓ 31%
Efavirenz 600 mg 每日一次，持續 2 週	Bupropion	AUC ↓ 55% , C _{max} ↓ 34%
	Hydroxybupropion	不影響 AUC , C _{max} ↑ 50%

*此結果可能是受到食物效應的干擾，因為試驗中同時施用口服葡萄糖溶液劑以降低低血糖發生的風險。

13 非臨床藥理學

13.1 致癌、致突變、生育力受損

目前還未以 CONTRAVE 所含藥品併用的形式進行評估致癌、致突變，或生育力受損的研究。以下發現是由利用 naltrexone 和 bupropion 各別進行的研究所取得。代謝產物 6-beta-naltrexol 可能會有的致癌、致突變效果和生育力影響仍未明。安全範圍是根據 100 kg 的體重，利用體表面積暴露量 (mg/m²) 估計而得。

在一項對大鼠施用 naltrexone 的兩年致癌性研究中，雄鼠睪丸間皮細胞瘤，以及雄鼠與雌鼠源自血管(vascular origin)的腫瘤數目有小幅增加。在以 100 mg/kg/日之膳食劑量 (CONTRAVE 中 naltrexone 維持劑量以 mg/m² 為準換算所得的建議治療劑量的大約 50 倍) 被施用 naltrexone 的雄鼠中，間皮細胞瘤的發生率是 6%，而過往文獻記載之最高發生率則是 4%。被給與 100 mg/kg/日之膳食劑量的雄鼠和雌鼠，其血管腫瘤的發生率為 4%，但只有雌鼠發生率相較於 2% 的過往文獻記載之最高發生率是增加的。一項對雄性和雌性小鼠施用 naltrexone 的兩年膳食研究，並未得到存在致癌性的證據。

Bupropion 的終生致癌性研究曾在大鼠和小鼠中，分別以最高 300 和 150 mg/kg/日的劑量進行。以 mg/m² 為基準換算，這些劑量是 CONTRAVE 中 bupropion 成分最高建議人用劑量 (MRHD) 的大約 14 倍和 3 倍。在大鼠研究中，於 100 到 300 mg/kg/日的劑量下 (以 mg/m² 為基準換算，相當於 CONTRAVE 中 bupropion 成分 MRHD 的大約 5 到 14 倍)，肝臟結節性增生病灶(nodular proliferative lesions)有增加現象；較低劑量則未測試。這類病灶是否為肝臟腫瘤(neoplasm)之前驅病灶的問題，目前仍未有解答。在小鼠研究中未觀察到類似的肝臟病灶，而且在任一項研究中均未觀察到肝臟和其他器官惡性腫瘤的增加。

在一項針對哺乳類細胞株進行的基因突變檢驗、果蠅隱性致死檢驗，以及利用大腸桿菌 (E. coli) 進行的非特異性 DNA 修復測試中，存在 naltrexone 具有微弱基因毒性效果的有限證據。不過，在一系列其他的體外測試 (包括細菌、酵母菌或另一哺乳類細胞株的基因突變檢驗、一項染色體變異檢驗，以及一項人類細胞 DNA 損傷檢驗)，卻未觀察到存在基因毒性潛力的證據。Naltrexone 在一項體內小鼠微核檢驗中未表現出致染色體斷裂性 (clastogenicity)。

Bupropion 曾在 Ames 細菌致突變性測試中五個菌株的兩個產生陽性反應（兩到三倍的對照突變率），也在三項體內大鼠骨髓細胞遺傳學研究的其中一項，得到染色體變異增加的結果。

經口給與大鼠的 naltrexone 曾在 100 mg/kg/日的劑量下（以 mg/m² 為準換算，相當於 CONTRAVE 中 naltrexone 成分 MRHD 的大約 50 倍），導致大鼠的假性懷孕顯著增加且懷孕率下降。此劑量下雄鼠生育力未受影響。這些觀察結果與人類生育力的相關性仍屬未知。

一項在達 300 mg/kg/日的劑量下（以 mg/m² 為準換算，相當於 CONTRAVE 中 bupropion 成分 MRHD 的大約 14 倍）針對大鼠進行的 bupropion 生育力研究，並未顯示生育力受損的證據。

14 臨床研究

搭配低熱量攝取及體能活動增加時 CONTRAVE 對體重減輕的影響，曾在雙盲、安慰劑對照試驗中接受研究（BMI 範圍為 27 到 45 kg/m²），其試驗持續時間為 16 到 56 週，而病人被隨機分配至 naltrexone 和/或 bupropion 或安慰劑。

對於體重減輕和體重維持的影響

先前曾進行四項 56 週、多中心、雙盲、安慰劑對照肥胖試驗（CONTRAVE Obesity Research

或稱 COR-I、COR-II、COR-BMOD 以及 COR-Diabetes），以評估 CONTRAVE 搭配生活型態調整在 4,536 名隨機分配至 CONTRAVE 或安慰劑的病人中的效果。COR-I、COR-II 和 COR-BMOD 試驗納入 BMI 為 30 kg/m² 以上、或 BMI 為 27 kg/m² 以上且有至少一項共病症（高血壓或血脂異常）的病人。COR-Diabetes 試驗則納入 BMI 大於 27 kg/m² 且患有第二型糖尿病（合併或未合併高血壓和/或血脂異常）的病人。

治療一開始是三週的劑量調升期，接著是約 1 年的延續療法。試驗人員指示病人搭配食物服用 CONTRAVE。COR-I 和 COR-II 包含一項計畫，內容是指示病人遵行可使熱量攝取量下降約 500 kcal/日的低熱量飲食、行為諮商，以及增加體能活動。COR-BMOD 則包含一套高強度行為調整計畫，內容是在 56 週內進行 28 堂團體諮商，以及處方飲食和運動療程。COR-Diabetes 評估了在使用口服抗糖尿病藥物時或單用飲食和運動療法時，未達成 HbA1c 低於 7% 之血糖目標的第二型糖尿病病人。在這四項試驗的整體族群當中，24% 患有高血壓，54% 在進入試驗時患有血脂異常，而有 10% 患有第二型糖尿病。

除了 COR-Diabetes（只納入第二型糖尿病病人），全部四個試驗的病人人口統計學特性都相似。四個試驗族群合併時，平均年齡為 46 歲，83% 為女性，77% 為高加索人，18% 為黑人，還 5% 為其他人種。基期時，平均 BMI 是 36 mg/m² 而平均腰圍是 110 cm。

接受隨機分配的病人中，有相當高的百分比在第 56 週前退出試驗：安慰劑組為 45%，CONTRAVE 組為 46%。這些病人大多在治療最初 12 週內停藥。約 24% 的 CONTRAVE 治療組病人和 12% 的安慰劑治療組病人因不良反應而終止治療 [參閱不良反應 (6.1)]。

兩項共同主要療效指標是體重相較於基期的變化百分比，以及體重下降量達到至少 5% 的受試者比例。在 56 週的 COR-I 試驗中，平均體重變化在分配至 CONTRAVE 32 mg/360 mg 的病人中為 -5.4%，在分配至安慰劑的病人中為 -1.3%（意圖治療 [ITT] 族群），如表 6 和圖 1 所示。在這項試驗中，體重相較於基期達到至少 5% 下降量的成就，在 CONTRAVE 32 mg/360 mg 治療組病人中比安慰劑組更頻繁發生（42% 比上 17%；表 6）。COR-BMOD 和 COR-Diabetes 的結果顯示於表 6 及圖 2 和圖 3。

表 6：使用 CONTRAVE 時，56 週試驗中的體重變化 (ITT/LOCF*)

	COR-I		COR-BMOD		COR-Diabetes	
	CONTRAVE 32 mg/360 mg	安慰劑	CONTRAVE 32 mg/360 mg	安慰劑	CONTRAVE 32 mg/360 mg	安慰劑
N	538	536	565	196	321	166
體重 (kg)						
基期平均 (SD)	99.8 (16.1)	99.5 (14.4)	100.3 (15.5)	101.8 (15.0)	104.2 (19.1)	105.3 (16.9)
相較於基期的 LS 平均變化% (SE)	-5.4 (0.3)	-1.3 (0.3)	-8.1 (0.4)	-4.9 (0.6)	-3.7 (0.3)	-1.7 (0.4)
相較於安慰劑的 差異(95% CI)	-4.1 [†] (-4.9, -3.3)		-3.2 [†] (-4.5, -1.8)		-2.0 [†] (-3.0, -1.0)	
體重下降量大於 或等於 5% 的病 人百分比	42	17	57	43	36	18
相較於安慰劑的 風險差異 (95% CI)	25 [†] (19, 30)		14 [†] (6, 22)		18 [†] (9, 25)	
體重下降量大於 或等於 10% 的病 人百分比	21	7	35	21	15	5
相較於安慰劑的 風險差異 (95% CI)	14 [†] (10, 18)		14 [†] (7, 21)		10 [‡] (4, 15)	

型一誤差在全部 3 項終點之間都受到控制。

*根據最後觀察值推估法 (LOCF)，以所有接受隨機分配、有基期體重測量值，且在所定義的治療期間有至少一筆基期後體重測量值的受試者為對象。雙盲治療期間所有可用的體重數據都納入分析中，包括從停用試驗藥物的受試者

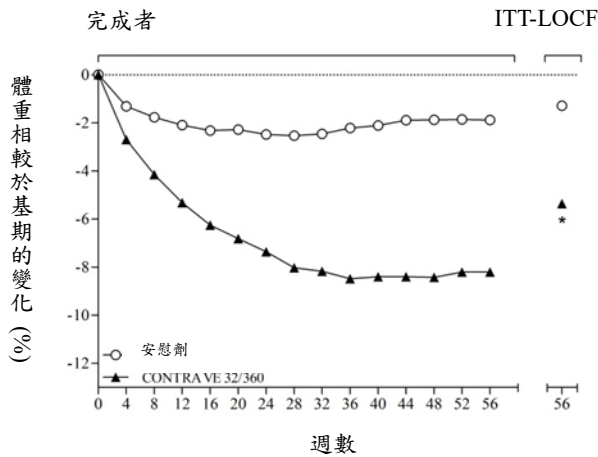
中收集到的數據。

†相較於安慰劑的差異， $p < 0.001$

‡相較於安慰劑的差異， $p < 0.01$

體重相較於基期達到下降至少 5%或至少 10%的病人百分比，在全部四項肥胖試驗中都是以分配至 CONTRAVE 者高於安慰劑組（表 6）。

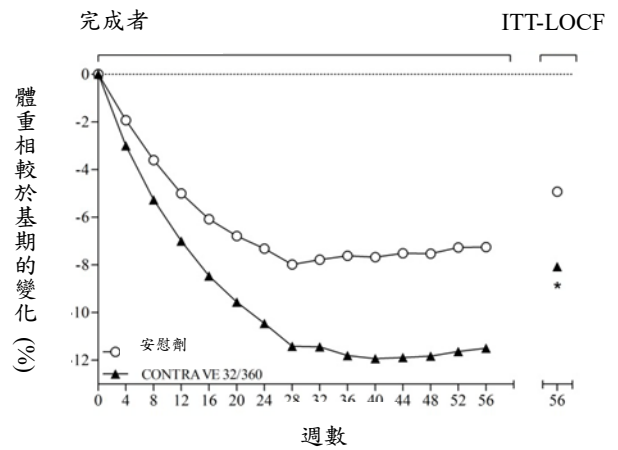
圖 1：完成者族群中體重減輕隨時間的變化：
COR-I 試驗



*相較於安慰劑， $p < 0.001$

COR-I 試驗：安慰劑組有 50.1%，CONTRAVE 組有 49.2%停用藥物。

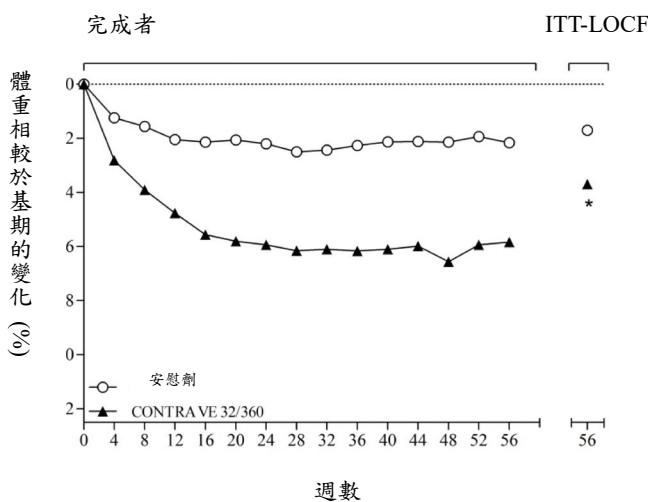
圖 2：完成者族群中體重減輕隨時間的變化：
COR-BMOD 試驗



* 相較於安慰劑， $p < 0.001$

COR-BMOD 試驗：安慰劑組有 41.6%，CONTRAVE 組有 42.1%停用藥物。

圖 3：完成者族群中體重減輕隨時間的變化：COR-Diabetes 試驗



*相較於安慰劑， $p < 0.001$

COR-Diabetes 試驗：安慰劑組有 41.2%，CONTRAVE 組有 47.8%停用藥物。

對心血管和代謝參數的影響

針對 COR-I 和 COR-BMOD，呈現了與肥胖有關的心血管和代謝參數變化（表 7）。平均血

壓和心跳速率的變化，則進一步於其他段落說明 [參閱警語和注意事項 (5.5)]。

表 7：在使用 CONTRAVE 32 mg/360 mg 的 56 週試驗中 (COR-I 和 COR-BMOD)，心血管和代謝參數標記相較於基期的變化*

參數	COR-I			COR-BMOD		
	CONTRAVE 32 mg/360 mg N=471	安慰劑 N=511	CONTRAVE 減去安慰劑 (LS 平均)	CONTRAVE 32 mg/360 mg N=482	安慰劑 N=193	CONTRAVE 減去安慰劑 (LS 平均)
三酸甘油酯，mg/dL						
基期中位數 (Q1、 Q3)	113 (86, 158)	112 (78, 157)	-10.7 [†]	110 (78, 162)	103 (76, 144)	-9.9 [†]
中位數變化 百分比	-11.6	1.7		-17.8	-7.4	
高密度脂蛋白-膽固醇 (HDL-C)，mg/dL						
基期平均 (SD)	51.9 (13.6)	52.0 (13.6)	7.2	53.6 (13.5)	55.3 (12.9)	6.6
LS 平均變 化百分比 (SE)	8.0 (0.9)	0.8 (0.9)		9.4 (1.0)	2.8 (1.6)	
低密度脂蛋白-膽固醇 (LDL-C)，mg/dL						
基期平均 (SD)	118.8 (32.6)	119.7 (34.8)	-1.5	109.5 (27.5)	109.2 (27.3)	-2.9
LS 平均變 化百分比 (SE)	-2.0 (1.0)	-0.5 (1.1)		7.1 (1.4)	10.0 (2.2)	
腰圍，cm						
基期平均 (SD)	108.8 (11.3)	110.0 (12.2)	-3.8 [‡]	109.3 (11.4)	109.0 (11.8)	-3.2 [‡]
LS 平均變 化百分比 (SE)	-6.2 (0.4)	-2.5 (0.4)		-10.0 (0.5)	-6.8 (0.8)	
心跳速率，bpm						
基期平均 (SD)	72.1 (8.7)	71.8 (8.0)	1.2	70.7 (8.3)	70.4 (9.0)	0.9
LS 平均變 化百分比 (SE)	1.0 (0.3)	-0.2 (0.3)		1.1 (0.4)	0.2 (0.5)	

收縮壓，mmHg						
基期平均 (SD)	118.9 (9.8)	119.0 (9.8)	1.8	116.9 (9.9)	116.7 (10.9)	2.6
LS 平均變化百分比 (SE)	-0.1 (0.4)	-1.9 (0.4)		-1.3 (0.5)	-3.9 (0.7)	
舒張壓，mmHg						
基期平均 (SD)	77.1 (7.2)	77.3 (6.6)	0.9	78.2 (7.2)	77.2 (7.4)	1.4
LS 平均變化百分比 (SE)	0.0 (0.3)	-0.9 (0.3)		-1.4 (0.3)	-2.8 (0.5)	

Q1：第一四分位數；Q3：第三四分位數

*根據使用試驗藥物期間最後觀察值推估法 (LOCF)

†治療差異的 Hodges-Lehmann 估計值

‡根據用於控制型一誤差的預先指定封閉檢定程序法，相較於安慰劑達到統計上顯著 (p<0.001)

CONTRAVE 對於第二型糖尿病病人之心臟代謝參數和人體測量學參數的影響

表 8 顯示在分配至 CONTRAVE 32 mg/360 mg 或安慰劑的第二型糖尿病與肥胖病人中，觀察到的血糖控制從基期到第 56 週的變化。

表 8：在一項使用 CONTRAVE 32 mg/360 mg 的 56 週試驗中 (COR-Diabetes)，第二型糖尿病病人心臟代謝參數與腰圍的變化

	CONTRAVE 32 mg/360 mg N=265		安慰劑 N=159		CONTRAVE 減去 安慰劑 (LS 平均)
	基期	相較於基期的 變化 (LS 平均)	基期	相較於基期的 變化 (LS 平均)	
HbA1c (%)	8.0	-0.6	8.0	-0.1	-0.5*
空腹血糖(mg/dL)	160.0	-11.9	163.9	-4.0	-7.9
腰圍(cm)	115.6	-5.0	114.3	-2.9	-2.1
收縮壓(mmHg)	125.0	0.0	124.5	-1.1	1.2
舒張壓 (mmHg)	77.5	-1.1	77.4	-1.5	0.4
心跳速率 (bpm)	72.9	0.7	73.1	-0.2	0.9
	基期	相較於基期的 變化百分比 (LS 平均)	基期	相較於基期的 變化百分比 (LS 平均)	CONTRAVE 減去 安慰劑 (LS 平均)

三酸甘油酯 (mg/dL) †	147 (98, 200)	-7.7	168 (114, 236)	-8.6	-3.3
HDL 膽固醇 (mg/dL)	46.2	7.4	46.1	-0.2	7.6
LDL 膽固醇 (mg/dL)	100.2	2.4	101.0	4.2	-1.9

根據使用試驗藥物期間最後觀察值推估法 (LOCF)

*根據用於控制型一誤差的預先指定封閉檢定程序法，相較於安慰劑達到統計上顯著 ($p < 0.001$)

†數值是基期中位數 (第一和第三四分位數)、中位數變化百分比，以及中位數治療差異的 Hodges-Lehmann 估計值

對身體組成的影響

過去曾在一個 124 名病人 (CONTRAVE 79 人，安慰劑 45 人) 的子集當中，利用雙能量 X 光吸收儀分析 (DEXA) 測量身體組成。DEXA 評估結果顯示，第 52 週/LOCF 時 CONTRAVE 組的平均全身脂肪量下降 4.7 kg (11.7%)，而安慰劑組下降 1.4 kg (4.3%) (治療差異：-3.3 kg [-7.4%]， $p < 0.01$)。

16 供應形式/儲存與操作

CONTRAVE 8 mg/90 mg (naltrexone HCl 8 mg 和 bupropion HCl 90 mg) 持續性釋放錠是藍色、圓形、雙凸的膜衣錠，一面刻有「NB-890」字樣。CONTRAVE 錠劑有以下供應形式：120 顆 HDPE 塑膠瓶裝。

儲存

請儲存在 30°C 以下。

17 病人諮詢資訊

應建議病人完全按照處方使用 CONTRAVE。應指示病人遵從劑量調升時程，且不應使用超過 CONTRAVE 的建議劑量。

應讓病人知悉 CONTRAVE 含有與某些抗憂鬱藥物和戒菸藥品 (包括但不限於 WELLBUTRIN、WELLBUTRIN SR、WELLBUTRIN XL、APLENZIN 和 ZYBAN) 相同的活性成分 (bupropion)，且 CONTRAVE 不應與任何其他含有 bupropion 的藥物併用。

應告知病人，有些病人在使用 bupropion 期間嘗試戒菸時，曾發生情緒變化 (包括憂鬱和躁症)、精神病、幻覺、偏執、妄想、殺人意念、攻擊行為、敵意、躁動、焦慮和恐慌，以及自殺意念、自殺嘗試和自殺成功。請指示病人若發生這類症狀，應停用 CONTRAVE 並聯絡專業醫護人員。

應告知病人使用 CONTRAVE 時可能出現的嚴重風險，包括自殺傾向、癲癇發作，以及血壓或心跳速率上升。應建議病人致電聯絡其醫護人員，以通報情緒、行為、想法或感覺上

新出現或突然出現的變化。

應告知病人，使用 CONTRAVE 可引起輕度瞳孔擴張，這在敏感個體中可引起隅角閉鎖型青光眼事件。既有的青光眼幾乎總是隅角開放型青光眼，因為如果診斷出隅角閉鎖型青光眼，可以藉由虹膜切除術治療。隅角開放型青光眼不是隅角閉鎖型青光眼的危險因子。病人可能會想要接受檢查，以判定其是否有發生隅角閉鎖的傾向，並且在有此傾向時接受預防性手術（例如虹膜切除術）。

應教育病人有關過敏的症狀，並且在病人對 CONTRAVE 產生嚴重過敏反應時停用 CONTRAVE。

應告知病人，若病人在治療期間發生癲癇發作，應停用且不得重新啟用 CONTRAVE。

應告知病人，過量使用或突然停用酒精、benzodiazepine 類藥物、抗癲癇藥物，或鎮靜劑/安眠藥，可提高癲癇發作的風險。應建議病人盡量減少或避免喝酒。

應告知病人如果先前使用類鴉片藥物，病人對於較低劑量的類鴉片藥物可能比較敏感，而且如果在停止 CONTRAVE 治療或暫時中斷治療後使用類鴉片藥物，會有發生意外用藥過量的風險。

應告知病人，由於 naltrexone（CONTRAVE 的主成分之一）可阻斷類鴉片藥物的作用，因此病人如果在使用 CONTRAVE 期間嘗試自行施用少量的任何類鴉片藥物，將不會感受到任何作用。請進一步告知病人，在使用 CONTRAVE 期間嘗試施用大劑量的任何類鴉片藥物或繞過阻斷作用，可能造成嚴重傷害、昏迷或死亡。

在開始使用 CONTRAVE 之前病人應停用所有類鴉片藥物至少 7 到 10 天，以避免突然戒斷藥物。請建議病人，如果病人有任何類鴉片藥物戒斷的症狀，則不應使用 CONTRAVE。

應建議病人如果發生血壓或心跳速率上升，應致電聯絡其醫護人員。

應建議病人，如果病人正在使用或預定使用任何處方藥或非處方藥，應告知其醫護人員。有必要關注這方面，因為 CONTRAVE 與其他藥物可能影響彼此的代謝作用。

懷孕

請向懷孕病人以及所有具有生育能力的病人，告知可能對胎兒造成的風險。請建議病人向其醫護人員告知已知懷孕或疑似懷孕，以討論是否應停用 CONTRAVE [參閱用於特殊族群 (8.1)]。

應建議正在接受抗糖尿病療法的第二型糖尿病病人，監測自身的血糖濃度並向其醫護人員通報低血糖的症狀。

應建議病人完整吞服 CONTRAVE 錠劑，以免改變釋放速率。請勿咀嚼、剝半或弄碎錠劑。

製造廠(全製程)：Patheon Inc.

廠址：111 Consumers Drive Whitby, Ontario, Canada L1N 5Z5

二級包裝廠(第二家)：友華生技醫藥股份有限公司桃園製藥廠

廠址：桃園市桃園區大誠路 11 號

藥商：友華生技醫藥股份有限公司

地址：台北市復興南路一段 368 號 7 樓

電話：02-2755-4881