

樂復得膜衣錠 50 毫克

ZOLOFT Film Coated Tablets 50 mg

衛署藥輸字第 021780 號

1. 藥品名稱

Sertraline hydrochloride

2. 定性與定量成分

ZOLOFT 50 mg 錠劑含有 50 mg sertraline (為 hydrochloride 型式)。

有關賦形劑的完整列表，請參見第 6.1 節賦形劑清單。

3. 劑型

ZOLOFT 50 mg 膠囊形錠劑：白色膜衣錠，一面打上 Pfizer 商標，另一面的中間有直線刻痕，一邊為“ZLT”、一邊為“50”字樣。

4. 臨床特性

4.1 適應症

鬱症、強迫症、恐慌症、創傷後壓力症候群(PTSD)、社交恐懼症及經前不悅症 (PMDD Premenstrual Dysphoric Disorder)

4.2 用法用量

本藥須由醫師處方使用

劑量

Sertraline 應每天服用一次，白天或晚上都可以。

Sertraline 的錠劑可以與食物合併服用或單獨服用。

起始治療

成年人之使用

鬱症及強迫症—sertraline 治療應該以每日 50 mg 的劑量開始。

恐慌症及創傷後壓力症候群及社交恐懼症—治療應該由每日 25 mg 開始，一週後增加到每日 50 mg。這個劑量已被證實能減少治療恐慌症初期所經常出現的副作用。

劑量調整

鬱症、強迫症、恐慌症及創傷後壓力症候群—對於每日 50 mg 的劑量沒有反應的病人，可受惠於增加劑量。每次調整劑量應該至少間隔一週，直到每日 200 mg 的最高劑量。因為 sertraline 的排除半衰期為 24 小時，所以調整劑量的頻率每週不可超過一次。治療效果在 7 天之內開始出現，但通常需要更久的時間才能證明治療效果，尤其是強迫症。

維持治療—長期治療的劑量應維持在最低有效劑量，隨後依據治療效果加以調整。

經前不悅症

依照醫師評估，ZOLOFT 起始劑量為每天 50 mg 持續給予(月經週期中每天)或間斷式給予(在預期行經第一天的前十四天給藥直到行經第一天，每次月經週期重覆以此方式給藥)。

對於每天給予 50 mg 沒有反應的病人，可以增加劑量(每經一次月經週期，劑量增幅 50 mg)至每天 150 mg 或在月經週期中的黃體期中每天給予 100 mg。即使已建立起在黃體期中每天給予 100 mg 之劑量，在每一次黃體期間開始之最初三天，仍應先使用 50 mg/天之適應劑量。

為使病人維持在最低有效劑量，可視情形調整劑量，包括改變給藥方式(例如月經週期中每天給藥或是在月經週期中的黃體期給藥)，另外病人須定期評估是否繼續進行治療。

兒童之使用

Sertraline 用於 6-17 歲的小兒科強迫症病人的安全性與療效已被確立。13-17 歲的強迫症病人，sertraline 應該以每日 50 mg 的劑量開始治療。6-12 歲的強迫症病人則應以每日 25 mg 開始治療，一週後增加到每日 50 mg。對治療沒有反應的病人，可視需要以每日 50 mg 的增額提高劑量，直到每日 200 mg。一個針對 6-17 歲鬱症或強迫症病人的臨床試驗顯示，sertraline 的藥動學類似成人的藥動學。然而，從 50 mg 開始提高劑量時，必須考慮到兒童的體重通常比成人輕。

兒童與青少年之劑量調整—因為 sertraline 的排除半衰期大概是一天，所以調整劑量的間隔不可小於 1 週。

老年人之使用

老年人的使用劑量範圍和年輕的病人一樣。已有 700 多名老年病人 (> 65 歲) 參加過臨床試驗，證明 sertraline 對這個病人群的療效。老年人所發生的副作用

類型和發生率和年輕的病人一樣。

肝功能不全病人之使用

肝功能不全病人使用 sertraline 時須小心，應使用較低的劑量或減少給藥次數(見 4.4 **特殊警語及使用注意事項**)。

腎功能不全病人之使用

Sertraline 經過廣泛代謝，原型藥物的尿液排除是次要的排泄途徑。由於 sertraline 的腎臟排泄比率很低，所以無須根據腎臟受損的程度調整 sertraline 的劑量(見 4.4 **特殊警語及使用注意事項**)。

用法

口服。

4.3 禁忌

ZOLOFT 禁止用於已知對 sertraline 過敏的病人

ZOLOFT 禁止用於服用 pimozide 的病人(見 4.5 **與其他藥物交互作用及其他型式的交互作用**)。

單胺氧化酶抑制劑

服用 ZOLOFT 的病人併用單胺氧化酶抑制劑(MAOI)，包含選擇性的 MAOI selegiline、可逆性的 MAOI (單胺氧化酶可逆性抑制劑-RIMA) moclobemide，以及 MAOI 藥物如 linezolid (是一種抗生素也是一種可逆性非選擇性的 MAOI)與 methylene blue，都曾有嚴重反應的報告，有些病例出現類似血清素症候群的特徵。此類病例有時是致命的，類似症狀包括體溫過高、僵硬、肌陣攣病、自律神經不穩定而可能伴隨生命跡象的快速變化起伏、情緒狀況的改變包含精神混亂、易怒、極度激動及昏迷等等，也曾經發生在以 MAOI 併用其他抗鬱劑時，或最近才停用抗鬱劑及抗強迫症藥物就開始使用 MAOI 的病人身上。ZOLOFT 不應該與 MAOI 併用或在停止 MAOI 治療後 14 天內使用。相同地，MAOI 應在停用 ZOLOFT 後至少 14 天才使用。

4.4 特殊警語及使用注意事項

血清素症候群(Serotonin Syndrome) 或抗精神病藥惡性症候群(Neuroleptic Malignant Syndrome)—選擇性血清素回收抑制劑(SSRI)類藥物(包括 sertraline 治療在內)曾有引起可能致命的血清素症候群(SS)或抗精神病藥惡性症候群(NMS)的報告。SSRI 類藥物與血清素激性藥物 (包括 amphetamine 類、triptan

類與 fentanyl)、損害血清素代謝的藥物(包括 MAOIs)、抗精神病藥物及其他 dopamine 拮抗劑併用時，發生 SS 或 NMS 的風險增加。SS 的症狀可能包括精神狀態改變(例如激動、幻覺、昏迷)、自律神經不穩定(例如心搏過速、血壓不規則、體溫過高)、神經肌肉異常(例如反射過強、共濟失調)及/或腸胃道症狀(例如噁心、嘔吐、腹瀉)。一些 SS 的徵兆包括體溫過高、肌肉僵硬、自律神經不穩定連同可能快速變動的生命徵象、以及精神狀態改變都類似 NMS。應監測病人是否發生 SS 或 NMS 症候群的徵兆或症狀(見 4.3 **禁忌**)。

其他促進血清素作用的藥品—sertraline 與其他促進血清素神經傳導的藥物併用，如 amphetamines、tryptophan、phentermine、fentanyl 及類似物、tramadol、5-HT 致效劑、dextromethorphan、tapentadol、pethidine 或 methadone，在藥效上可能會有加成性之交互作用，應該要加以注意並儘量避免。

St. John's Wort (聖約翰草)—避免同時使用聖約翰草於服用選擇性血清素回收抑制劑的病人。因為聖約翰草可能有加強血清素的潛在作用。

由其他抗鬱劑或抗強迫症藥物換成 ZOLOFT—有關從其他抗鬱劑或抗強迫症藥物轉換成 ZOLOFT 的最佳時機的研究仍有限。因此當要轉換時，應謹慎小心，特別是由長效的藥物轉換時。從一種選擇性血清素回收抑制劑(SSRI)轉換成另一種時，其所需的清除時間(duration of washout)未建立。除非有進一步的資料，否則促進血清素作用的藥物，如 fenfluramine、tryptophan，不應該與 ZOLOFT 併用。

QTc 間期延長/Torsade de Pointes (TdP)

在 sertraline 上市後使用資料中，曾有 QTc 間期延長與 TdP 的報告。大多數的個案皆為有其他 QTc 間期延長/TdP 風險因子的病人。因此，對於有 QTc 段延長風險因子的病人，使用 sertraline 應謹慎(見 4.5 **與其他藥物交互作用及其他型式的交互作用**及 5.1 **藥效學特性，臨床試驗**)。

躁症/輕躁症的引發—上市前之研究，接受 ZOLOFT 治療的病人中有接近 0.4%的人曾發生輕躁症或躁症。一小部分患有情感疾病而接受其他抗鬱劑及抗強迫症藥物的病人也曾有引發躁症/輕躁症的報告。若以 sertraline 治療強迫症病童會導致運動機能亢進(hyperkinesia)的情形，6-12 歲病童 sertraline 組及安慰劑組發生機率分別為 8/53(15.1%)及 3/54(5.6%)，而 13-17 歲病童 sertraline 組及安慰劑組發生機率分別為 0/39 (0%)及 1/41 (2.4%)。

體重減輕—對一些病人而言，接受 sertraline 治療可能造成不想要的體重顯著減輕，但是平均來說，在對照試驗中，sertraline 組病人體重減輕大約 0.5-1 公斤，比安慰劑組中體重減輕的變化稍為多一些，只有很少的病人(<0.1%)因為體重減

輕而停藥。6-12 歲病童 sertraline 組及安慰劑組體重減輕發生機率分別為 2/53 (3.8%)及 0/54 (0%)，而 13-17 歲病童 sertraline 組及安慰劑組發生機率分別為 3/39 (7.7%)及 0/41 (0%)。當病童接受長期治療時，必須監控體重及發育情況且給予良好醫療照顧。

癲癇發作—治療鬱症、強迫症的藥物可能存在引發痙攣的風險。目前有報告指出 4000 名憂鬱症病人中有三人(0.08%)在進行 ZOLOFT 療程中引發癲癇。而恐慌症病人進行 ZOLOFT 療程並無引發癲癇的情形。至於 1801 名強迫症病人中則有四人(0.2%)在進行 ZOLOFT 療程中癲癇發作。而治療強迫症病童時，13-17 歲青少年族群癲癇發生率在 sertraline 組及安慰劑組分別為 3/163 (1.8%)及 0/41 (0%)，6-12 歲病童未曾見到有癲癇或痙攣的情形。在所有案例中，與 sertraline 治療並無特定關係。目前癲癇病人使用 ZOLOFT 風險尚未評估，因此 ZOLOFT 應該避免使用於不穩定癲癇的病人。使用於已控制的癲癇病人時，應該要小心監測。任何發生痙攣的病人應該停止使用 ZOLOFT。

臨床症狀惡化及自殺風險—鬱症病人原本就有企圖自殺的可能，且可能持續至其鬱症明顯的緩解為止。所有鬱症病人都必須考慮這種自殺風險。

對於自殺高危險性的病人應於藥物治療開始時同時進行密切的監督。由於憂鬱症與其他精神疾病(如強迫症、恐慌症、社交恐懼症、創傷後壓力症候群、經前不悅症)可能會共同存在，所以治療強迫症、恐慌症、社交恐懼症、創傷後壓力症候群、經前不悅症病人時應有與治療憂鬱症病人相同的預防措施。

憂鬱症病人其憂鬱症狀及/或出現自殺性傾向和行為(自殺)可能會日益惡化。不論病人有無服用抗憂鬱藥物，一直到疾病明顯緩解之前，自殺的危險性會持續存在。在以下情形應密切監控是否出現臨床症狀惡化及自殺行為:治療數週或數週以上，病人仍然沒有改善症狀，尤其在剛開始治療或改變劑量(增加或減少)之後。如果病人的憂鬱症狀持續惡化或出現嚴重的自殺念頭及行為或者突然出現未曾發生的症狀，就要考慮改變治療的方式，包括可能需停藥。

應提醒病人(及照顧者)必須觀察病情是否惡化，以及/或出現傷害自己的自殺念頭與行為。若出現上述情形必須立即尋求醫療協助。若以抗憂鬱藥物治療併有其他精神疾病的憂鬱症病人，一樣也要觀察病情是否惡化，以及/或出現傷害自己的自殺念頭與行為。

在 24 個短期(4-16 星期)、安慰劑對照的試驗中，針對患有憂鬱症(16 個試驗)、強迫症(4 個試驗)或其他精神疾病(4 個試驗)，總數為 4400 名的兒童及青少年來共同分析九種抗憂鬱藥物。以抗憂鬱藥物開始治療初期(通常在開始治療的第一、二個月)，發現會有增高自殺性行為及念頭風險之副作用。使用抗憂鬱藥物，

這種風險發生率為 4%，使用安慰劑則是 2%。每種抗憂鬱藥物造成這種風險發生差異很大，但研究顯示幾乎每種抗憂鬱藥物都傾向增高風險的發生。絕大多數針對憂鬱症的試驗，會持續觀察自殺的風險性，但是在其他精神疾病試驗之中(強迫症及社交恐懼症)發現，自殺風險一樣會增高。在這些試驗中沒有自殺發生。若將療程延長至數月以上時，對於兒童及青少年造成的自殺風險仍未知。此一共同分析中的九種抗憂鬱藥物，包括五種 SSRI 類(citalopram、fluoxetine、fluvoxamine paroxetine、sertraline)及四種非 SSRI 類藥物(bupropion、mirtazapine、nefazodone、venlafaxine)。

一項對抗憂鬱藥物 (SSRI 類與其他) 短期安慰劑對照試驗的進一步綜合分析顯示，於開始治療初期(通常在開始治療的第一、二個月) 發現會增加自殺想法及行為的風險，並延伸到患有重鬱症 (major depressive disorder, MDD) 和有其他精神疾病的年輕人 (18-24 歲)。這些試驗在年齡 24 歲以上之成年人服用抗憂鬱藥物相較於服用安慰劑，並未顯示自殺的風險增加;對於年齡 65 歲與 65 歲以上之老年人服用抗憂鬱藥物反而較服用安慰劑降低自殺的風險。

以抗憂鬱藥物治療患有憂鬱症成人、青少年或兒童，曾有報告指出會有下列症狀: 焦慮、不安、恐慌性攻擊、失眠、易怒、具敵意(侵略性)、衝動、靜坐不能(精神運動性的焦躁不安)、輕躁、躁狂。若使用抗憂鬱藥物於其他適應症(包括精神病的或非精神病的)則一樣會有上述症狀。即使發生上述症狀與憂鬱症症狀惡化及/或出現自殺衝動之間的因果關係尚未建立，這些症狀仍被認為有可能是導致自殺行為出現的前驅現象。

對於接受抗憂鬱藥物治療憂鬱症或其他症狀(包括精神病的或非精神病的)的兒童及青少年。應該告知病人家屬或照顧者須密切注意，倘若病人出現不安、易怒、行為異常改變、或前面所述之其他症狀抑或出現自殺意圖時，要立即通報醫療人員。尤其在開始接受抗憂鬱藥物治療前幾個月或是增加/減少劑量時要特別觀察。

處方 ZOLOFT 應當從最少錠劑數量開始，並配合良好的病人管理，以減少過量用藥的風險。

微弱的尿酸排泄作用—ZOLOFT 平均減少血清中大約 7%的尿酸。這微弱的尿酸排泄作用在臨床上的意義未明，也未有 ZOLOFT 會造成急性腎衰竭的報告。

性功能障礙—SSRI 可能導致性功能障礙的症狀 (見 4.8 **不良反應(副作用)**)。曾通報長期性功能障礙，即使 SSRI 停用，症狀仍持續存在。

異常流血/出血—曾有在使用 SSRI 類藥物時發生異常出血的報告(包括紫斑症、

血腫、鼻出血、陰道出血、瘀血、胃腸道出血和危及生命的出血)。此項風險可能會因同時使用下列藥物而升高：非典型抗精神病藥物與 phenothiazine 類藥物、大部份的三環抗憂鬱劑、非類固醇抗發炎藥(NSAID 類)、阿斯匹靈、或其它會影響凝血作用的藥物。因此，對同時使用會升高出血風險之藥物治療的病人、有異常出血病史的病人、或是患有容易發生出血之疾病的病人，使用 ZOLOFT 時應謹慎。對高危險病人，應考慮使用藥物保護胃黏膜。

低血鈉症—使用 SSRI 類藥物(選擇性血清素回收抑制劑)或 SNRI 類藥物(血清素與正腎上腺素回收抑制劑，包括 sertraline)治療時，可能會發生低血鈉症。有許多病例的低血鈉症似乎都是出現抗利尿激素不當分泌症候群(SIADH)所致。曾有血清鈉含量低於 110 mmol/L 的病例報告。老年病人在使用 SSRIs 與 SNRIs 時發生低血鈉症的風險可能會較高。在使用利尿劑或以其它方式排空體液的病人中，發生低血鈉症的風險可能也會較高(見 4.4 **特殊警語及使用注意事項-老人使用**)。對出現症狀性低血鈉症的病人，應考慮停用 sertraline，並採取適當的醫療措施。低血鈉症的徵兆與症狀包括頭痛、注意力集中困難、記憶減退、意識混淆、虛弱無力、以及行動不穩定可能導致跌倒。較為嚴重而(或)緊急之病例的徵兆與症狀包括幻覺、暈厥、癲癇發作、昏迷、呼吸停止及死亡。

骨折—流行病學研究顯示，接受血清素回收抑制劑(SRI 類藥物，包含 sertraline)治療的病人有增加骨折風險。而造成此風險的原因尚未完全釐清。

糖尿病/血糖控制不良—在接受 SSRI 類藥物(包括 ZOLOFT)治療的病人中曾有新發生糖尿病的病例報告。在原先即患有糖尿病和未患有糖尿病的病人中也曾有血糖控制不良(包括高血糖與低血糖)的報告。因此應監視病人是否出現血糖波動的徵兆與症狀。尤其是糖尿病病人，一定要小心監測他們的血糖控制狀態，因為可能必須調整其胰島素及(或)併用之口服降血糖藥物的劑量。

窄角性青光眼—SSRI 類藥物(包含 sertraline)可能在瞳孔大小上有作用，造成瞳孔放大。此散瞳作用有可能會使眼角變窄，造成眼內壓升高與窄角性青光眼，特別是在有此類疾病傾向的病人。所以，有窄角性青光眼與青光眼病史的病人使用 sertraline 必須加以注意。

使用於併有其他疾病的病人—使用 ZOLOFT 於患有可能影響代謝或血液動力學反應的疾病或狀況的病人時，要小心使用。ZOLOFT 還沒有被評估或使用於近期患有心肌梗塞或不穩定的心臟疾病歷史的病人，因藥物上市前的臨床試驗將這些病人排除在外。然而，針對雙盲試驗中 774 位接受 ZOLOFT 治療的病人心電圖(ECG)所做的評估，指出 ZOLOFT 與心電圖發生明顯的不正常無關。

停藥反應—當 SSRI 抗鬱劑，包括 ZOLOFT 及其他 SSRI 類和 SNRI 類(血清素與正腎上腺素回收抑制劑)突然停用或減量時，曾經有產生戒斷反應的報告。尤其是驟然停藥時，會出現一些像心情煩躁、易怒、焦慮、暈眩、感知異常(e.g. 感覺異常，例如觸電感)，困惑，頭痛，昏睡，情緒不穩，失眠及輕躁狂等症狀，雖然大部分的報告個案都可以自行控制，但還是有些情況較嚴重的通報病例。

因此要停止 ZOLOFT 治療時，應該密切監測病人是否有上述症狀發生，而且劑量應該慢慢減少。若是在減藥或是停藥的過程中，病人無法忍受因停藥引起的症狀，醫師應考慮恢復給予病人先前的劑量或是減緩減藥的速度(見 4.8 **不良反應(副作用)**，4.6 **生育力、懷孕與授乳**和 4.2 **用法用量**)。

藥物濫用及依賴性

關於 sertraline 的濫用，耐受性或生理的依賴性的潛在危險性，在人類尚未做系統性評估。在一安慰劑對照、雙盲、隨機的人類研究中，比較對於 sertraline、alprazolam、d-amphetamine 的濫用傾向發現 sertraline 不會產生欣快感、嗜藥等增加藥物濫用潛力的反應。如同使用任何中樞神經系統活性的藥物，醫師應該小心評估有藥物濫用病史的病人，並密切地追蹤這些病人，觀察他們誤用或濫用 ZOLOFT 的徵狀(例如耐受性的產生、劑量增加、尋藥行為)。

電痙攣治療 - 臨床上研究尚未建立以 ZOLOFT 與電痙攣治療(ECT)合併使用所造成的危險性或益處。

使用於肝功能受損的病人—ZOLOFT 在肝臟被廣泛地代謝。針對輕度，病情穩定肝硬化病人所做的多次劑量藥動學研究發現，每日給予 50 mg sertraline 連續 21 天，相較於正常受試者，肝硬化病人 sertraline 的排除半衰期延長且 AUC 與 C_{max} 增加達約三倍，其代謝物的 AUC 與 C_{max} 增加兩倍。但目前尚無針對中至重度肝功能損害病人的相關研究。但此兩組受試者藥物與血漿中蛋白質結合能力無明顯差異。患有肝臟疾病的病人使用 ZOLOFT 必須加以注意。如果 ZOLOFT 使用於肝功能受損的病人，應該考慮降低劑量或減少給藥次數。

使用於腎功能受損的病人—因為 sertraline 被廣泛地代謝，原型藥由尿液排泄是排除的次要途徑。針對輕到中度腎臟功能受損(creatinine 清除率 $<30-60$ ml/min)病人或中度到嚴重腎臟功能受損(creatinine 清除率 $<10-29$ ml/min)病人做的多次劑量藥動學研究發現，每日給予 50 mg sertraline 連續 21 天，與正常受試者相比，藥動學參數(AUC₍₀₋₂₄₎、 C_{max})並無明顯差異。而每一組間的半衰期及血漿蛋白結合率並無差別。根據此研究，即使預期腎臟排除 sertraline 能力會下降不需根據腎功能損害的程度來調整 ZOLOFT 的給藥劑量。

老人之使用：已有數百名老人參與 ZOLOFT 臨床試驗。老人不良反應的模式與年輕病人相似。

兒童之使用：已有 225 名強迫症病童完成 sertraline 療程，兒科病人使用 ZOLOFT 之安全性與成人差不多。

關於兒童和青少年長期安全性資料，包括在生長、性成熟和認知與行為發展的影響，只能取得有限的臨床證據。對於接受長期治療之兒科病人，醫師必須監測是否出現生長和發育異常。

而六歲以下兒童服用 ZOLOFT 的安全性及療效尚未確定。Sertraline 不應用於 18 歲以下之憂鬱症病人，因為在這些病人使用 sertraline 來治療憂鬱症之療效及安全性尚未確立。

對實驗室檢驗的影響—在使用 sertraline 治療的病人中，曾有 benzodiazepine 類藥物尿液免疫分析篩檢試驗結果呈偽陽性的報告。這是因為此類篩檢試驗缺乏特異性的緣故。試驗結果呈偽陽性的情形預計在停用 sertraline 數天後天仍可能會發生。可利用確認試驗(如氣相層析法/質譜儀分析)來區別 sertraline 與 benzodiazepine 類藥物。

4.5 與其他藥物交互作用及其他型式的交互作用

單胺氧化酶抑制劑 - 見 4.3 **禁忌**。

Pimozide - 一項單次低劑量 pimozide(2 mg)與 sertraline 併用的研究證實，pimozide 的濃度會增高。同時服用 pimozide 和 sertraline 則 pimozide 的血漿中最高濃度及曲線下面積分別增加了 35%及 37%。而這些增幅不會造成 QTc 間距明顯變大。雖然這種交互作用的機制不明，但因為 pimozide 的治療指數範圍很窄，所以 sertraline 禁止與 pimozide 併用。目前尚無超過 2 mg 的 pimozide 與 sertraline 併用的資料 (見 4.3 **禁忌**)。

延長 QTc 間期的藥物

同時併用其他會延長 QTc 間期的藥物(如某些抗精神病藥物和抗生素)，會增加 QTc 間期/心室心律不整(如 TdP)的風險(見 4.4 **特殊警語及使用注意事項-QTc 間期延長/ Torsade de Pointes** 及 5.1 **藥效學特性，臨床試驗**)。

中樞神經系統鎮靜劑和酒精 - 雖然在對正常受試者所做的實驗中，ZOLOFT 不會增加酒精對認知力及精神運動性的作用。但是對於鬱症病人，不建議 ZOLOFT 與酒精合併使用的。

與具血清素激性的藥物併服

Sumatriptan - 在藥品上市後的報告中偶爾會見到一些案例有關於病人服用 sertraline 和 sumatriptan 後，有虛弱、反射過強、不協調、精神混亂、焦慮、和精神激昂的情況。若臨床上兩者需併用時，建議須注意觀察病人（見 4.4 **特殊警語及使用注意事項**）。

其他具血清素活性 Serotonergic 藥物 - （見 4.3 **禁忌** - 單胺氧化酶抑制劑及 4.4 **特殊警語及使用注意事項** - 血清素症候群或抗精神病藥惡性症候群及其他具血清素活性藥物）。

聖約翰草(St John's Wort)- (見 4.4 **特殊警語及使用注意事項**)。

會干擾止血作用的藥物(NSAID 類藥物、阿斯匹靈、warfarin 等) - 血小板所釋出的血清素在止血作用中扮演著相當重要的角色。使用會干擾血清素回收作用的精神疾病治療藥物和發生異常出血之間存有一定的關聯性。同時使用 NSAID、阿斯匹靈或 warfarin 會升高這種風險。因此，應提醒病人在同時使用 ZOLOFT 和此類藥物時要特別注意。

與血漿蛋白結合力高的藥物併用的潛在作用 - 因為 sertraline 與血漿蛋白緊密結合，病人服用可與蛋白結合的其他藥物時，ZOLOFT 可能造成該藥物在血漿中濃度之移動而導致不良作用。相對的，不良反應可能導因於與蛋白結合的 sertraline 被其他會與蛋白結合的藥物取代而游離出來，不過在三項有關 ZOLOFT 的藥品交互作用的正式研究中，比較服用 ZOLOFT 與 diazepam、tolbutamine 及 warfarin 之交互作用，並未見 sertraline 對這些物質之蛋白結合有顯著作用(見 4.5 **其他藥物的交互作用及其他型式的交互作用**，warfarin)。

Warfarin - 以 sertraline 每天 200 mg 治療，併用 warfarin 時與安慰劑組相比其凝血酶原時間會延遲 8% ($p < 0.02$ 具有統計意義)，這個變化在臨床上的意義仍未知。因此當開始使用或停用 sertraline 時，應小心監測凝血酶原時間。

鋰鹽 - 在一項針對正常志願受試者所做的安慰劑對照試驗中發現，併用 sertraline 與鋰鹽並應不會明顯改變鋰鹽的藥動學特性，但與安慰劑組相比，加強了震顫的副作用，因此兩者間可能存在藥物動力學上的交互作用。併用 sertraline 及可能具有血清素作用的藥物，例如鋰鹽，必須小心監控。

併用 ZOLOFT 和其他對中樞神經系統有活性的藥物的危險性仍未做系統性的評估，因此如果 ZOLOFT 和這類藥物併用，建議特別注意。

Phenytoin - 在一項針對正常志願受試者所做的安慰劑對照實驗中發現，給予

sertraline 每天 200 mg 及 phenytoin 100 mg 十天，sertraline 組及安慰劑組的 phenytoin 藥動學特性並無明顯差異。儘管如此，仍建議開始 sertraline 治療之後應該監測 phenytoin 的血漿濃度，據此適當調整 phenytoin 的劑量。此外，與 phenytoin 併用可能會造成 sertraline 血漿濃度降低。

被 Cytochrome P450 2D6 代謝的藥物 - 許多的抗鬱藥會抑制藥物代謝的同功酶 cytochrome P450 (CYP) 2D6 (debrisoquine hydroxylase) 的生化活性。抗鬱劑對 2D6 抑制的臨床影響多少具有差異性，事實上，低劑量的 sertraline 對於 2D6 的抑制作用比同類的其他藥品小。儘管如此，sertraline 對 2D6 的抑制作用臨床上仍有潛在影響。因此，要併用被 CYP 2D6 代謝的藥物和 ZOLOFT 時，可能需要比平常處方劑量少一點，當 ZOLOFT 從併用治療中停用時，另一個藥物可能需要增加劑量。

這些藥物潛在的交互作用最受關切的是當這些主要被 2D6 代謝的藥物，具有窄的治療指標之時，例如三環抗鬱劑(TCAs)及 1C 型抗心律不整藥 propafenone 及 flecainide，以及 methadone 等。每天給予 50 mg sertraline 會增加 despiramine 的血漿最高濃度約 C_{max} 44% 及曲線下面積約 23%-37%。

被其他 CYP 代謝的藥物(CYP3A3/4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2) -

CYP 3A3/4: 活體內藥物交互作用研究顯示，給予 sertraline 17-21 天，每天 200 mg 的高劑量，不會抑制 CYP 3A3/4 對 carbamazepine 或 terfenadine 的代謝。此外，給予 sertraline 14 天，每天 50 mg 也不會抑制 CYP 3A3/4 對 alprazolam 代謝。這些資料顯示，sertraline 在臨床上並不是重要的 CYP 3A3/4 抑制劑。

CYP 2C9: 長期給予 sertraline 每天 200 mg 在臨床上對於 tolbutamide、phenytoin 及 warfarin 的血漿濃度沒有明顯的影響，暗示 sertraline 在臨床上並不是重要的 CYP 2C9 抑制劑(見 4.5 **與其他藥物交互作用及其他型式的交互作用, Phenytoin 及 Warfarin**)。

CYP 2C19: 長期給予 sertraline 每天 200 mg 在臨床上對於 diazepam 的血漿濃度沒有明顯的影響，暗示 sertraline 在臨床上並不是重要的 CYP 2C19 抑制劑(見 4.5 **與其他藥物交互作用及其他型式的交互作用**)。

CYP 1A2: 體外研究顯示，sertraline 不大可能或不會抑制 CYP 1A2。

與其他藥物交互作用 - 目前已進行 sertraline 的藥物交互作用正規研究。研究中証實，交互作用會導致藥物濃度的改變，而藥物濃度的改變的確切臨床重要性仍未知。

Cimetidine - 併用 cimetidine 會造成 sertraline 平均 AUC 在統計上有意義地增加 50%，血漿中最高濃度(C_{max})增加 24%，半衰期($T_{1/2}$)增加 26%。

Atenolol/Digoxin - 當給予 10 位健康男性受試者 ZOLOFT (100 mg) 時，對於 atenolol 的 beta-adrenergic 阻斷能力沒有影響。未發現與 digoxin 有交互作用。

Diazepam - 併用 diazepam 會導致 diazepam 的廓清率比基準值低 32%，而安慰劑對照組則降低 19%，至於 desmethyldiazepam 的血漿中最高濃度，在 sertraline 組會延長 23%，安慰劑組則會縮短。

Glibenclamide - 與 glibenclamide 無交互作用。

Clozapine - 併用其他 SSRI 類藥物時，有報告指出在特殊個案 clozapine 的濃度會上升。

微粒體酵素的引發 - 臨床前研究顯示 ZOLOFT 會引發肝臟微粒體酵素產生。臨床試驗中，藉由服用 ZOLOFT 200 mg/day 21 天後，antipyrine 的半衰期有微量(5%)而明顯的減短，顯示 ZOLOFT 會極輕微的誘發肝臟中的酵素。

4.6 生殖力、懷孕與授乳

對生殖力的影響

劑量 80 mg/kg (給予藥物使血漿中藥物濃度與人體建議的最大劑量 200 mg 所達到的濃度相同或稍高)的兩組老鼠研究中，一組發現有生殖力降低的情形發生。

懷孕時使用

分類 C

此分級的定義為該藥物本身之藥理作用曾經或可能對人類新生兒有害但不會造成畸形。而且這些作用可能是可逆的。

若於妊娠末三個月後期服用 ZOLOFT、其他 SSRI 類或是 SNRI 類藥物，產下的新生兒可能會出現併發症，所以必須延長住院期間並給予呼吸器及管灌餵食。而併發症於分娩後即立刻發生，根據臨床報告，併發症包括有：呼吸窘迫、發紺、呼吸暫停、癲癇、體溫不穩定、餵食困難、嘔吐、低血糖、肌張力過低、反射過強、顫抖、極度緊張不安、易怒、持續哭鬧。這些特徵與 SSRI 類或 SNRI 類藥物的直接毒性反應或是藥物戒斷症狀相符。

畸胎作用 - 曾對大鼠與兔子進行生殖研究，投以高達 80 及 40 mg/kg 的 sertraline，使其血漿中藥物濃度與人體建議的最大劑量 200 mg 所達到的濃度相同或高一點。任何劑量都沒有證據顯示 sertraline 有畸胎性，然而，sertraline 被發現與胎兒骨頭發育的延遲有關，這可能是對母體作用的次級影響。

非致畸胎作用 - 給予母體 sertraline，使其血漿中藥物濃度與人體建議的最大劑量 200 mg 所達到的濃度相同或高一點後，發現胎兒的存活率降低。子代存活率降低最有可能是由於在子宮內接觸到 sertraline。這些作用在臨床上的意義未知，其他抗鬱劑也曾有相同的報告。

對於孕婦目前沒有適當並控制良好的研究。由於動物研究並不能完全預測人類反

應，ZOLOFT 不應該於懷孕時使用，除非經過醫師的判斷，其預期的效益超越對胎兒的危險性。在第三孕期使用 SSRI 類藥物可能會導致新生兒出現戒斷反應。有生育能力的婦女如果使用 ZOLOFT 應該避免懷孕。

在懷孕後期接觸 SSRI 類藥物可能會升高發生新生兒持續性肺高壓症(PPHN)的風險。在一般人口中，PPHN 的發生率為每 1,000 個活產兒 1-2 例，並且和許多新生兒疾病及新生兒死亡有關。一項涵蓋 377 位生下患有 PPHN 之嬰兒的婦女與 836 位生下健康嬰兒的婦女所進行的追溯性病例對照研究顯示，在懷孕 20 週後曾接觸 SSRI 類藥物的嬰兒中，發生 PPHN 的風險要比懷孕期間未曾接觸抗憂鬱劑的嬰兒高出 6 倍。一項於 1997-2005 年在瑞典針對 831,324 名嬰兒所進行的研究發現，在由病人通報的母親曾於「懷孕初期」使用 SSRI 類藥物的嬰兒中，發生 PPHN 的風險比率為 2.4 (95% CI, 1.2-4.3)，將由病人通報的母親曾於「懷孕初期」使用 SSRI 類藥物的嬰兒與在「懷孕後期」接受 SSRI 處方之孕婦所生下的嬰兒合併評估時，發生 PPHN 的合併風險比率為 3.6 (95% CI, 1.2-8.3)。

分娩 - ZOLOFT 對人體分娩的影響未知。

授乳期之使用 - 關於 sertraline 在乳汁中的濃度只有有限的資料，然而曾有母親服用 sertraline 而哺乳的新生兒產生不良反應的報告。由於 sertraline 會從人體乳汁中排泄，因此不建議在接受 ZOLOFT 治療時哺乳。醫師應知道曾有報告指出當母親接受包括 ZOLOFT 的選擇性血清素回收抑制劑治療時某些新生兒會出現戒斷反應。

4.7 對駕車、操作機器能力的影響

對照試驗中，ZOLOFT 不會造成鎮靜作用且不會阻礙精神運動性的表現。然而，因為使用於治療鬱症、強迫症或恐慌症的藥物可能會損害病人從事危險工作(例如開車或操作機器)時所需的精神及體力，所以應該特別小心。

4.8 不良反應(副作用)

體內的不良反應依據下列發生頻率來分類：

- 很常見： ≥10%
- 常見： ≥1%及 < 10%
- 不常見： ≥0.1%及 < 1%
- 少見： ≥0.01%及 < 0.1%
- 未知： 依現有數據無法預估

安慰劑為控制對照組的臨床試驗資料

ZOLOFT 組發生下列不良反應機率为 1%以上，而參與安慰劑控制對照組臨床試

驗(成人 - 憂鬱症、強迫症;兒童及青少年 - 強迫症)的病人，發生機率則至少為其兩倍以上。在此臨床試驗中，大多數病人的劑量為每天 50-200 mg。下列不良反應的發生與 ZOLOFT 則無必要關係。

代謝及營養疾病：常見：食慾減退。

精神疾病：很常見：失眠；常見：躁動、焦慮、磨牙、性慾減退、神經質、作惡夢、思考異常。

神經系統疾病：很常見：顫抖、嗜睡、頭昏；常見：痙攣(包括肌陣攣)、感覺減退、運動機能亢進、張力過強、注意力不集中。

眼部疾病：常見：視力障礙。

心臟疾病：常見：心悸。

血管疾病：常見：熱潮紅。

呼吸系統、胸腔及縱膈腔疾病：常見：打哈欠。

胃腸疾病：很常見：腹瀉、噁心；常見：嘔吐、口乾、消化不良。

皮膚及皮下組織疾病：常見：皮疹、多汗、蕁麻疹。

腎臟及泌尿系統疾病：常見：尿液滯留。

生殖系統及乳房疾病：常見：射精障礙、性功能障礙(見 4.4 特殊警語及使用注意事項)、陰道出血、經期不規則。

全身性異常與給藥部位異常：很常見：疲倦；常見：不舒服、發燒。

實驗室檢查：常見：體重增加、體重減輕。

其他 - 有報告指出下列副作用(發生率>10%且不在上述條件類別)：口乾、暈眩、腹瀉/稀便、頭痛、腹痛(只限強迫症兒科病人)。

在一針對強迫症兒童(年齡為 6-12 歲)為期 12 週安慰劑對照研究中，頭痛、失眠、躁動等副作用發生率為 5%以上，sertraline 組比安慰劑組為統計上有意義的較高。但在 13-17 歲青少年則失眠、食慾減退及顫抖的發生率則沒有差別。大部分這些反應的嚴重度為輕至中度。在這些試驗中並沒有造成性功能障礙的特別報告。但與其他 SSRI 類藥物的研究結果相同，sertraline 亦有男性性功能障礙亦有較少女性的報告。

在恐慌症、社交恐懼症(社交焦慮症)、經前不悅症病人的雙盲、安慰劑對照研究中觀察到的副作用，與憂鬱症病人臨床試驗中的副作用差不多。

兒科憂鬱症病人的不良反應臨床試驗

在兒科(兒童及青少年，6-17 歲)憂鬱症病人的臨床試驗中，發生率>2%及發生率為安慰劑兩倍的不良反應有：腹瀉(9.5% vs 1.6%)、躁動(6.3% vs 1.1%)、食慾減退(5.3% vs 1.1%)、嘔吐(4.2% vs 1.1%)、運動機能亢進(2.6% vs 0.5%)、口乾(2.1% vs 0.5%)、震顫(2.1% vs 0%)、尿失禁(2.1% vs 0%)。Sertraline 組有 9%(17 人)，

安慰劑組有 2.1%(4 人)由於副作用而停藥。不論與 sertraline 是否相關，造成停藥的副作用有:具侵略性(1.6%)、躁動(1.6%)、自我毀滅的觀念(1.6%)、運動機能亢進(1.1%)、自殺傾向(1.1%)、憂鬱更嚴重(1.1%)。分析其安全性，自殺行為在 sertraline 組與安慰劑組的人數是相同的。sertraline 組有兩人發生，機率为 1.1% (2/189, 1.1%, 共兩次自殺行為)，在安慰劑組則為兩人發生，機率为 1.6% (2/184, 1.1%, 共三次自殺行為)。自殺意念在 sertraline 組有三人(1.6%)，而在安慰劑組則無人發生。這些差異不具有統計上的意義。但要注意不可使用 sertraline 治療兒科(兒童及青少年，6-17 歲)憂鬱症病人(見 4.4 **特殊警語及使用注意事項**)。

上市後經驗

除了上述在臨床試驗中報告的不良事件之外，也曾在上市後通報不一定與使用 ZOLOFT 相關的下列不良事件。目前仍無法分辨這些副作用是由併用藥物或者是服用 ZOLOFT 所針對之疾病狀況所造成。

血液及淋巴系統疾病：罕見：血小板減少症、白血球減少症。

免疫系統疾病：不常見：過敏；罕見：類過敏性反應。

內分泌疾病：罕見：抗利尿激素分泌異常、血中高泌乳激素症、甲狀腺機能不全。

代謝及營養疾病：常見：食慾增加；罕見：糖尿病、低血鈉、低血糖、高血糖。

精神疾病：不常見：幻覺、具侵略性、意識混淆狀態、憂鬱症狀、情緒愉快；罕見：精神疾病、躁症。

神經系統疾病：很常見：頭痛；常見：張力過強、感覺異常；不常見：昏厥、肌肉不自主收縮、偏頭痛；罕見：昏迷、抗精神病藥惡性症候群、視野缺損；未知：健忘。也曾報告有關血清素症候群的表徵及症狀，在某些病例中與併用血清素作用藥物相關，包括激動、意識混淆狀態、多汗、腹瀉、發燒、高血壓、肌肉僵硬及心搏過速。

眼部疾病：不常見：瞳孔放大、眼眶水腫、眼部疼痛。

耳部及迷路疾病：常見：耳鳴。

心臟疾病：不常見：心搏過速；罕見：房性心律不整、心搏徐緩、房室阻滯、QTc 延長及 torsade de pointes、心電圖 QT 延長、血中膽固醇升高。

血管疾病：常見：高血壓；不常見：出血，主要發生於皮膚及黏膜，包括紫斑、流鼻血、血腫、陰道出血及胃腸道出血；罕見：腦血管收縮（包括可逆性腦血管收縮症候群及 Call-Fleming 症候群）、血管炎。

呼吸系統、胸腔及縱膈腔疾病：不常見：支氣管收縮；未知：呼吸困難。

胃腸疾病：常見：便秘、腹痛；不常見：胃腸道出血；罕見：胰臟炎；未知：顯微性結腸炎(microscopic colitis)。

肝膽疾病：不常見：丙胺酸轉胺酶升高、天冬胺酸轉胺酶升高；罕見：嚴重肝損傷（包括肝炎、黃疸及肝衰竭）。

皮膚及皮下組織疾病：不常見：搔癢、掉髮；罕見：嚴重剝落性皮膚疾病（例如：

Stevens-Johnson 症候群及毒性表皮壞死)、血管性水腫、光敏感皮膚反應。

肌肉骨骼及結締組織疾病：常見：關節痛；不常見：肌肉痙攣；罕見：橫紋肌溶解、牙關緊閉。

腎臟及泌尿系統疾病：不常見：血尿、尿失禁；罕見：夜尿。

生殖系統及乳房疾病：罕見：陰莖勃起異常、溢乳症、男性乳房腫大。

全身性異常與投藥部位異常：常見：運動障礙(包括錐體外症候群，例如靜坐不能、肌張力不全及步態不穩)、胸痛、虛弱；不常見：步態不穩、周邊水腫；罕見：臉部水腫、藥物戒斷症候群(停用 sertraline 後曾報告發生症狀，包括躁動、焦慮、暈眩、頭痛、噁心及感覺異常)。

實驗室檢查：罕見：血小板功能檢測結果異常、凝血時間延長、實驗室檢測結果異常。

傷害、中毒及手術併發症：罕見：骨折。

停藥症狀 - 少見：曾有 sertraline 停藥後出現症狀之報告，其中包括躁動、焦慮、暈眩、頭痛、噁心、感覺異常。

疑似不良反應的通報

藥品查驗登記後的疑似不良反應通報十分重要。可有助於持續監督藥品效益/風險平衡。

4.9 過量

現有的證據顯示，sertraline 的安全劑量範圍極廣。曾對成人投予 700 至 1200 mg 的過量劑量，結果並未發生嚴重的症狀。曾有一名青少年在服用 4000 mg 的劑量之後發生癲癇發作。最大的已知服用劑量為 13.5 g，且病人最後通報恢復正常。另有一個單獨服用 2.5 g 之 sertraline 的過量病例最後死亡。曾有 2 名兒童在服用 400 及 500 mg 的過量劑量之後出現血清素症候群。

表徵及症狀

使用過量時的症狀主要為血清素相關副作用，如心電圖 QTc 間期延長、TdP (見 4.4 **特殊警語及使用注意事項**、4.5 **與其他藥物交互作用及其他型式的交互作用** 及 5.1 **藥效學特性，臨床試驗**)、失眠、腸胃不適(如噁心、腹瀉及嘔吐)、心搏過速、震顫、焦慮不安和眩暈。其它見於 sertraline 使用過量(使用單一藥物或多種藥物)時之報告的重要不良事件包括心搏徐緩、房室束分枝傳導阻斷、昏迷、痙攣、譫妄、幻覺、高血壓、低血壓、躁症反應、胰臟炎、QT 間隔延長、神志不清、以及暈厥。也曾有發生體溫過高、呼吸加快及皮膚血管擴張的報告。也曾有兒童在用藥過量之後發生輕微 ECG 異常、心悸、心搏過速持續時間延長、以及脈搏速率升高的報告。曾有發生癲癇發作的報告，但極為罕見。明顯使用過量之後可能會發生血清素症候群，開始產生作用的時間也可能會延遲。曾有一個在

sertraline 使用過量之後因氣喘惡化而死亡的病例報告。

曾有在 sertraline 使用過量之後死亡的報告，主要都是發生於和其它藥物及(或)酒精併用的時候。因此，任何情況的用藥過量都應積極加以治療。

曾經在急性用藥過量之後發現肝臟酵素升高及肌酸磷酸激酶濃度升高的現象。曾有在用藥過量之後發生 SIADH 繼而發生低血鈉症的報告，並曾嚴重到足以引發癲癇發作的程度。

用藥過量的治療

在用藥過量的處置中，應考慮到涉及多種藥物的可能性。治療的方式應包含其它任何抗憂鬱劑使用過量時之處置方式中所採用的一般治療措施。除了一般的症狀治療與支持性治療之外，建議進行心臟監視和生命跡象監視。必要時應建立一個呼吸通道，並使其維持暢通，以確保病人獲得足夠的氧氣與換氣量。應監視病人是否出現可能發生的心血管、胃腸道或肝臟方面的異常現象。也應監視是否出現血清素症候群的徵兆/症狀(精神狀態改變、體溫過高、肌肉陣攣、自主神經不穩定、肌酸激酶濃度偏高)，以及可能發生的癲癇發作。

Sertraline 並沒有特定的解毒劑。用藥過量時，應考慮使用活性炭治療，且於服藥後 1 小時內投予活性炭的效果最好。對意識未完全恢復或嘔吐反射減弱的病人，一旦呼吸通道獲得保護之後，即應考慮經由鼻胃管投予活性炭。不建議依常規合併使用瀉劑與活性炭，因為並無任何證據顯示瀉劑可降低藥物的吸收，且瀉劑已知會引發不良的作用，如噁心、嘔吐、腹部痙攣、電解質失衡，偶爾也會引發低血壓的反應。

不建議進行催吐，因為可能會發生 CNS 抑制及癲癇發作。由於 sertraline 的分佈體積極廣，因此，強迫利尿、透析、血液灌注及換血都不太可能產生助益。

可聯繫毒物資訊中心，諮詢用藥過量之處置方面的建議。

5. 藥理學

5.1 藥效學特性

作用機制

ZOLOFT 為一口服抗憂鬱劑，含有有效成分 sertraline hydrochloride，在化學性質上與三環、四環、或其他市面上的抗憂鬱劑無關。

Sertraline 的作用機制被認為與抑制中樞神經系統的血清素(serotonin, 5HT)回收有關。臨床研究證實人類接受適當劑量的 sertraline 治療時，可抑制血清素回收

至人體血小板。動物的體外試驗也顯示 sertraline 為一種非常強效且具選擇性的血清素回收抑制劑，而對神經再回收 noradrenaline 及 dopamine 只有非常微弱的作用。體外研究顯示，sertraline 對於 adrenergic (α_1 、 α_2 、 β)，cholinergic，gamma-aminobutyric acid (GABA)，dopaminergic，histaminergic，serotonergic(5HT_{1A}，5HT_{1B}，5HT₂)或 benzodiazepine 的接受器無明顯的親和力，這些接受器的拮抗作用已被假設與其他精神藥物的抗膽鹼，鎮靜及心血管的作用有關。動物實驗發現長期使用 sertraline 會降低腦部 noradrenaline 接受器的數目，這種狀況與臨床上治療鬱症、強迫症及恐慌症有效的其他藥物的狀況相同。sertraline 不會抑制單胺氧化酶。

目前有研究運用已知能夠影響動物或離體細胞中血清素接受器的藥物，來進一步探討強迫症病人可能具有的 5-HT 接受器不正常的狀況。確實的情況到目前仍然不明，但使用血清素接受器的混合致效劑 meta-chlorophenylpiperazine (mCPP)之後，相較於正常的受試者，未經治療的強迫症病人其強迫症狀惡化了，但曾經過非選擇性血清素回收抑制劑 clomipramine 治療的病人卻並未惡化。至於沒有血清素回收抑制作用的三環抗鬱劑，則沒有治療強迫症的療效。

臨床試驗

鬱症

成人

ZOLOFT 治療符合 DSM-III 鬱症診斷的門診病人所做的為期 6 至 8 週的對照試驗已證實其療效，而在為期長達 24 週的研究中其療效與安全性也已證實。

鬱症的發作意味著一種嚴重及相當持續的憂鬱或煩躁的情緒，經常會影響到正常的日常生活作息(且至少如此持續 2 週)，該發作應該包括下面 8 項症狀中至少 4 項：睡眠改變，精神運動性躁動或延遲，對於例行活動失去興致或性慾降低，容易疲勞，有罪惡感或無價值感，思考遲緩或注意力不集中，及有自殺企圖或想法。

ZOLOFT 對於住院的鬱症病人的抗憂鬱作用，還未有足夠的研究。針對 ZOLOFT 8 週開放式治療有療效的門診鬱症病人，之後隨機分配繼續接受 ZOLOFT 或安慰劑治療，證實服用 ZOLOFT 的病人比服用安慰劑的病人在第二個 8 週之後鬱症復發情形的機率明顯為低。因此，醫師選擇長期以 ZOLOFT 治療病人時，應該定期再評估該藥對於每個病人的療效性。

強迫症

孩童及青少年

ZOLOFT 的療效首先於一項針對兒科門診病人(孩童及青少年，年齡為 6-17 歲)為期 12 週多中心，平行的研究中證實：在此研究中，起始劑量為每天 25 mg (孩童，年齡 6-12 歲)或每日 50 mg (青少年，年齡 13-17 歲)，接下來在病童可耐受的情況連續四星期，劑量調整至每天 200 mg 之最大劑量，完整療程受試者的平

均血中濃度為每天 178 mg。一天給藥一次，於早上或晚上服用。

在此項研究中，中至重度強迫症病人(DSM-III)，即以 Children's Yale-Brown Obsessive Scale (CYBOCS)為評分基準，其平均分數約為 22 分。接受 sertraline 治療的病人 CYBOCS 平均總分會下降 7 分，與使用安慰劑治療病人總分只下降 3 分相比，有顯著較好效果。分析治療效果與年齡及性別的關係發現年齡及性別差異不會影響治療效果。針對已完成為期 12 週、雙盲、安慰劑對照起始研究的 137 位受試者，再進行為期 52 週給予彈性劑量的開放式延長療程研究，已證實孩童及青少年(年齡由 6 至 18 歲)使用 ZOLOFT 的安全性。

ZOLOFT 劑量為每天 25 mg (孩童,年齡 6-12 歲)或每日 50 mg (青少年,年齡 13-18 歲)，接下來可以每週調高劑量，分別為每天增加 25 mg 或每天增加 50 mg，另外可根據臨床反應最高調整至每天 200 mg。受試者的平均劑量為每天 157 mg。在給予 ZOLOFT 為期 52 週研究中，兒科病人對於一般副作用容忍度與短期給予 12 週差異不大。於為期 12 週研究中，以 sertraline 治療的病人 90%會有一項以上的副作用產生(不考慮因果關係)而安慰劑治療的為 73%。Sertraline 主要的副作用可依嚴重度分類成輕度至中度。

成人

針對 DSM-III 或 DSM-III-R 標準診斷為非憂鬱症之輕度、中度或嚴重強迫症的門診病人所做的三個為期 8 到 12 週的對照試驗已證實 sertraline 之療效與安全性。在一 12 週固定劑量以安慰劑做為對照，且之後繼續治療 40 週的試驗中，亦證實了其療效及安全性。符合 DSM-III-R 的強迫症診斷的病人，其強迫意念或行為會造成顯著的痛苦、時間上的浪費、或在社會或職業功能上明顯的干擾。

強迫想法是指會重覆的持續意念，想法，印象或衝動，這些是自己認為不必要的。而強迫行為是重複，有目的，及企圖的行為，依照強迫想法而表達，或以固定形式表現，並且被病人視為是過份或沒有理由的行為。在三個雙盲，多中心，平行，安慰劑對照試驗中，sertraline 治療組顯示臨床上及統計上有意義的改變，其改善率為 40%。

在一項針對強迫症病人所做的為期 12 週，雙盲，固定劑量的安慰劑對照試驗中，安慰劑組有 26%的病人有療效，而 sertraline 組中則有 40%的病人有療效。

長期治療

除了上述提及為期 40 週的開放式研究，38 個病人延長 sertraline 療程至完整兩年。對 sertraline 有反應病人持續接受治療一年以上，於開放療程的第二年症狀仍會持續改善。

除此之外，為了評估 sertraline 具有持續的效能可以避免病人症狀復發，發現在為期 52 週的單盲 sertraline 治療中，sertraline 有持續的作用。在針對 223 位強迫症病人、為期 28 週、雙盲、安慰劑對照的研究中，與安慰劑相比較，症狀會明顯的持續改善。而 sertraline 組與安慰劑組完成療程的比例分別為 70%及 48%。

恐慌症

成人

ZOLOFT 對於治療恐慌症的療效及安全性，在四個為期長達 12 週的雙盲安慰劑對照試驗(兩個變動劑量研究及兩個固定劑量研究)中已被評估過。在治療的最後 1 週(第 10 週或第 12 週)，兩個變動劑量和一個固定劑量的研究顯示，與安慰劑比較，ZOLOFT 明顯減少了病人發生 DSM-III-R 上所定義的恐慌次數(由最後一次觀察回溯分析)。因為這些變動劑量的研究均有相同的計畫書，所以這些研究的資料都可共同分析，ZOLOFT 組未服藥時恐慌症發作的平均次數為 6.2 次/週 (N=167)，而安慰劑組為 5.4 次/週 (N=175)，在第 10 週(最後的觀察分析)，與未服藥時比較的平均減少次數分別為 ZOLOFT 組 4.9 次/週及安慰劑組 2.5 次/週。69%的 ZOLOFT 組病人在最後評估中沒有恐慌症發作，安慰劑組則為 57%。平均每天的投予劑量在最後 1 週治療時差不多為 120 mg (劑量範圍為 50 到 200 mg)。所有參與臨床研究病人皆經 DSM-III-R 標準診斷為恐慌症併有或不併有廣場恐懼症。在變動劑量研究中發現，25 mg/天的起始劑量治療 1 週則會降低病人提早退出治療的發生機率。

主要療效的評定是每週 DSM-III-R 定義的恐慌發作次數，次要的療效評估包含以 Sheehan Panic and Anticipatory Anxiety Scale (PAAS)，Hamilton Anxiety (HAM-A) Scale 及 Clinical Global Impressions (CGI)評定疾病嚴重度及改善程度。

藉由研究終點時每週恐慌發作次數減少，顯示在治療恐慌症的效果上，sertraline 明顯優於安慰劑。次要療效評估的分析證實，恐慌症發作次數的降低與許多疾病症狀的明顯改善有關。在固定劑量研究中，每天 50 mg 到 200 mg 的劑量範圍中沒有清楚的療效與劑量關係存在。12 週以上的療效仍未被評估。

社交恐懼症(社交焦慮症)

成人

在兩個多中心、安慰劑對照，針對 DSM-IV 標準診斷為社交恐懼症(社交焦慮症)成年門診病人的研究中，證實 ZOLOFT 對社交恐懼症(社交焦慮症)的療效。此標準包括:在一個以上的社交或公開場合，於他人的注目下，會感到明顯且持續的恐懼或焦慮而表現出尷尬丟臉的態度。當處於社交或公開場合幾乎每次都會立即引起焦慮反應。病人本身認知這種恐懼是過度且不合理的。恐懼社交或公開場合造成的逃避、預期焦慮或痛苦會顯著干擾病人的日常作習、職業(學術)表現、社

交活動或與人之間的關係。或是因為這種恐懼造成明顯痛苦。在陌生人面前表演時的焦慮及舞台上的恐懼與害羞並不能診斷為社交恐懼症(社交焦慮症)，除非這種焦慮和逃避造成臨床重大傷害或強烈痛苦。

在一為期 12 週、多中心、彈性劑量、安慰劑與 ZOLOFT(每天 50-200 mg)對照的研究，第一個星期給予每天 25 mg。研究結果以(a) the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) (b) Clinical Global Impression of Improvement(CGI-I \leq 2)來定義有反應的比例(即顯著或極顯著之進步者)。依 LSAS 及反應者之百分比均發現 ZOLOFT 明顯比安慰劑有效。

在一為期 20 週、多中心、彈性劑量、安慰劑與 ZOLOFT(每天 50-200 mg)對照的研究，研究結果以(a) Duke Brief Social Phobia Scale (BSPS) (b) the Marks Fear Questionnaire Social Phobia Subscale(FQ-SPS) (c) CGI-I 有反應者(\leq 2)來評估。依 BSPS 總分以及恐懼、逃避、生理因子分數和 FQ-SPS 總分，ZOLOFT 明顯比安慰劑有效。而依 CGI-I 定義，使用 ZOLOFT 比起安慰劑有明顯較多的反應者。將 20 週的研究再延長 24 週，以 20 週研究中，對 ZOLOFT 有反應且符合 DSM-IV 標準診斷的社交恐懼症(社交焦慮症)病人，隨機延續 ZOLOFT 治療或用安慰劑取代另 24 週之期間來觀察復發情形。接受 ZOLOFT 持續治療比起安慰劑有明顯較低的復發率。

心臟電生理學

在一項專門針對 QTc 進行的研究中，對於健康志願者接受高於治療劑量的暴露量(以 400 mg/day (200mg BID) 治療，即每天建議最大劑量的二倍)的穩定態進行研究，sertraline 和安慰劑之間在給藥後 4 小時 QTcF 的 Least Square mean difference 雙邊 90% CI 上限(11.666 msec)高於預定義的臨界值 10 msec。暴露-反應分析顯示 QTcF 及 sertraline 血漿濃度存在些微的正向關係 [0.036 msec/(ng/mL); p<0.0001]。依據暴露-反應模型，臨床上顯著 QTcF 延長(即：90% CI 預期值超過 10 msec)的臨界值至少高於 sertraline 最大建議劑量 (200 mg/day)後的平均 C_{max} 的 2.6 倍(86 ng/mL)(見 4.4 **特殊警語及使用注意事項** 4.5 **與其他藥物交互作用及其他型式的交互作用**、4.8 **不良反應(副作用)**及 4.9 **過量**)。

創傷後壓力症候群(PTSD)

在一項長期研究中，符合 DSM-III 之 PTSD 診斷標準，並在 24 週開放式治療期間對 sertraline 每日 50-200 mg 有療效反應的病人(N=96)隨機繼續接受 sertraline

或安慰劑替代治療，做最多達 28 週因復發或臨床療效反應不足而停藥的觀察。繼續接受 sertraline 治療的病人在隨後的 28 週因復發或臨床療效反應不足而停藥的比率明顯低於接受安慰劑的病人。這種趨勢在男女受試者中都得到佐證。

經前不悅症(PMDD)

成人

在兩個雙盲、平行組別、彈性劑量、安慰劑對照進行三個月經週期的試驗(研究 1 及 2)中證實 ZOLOFT 對經前症候群的療效。研究 1 中符合 Late Luteal Phase Dysphoric Disorder (LLPDD)的 DSM-III-R 標準診斷病人，在臨床上此類經前症候群病人歸類為 DSM-IV。研究 2 中的病人符合經前不悅症的 DSM-IV 標準診斷。DSM-IV 標準診斷包括明顯憂鬱的心情、焦慮、緊張、情緒不穩、持續性憤怒或易怒。

其它特徵還有:對日常活動失去興趣、注意力難集中、缺乏活力、食慾睡眠改變或失控衝動，生理相關症狀包含乳房腫脹、頭痛、關節肌肉疼痛、虛胖、體重增加。這些症狀會規律發生在黃體期時在行經幾天後則會減輕症狀。若在連續兩次以上月經週期出現症狀，依每日量表登載，這種失調現象會影響到工作、學校、社交活動及人際關係。藥效之評估則由一病人評分機構-the Daily Record of Severity of Problems (DRSP)來評估心情 生理與其他症狀。另外還有 the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17)，the Clinical Global Impression Severity of Illness (CGI-S)以及 Improvement (CGI-I)分數來評估效用。

在研究 1 中，一共有 251 名隨機病人參與，在月經週期期間給予 ZOLOFT 治療起始劑量為每天 50 mg，爾後再視病人的臨床反應及耐受性，在之後連續月經週期期間，給予病人每天 50-150 mg。

在研究 2 中，則有 281 名隨機病人參與，本組病人則是在每次月經週期的後黃體期(最後兩週)給予 ZOLOFT 治療起始劑量為每天 50 mg，然後在月經來的時候停藥。爾後再視病人的臨床反應及耐受性，在之後連續月經週期期間，在每個週期的黃體期給予劑量每天 50-150 mg。

在所有 primary efficacy 參數中，不論是連續給予 ZOLOFT(如研究 1)或是間歇性給予(如研究 2)，皆顯示 ZOLOFT 比安慰劑有顯著的藥效。

表 1:ITT 受試對象中之主要療效評估參數的終點評估值相對於基礎值的變化[LS 平均值(+SE)]，具統計意義的數值(即 $p < 0.005$)

主要療效評估參數	研究 1		研究 2	
	Sertraline (N=104)	安慰劑 (N=106)	Sertraline (N=119)	安慰劑 (N=110)
DRSP 總分	-25.1 (2.5)	-9.6 (2.4)	-24.7 (2.2)	-16.0 (2.4)
CGI-嚴重度評分	-1.6 (0.1)	-0.7 (0.1)	-1.6 (0.1)	-1.0 (0.2)
CGI-改善程度評分*	2.2 (0.1)	3.0 (0.1)	2.4 (0.1)	2.9 (0.1)
HAM-D 17 項目評分	-5.7 (0.6)	-3.4 (0.6)		

* CGI-I 欄中的數值即為終點評分，因為 CGI-I 量表中的問題便是在評估和基礎期相比較的變化。

5.2 藥物動力學特性

吸收—人體每日口服 50 mg 到 200 mg 14 天之後，sertraline 的平均最高血中濃度 (C_{max})，出現於給藥後 4.5 到 8.4 小時之間。血漿中 sertraline 之平均末端相排除半衰期大約 26 小時。根據這些藥動學的數值得知，在一天一次的頻次下 sertraline 血中濃度應該於大約 1 週後達穩定狀態。單一劑量的研究中顯示線性藥動學，在 50 mg 到 200 mg 範圍內，sertraline 的 C_{max} 及血中濃度-時間曲線下面積(AUC) 與劑量成直線的比例關係。基於前述排除半衰期等因素，在 50 mg 到 200 mg 範圍內，sertraline 重複劑量投予後藥量的蓄積約是單一劑量的 2 倍。Sertraline 錠劑單一劑量的生體可用率與相同劑量的溶液大致相同。

食物對 sertraline 的生體可用率的影響是以單一劑量的 sertraline,以空腹或與食物併服的方式研究。當藥物與食物併用時，AUC 稍微增加，但 C_{max} 增加 25%，而到達最高血中濃度的時間從服藥後 8 小時降到 5.5 小時。這些改變在臨床上不具有重要意義。動物試驗指出 sertraline 的分佈體積是相當大的。

分佈—以輻射標記的 3H - sertraline 來偵測蛋白質結合的體外研究顯示，在 20 到 500 ng/ml 的範圍內，sertraline 對血漿蛋白有很高的結合(98%)。然而，在濃度高達 300 ng/ml 及 200 ng/ml 時，sertraline 及 N-desmethylsertraline 並未改變其他兩種對蛋白結合力的藥物，warfarin 及 propranolol，對血漿蛋白質的結合(見 4.4 特殊警語及使用注意事項)。

代謝—Sertraline 會進行廣泛的初級代謝。Sertraline 主要的代謝途徑為氮原子上之去甲基化。

排泄—N-desmethylsertraline 的血中末端相排除半衰期為 62 到 104 小時。體外生

化及體內藥理實驗都顯示 N-desmethylsertraline 比 sertraline 活性小得多。Sertraline 及 N-desmethylsertraline 均經過氧化的去氨作用，接著還原、水解並與 glucuronide 結合。以輻射標記的 sertraline 進行 2 個健康男性受試者的研究中發現，sertraline 在血漿中輻射活性不到 5%。在 9 天中，大約有原來 40%到 45%的輻射活性在尿液中發現。在尿液中測不到原型 sertraline。在同一段時間，大約有 40%到 45%的輻射活性在糞便中發現，包含 12%到 14%原型 sertraline。Desmethylsertraline 的排出量顯示與時間、劑量相關的增加，在第 1 天及第 14 天的比較，Desmethylsertraline 之 $AUC_{(0-24hrs)}$ ， C_{max} 及 C_{min} 等藥動學數值大約增加 5 到 9 倍。

特殊族群

孩童及青少年—針對強迫症病童，sertraline 的藥物動力學特性與成年人差不多(但小兒病人具有稍高的代謝 sertraline 能力)。但為了避免血漿中藥物濃度過高的情形，一般建議根據病童較輕的體重來調低劑量(尤其是 6-12 歲病童)。

成人—在開放性多劑量的研究中比較男性及女性年輕受試者(18-45 歲)及老年受試者(≥ 65 歲)的 sertraline 血漿廓清率。每一組有 11 位受試者服用 sertraline 1 天 1 次，連續 30 天，根據一定的給藥方式調整劑量最高到每日 200 mg。年輕女性或任何性別的老年人在 C_{max} 、AUC 或排除半衰期都沒有明顯差異，而年輕男性的 C_{max} 及 AUC 則較低，半衰期亦較短。因此在年輕男性 sertraline 排除稍微快一點。雖然這些差別有統計上的意義，但臨床上並無重要意義。Sertraline 廓清率對 desmethylsertraline 廓清率的比例在這四組都相似。

肝功能受損—sertraline 在肝臟被廣泛地代謝。針對輕度，病情穩定肝硬化病人所做的多次劑量藥動學研究發現，每日給予 50 mg sertraline 連續 21 天，相較於正常受試者，肝硬化病人 sertraline 的排除半衰期延長且 AUC 及 C_{max} 增加約達正常人之三倍，其代謝物之 AUC 及 C_{max} 約為正常人之兩倍。但目前尚無針對中至重度肝功能損害病人的相關研究。如果給予肝功能受損病人 ZOLOFT，應該考慮降低劑量或減少給藥次數(見 4.4 特殊警語及使用注意事項和 4.2 用法用量)。

腎功能受損—針對輕到中度腎臟功能受損(creatinine 清除率 $<30-60$ ml/min)病人或中度到嚴重腎臟功能受損(creatinine 清除率 $<10-29$ ml/min)病人做的多次劑量藥動學研究發現，每日給予 50 mg sertraline 連續 21 天，與正常受試者相比，藥動學參數 ($AUC_{(0-24)}$ 、 C_{max}) 並無統計上顯著差異。因此不需根據腎功能損害的程度來調整 ZOLOFT 的給藥劑量。

5.3 臨床前安全資料

基因毒性

不管有無經過代謝活化，依據細菌突變分析，老鼠淋巴瘤突變分析，以老鼠體內骨髓及體外人體淋巴球所做的細胞基因學異常檢測等等試驗，皆顯示 sertraline 沒有基因毒性。

致癌性

Sertraline 致癌的潛在性還未完全明瞭。致癌性研究是以 CD-1 小鼠及 Long-Evans 大鼠為對象(劑量最高到 40 mg/kg)，給予藥物使血漿中藥物濃度與人體建議的最大劑量 200 mg 所達到的濃度相同或稍高。隨著劑量的增加接受 sertraline 10-40 mg/kg 的 CD-1 雄鼠，肝臟腺瘤的發生率也增加。而在接受相同劑量的 CD-1 雌鼠或雄性及雌性的 Long-Evans 大鼠沒有發現有增加的情形，其惡性肝癌發生率也沒有增加。肝臟腺瘤在 CD-1 小鼠的發生率不同，在人類則未知。接受 sertraline 40 mg/kg 的 Long-Evans 雌鼠發生甲狀腺毛囊腺癌的機率增加，但沒有伴隨甲狀腺增生的情況。接受 sertraline 10-40 mg/kg 的 Long-Evans 鼠與接受安慰劑的對照組比較，其子宮腺癌的發生率增加，但無法確定這作用是否與藥物有關。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑清單

ZOLOFT 為口服的膜衣錠，內含相當於 50 mg sertraline 的 sertraline hydrochloride，及下列的賦形劑：

微晶纖維素(cellulose microcrystalline)、磷酸氫鈣(calcium hydrogen phosphate)、羥丙基纖維素(hydroxypropyl cellulose)、甘醇酸澱粉鈉(sodium starch glycolate)、硬脂酸鎂(magnesium stearate)、white Opadry、clear Opadry。

6.2 不相容性

見 4.5 與其他藥物交互作用及其他型式的交互作用。

6.3 儲存特別注意事項

請儲存於 30°C 以下。

6.4 包裝

ZOLOFT 為膠囊形錠劑，含有 sertraline hydrochloride 相當於 50 mg 的 sertraline，28 錠鋁箔盒裝。

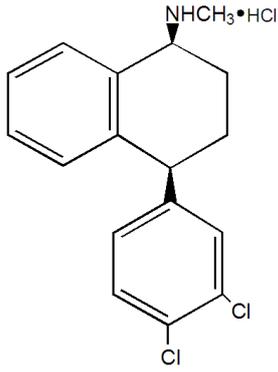
6.5 廢棄處理特別注意事項

請依據當地規範處理任何未使用藥物或廢棄物。

6.6 物理化學性質

Sertraline hydrochloride 為白色結晶粉末，微溶於水及異丙醇，難溶於乙醇。

結構式：



化學名: (1S,4S)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthalenamine hydrochloride

實驗式: $C_{17}H_{17}NCl_2 \cdot HCl$

分子量: 342.7

CAS

Number: 79559-97-0

版本: Australia 20201013-2

製造廠: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

廠址: Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, D-79090 Freiburg, Germany

藥商: 暉致醫藥股份有限公司

地址: 臺北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓