

適尿通™軟膠囊 0.5 公絲(毫克)

衛署藥輸字第 023952 號

AVODART™ Soft Capsules 0.5mg (Dutasteride)

本藥須由醫師處方使用

定性與定量組成

每顆口服膠囊含有 0.5 毫克 dutasteride (參閱 賦形劑)

劑型

膠囊：暗黃色、不透明的長橢圓形明膠膠囊，一邊以紅墨印有“GX CE2”字樣。

臨床特性

【適應症】

治療具有症狀之攝護腺肥大症。而有緩解相關症狀、降低急性尿滯留之發生率、減少攝護腺肥大症相關手術必要性之效果。

【劑量與用法】

建議劑量為一天口服一顆膠囊(0.5 毫克)。膠囊需整顆吞服，切勿嚼食或將膠囊打開；直接接觸膠囊內容物可能會對口咽部黏膜造成刺激。

AVODART 可與食物或不與食物一起服用。

腎功能不全或老年患者不需調整劑量。(參閱 藥物動力學)

肝功能不全對於 dutasteride 的藥動學之影響尚未被研究，因此無法建議使用劑量。(參閱 警語及注意事項、藥物動力學)

【禁忌症】

AVODART 禁用於已知對 dutasteride、其他 5-alpha reductase 抑制劑或製劑中其他任何一種成分過敏者。(參閱 賦形劑)

AVODART 禁用於婦女及兒童。(參閱 懷孕與授乳)

【警語及注意事項】

Dutasteride 可經由皮膚吸收，因此婦女及小孩應避免接觸到裂損的膠囊，因為可能因此而吸收 Dutasteride，而且對男性胎兒可能造成胎兒異常的危險(參閱 懷孕與授乳)。若接觸到裂損的膠囊，應立即以肥皂及水清洗接觸處。

一般：BPH 的下泌尿道症狀可能是其他泌尿道疾病(包括攝護腺癌)的徵兆。使用 AVODART 治療之前應先對病患進行評估，以排除其他泌尿道疾病的可能性。有大量殘餘尿液及/或尿流嚴重減少的患者可能不適合以 5-alpha reductase 抑制劑治療，而且應小心監測是否為阻塞性尿道病變。

肝功能不全對於 dutasteride 的藥動學之影響尚未被研究。由於 dutasteride 廣泛經由肝臟代謝，而且在穩定狀態下其半衰期約為 3-5 星期，因此有肝臟疾病的患者應小心使用 dutasteride。(參閱 劑量與用法、藥物動力學)

與 Tamsulosin 合併治療

在二個為期 4 年的臨床試驗中顯示，合併使用 AVODART 與 alpha blocker(主要是 tamsulosin)的受試者，心臟相關的衰竭(此為報告過的相關事件、原發性心衰竭及鬱血性心衰竭的集合名詞)之發生率略高於未合併使用的受試者。在此二個

試驗中，心臟相關衰竭的發生率都很低($\leq 1\%$)且試驗間有差異。二個試驗中，大體上，心血管方面不良事件的發生率沒有失衡過多的現象。使用 AVODART(單獨或與 alpha blocker 併用)與心臟相關衰竭的因果關係尚未確立(參閱 臨床研究)。

對 Prostate Specific Antigen(PSA)和攝護腺癌篩檢之影響

患有 BPH 的患者在開始使用 dutasteride 治療之前，應進行肛門指診檢驗及其他評估攝護腺癌之檢驗；開始治療後應定期追蹤。

血清 PSA 濃度是偵測攝護腺癌過程中重要的要件。一般而言，血清 PSA 濃度大於 4 ng/mL (Hybritech)便需進一步評估及考慮攝護腺病理切片。醫生應注意，服用 dutasteride 的病人即使 PSA 基礎值小於 4 ng/mL，亦不能排除診斷為攝護腺癌的可能性。

服用 AVODART 在治療 3 個月之後，血清 PSA 總濃度約少 40%，在治療 6 個月之後，攝護腺肥大的病人其 PSA 值約降低為治療前的 50%，即使有攝護腺癌的存在。雖然可能有個體差異的存在，在所有 PSA 基礎值的範圍內(1.5 到 10 ng/mL)近乎 50%減少的幅度皆為可預期的。因此，去解釋服用 AVODART 六個月或更久的男性患者之 PSA 值時，與未接受治療的男性之正常值相較，PSA 值應乘以兩倍。此種調整維持了 PSA 分析的專一性及敏感度，並保持其偵測攝護腺癌的能力。

在服用 AVODART 時任何持續地 PSA 值增加皆應被仔細評估，包括考慮其對 AVODART 之治療不順從性。

血清 PSA 濃度在停止治療 6 個月內會回復到基礎值。

即使在 AVODART 的影響下，游離 PSA 之於總 PSA 的比例仍維持不變。如果臨床醫師決定對正在使用 dutasteride 治療的男性患者使用 percent-free PSA 當做輔助偵測攝護腺癌時，其值沒有調整的必要。

捐血：接受 AVODART 治療之男性，再其最後一次投予後至少 6 個月以內不應輸血。規定這段時間的目的是為了避免懷孕的女性接受輸血而吸收到 dutasteride。

【藥物交互作用】

活體外藥物代謝研究顯示，dutasteride 經由人類 cytochrome P450 酵素 CYP3A4 所代謝。因此，當 CYP3A4 酵素抑制劑存在時，dutasteride 在血液中的濃度會增加。

Phase II 數據顯示 dutasteride 與 CYP3A4 抑制劑 verapamil 及 diltiazem 併用，dutasteride 的清除率會分別降低約 37%及 44%。相較之下，dutasteride 與另一個鈣離子通道阻斷劑 amlodipine 併用時，並未觀察到降低其清除率。在 CYP3A4 抑制劑存在的情形下，dutasteride 清除率降低而造成身體暴露於較多量的 dutasteride，因其對於安全性的限度很廣，故並不具臨床意義(在給予患者高達 10 倍的建議劑量之下，長達六個月)，因此並無需做劑量的調整。

在活體外研究中，dutasteride 也不經由人類 cytochrome P450 酵素 CYP1A2、

CYP2C9、CYP2C19 及 CYP2D6 代謝。

Dutasteride 既不抑制活體外人類 cytochrome P450 藥物代謝酵素，也不誘發活體內大鼠與狗的 cytochrome P450 酵素 CYP1A、CYP2B 和 CYP3A。

在活體外研究證實 dutasteride 不會取代 warfarin, diazepam 或 phenytoin 與血漿蛋白的結合，亦不會被這些典型化合物所取代。藥品交互作用研究顯示：dutasteride 和 tamsulosin、terazosin、warfarin、digoxin 及 cholestyramine 之間無臨床上有意義的交互作用。

儘管並未進行與其他化合物專一性交互作用之研究，在大型的第三期研究中，服用 dutasteride 的受試者當中，約有 90% 同時服用其他藥品。在臨床試驗中，當 dutasteride 與抗高血脂劑、血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、beta-腎上腺素阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、類固醇、利尿劑、非類固醇類抗發炎藥(NSAIDs)、第五型磷酸二酯酶抑制劑及 quinolones 類抗生素併用時，並未發現具臨床意義之不良藥品交互作用。

在一項藥物交互作用研究中，AVODART 與 tamsulosin 或 terazosin 持續併用 2 週，並無證據顯示藥動學上或藥效學上的交互作用。

【懷孕與授乳】

生育能力

介於 18 歲至 52 歲的健康志願者(dutasteride n=27, 安慰劑 n=23)每日服用 0.5mg 的 dutasteride 達 52 週，且進行追蹤到治療後 24 周，以評估該藥對精液性質的影響。在第 52 週時，以安慰劑組當作基準值觀察到在 dutasteride 組總精蟲數、射精量和精蟲活動力其平均百分比分別減少 23%、26%和 18%。精液濃度與精蟲的型態並未受到影響。治療後 24 週追蹤期檢查中，dutasteride 組在總精蟲數的平均百分比值，此項仍低於基準值約 23%。然而所有精液參數在所有時間點其平均值仍維持在正常範圍，且並無到達臨床上有意義的變化之預先定義(30%)，在 dutasteride 組有兩個案例於 52 周時，其精蟲數相較於基準值降低幅度大於 90%，之後在治療後 24 週追蹤期檢查中有部分恢復。dutasteride 在精液性質的影響對個別患者的生育能力而言，在臨床上仍是未知。

懷孕

Dutasteride 禁用於婦女。Dutasteride 並未以婦女為受試者進行研究，這是因為臨床前資料建議：若懷孕婦女暴露在 dutasteride 下，其體內血中之 dihydrotestosterone 量受到抑制，將可能因而抑制男性胎兒外生殖器之發育。

授乳

AVODART 不適用於哺乳婦女，尚未得知 dutasteride 是否會分泌至人類乳汁中。

【對駕駛及機械操作能力的影響】

基於 dutasteride 的藥物動力學及藥物效力學特性而言，使用 dutasteride 治療並不會干擾駕駛及操作機械的能力。

【不良反應】

臨床試驗數據

下列由研究者報告歸類為與藥品有關的不良反應(≥ 1%的發生率),在三個第三期以安慰劑為對照組的研究中, *AVODART* 治療組其發生率高於服用安慰劑者。

不良事件	發生率, 於治療的第一年		發生率, 於治療的第二年	
	安慰劑 (n= 2158)	<i>AVODART</i> (n= 2167)	安慰劑 (n= 1736)	<i>AVODART</i> (n= 1744)
勃起不能	3%	6%	1%	2%
性慾降低	2%	4%	<1%	<1%
射精障礙	<1%	2%	<1%	<1%
乳房疾患+	<1%	1%	<1%	1%

+包括乳房壓痛及乳房增大

在開放標記的延期試驗研究中,大於兩年的時間裡不良反應事件數據並無出現變化。

上市後數據

下列為藥物不良反應依照系統器官及頻率分類

頻率的定義為:極常見(≥1/10), 常見(≥1/100 及 <1/10), 不常見(≥1/1000 及 <1/100), 罕見(≥1/10,000 及 <1/1000) and 極罕見(<1/10,000)包括獨立報告。藉由上市後數據制定之頻率分級,是以報導次數而非真實頻率。

免疫系統障礙

極罕見:過敏反應,包括發疹、搔癢、蕁麻疹、局部水腫與血管性水腫。

【過量】

在以志願受試者為對象的研究中,連續七天每天給予單次劑量高達 40mg (為治療劑量的 80 倍)之 *dutasteride*,經評估後發現無安全上的顧慮。在一臨床研究中,以每日給予 *dutasteride* 5mg 臨床試驗劑量與 0.5mg 治療劑量相比,治療六個月後並未發現有其他不良反應產生。

Dutasteride 並無特殊的解毒劑,因此,對疑似服用過量之案例,應給予適當之症狀及支持療法。

藥理學特性

【藥效學】

Dutasteride 是雙重的 5 alpha-reductase 抑制劑,它對負責將睪固酮(testosterone)轉變為 5 alpha-dihydrotestosterone (DHT)之第一型及第二型 5 alpha-reductase 同功異構酶皆有抑制作用。DHT 為一種雄性激素,主要負責前列腺體的增殖。

【對 DHT/睪固酮 Testosterone 作用】

每日服用 *AVODART* 對於減少 DHT 的最大效果與劑量相關,且在服藥後一至兩

週內即可觀察到。每日使用 0.5mg 的 AVODART 持續一週及兩週後，血中 DHT 濃度減少的中位數分別為 85% 及 90%。

以每日 0.5mg 的 dutasteride 治療 BPH 患者持續兩年，一年後血中 DHT 減少的中位數為 94%，兩年後則為 93%。而一年後及兩年後血中睪固酮增加的中位數皆為 19%。此為 5 alpha-reductase 抑制作用所預期的結果且並未造成任何已知的不良反應。

【藥物動力學】

【吸收】

口服給予的 dutasteride 溶液是包含於一軟膠囊中。在服用單一劑量 0.5mg 的 dutasteride 軟膠囊劑後，達到血中最高濃度的時間(T_{max})為一至三小時內。相對於靜脈注射 2 小時，人體絕對生體可用率約 60%。Dutasteride 的生體可用率不受食物影響。

【分佈】

經由單次和多次口服給藥之藥動學資料顯示，dutasteride 的分佈體積很大(300 至 500 L)。Dutasteride 與血漿白蛋白結合程度很高(>99.5%)。

每日重複投予 dutasteride，在一個月後其血中濃度達到穩定狀態濃度的 65%，3 個月後則約為 90%。每日服用 0.5mg 的 dutasteride 持續六個月之後，到達穩定狀態血中濃度(C_{ss})，其平均約為 40 ng/mL。和血清相似，精液中 dutasteride 濃度在六個月後達到穩定狀態濃度。52 週的治療後，精液中 dutasteride 濃度平均為 3.4 ng/mL (範圍為 0.4 至 14 ng/mL)。Dutasteride 平均約有 11.5% 由血清分佈至精液中。

【生體轉化】

在活體外，dutasteride 藉由人類 cytochrome P450 酵素 CYP3A4 代謝為兩種次要的單水合代謝物，但不經 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP2D6 代謝。

在人類血清中，當 dutasteride 給藥至穩定狀態時，以質譜儀分析，可測到原型 dutasteride、三個主要代謝物(4'-hydroxydutasteride、1,2-dihydrodutasteride 及 6-hydroxydutasteride) 及兩個次要代謝物(6,4'-dihydroxydutasteride 及 15-hydroxydutasteride)。已在大鼠血漿中偵測到這五種人類血漿 dutasteride 的代謝物，然而，第六及第十五個位置添加氫氧基之代謝物其正確的立體化學結構在人類和大鼠的代謝物中尚未得知。

【排除】

Dutasteride 在人體內廣泛被代謝。在人體內，每日重複投予 dutasteride 口服劑量 0.5mg 到達穩定狀態，會有 1.0%-15.4% (平均為 5.4%) 的投藥劑量以原型藥排泄至糞便中。剩餘的與藥物相關物質排泄至糞便中以四種主要代謝物包括 39%、21%、7% 和 7% 和六種次要代謝物(每一種都少於 5%)。

在人類尿液中只發現極微量之原型 dutasteride (<劑量的 0.1%)。

到達治療濃度時，dutasteride 的末端排除半衰期約為 3 到 5 個星期。在停止治療達四至六個月後 dutasteride 仍可於血中偵測到藥品濃度(大於 0.1 ng/mL)。

【線性/非線性】

Dutasteride 的藥物動力學特性為：一級吸收過程和兩平行排除途徑：飽和(濃度依賴)及非飽和(非濃度依賴)。

在低血漿濃度(少於 3 ng/mL)，dutasteride 可藉由濃度依賴和非濃度依賴排泄途徑快速清除。單一劑量 5mg (或少於)，可顯示其快速清除率的證據以及 3 到 9 天的短半衰期。

大於 3 ng/ml dutasteride 的血清濃度下，dutasteride 則被緩慢清除(0.35 to 0.58 L/h)，主要藉由線性、3 到 5 個星期的末端排除半衰期之非飽和排泄途徑。在治療濃度下，重複投予 dutasteride 每日劑量 0.5mg，以緩慢的清除率為主而總清除率為線性且非濃度依賴。

【年長者】

曾針對 36 位 24 至 87 歲的健康成年男性受試者投予單次劑量 5mg 之 dutasteride，以評估其藥動學及藥效學性質。暴露在 dutasteride 下，以 AUC 和 Cmax 值呈現藥動學性質，相較於年齡族群並無統計上差異。在包含大多數患有 BPH 男性的年齡中，50-69 歲年齡族群相較於大於 70 歲族群，其半衰期並沒有統計上差異。藉由測量 DHT 減少以觀察藥物的效果中並無年齡群的差別。結果顯示無須因年齡調整 dutasteride 劑量。

【腎功能不全】

腎功能不全對於 dutasteride 的藥動學之影響尚未被研究。然而，dutasteride 0.5mg 到達穩定狀態時只有少於 0.1% 原型 dutasteride 在人類尿液中發現，所以腎功能不全的病人不需調整劑量。

【肝功能不全】

肝功能不全對於 dutasteride 的藥動學之影響尚未被研究。(參閱 警語及注意事項)

【臨床研究】

單獨使用 Avodart 治療攝護腺肥大症

在三個為期兩年的多中心、安慰劑對照、雙盲研究中，4325 位男性攝護腺肥大患者(大於 30cc)每日服用 0.5mg 的 dutasteride 或安慰劑，以進行評估。

男性 BPH 患者，以 AVODART 治療及阻止疾病進程，較安慰劑更能同時降低急性尿滯留發生率(AUR)及減少攝護腺肥大症相關手術必要性(SI)，對下泌尿道症狀(LUTS)提供統計上有意義的改進，增加最大尿流速率(Omax)，並使攝護腺體積減小。在 24 個月的過程中，可觀察到下泌尿道症狀(LUTS)、最大尿流速率(Omax)以及攝護腺體積的改善狀況，並且在接下來兩年開放標記試驗的延期研究中，低下尿道症狀(LUTS)和最大尿流速率(Omax)仍持續改善中。另外，攝護腺體積在接下來兩年開放標記試驗的延期研究中則繼續維持不變。

合併使用 Avodart 與 Tamsulosin 治療攝護腺肥大症

一個超過 2 年、多中心、雙盲、平行編組的臨床試驗，針對 4844 位男性攝護腺肥大(大於或等於 30cc)患者，評估其使用 AVODART 每日 0.5 毫克，tamsulosin 每日 0.4 毫克，及合併此二者治療的效果。經 2 年治療，以國際攝護腺症狀評分

(International Prostate Symptom Score; IPSS)相較於基期之改善程度作為主要療效評估指標。

治療 2 年後，合併治療的症狀評分經調整後之平均改善度在統計上相當顯著，較基期降低了 6.2 個單位(-6.2)。而單獨使用之症狀評分經調整後之平均改善度分別是：AVODART 為-4.9 單位，tamsulosin 為-4.3 單位。與基期相較之血流速度經調整後之平均改善度是：合併治療為 2.4 ml/sec，單用 AVODART 為 1.9 ml/sec，單用 tamsulosin 為 0.9 ml/sec。與基期相較之 BPH 衝擊指標(BII)經調整後之平均改善度是：合併治療為-2.1 單位，單用 AVODART 為-1.7 單位，單用 tamsulosin 為 -1.5 單位。

攝護腺總體積與轉移區(transition zone)體積經治療兩年後，使用合併治療者較單獨使用 tamsulosin 治療者在統計上有顯著的降低。

治療 4 年後，心臟相關衰竭(此為報告過的相關事件、原發性心衰竭及鬱血性心衰竭的集合名詞)的發生率在合併使用組中(14/1610, 0.9%)，略高於單獨使用組：AVODART 為 4/1623 (0.2%)，tamsulosin 為 10/1611 (0.6%)。合併治療組其首次發生心臟相關衰竭事件時間之風險估計，相對於單用 AVODART 組是 3.57 [95% CI: 1.17, 10.8]，而相對於單用 tamsulosin 組是 1.36 [95% CI: 0.61, 3.07]。使用 AVODART(單獨或與 alpha blocker 併用)與心臟相關衰竭的因果關係尚未確立(參閱 警語及注意事項)。

在 REDUCE 研究(一個為期 4 年在探討 AVODART 與安慰劑在男性罹患攝護腺癌風險的對照研究)中顯示，心臟相關衰竭的發生率在 AVODART 組中(30/4105, 0.7%)，略高於安慰劑組(15/4126, 0.4%)。而首次發生心臟相關衰竭事件時間之相對風險估計為 2.04 [95% CI: 1.09, 3.78]。在同時併用 alpha blocker 的 post-hoc 分析顯示，心臟相關衰竭的發生率在同時併用組中(12/1148, 1.0%)，略高於未同時併用組：AVODART 組(18/2957, 0.6%)、安慰劑併用 alpha blocker 組(1/1387, <0.1%) 及安慰劑未併用 alpha blocker 組(14/2739, 0.5%)。使用 AVODART(單獨或與 alpha blocker 併用)與心臟相關衰竭的因果關係尚未確立(參閱 警語及注意事項)。

【臨床前安全性資料】

在大鼠和狗身上，分別大量暴露在超過臨床劑量的 425 及 315 倍，造成動物出現可逆的、非特異性中樞神經系統相關徵兆。

其他毒性研究結果與發現 5 alpha-reductase 抑制的藥理學活性一致。這些影響包括對雄性大鼠和狗身上附屬生殖器官的作用，及在雄性大鼠身上其生育能力會有可逆性的降低。這不被認為有臨床上相關性正如同其並未對精子的發育、含量或活動力有影響。發現口服 dutasteride 的雌大鼠和兔子，其雄性胎兒外生殖器的雌性化。然而，給予懷孕的恆河猴之胚胎發育期每天靜脈注射劑量高達 2,010 ng 的 dutasteride，並未產生不利於母體或胎兒的毒性。此劑量代表至少一位 50 公斤婦女接觸到以最大每日劑量的 186 倍(以 ng/kg 為基準) dutasteride 治療男性的 5 mL 的精液(假設 100% 被吸收)所致。

在大範圍的致突變性測試中 dutasteride 並無基因毒性。

在大鼠致癌性研究中，在高劑量下(158 倍臨床暴露)，在睪丸會增加良性間質細胞腫瘤的發生。然而，內分泌機制在小鼠身上涉及間質細胞增生和腺瘤的發生與人類並無相關聯。在小鼠身上的致癌性研究中，並未有腫瘤之臨床上相關結果。

藥劑學特性

【賦形劑】

膠囊內容物: monodiglycerides of caprylic/capric acid; butylated hydroxytoluene

膠囊外殼: 明膠；甘油；titanium dioxide (E171, CI 77891)；氧化鐵黃(E172, CI 77492)；著色用之包含氧化鐵紅的紅色印墨(E172, CI 77491)；polyvinyl acetate phthalate；polyethylene glycol 和 propylene glycol。

中鏈三酸甘油酯和卵磷脂是膠囊潤滑劑。

【不相容性】

不適用。

【有效期限】

保存期限標示於包裝上。

【貯存注意事項】

請儲存於 30°C 以下。

【容器之性質與內容物】

2~1000 粒盒裝

【使用及操作說明】

Dutasteride 可經由皮膚吸收，因此婦女及小孩應避免接觸到裂損的膠囊，因為可能因此而吸收 Dutasteride，而且對男性胎兒可能造成胎兒異常的危險(參閱 *警語及注意事項、懷孕與授乳*)。若接觸到裂損的膠囊，應立即以肥皂及水清洗接觸處。

版本編號: GDS10/IPI07 (no Co-Rx)

版本日期: 22 July 2009

製造廠: Catalent France Beinheim SA

廠址: 74, rue Principale F-67930 Beinheim, France

包裝廠: Catalent Germany Schorndorf GmbH

廠址: Steinbeisstrasse 1 and 2, 73614 Schorndorf, Germany

藥商: 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地址: 台北市忠孝西路一段 66 號 24 樓

L864-001-04