

多適達 膠囊 0.5 毫克/0.4 毫克

衛署藥輸字第 025423 號

DUODART™ Capsules

本藥須由醫師處方使用

## 1 適應症

治療具有症狀且攝護腺增大之攝護腺肥大症的第二線治療。有緩解相關症狀、減小攝護腺體積、改善尿流速率之效果。

使用限制:含有 Dutasteride 的藥品，包括 DUODART，並未核准用於預防攝護腺癌。

## 2 劑量與用法

成年男性(含老年人)建議劑量為一天口服一顆膠囊(0.5 毫克/0.4 毫克)，在每日固定同一餐後約 30 分鐘服用。

必須曾經接受 tamsulosin 0.2mg，並因療效不足而需調整劑量至 0.4mg，效果仍不佳時，方可使用。

膠囊需整顆吞服，切勿嚼食或將膠囊打開。直接接觸硬膠囊內之 dutasteride 膠囊，可能會對口咽部黏膜造成刺激。

## 3 劑型與劑量規格

每顆DUODART膠囊含有0.5毫克dutasteride與0.4毫克tamsulosin hydrochloride，膠囊為橘色上蓋與棕色下蓋組合之橢圓形硬膠囊，並以黑墨印有“GS 7CZ”字樣。

## 4 禁忌

DUODART 禁用於：

- 孕婦。在動物的生殖與發育毒性研究中，dutasteride會抑制雄性胎兒之外生殖器的發育。因此，對孕婦投予DUODART可能會造成胎兒傷害。如果病人在懷孕期間使用DUODART，或是在使用DUODART期間懷孕，應告知病人對胎兒造成傷害的可能性[見警語及注意事項(5.6)、特殊族群之使用(8.1)]。
- 具生育能力的婦女[見警語及注意事項(5.6)、特殊族群之使用(8.1)]。
- 兒童病人[見特殊族群之使用(8.4)]。
- 先前已證實會對dutasteride、其他5 $\alpha$ 還原酶抑制劑、tamsulosin或DUODART之任何其他成分產生臨床上明顯之過敏反應(如嚴重皮膚反應、血管水腫、蕁麻疹、搔癢、呼吸道症狀)的病人[見不良反應(6.2)]。

## 5 警語及注意事項

### 5.1 直立性低血壓

和其他的 $\alpha$ 腎上腺素阻斷劑一樣，使用含 tamsulosin 成分之產品(包括 DUODART)治療的病人可能會發生直立性低血壓(姿勢性低血壓、頭暈及眩暈)，並可能會導致昏倒。應提醒剛開始使用 DUODART 治療的病人，要避免昏倒時會造成受傷的狀況[見不良反應(6.1)]。

### 5.2 藥物-藥物交互作用

強效的CYP3A4抑制劑：含tamsulosin成分的產品(包括DUODART)不可與強效

的CYP3A4抑制劑(如ketoconazole)併用，因為這樣會使tamsulosin的曝藥量明顯升高[見藥物交互作用(7.1)、臨床藥理學(12.3)]。

中效的CYP3A4抑制劑、CYP2D6抑制劑、或含CYP3A4抑制劑及CYP2D6抑制劑之複方：含tamsulosin成分的產品(包括DUODART)在和中效的CYP3A4抑制劑(如erythromycin)、強效(如paroxetine)或中效(如terbinafine)的CYP2D6抑制劑或含CYP3A4抑制劑及CYP2D6抑制劑之複方併用，或用於已知CYP2D6代謝不良的病人時應謹慎，因為tamsulosin的曝藥量可能會明顯升高[見藥物交互作用(7.1)、臨床藥理學(12.3)]。

Cimetidine：將含tamsulosin成分的產品(包括DUODART)與cimetidine併用時，建議應謹慎[參見藥物交互作用(7.1)、臨床藥理學(12.3)]。

其他 $\alpha$ 腎上腺素阻斷劑：含tamsulosin成分的產品(包括DUODART)不可與其他的 $\alpha$ 腎上腺素阻斷劑併用，因為會升高發生症狀性低血壓的風險。

Phosphodiesterase-5(PDE-5)抑制劑：將含有 $\alpha$ 腎上腺素阻斷劑成分的產品(包括DUODART)與PDE-5抑制劑併用時，建議應謹慎。 $\alpha$ 腎上腺素阻斷劑與PDE-5抑制劑皆為會降低血壓的血管擴張劑。合併使用這兩類藥物可能會引發症狀性低血壓。

Warfarin：將warfarin與含有tamsulosin成分的產品(包括DUODART)合併投予時應謹慎[見藥物交互作用(7.2)、臨床藥理學(12.3)]。

### 5.3 對攝護腺特异性抗原(PSA)及PSA在攝護腺癌篩檢中之應用的影響

將dutasteride與tamsulosin併用時所造成的血清PSA變化和單獨使用dutasteride時類似。

臨床試驗顯示，dutasteride會使血清PSA濃度在開始治療後的3至6個月內降低約50%。在患有症狀性BPH的病人中，這種降低的現象在整個PSA值的範圍內都是可以預期的，但可能會因人而異。在有攝護腺癌存在的情況下，含有dutasteride成分的藥物(包括DUODART)可能也會導致血清PSA降低。為能判讀使用含dutasteride之產品(包括DUODART)治療之男性病人的系列PSA值，應於開始治療至少3個月後確立一個新的PSA基礎值，之後並應定期監測PSA。在使用含dutasteride成分的藥物(包括DUODART)治療期間，如果PSA值經確認有任何較最低值增加的現象，便可能表示有攝護腺癌的存在，並應仔細評估，即使PSA值仍在未使用5 $\alpha$ 還原酶抑制劑的男性的正常範圍內也是如此。未遵照醫囑使用DUODART可能也會影響PSA檢測的結果。

在判讀使用DUODART治療3個月(含)以上之男性的單獨PSA值時，應將此PSA值加倍之後再和未治療之男性的正常值進行比較。

游離PSA對總PSA值的比率(游離PSA百分比)會維持固定的數值，即便在dutasteride的影響之下亦然。因此，如果醫師決定對接受DUODART治療的男性病人使用游離PSA百分比做為檢測攝護腺癌的輔助工具時，並不須調整其數值。

### 5.4 發生高等級攝護腺癌的風險升高

一項為期4年的使用Dutasteride減少攝護腺癌事件(Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events；REDUCE)試驗顯示，在50至75歲、先前的攝護腺癌切片檢查呈陰性反應、PSA基礎值介於2.5 ng/mL與10.0 ng/mL之間、並接受dutasteride治療的男性病人中，和使用安慰劑的男性病人相比較，Gleason

分數達8-10分之攝護腺癌的發生率有升高的現象(dutasteride治療組為1.0%，安慰劑組為0.5%) [見適應症(1.2)、不良反應(6.1)]。在一項以另一種5 $\alpha$ 還原酶抑制劑(finasteride 5毫克，PROSCAR<sup>®</sup>)所進行的7年安慰劑對照性臨床試驗中，在Gleason分數達8-10分的攝護腺癌方面也有類似的觀察結果(finasteride治療組為1.8%，安慰劑組為1.1%)。

5 $\alpha$ 還原酶抑制劑可能會升高發生高等級攝護腺癌的風險。目前尚不確定這些試驗的結果是5 $\alpha$ 還原酶抑制劑減小攝護腺體積的作用所致，還是其他試驗相關因素所致。

### 5.5 其他泌尿道疾病的評估

因攝護腺肥大和攝護腺癌可能同時存在，在使用DUODART治療之前應考量及排除其他可能引起類似症狀的泌尿道疾病，之後亦應定期進行評估。

### 5.6 婦女接觸藥物—對男性胎兒的風險

已懷孕或可能懷孕的婦女不可觸摸DUODART膠囊。Dutasteride可經由皮膚吸收進入體內，因此可能使胎兒意外接觸到藥物。如果已懷孕或可能懷孕的婦女不小心接觸到裂損的膠囊，應立即以肥皂和水清洗接觸部位[見特殊族群之使用(8.1)]。

### 5.7 陰莖異常勃起

曾有在使用 $\alpha$ 腎上腺素阻斷劑(包括tamsulosin，這是DUODART的成分之一)時伴隨發生陰莖異常勃起(與性行為無關的疼痛性陰莖持續勃起)的報告(發生率可能低於1/50,000)。此症狀如果未獲得適當的治療，可能會導致永久性的陽萎，因此應告知病人此症狀的嚴重性。

### 5.8 捐血

使用含dutasteride成分之產品(包括DUODART)治療的男性病人不可捐血，直到使用最後一劑藥物經過至少6個月以上之後為止。這段延遲期間的目的是防止接受輸血的孕婦接觸到dutasteride。

### 5.9 術中虹膜鬆弛症候群

有些接受或先前曾接受 $\alpha$ 腎上腺素阻斷劑(包括tamsulosin，這是DUODART的成分之一)治療的病人曾在進行白內障及青光眼手術期間發生術中虹膜鬆弛症候群(IFIS)。

大部份報告中的病例在發生IFIS時都仍在服用 $\alpha$ 腎上腺素阻斷劑，但有些病例在手術前即已停用 $\alpha$ 腎上腺素阻斷劑。在這些病例中，大部份都是在手術前不久(2至14天)才停用 $\alpha$ 腎上腺素阻斷劑，但有少數病例是在停用 $\alpha$ 腎上腺素阻斷劑較長時間(5週至9個月)之後通報發生IFIS。IFIS是瞳孔縮小症候群的一種變型，其特徵包括鬆弛的虹膜因手術中的沖洗液水流而出現波動的現象；儘管手術前已使用標準散瞳藥物來擴張瞳孔，手術中仍出現進行性的瞳孔縮小現象；以及虹膜可能會朝白內障超音波晶體乳化術切口的方向脫垂。病人的眼科醫師應預先做好可能要修正手術方式的準備，如使用虹膜鉤、虹膜擴張環或兼具黏性與彈性的材料。IFIS可能會升高在手術期間及手術後發生眼睛併發症的風險。在白內障或青光眼手術前停用 $\alpha$ 腎上腺素阻斷劑的效益尚未確立。對已排定要進行白內障或青光眼

手術的病人，不建議開始使用 tamsulosin 治療。

### 5.10 磺胺類藥物過敏

在對磺胺類藥物過敏的病人中，曾有極少數對 tamsulosin 產生過敏反應的報告。如果病人表示曾發生嚴重或危及生命的磺胺類藥物過敏，則投予含有 tamsulosin 成分的產品(包括 DUODART)時一定要謹慎。

### 5.11 對精液性質的影響

**Dutasteride**：曾針對 18 歲至 52 歲的正常志願者(dutasteride 組 n=27，安慰劑組 n=23)評估 0.5 毫克/日的 dutasteride 在 52 週治療期間與 24 週的治療後追蹤期間對精液性質的影響。第 52 週時，以安慰劑組中的和基礎值相比較的變化進行校正之後，dutasteride 組中的總精蟲數、精液量及精蟲活動力和基礎值相比較的平均降低百分比分別為 23%、26% 和 18%。精蟲的濃度與精蟲的型態皆未受到影響。在 24 週的追蹤期之後，dutasteride 組中之總精蟲數的平均變化百分比仍為較基礎值低 23%。雖然所有精液參數在所有時間點的平均值都維持在正常範圍內，且皆未達到臨床上有意義之變化的預設標準(30%)，但在第 52 週時，dutasteride 組有 2 名受試者的精蟲數和基礎值相比較的降低幅度大於 90%，但在 24 週的追蹤期之後又有部份恢復。目前並不確知 dutasteride 對精液性質的影響在個別病人的生育能力方面是否具有任何臨床意義。

**Tamsulosin**：目前尚未評估過 tamsulosin hydrochloride 對精蟲數或精蟲功能的影響。

## 6 不良反應

### 6.1 臨床試驗的經驗

有一項多中心、隨機、雙盲、平行分組試驗( $\alpha$ 阻斷劑合併治療研究，或 CombAT 試驗)曾評估過合併使用 dutasteride 與 tamsulosin (兩者皆為 DUODART 的主成分)的臨床療效與安全性。由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不能直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

- 在合併投予 dutasteride 及 tamsulosin 的受試者中，最常通報的不良反應為陽萎、性慾降低、乳房疾患(包括乳房增大及壓痛)、射精障礙、以及頭暈。射精障礙在接受合併治療之受試者中的發生率(11%)明顯高於使用 dutasteride (2%)或 tamsulosin (4%)做為單一治療藥物的受試者。
- 在合併投予 dutasteride 及 tamsulosin 的受試者中，因出現不良反應而退出試驗的發生率為 6%，在使用 dutasteride 或 tamsulosin 進行單一藥物治療的受試者中則為 4%。在所有的治療組中，最常導致退出試驗的不良反應皆為勃起功能障礙(1%至 1.5%)。

在 CombAT 這項為期 4 年的雙盲試驗中，有超過 4,800 名以上患有 BPH 的男性受試者於隨機分組後分別接受每日投予一次 0.5 毫克 dutasteride、0.4 毫克 tamsulosin hydrochloride 或合併療法(0.5 毫克 dutasteride 加 0.4 毫克 tamsulosin hydrochloride)的治療。整體而言，有 1,623 名受試者接受 dutasteride 單一療法的治療；有 1,611 名受試者接受 tamsulosin 單一療法的治療；並有 1,610 名受試者接受合併治療。受試者的年齡為 49 至 88 歲(平均年齡：66 歲)，並有 88% 為白人。表一摘列了在接受合併治療之受試者中的通報率

至少為 1%，且高於使用 dutasteride 或 tamsulosin 做為單一治療藥物之受試者中之發生率的不良反應。

表 1. 在 48 個月期間，合併治療組中的通報率≥1%且高於 Dutasteride 或 Tamsulosin 單一藥物治療組中之發生頻率的不良反應(CombAT)，依發生時間分列

不良反應	不良反應，依發生時間分列				
	第 1 年		第 2 年	第 3 年	第 4 年
	0-6 個月	7-12 個月			
合併治療 <sup>a</sup>	(n=1,610)	(n=1,527)	(n=1,428)	(n=1,283)	(n=1,200)
Dutasteride	(n=1,623)	(n=1,548)	(n=1,464)	(n=1,325)	(n=1,200)
Tamsulosin	(n=1,611)	(n=1,545)	(n=1,468)	(n=1,281)	(n=1,112)
射精障礙 <sup>b,c</sup>					
合併治療	7.8%	1.6%	1.0%	0.5%	<0.1%
Dutasteride	1.0%	0.5%	0.5%	0.2%	0.3%
Tamsulosin	2.2%	0.5%	0.5%	0.2%	0.3%
陽萎 <sup>c,d</sup>					
合併治療	5.4%	1.1%	1.8%	0.9%	0.4%
Dutasteride	4.0%	1.1%	1.6%	0.6%	0.3%
Tamsulosin	2.6%	0.8%	1.0%	0.6%	1.1%
性慾降低 <sup>c,e</sup>					
合併治療	4.5%	0.9%	0.8%	0.2%	0.0%
Dutasteride	3.1%	0.7%	1.0%	0.2%	0.0%
Tamsulosin	2.0%	0.6%	0.7%	0.2%	<0.1%
乳房疾患 <sup>f</sup>					
合併治療	1.1%	1.1%	0.8%	0.9%	0.6%
Dutasteride	0.9%	0.9%	1.2%	0.5%	0.7%
Tamsulosin	0.4%	0.4%	0.4%	0.2%	0.0%
頭暈					
合併治療	1.1%	0.4%	0.1%	<0.1%	0.2%
Dutasteride	0.5%	0.3%	0.1%	<0.1%	<0.1%
Tamsulosin	0.9%	0.5%	0.4%	<0.1%	0.0%

<sup>a</sup> 合併治療 = 每日一次 dutasteride 0.5 毫克加每日一次 tamsulosin 0.4 毫克。

<sup>b</sup> 包括性高潮缺失、逆行性射精、精液量減少、高潮感降低、高潮異常、射精延遲、射精障礙、射精失敗、以及早洩。

<sup>c</sup> 這些性功能不良事件都和使用 dutasteride 治療(包括單一療法及與 tamsulosin 合併治療)有關。這些不良事件在停止治療後可能會持續存在。目前並不確知 dutasteride 在這種持續存在的現象中所扮演的角色。

<sup>d</sup> 包括勃起功能障礙與性興奮障礙。

<sup>e</sup> 包括性慾降低、性慾障礙、性慾喪失、性功能障礙、以及男性性功能障礙。

<sup>f</sup> 包括乳房增大、男性女乳症、乳房腫脹、乳房疼痛、乳房壓痛、乳頭疼痛、以及乳頭腫脹。

心臟衰竭：在 CombAT 研究中，經過 4 年的治療之後，合併治療組中的心臟衰竭

(集合名詞)發生率(12/1,610; 0.7%)要高於任一個單一藥物治療組：dutasteride 治療組為2/1,623 (0.1%)，tamsulosin治療組為9/1,611 (0.6%)。也曾在另一項針對有發生攝護腺癌之風險的男性評估dutasteride之治療效果的4年安慰劑對照試驗中評估過心臟衰竭(集合名詞)的發生情形。使用dutasteride治療之受試者中的心臟衰竭發生率為0.6% (26/4,105)，在使用安慰劑的受試者中則為0.4% (15/4,126)。在這兩項試驗中，發生心臟衰竭的受試者大部份都併有會使發生心臟衰竭之風險升高的合併症。因此，目前並不確知這些心臟衰竭相關評估數值失衡之現象的臨床意義。使用dutasteride (單獨使用或與tamsulosin併用)與心臟衰竭之間的因果關係尚未確立。在這兩項試驗中，整體心血管不良事件的發生率皆未觀察到失衡的現象。

以dutasteride或tamsulosin所進行之安慰劑對照試驗中的其它不良反應相關資訊如下：

### **Dutasteride :**

**長期治療(長達4年)：高等級攝護腺癌：REDUCE**試驗為一項隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，這項試驗共收錄了8,231位50至75歲、血清PSA值為2.5 ng/mL至10.0 ng/mL、且先前6個月內之攝護腺切片檢查呈陰性反應的男性病人。受試者在隨機分組後分別以安慰劑(n=4,126)或每日一次0.5毫克之劑量的dutasteride (n=4,105)治療長達4年。平均年齡為63歲，並有91%為白人。受試者皆依研究計劃書預設的時間於治療2年及4年後進行攝護腺切片檢查，如果臨床狀況顯示有必要，也會在非預設的時間進行「因故即時切片檢查」。在接受dutasteride治療的男性病人中，Gleason分數達8-10分之攝護腺癌的發生率(1.0%)要高於使用安慰劑的男性病人(0.5%) [見適應症(1.2)、警語及注意事項(5.4)]。在一項以另一種5 $\alpha$ 還原酶抑制劑(finasteride 5毫克，PROSCAR)所進行的7年安慰劑對照性臨床試驗中，在Gleason分數達8-10分的攝護腺癌方面也有類似的觀察結果(finasteride治療組為1.8%，安慰劑組為1.1%)。

在使用dutasteride治療的攝護腺癌病人中並未發現任何臨床效益。

**生殖系統及乳房疾患：**在3項以dutasteride所進行的4年主軸安慰劑對照性BPH試驗中，並無任何證據顯示性相關不良反應(陽萎、性慾降低及射精障礙)或乳房疾患的發生率會隨治療時間而升高。在這3項試驗中，dutasteride治療組有1個乳癌病例，在安慰劑組中也有1例。在4年CombAT試驗或4年REDUCE試驗的所有治療組中皆無任何乳癌病例。

目前仍不確知長期使用dutasteride與男性乳房腫瘤之間的關聯性。

**Tamsulosin：**根據tamsulosin的處方資訊，在兩項以tamsulosin單一療法所進行的13週治療試驗中，接受0.4毫克tamsulosin hydrochloride治療之受試者中的發生率至少為2%，且高於使用安慰劑之受試者的不良反應為：感染、無力、背痛、胸痛、嗜睡、失眠、鼻炎、咽炎、咳嗽增加、鼻竇炎、以及腹瀉。

**直立性反應的徵兆與症狀：**根據tamsulosin的處方資訊，在以tamsulosin單一療法所進行的臨床試驗中，接受0.4毫克tamsulosin hydrochloride治療的受試者有16% (81/502)在直立性反應試驗中呈陽性反應，使用安慰劑的受試者則有11% (54/493)。由於在使用tamsulosin治療的受試者中檢出直立性反應的頻率要高於使用安慰劑的受試者，因此可能有昏倒的風險[見警語及注意事項(5.1)]。

## **6.2 上市後的使用經驗**

在DUODART之個別主成分的核准後使用期間曾經發現下列不良反應。由於這些

反應都是由不特定大小的族群主動通報而得，因此並不一定能確實估算其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。選出這些反應並將其載入仿單乃是基於其嚴重性、通報頻率或可能與使用藥物有因果關係等方面的綜合考量。

**Dutasteride**：免疫系統障礙：過敏反應，包括皮疹、搔癢、蕁麻疹、局部水腫、嚴重皮膚反應與血管水腫。

腫瘤：男性乳癌。

精神障礙：憂鬱情緒。

生殖系統及乳房疾患：睪丸疼痛及睪丸腫脹。

**Tamsulosin**：免疫系統障礙：曾有少數於再度用藥後仍然發生過敏反應的病例報告，包括皮疹、蕁麻疹、搔癢、血管水腫與呼吸道問題。

心臟障礙：心悸、呼吸困難、心房纖維顫動、心律不整、以及心跳過速。

皮膚障礙：皮膚脫屑，包括Stevens-Johnson症候群、多形性紅斑、落屑性皮膚炎。

胃腸障礙：便秘、嘔吐、口乾。

生殖系統及乳房疾患：陰莖異常勃起。

呼吸系統：鼻出血。

血管障礙：低血壓。

眼科疾患：視力模糊，視力障礙。在進行白內障及青光眼手術期間，使用 $\alpha$ 腎上腺素阻斷劑治療會引發術中虹膜鬆弛症候群(IFIS)，這是瞳孔縮小症候群的一種變異症[見警語及注意事項(5.9)]。

## 7 藥物交互作用

目前尚無任何使用DUODART所進行的藥物交互作用試驗。以下段落所反映的是其個別主成分的現有資訊。

### 7.1 細胞色素P450抑制劑

**Dutasteride**：Dutasteride在人體內會透過CYP3A4與CYP3A5同功酵素的作用進行廣泛的代謝。目前尚未研究過強效的CYP3A4抑制劑對dutasteride的影響。由於可能會發生藥物-藥物交互作用，對正在使用強效慢性CYP3A4酵素抑制劑(如ritonavir)的病人，處方含有dutasteride成分的產品(包括DUODART)時應謹慎[見臨床藥理學(12.3)]。

**Tamsulosin**：強效與中效的CYP3A4或CYP2D6的抑制劑：Tamsulosin在人體內會進行廣泛的代謝，主要是經由CYP3A4或CYP2D6的作用。

與ketoconazole (一種強效的CYP3A4抑制劑)合併治療會導致tamsulosin的C<sub>max</sub>與AUC升高，其升高係數分別為2.2與2.8。與paroxetine (一種強效的CYP2D6抑制劑)合併治療會導致tamsulosin的C<sub>max</sub>與濃度 - 時間曲線下面積(AUC)升高，升高的係數分別為1.3與1.6。一般認為，和可產生廣泛代謝作用者(EM)相比較，在CYP2D6代謝不良者(PM)中也會出現類似的曝藥量升高的現象。由於CYP2D6 PMs並無法立即辨識，而對CYP2D6 PMs合併投予tamsulosin 0.4毫克與強效的CYP3A4抑制劑又可能會使tamsulosin的曝藥量明顯升高，因此tamsulosin 0.4毫克膠囊不可與強效的CYP3A4抑制劑(如ketoconazole)合併使用。目前尚未評估過將一種CYP3A4抑制劑及一種CYP2D6抑制劑同時與tamsulosin合併投予的影響。不過，將tamsulosin 0.4毫克與一種兼有CYP3A4

抑制劑和CYP2D6抑制劑的複方製劑合併投予時，tamsulosin的曝藥量可能會明顯升高[見警語及注意事項(5.2)、臨床藥理學(12.3)]。

**Cimetidine**：使用cimetidine治療會導致tamsulosin hydrochloride的AUC中度升高(44%) [見警語及注意事項(5.2)、臨床藥理學(12.3)]。

## 7.2 Warfarin

**Dutasteride**：連續3週將dutasteride 0.5毫克/日與warfarin合併投予並不會改變S-或R-warfarin同分異構物的穩定狀態藥物動力學，也不會改變warfarin對凝血酶原時間的作用[見臨床藥理學 (12.3)]。

**Tamsulosin**：目前尚未針對tamsulosin hydrochloride與warfarin進行過決定性的藥物-藥物交互作用試驗。在有限的體外研究與活體研究中並未獲得確定性的結果。將warfarin與含有tamsulosin成分的產品(包括DUODART)合併使用時應謹慎[見警語及注意事項(5.2)、臨床藥理學(12.3)]。

## 7.3 Nifedipine、Atenolol、Enalapril

**Tamsulosin**：將tamsulosin與nifedipine、atenolol或enalapril合併投予時並不須調整劑量[見臨床藥理學(12.3)]。

## 7.4 Digoxin與Theophylline

**Dutasteride**：連續3週與0.5毫克/日之劑量的dutasteride合併投予並不會改變digoxin的穩定狀態藥物動力學[見臨床藥理學(12.3)]。

**Tamsulosin**：將tamsulosin與digoxin或theophylline合併投予時並不須調整劑量[見臨床藥理學(12.3)]。

## 7.5 Furosemide

**Tamsulosin**：Tamsulosin對furosemide的藥效學(排除電解質)並無任何影響。雖然furosemide會使tamsulosin hydrochloride的C<sub>max</sub>與AUC降低11%至12%，但一般認為這些變化並不具臨床意義，也不須調整tamsulosin的劑量[見臨床藥理學(12.3)]。

## 7.6 鈣離子通道阻斷劑

**Dutasteride**：與verapamil或diltiazem合併投予會降低dutasteride的廓清率，從而導致dutasteride的曝藥量升高。一般並不認為dutasteride的曝藥量變化具有臨床意義。不建議調整dutasteride的劑量[見臨床藥理學(12.3)]。

## 7.7 Cholestyramine

**Dutasteride**：於投予單劑5毫克dutasteride的1小時後投予一劑12克的cholestyramine並不會影響dutasteride的相對生體可用率[見臨床藥理學(12.3)]。

## 8 特殊族群之使用

### 8.1 懷孕

妊娠用藥分級 X。目前尚無適當且控制良好的對孕婦使用 DUODART 或其個別主成分的研究。



**Dutasteride** : **Dutasteride** 禁用於具生育能力的婦女及孕婦。**Dutasteride** 是一種 5 $\alpha$ 還原酶抑制劑，可阻止睪固酮轉化成二氫睪固酮(DHT)，DHT 乃是一種男性生殖器正常發育所必需的荷爾蒙。在動物的生殖與發育毒性研究中，**dutasteride** 會抑制雄性胎兒之外生殖器的正常發育。因此，對孕婦投予 **dutasteride** 可能會造成胎兒傷害。如果病人在懷孕期間使用 **dutasteride**，或是在使用 **dutasteride** 期間懷孕，應告知病人對胎兒造成傷害的可能性。

男性胎兒生殖器異常乃是睪固酮轉化成 DHT 的作用被 5 $\alpha$ 還原酶抑制劑抑制時預期會發生的生理學結果。這些結果和在先天缺乏 5 $\alpha$ 還原酶之男性嬰兒中的觀察結果類似。**Dutasteride** 可經由皮膚吸收進入體內。為避免嬰兒接觸到藥物的可能性，已懷孕或可能懷孕的婦女不可觸摸含有 **dutasteride** 成分的膠囊，包括 **DUODART** 膠囊。如果接觸到裂損的膠囊，應立即以肥皂和水清洗接觸部位[見警語及注意事項(5.6)]。**Dutasteride** 會移行進入精液。**Dutasteride** 在接受治療之男性的精液中所測得的最高濃度為 14 ng/mL。假設一位 50 公斤的婦女接觸了 5 毫升的精液且 100%吸收，則該婦女體內的 **dutasteride** 濃度應為 0.0175 ng/mL 左右。此濃度要比動物研究中造成雄性胎兒生殖器異常的濃度低 100 倍以上。**Dutasteride** 會與人類精液中的蛋白質高度結合(結合率高於 96%)，這可能會降低 **dutasteride** 可被陰道吸收的數量。

一項以母大鼠所進行的胚胎胎兒發育研究顯示，口服投予較人類最高建議劑量 (MRHD, 每日 0.5 毫克) 低 10 倍之劑量的 **dutasteride** 會導致雄性胎兒生殖器異常(在 0.05 毫克/公斤/日的劑量下會導致肛門生殖器距離縮短)、形成乳頭、尿道下裂、以及雄性仔鼠包皮腺擴大(在所有的劑量下，包括 0.05、2.5、12.5 及 30 毫克/公斤/日)。在 111 倍 MRHD 的劑量下，死產數有增加的現象，在約 15 倍 MRHD 的劑量下(動物劑量為 2.5 毫克/公斤/日)，胎兒的體重有減輕的現象。在約 56 倍 MRHD 的劑量下(動物劑量為 12.5 毫克/公斤/日)，會導致體重減輕之骨骼異常(咸信為骨化延遲)的發生率有升高的現象。

在一項兔子胚胎胎兒研究中，於主要的器官發生期間(懷孕第 7 天至第 29 天)口服投予 28 至 93 倍 MRHD 的劑量(動物劑量為 30、100 及 200 毫克/公斤/日)，藉以涵蓋後期的外生殖器發育階段。針對胎兒的生殖乳突進行組織學評估的結果發現，雄性胎兒在所有的劑量下都有雌性化的現象。在另一項以曝藥量相當於 0.3 至 53 倍預期臨床曝藥量的劑量(動物劑量為 0.05、0.4、3.0 及 30 毫克/公斤/日)所進行的兔子胚胎胎兒研究中，雄性胎兒在所有的劑量下也都有生殖器雌性化的現象。

曾在一項大鼠出生前後發育研究中，對大鼠口服投予 0.05、2.5、12.5 或 30 毫克/公斤/日之劑量的 **dutasteride**。在 14 至 90 倍 MRHD 的劑量下(動物劑量為 2.5 毫克/公斤/日(含)以上)，雄性仔鼠的生殖器有明顯的雌性化現象(如肛門生殖器距離縮短、尿道下裂發生率升高、形成乳頭)。在曝藥量相當於 0.05 倍預期臨床曝藥量的劑量下(動物劑量為 0.05 毫克/公斤/日)，雌性化的現象會局限於小幅但仍具統計意義的肛門生殖器距離縮短。2.5 至 30 毫克/公斤/日的動物劑量會使母鼠的懷孕時間延長，使雌性仔鼠的陰道開口時間縮短，並使雄性仔鼠的攝護腺與精囊的重量減輕。在高於或等於 12.5 毫克/公斤/日的劑量下，新生兒的驚嚇反應會受到影響。在 30 毫克/公斤/日的劑量下，死產數有增加的現象。

在一項胚胎胎兒發育研究中，對懷孕的恆河猴靜脈注射 **dutasteride**，使 **dutasteride** 的血中濃度相當於在人類精液中所見的 **dutasteride** 濃度。於懷孕第 20 天至第 100 天投予 400、780、1,325 或 2,010 ng/day 之劑量的 **dutasteride**

(12 隻猴子/組)。仔猴雄性外生殖器的發育並未受到不良的影響。在對猴子所投予的最高劑量下，曾觀察到胎兒腎上腺重量減輕、胎兒攝護腺重量減輕、以及胎兒卵巢與睪丸重量增加的現象。根據 dutasteride 在接受治療之男性的精液中所測得的最高濃度(14 ng/mL)，這些劑量相當於一位 50 公斤人類女性每天接觸 5 毫升接受 dutasteride 治療之男性的精液並假設 100%吸收之後所達到之最高可能曝藥量的 0.8 至 16 倍。(這些計算的基礎為對懷孕猴子投予之 32 至 186 倍每日劑量所達到的血中母藥濃度，並以 ng/kg 為比較)。Dutasteride 會與人類精液中的蛋白質高度結合(結合率高於 96%)，這可能會降低 dutasteride 可被陰道吸收的數量。目前並不確知兔子或恆河猴是否會產生任何主要的人類代謝物。將動物研究與 MRHD 相比較的 dutasteride 曝藥量倍數係以穩定狀態下的臨床血中濃度為計算基礎。

**Tamsulosin:** 對懷孕的母大鼠投予最高約相當於 50 倍人類治療 AUC 曝藥量之劑量的 tamsulosin (動物劑量為 300 毫克/公斤/日)後，並未發現任何顯示會對胎兒造成傷害的證據。對懷孕的兔子投予劑量高達 50 毫克/公斤/日的 tamsulosin hydrochloride 後，並未出現任何顯示發生胎兒傷害的證據。不過，由於 dutasteride 會對胎兒造成影響，因此 DUODART 仍禁止用於孕婦。將動物研究與 MRHD 相比較的 tamsulosin 曝藥量倍數係以 AUC 為計算基礎。

### 8.3 授乳母親

DUODART 禁用於具生育能力的婦女，包括授乳婦女。目前並不確知 dutasteride 或 tamsulosin 是否會分泌至人類乳汁中。

### 8.4 兒童之使用

DUODART 禁用於兒童病人。DUODART 用於兒童病人的安全性及有效性尚未確立。

### 8.5 老年人之使用

在 CombAT 試驗期間合併使用 dutasteride 與 tamsulosin 治療的 1,610 位男性受試者中，有 58% 的受試者為 65 歲(含)以上，並有 13% 的受試者為 75 歲(含)以上。在這些受試者與較年輕的受試者之間，並未發現任何安全性或療效方面的整體性差異，但不能排除有些年紀較大的病人會較為敏感的可能性[見臨床藥理學(12.3)]。

### 8.6 腎功能受損

目前尚未以 DUODART 研究過腎功能受損對 dutasteride 與 tamsulosin 之藥物動力學的影響。由於對中至重度腎功能受損( $10 \leq \text{CLcr} < 30$  毫升/分鐘/1.73 米<sup>2</sup>)的病人並不須調整 dutasteride 或 tamsulosin 的劑量，因此，對中至重度腎功能受損的病人也不須調整 DUODART 的劑量。不過，目前尚未對末期腎病病人( $\text{CLcr} < 10$  毫升/分鐘/1.73 米<sup>2</sup>)進行過研究[見臨床藥理學(12.3)]。

### 8.7 肝功能受損

目前尚未以 DUODART 研究過肝功能受損對 dutasteride 與 tamsulosin 之藥物動力學的影響。下文所反映的是其個別主成分的現有資訊。

**Dutasteride:** 目前尚未研究過肝功能受損對 dutasteride 之藥物動力學的影響。由於 dutasteride 在體內會經過廣泛的代謝，因此在肝功能受損之病人中的曝藥

量可能會較高。不過，在一項有 60 位受試者連續 24 週每天接受 5 毫克之劑量(治療劑量的 10 倍)的臨床試驗中，和在 0.5 毫克之治療劑量下的觀察結果相比較，並未發現任何額外的不良事件[見臨床藥理學(12.3)]。

**Tamsulosin**：對中度肝功能受損的病人，並不須調整 tamsulosin 的劑量。目前尚未針對嚴重肝功能受損的病人進行過 tamsulosin 的研究[見臨床藥理學(12.3)]。

## 10 過量

目前尚無任何使用 DUODART 過量方面的資料。下文所反映的是其個別主成分的現有資訊。

**Dutasteride**：在以志願者為對象的試驗中，曾連續 7 天每天給予單次劑量高達 40 毫克(治療劑量的 80 倍)的 dutasteride，且並無明顯的安全性顧慮。在一項臨床試驗中，對 60 位受試者連續 6 個月每天投予 5 毫克的劑量(治療劑量的 10 倍)之後，和 0.5 毫克之治療劑量下的觀察結果相比較，並未發現任何額外的不良反應。

Dutasteride 並無特定的解毒劑。因此，對疑似服用過量的病例，應採取適當的症狀性及支持性治療，並應將 dutasteride 半衰期較長的特性納入考慮。

**Tamsulosin**：如果因 tamsulosin 使用過量而引發血壓過低的現象[見警語及注意事項(5.1)、不良反應(6.1)]，第一要務應為維持心血管系統的功能。讓病人保持仰臥姿勢或可幫助血壓回升及使心跳速率恢復正常。如果這種方法無法達到適當的效果，應考慮給予靜脈輸液。之後如有必要，可使用血管升壓劑，並應監測腎功能，然後視需要進行腎功能支持治療。實驗室資料顯示，tamsulosin 的蛋白結合率為 94% 至 99%；因此，洗腎不太可能有所助益。

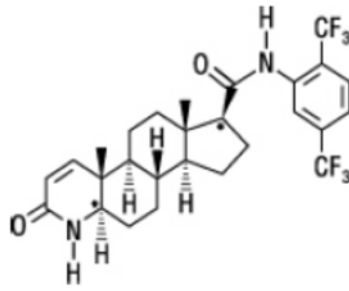
## 11 性狀說明

DUODART (dutasteride 與 tamsulosin hydrochloride) 膠囊含有 dutasteride (一種具選擇性的類固醇 5 $\alpha$ 還原酶抑制劑，可同時抑制第 1 型和第 2 型的 5 $\alpha$ 還原酶同功酵素，5 $\alpha$ 還原酶是一種可將睪固酮轉化成 DHT 的細胞內酵素) 與 tamsulosin (攝護腺中之  $\alpha_{1A}$  腎上腺素接受體的拮抗劑)。每顆 DUODART 膠囊都含有下列成分：

- 一顆橢圓形的暗黃色不透明軟膠囊，內含 0.5 毫克 dutasteride。Dutasteride 溶於丁基羥基甲苯(butylated hydroxytoluene)與辛/癸酸單二甘油脂(mono-di-glycerides of caprylic/capric acid)之混合物中。軟膠囊外殼中的非活性成分包括氧化鐵(黃色)、明膠(源自經證實未感染 BSE (狂牛症)的牛源材料)、甘油、以及二氧化鈦。
- 白色至灰白色的 tamsulosin hydrochloride 粉粒，內含 0.4 毫克的 tamsulosin hydrochloride 與下列非活性成分：甲基丙烯酸共聚物、微晶纖維素、滑石粉、以及檸檬酸三乙酯。

上述組成都封裝在一顆硬膠囊中，此硬膠囊係由下列非活性成分所製成：鹿角菜膠、FD&C 黃色 6 號、羥丙甲纖維素、紅色氧化鐵、氯化鉀、二氧化鈦、並以黑色墨水印上「GS 7CZ」字樣。

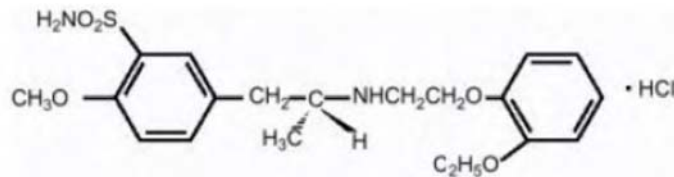
**Dutasteride**：Dutasteride 是一種合成的 4-azasteroid 化合物，其化學式為 (5 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-N-{2,5 bis(trifluoromethyl)phenyl}-3-oxo-4-azaandrost-1-ene-17-carboxamide。Dutasteride 的實驗式為 C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>，分子量為 528.5，其結構式如下：



Dutasteride 為白色至淡黃色的粉末，其融點為 242°至 250°C。它可溶於乙醇(44 毫克/毫升)、甲醇(64 毫克/毫升)及聚乙二醇 400 (3 毫克/毫升)，但不可溶於水。

**Tamsulosin** : Tamsulosin hydrochloride 是一種合成的化合物，其化學式為 (-)-(R)-5-[2-[[2-(*o*-Ethoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-2-methoxybenzenesulfonamide, monohydrochloride。

Tamsulosin hydrochloride 的實驗式為 C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S·HCl。Tamsulosin hydrochloride 的分子量為 444.97。其結構式為：



Tamsulosin hydrochloride 為白色或幾近白色的晶狀粉末，在約 234°C 的溫度下會融化分解。它略溶於水，且微溶於甲醇、乙醇、丙酮及乙酸乙酯。

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機制

DUODART 是一種由 2 種具有不同作用機制之藥物所構成的，用以改善 BPH 病人之症狀的複方產品：其中的 dutasteride 是一種 5 $\alpha$ 還原酶抑制劑，而 tamsulosin 則是一種 $\alpha_{1A}$  腎上腺素接受體阻斷劑。

**Dutasteride** : Dutasteride 會抑制睪固酮轉化成 DHT 的作用。DHT 為一種雄性激素，主要負責攝護腺的初期發預與後續的增殖。睪固酮會透過 5 $\alpha$ 還原酶的作用轉化成 DHT，此酵素具有 2 種同功酵素，即第 1 型與第 2 型。第 2 型同功酵素主要是在生殖組織產生作用，而第 1 型同功酵素也負責皮膚與肝臟中的睪固酮轉化作用。

Dutasteride 會對第 1 型與第 2 型 5 $\alpha$ 還原酶同功酵素產生競爭性與專一性的抑制作用，繼而形成一種穩定的酵素複合物。曾在體外及活體狀態下評估過此複合物的解離狀況，結果發現其解離速度極為緩慢。Dutasteride 並不會與人類雄性素接受體結合。

**Tamsulosin** : 平滑肌會透過 $\alpha_1$  腎上腺素接受體的交感神經刺激作用產生張力，在攝護腺、攝護腺囊、攝護腺尿道及膀胱頸中都有很多這種接受體。阻斷這些腎上腺素接受體可促使膀胱頸和攝護腺的平滑肌鬆弛，從而增進尿流速率，並減輕 BPH 的症狀。

Tamsulosin 是一種 $\alpha_1$  腎上腺素接受體阻斷劑，並且對人類攝護腺中的 $\alpha_1$  接受體具有選擇性。已發現的 $\alpha_1$  腎上腺素接受體至少有 3 種不同的亞型： $\alpha_{1A}$ 、 $\alpha_{1B}$  及 $\alpha_{1D}$ ；

其在人類器官及組織中的分佈情形各不相同。在人類攝護腺中的 $\alpha_1$  接受體約有 70% 為 $\alpha_{1a}$  亞型。不可將 tamsulosin 當做抗高血壓藥物使用。

## 12.2 藥效學

**Dutasteride：對 $5\alpha$ 二氫睪固酮及睪固酮的影響：**每日服用 dutasteride 在降低 DHT 方面的最大效果與劑量相關，並且在 1 至 2 週內即可觀察到此效果。每日使用 dutasteride 0.5 毫克治療 1 週及 2 週之後，血中 DHT 濃度之中位數的降低幅度分別為 85% 及 90%。在以 0.5 毫克/日之 dutasteride 治療 4 年的 BPH 病人中，1 年後的血中 DHT 中位降低幅度為 94%，2 年後為 93%，3 年後及 4 年後則皆為 95%。1 年後及 2 年後的血中睪固酮中位升高幅度皆為 19%，3 年後為 26%，4 年後則為 22%，但其平均數與中位數都維持在正常生理範圍之內。

在接受經尿道攝護腺切除術前使用 5 毫克/日之 dutasteride 或安慰劑治療達 12 週的 BPH 病人中，dutasteride 組之攝護腺組織中的平均 DHT 濃度明顯低於安慰劑組(分別為 784 與 5,793 pg/g,  $P < 0.001$ )。Dutasteride 組中的平均攝護腺組織睪固酮濃度明顯高於安慰劑組(分別為 2,073 與 93 pg/g,  $P < 0.001$ )。

患有遺傳性第 2 型 $5\alpha$ 還原酶缺乏症的成年男性也會出現 DHT 濃度降低的現象。這些缺乏 $5\alpha$ 還原酶的男性終生都會維持攝護腺較小的狀態，並且不會發生 BPH。在這些人當中，除了出生時即出現的相關泌尿生殖系統缺陷之外，並未發現任何和缺乏 $5\alpha$ 還原酶有關的其它臨床異常現象。

**對其它荷爾蒙的影響：**在健康志願者中，和安慰劑( $n=23$ )相比較，以 dutasteride 0.5 毫克/日治療 52 週( $n=26$ )並不會使性荷爾蒙結合球蛋白、雌二醇、黃體刺激素、濾泡刺激素、甲狀腺素(游離 T4)及 dehydroepiandrosterone 發生任何具臨床意義的改變。在第 8 週時，以基礎值修正後的總睪固酮平均值有具統計意義的較安慰劑組升高的現象(97.1 ng/dL,  $P < 0.003$ )，在第 52 週時，甲狀腺刺激素也有這種現象(0.4 mIU/mL,  $P < 0.05$ )。第 8 週時的睪固酮和基礎值相比較的中位百分比變化為 17.9%，第 52 週時的甲狀腺刺激素變化則為 12.4%。在回診時有數據的受試者中，停用 dutasteride 24 週之後，睪固酮與甲狀腺刺激素的平均濃度都回復到基礎值。一項大型的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗顯示，在使用 dutasteride 治療的 BPH 受試者中，第 6 個月時的黃體刺激素中位百分比升高幅度為 12%，在第 12 個月及第 24 個月時則皆為 19%。

**其它影響：**曾針對健康志願者評估連續 52 週每天投予一次 dutasteride 0.5 毫克後的血脂概況及骨質密度。和安慰劑組或基礎值相比較，以雙能量 x 光吸收儀所測得的骨質密度皆無任何變化。此外，血脂概況(即總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇、以及三酸甘油酯)也未因使用 dutasteride 而受到影響。在這項 1 年健康志願者試驗的一個子研究群中( $n=13$ )，促腎上腺皮質激素(ACTH)刺激作用所引發的腎上腺素反應並未出現任何具臨床意義的變化。

## 12.3 藥物動力學

DUODART 中之 dutasteride 與 tamsulosin 的藥物動力學概況和分開投予時之 dutasteride 與 tamsulosin 的藥物動力學概況大致相當。

**吸收：**在一項單次給藥、隨機分組的 3 階段部份交叉試驗中，投予 DUODART 之後所觀察到的 dutasteride 與 tamsulosin 的藥物動力學參數值摘列於表 2。

表 2. 在進食狀態下投予單劑藥物後，血中 Dutasteride 與 Tamsulosin 之藥物動

### 力學參數的算術平均值(SD)

組成	N	AUC <sub>(0-t)</sub> (ng hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr) <sup>a</sup>	t <sub>1/2</sub> (hr)
Dutasteride	92	39.6 (23.1)	2.14 (0.77)	3.00 (1.00-10.00)	
Tamsulosin	92	187.2 (95.7)	11.3 (4.44)	6.00 (2.00-24.00)	13.5 (3.92) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 中位數(範圍)。

<sup>b</sup> N=91。

**Dutasteride**：對5位健康受試者投予單劑0.5毫克的軟膠囊後，絕對生體可用率約為60% (範圍：40%至94%)。

**Tamsulosin**：於空腹狀態下口服投予0.4毫克的tamsulosin hydrochloride膠囊之後，tamsulosin會幾乎完全吸收進入體內(>90%)。在單次及多次給藥之後，tamsulosin的動力學概況會呈線性分佈，並且在每日投藥一次的情況下可於第5天達到穩定狀態濃度。

**食物的影響**：投予DUODART之後，食物並不會影響dutasteride的藥物動力學。不過，將DUODART與食物併服時發現，tamsulosin的C<sub>max</sub>平均會降低30%，這和於進食狀態下及空腹狀態下單獨投予tamsulosin時所見的結果類似。

**分佈**：**Dutasteride**：單次和重複口服給藥後的藥物動力學資料顯示，dutasteride的分佈體積很大(300至500升)。Dutasteride會與血漿白蛋白(99.0%)及α1酸性醣蛋白(AAG,96.6%)高度結合。

一項對健康受試者(n=26)連續12個月投予dutasteride 0.5毫克/日的試驗顯示，精液中的dutasteride濃度在12個月後平均為3.4 ng/mL (範圍：0.4至14 ng/mL)，並且和血清一樣，會於6個月後達到穩定狀態濃度。平均而言，在12個月後有11.5%的血清dutasteride濃度會分佈進入精液。

**Tamsulosin**：對10名健康成年男性靜脈注射tamsulosin之後，其平均穩定狀態表面分佈體積為16升，顯示會分佈進入細胞外體液中。Tamsulosin與人類血漿蛋白會廣泛結合(94%~99%)，尤其是AAG，在頗廣的濃度範圍內(20至600 ng/mL)會呈線性結合。雙向體外研究的結果顯示，tamsulosin與人類血漿蛋白結合的作用並不會受到amitriptyline、diclofenac、glyburide、simvastatin加simvastatin-羧酸代謝物、warfarin、diazepam或propranolol的影響。同樣地，tamsulosin也不會影響這些藥物的結合程度。

**代謝**：**Dutasteride**：Dutasteride在人體內會進行廣泛的代謝。體外研究顯示，dutasteride乃是透過CYP3A4與CYP3A5同功酵素的作用進行代謝。這些同功酵素都會生成4'-hydroxydutasteride、6-hydroxydutasteride及6,4'-dihydroxydutasteride代謝物。此外，透過CYP3A4的作用還會形成15-hydroxydutasteride代謝物。在體外試驗中，dutasteride並不會透過人類細胞色素P450同功酵素CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及CYP2E1進行代謝。在人類血清中，當給藥至穩定狀態時，以質譜儀分析，可測到原型dutasteride、三個主要代謝物(4'-hydroxydutasteride、1,2-dihydroxydutasteride及6-hydroxydutasteride)及兩個次要代謝物(6,4'-dihydroxydutasteride及15-hydroxydutasteride)。目前尚不確知在第6及第15位置加入氫氧基之代謝物的絕對立體化學結構。體外試驗顯示，4'-hydroxydutasteride與1,2-dihydroxydutasteride代謝物對兩種人類5α還原酶同功酵素的抑制效力遠不如dutasteride。6β-hydroxydutasteride的活性和dutasteride大致相當。

**Tamsulosin**：在人體內並不會發生tamsulosin [R(-)異構物]轉變成變S(+異構物的

鏡像異構物生體轉化。Tamsulosin會在肝臟透過CYP450酵素的作用進行廣泛的代謝，只有不到10%會以原型經由尿液排除。不過，代謝物於人體的藥物動力學尚未完全建立。體外研究顯示，CYP3A4與CYP2D6以及某些其他的CYP同功酵素亦參與了tamsulosin的代謝。抑制肝臟藥物代謝酵素可能會使tamsulosin的曝藥量增加[見藥物交互作用 (7.2)]。在腎臟排除之前，tamsulosin的代謝物會廣泛與glucuronide或硫酸鹽結合。

以人類肝臟微粒體進行培育試驗的結果並未發現任何證據顯示tamsulosin與amitriptyline、albuterol、glyburide及finasteride之間會發生具臨床意義的代謝交互作用。不過，檢測tamsulosin與diclofenac及warfarin間之交互作用的體外試驗的結果並不明確。

**排除：***Dutasteride*：*Dutasteride*及其代謝物主要都是經由糞便排出體外。以投予劑量的百分比來看，其中約有5%為原型*dutasteride* (約1%至約15%)，有40%為*dutasteride*相關代謝物(大約2%至大約90%)。在尿液中僅發現微量的原型*dutasteride* (<1%)。因此，平均而言，仍有近55% (範圍：5%至97%)的劑量下落不明。在穩定狀態下，*dutasteride*的終端排除半衰期約為5週。在連續1年投予0.5毫克/日的劑量之後，*dutasteride*的平均穩定狀態血中濃度為40 ng/mL。在每日投藥的情況下，*dutasteride*的血中濃度會在1個月後達到穩定狀態濃度的65%左右，3個月後則會達到90%左右。由於*dutasteride*的半衰期極長，因此在停止治療達4至6個月後，其血中濃度仍維持在可檢出的程度(大於0.1 ng/mL)。

*Tamsulosin*：對4名健康志願者投予經放射標記的tamsulosin之後，在168小時期間共回收了97%的放射活性，結果顯示尿液(76%)為主要的排除途徑，糞便(21%)居次。

靜脈注射或口服投予立即釋外型配方之後，tamsulosin的血中排除半衰期為5-7小時。由於投予tamsulosin hydrochloride膠囊時的藥物動力學會受吸收速率影響，因此，tamsulosin的表面半衰期在健康志願者中為9至13小時左右，在目標族群中則為14至15小時。

Tamsulosin在人體內會進行限制性廓清，因此其全身廓清率相對較低(2.88升/小時)。

**特殊族群：***兒童*：目前尚未針對18歲以下的受試者研究過同時投予*dutasteride*和tamsulosin時的藥物動力學表現。

*老年人*：目前尚未針對老年病人研究過使用DUODART後的*dutasteride*和tamsulosin的藥物動力學表現。下文所反映的是其個別主成分的相關資訊。

*Dutasteride*：對老年人並不須調整劑量。曾針對36位24至87歲的健康男性受試者投予單劑5毫克之*dutasteride*，以評估其藥動學及藥效學性質。這項單劑試驗顯示，*dutasteride*的半衰期會隨年齡而延長(在20至49歲的男性中約為170小時，在50至69歲的男性中約為260小時，在70歲以上的男性中約為300小時)。

*Tamsulosin*：比較tamsulosin之整體曝藥量(AUC)與半衰期的交叉研究結果顯示，和年輕的健康男性志願者相比較，tamsulosin在老年男性中的藥物動力學，排除可能會略為延長。其內在的廓清率並不受tamsulosin與AAG結合的影響，但會隨年齡而降低，因此，55至75歲之受試者中的整體曝藥量(AUC)要比20至32歲的受試者高出40%。

**性別：***Dutasteride*：*Dutasteride*禁用於孕婦及具有生育能力的婦女，也不適用於其他女性[見禁忌(4)、警語及注意事項 (5.6)]。目前尚未研究過*dutasteride*在婦女中的藥物動力學表現。

**Tamsulosin**：Tamsulosin並不適用於婦女。目前尚無tamsulosin在婦女中之藥物動力學表現方面的資訊可供參考。

**種族**：目前尚未研究過種族對合併使用或分開使用之dutasteride與tamsulosin的藥物動力學的影響。

**腎功能受損**：目前尚未以DUODART研究過腎功能受損對dutasteride及tamsulosin之藥物動力學的影響。下文所反映的是其個別主成分的相關資訊。

**Dutasteride**：目前尚未研究過腎功能受損對於dutasteride之藥物動力學的影響。不過，投予0.5毫克的dutasteride並達到穩定狀態之後，只有不到0.1%的劑量會在人類尿液中檢出，因此，對腎功能受損的病人並不須調整劑量。

**Tamsulosin**：曾針對6位輕度至中度( $30 \leq CL_{cr} < 70$ 毫升/分鐘/1.73米<sup>2</sup>)或中至重度( $10 \leq CL_{cr} < 30$ 毫升/分鐘/1.73米<sup>2</sup>)腎功能受損的受試者與6位正常受試者( $CL_{cr} > 90$ 毫升/分鐘/1.73米<sup>2</sup>)比較tamsulosin的藥物動力學。雖然tamsulosin的整體血中濃度會因其與AAG的結合作用改變而發生變化，但未結合(活性)之tamsulosin的濃度與內在的廓清率會維持相對不變的狀態。因此，對腎功能受損的病人並不須調整tamsulosin的劑量。不過，目前尚未對末期腎病病人( $CL_{cr} < 10$ 毫升/分鐘/1.73米<sup>2</sup>)進行過研究。

**肝功能受損**：目前尚未以DUODART研究過肝功能受損對dutasteride及tamsulosin之藥物動力學的影響。下文所反映的是其個別主成分的現有資訊。

**Dutasteride**：目前尚未研究過肝功能受損對於dutasteride之藥動學的影響。由於dutasteride會進行廣泛的代謝，因此在肝功能受損病人中的曝藥量可能會較高。

**Tamsulosin**：曾針對8位中度肝功能受損的受試者(Child-Pugh分類：A與B)與8位正常受試者比較tamsulosin的藥物動力學。雖然tamsulosin的整體血中濃度會因其與AAG的結合作用改變而發生變化，但未結合(活性)之tamsulosin的濃度並不會明顯改變，未結合之tamsulosin的內在的廓清率也僅出現小幅(32%)的變化。因此，對中度肝功能受損的病人並不須調整tamsulosin的劑量。目前尚未對重度肝功能受損的病人進行過tamsulosin的研究。

**藥物交互作用**：目前尚無任何使用DUODART所進行的藥物交互作用研究。下文所反映的是其個別主成分的現有資訊。

**細胞色素P450抑制劑**：**Dutasteride**：目前尚未進行過評估CYP3A酵素抑制劑對dutasteride藥物動力學之影響的臨床藥物交互作用試驗。不過，根據體外試驗的資料，在有CYP3A4/5抑制劑(如ritonavir、ketoconazole、verapamil、diltiazem、cimetidine、troleandomycin與ciprofloxacin)存在的情況下，dutasteride的血中濃度可能會升高。

在1,000 ng/mL的濃度下(較人類穩定狀態血中濃度高出25倍)，dutasteride並不會抑制主要人類細胞色素P450同功酵素(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6與CYP3A4)之標準受質的體外代謝作用。

**Tamsulosin**：**強效與中效的CYP3A4或CYP2D6的抑制劑**：曾針對24位健康志願者(年齡範圍：23至47歲)評估連續5天每天投予一次400毫克之ketoconazole(一種強效的CYP3A4抑制劑)對單劑0.4毫克tamsulosin hydrochloride膠囊之藥物動力學的影響。與ketoconazole合併治療會導致tamsulosin的C<sub>max</sub>與AUC升高，其升高係數分別為2.2與2.8。目前尚未評估過與中效的CYP3A4抑制劑(如erythromycin)合併投予對tamsulosin之藥物動力學的影響。

曾針對24位健康志願者(年齡範圍：23至47歲)評估連續9天每天投予一次20毫克之paroxetine(一種強效的CYP2D6抑制劑)對單劑0.4毫克tamsulosin膠囊之藥物動



力學的影響。與paroxetine合併治療會導致tamsulosin的C<sub>max</sub>與AUC升高，其升高係數分別為1.3與1.6。一般認為，和可產生廣泛代謝作用者(EM)相比較，在CYP2D6代謝不良者(PM)中也會出現類似的曝藥量升高的現象。有一部份的人口(約有7%的白人及2%的非裔美國人)為CYP2D6 PMs。由於CYP2D6 PMs並無法立即辨識，而對CYP2D6 PMs合併投予tamsulosin 0.4毫克與強效的CYP3A4抑制劑又可能會使tamsulosin的曝藥量明顯升高，因此tamsulosin 0.4毫克膠囊不可與強效的CYP3A4抑制劑(如ketoconazole)合併使用。

目前尚未評估過與中效的CYP2D6抑制劑(如terbinafine)合併投予對tamsulosin之藥物動力學的影響。

目前尚未評估過將一種CYP3A4抑制劑及一種CYP2D6抑制劑同時與tamsulosin合併投予的影響。不過，將tamsulosin 0.4毫克與一種兼有CYP3A4抑制劑和CYP2D6抑制劑的複方製劑合併投予時，tamsulosin的曝藥量可能會明顯升高。

*Cimetidine*：曾針對10位健康志願者(年齡範圍：21至38歲)評估最高建議劑量下(連續6天每6小時投予400毫克)之cimetidine對單劑0.4毫克tamsulosin膠囊之藥物動力學的影響。使用cimetidine治療會使tamsulosin hydrochloride的廓清率明顯降低(26%)，從而導致tamsulosin hydrochloride的AUC中度升高(44%)。

*α腎上腺素阻斷劑：Dutasteride*：一項針對健康受試者所進行的單一序列交叉試驗顯示，將tamsulosin或terazosin與dutasteride合併投予對這兩種α腎上腺素阻斷劑的穩定狀態藥物動力學皆無任何影響。雖然目前尚未評估過投予tamsulosin或terazosin對dutasteride之藥物動力學的影響，但在單獨投予dutasteride或與tamsulosin或terazosin合併投予時，DHT濃度的百分比變化都大致相同。

*Warfarin：Dutasteride*：一項針對23位健康志願者所進行的試驗顯示，連續3週將dutasteride 0.5毫克/日與warfarin合併投予並不會改變S-或R-warfarin同分異構物的穩定狀態藥物動力學，也不會改變warfarin對凝血酶原時間的作用。

*Tamsulosin*：目前尚未針對tamsulosin與warfarin進行過決定性的藥物-藥物交互作用試驗。在有限的體外研究與活體研究中並未獲得確定性的結果。因此，將warfarin與tamsulosin合併使用時應謹慎。

*Nifedipine、Atenolol、Enalapril：Tamsulosin*：在3項針對使用穩定劑量之nifedipine延長釋出劑型、atenolol或enalapril控制血壓至少3個月的高血壓病人(年齡範圍：47至79歲)所進行的試驗中，先使用0.4毫克的tamsulosin hydrochloride膠囊治療7天，再改用0.8毫克的tamsulosin hydrochloride膠囊繼續治療7天(n=8/試驗)的結果顯示，和安慰劑(n=4/試驗)相比較，並不會對血壓或心跳速率造成任何具臨床意義的影響。因此，將tamsulosin與nifedipine延長釋出劑型、atenolol或enalapril合併投予時，並不須調整劑量。

*Digoxin與Theophylline：Dutasteride*：一項針對20位健康志願者所進行的試驗顯示，連續3週與0.5毫克/日之劑量的dutasteride合併投予並不會改變digoxin的穩定狀態藥物動力學。

*Tamsulosin*：在2項針對健康志願者所進行的試驗中(n=10/試驗；年齡範圍：19至39歲)，先使用0.4毫克/日的tamsulosin膠囊治療2天，再改用0.8毫克/日的tamsulosin膠囊治療5至8天，並靜脈注射單劑0.5毫克的digoxin或5毫克/公斤的theophylline，結果並未使digoxin或theophylline的藥物動力學發生任何變化。因此，將tamsulosin膠囊與digoxin或theophylline合併投予時並不須調整劑量。

*Furosemide：Tamsulosin*：曾針對10位健康志願者(年齡範圍：21至40歲)評估0.8毫克/日之tamsulosin hydrochloride膠囊(穩定狀態)與靜脈注射20毫克之

furosemide (單劑)間的藥物動力學與藥效學交互作用。Tamsulosin對furosemide的藥效學(排除電解質)並無任何影響。雖然furosemide會使tamsulosin的 $C_{max}$ 與AUC降低11%至12%，但一般認為這些變化並不具臨床意義，也不須調整tamsulosin的劑量。

**鈣離子通道阻斷劑: Dutasteride** :在一項族群藥物動力學分析中發現，與CYP3A4抑制劑verapamil (-37%，n=6)及diltiazem (-44%，n=5)合併投予時，dutasteride的廓清率有降低的現象。相較之下，將另一種鈣離子阻斷劑amlodipine (並非CYP3A4的抑制劑)與dutasteride合併投予時，並未出現廓清率降低的現象(+7%，n=4)。對於dutasteride在與verapamil及diltiazem併用之情況下所出現的廓清率降低現象及後續的曝藥量升高現象，一般並不認為具有臨床意義。不建議調整劑量。

**Cholestyramine: Dutasteride** :對12位正常志願者投予單劑5毫克的dutasteride，再於1小時後投予12克的cholestyramine，結果並不會影響dutasteride的相對生體可用率。

## 13 非臨床毒理學

### 13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未以 DUODART 進行過任何非臨床研究。下列資訊係以利用 dutasteride 或 tamsulosin 所進行的研究為依據。

#### 致癌性:

**Dutasteride** :曾以 B6C3F1 小鼠進行過一項為期 2 年的致癌性研究，這項研究係對公鼠投予 3、35、250 及 500 毫克/公斤/日的劑量，並對母鼠投予 3、35 及 250 毫克/公斤/日的劑量；結果僅在投予 250 毫克/公斤/日(相當於每日 0.5 毫克之 MRHD 劑量的 290 倍)之劑量的母鼠中發現肝細胞腺瘤發生率升高的現象。在小鼠體內曾檢出 3 種主要人類代謝物中的 2 種。這些代謝物在小鼠體內的曝藥量不是低於人類的曝藥量就是不明。

在一項以 Han Wistar 大鼠所進行的 2 年致癌性研究中，對公鼠投予 1.5、7.5 及 53 毫克/公斤/日的劑量，對母鼠投予 0.8、6.3 及 15 毫克/公斤/日的劑量，結果在 135 倍 MRHD 的劑量下(53 毫克/公斤/日(含)以上)，睪丸出現 Leydig 細胞腺瘤的發生率有升高的現象。在 52 倍 MRHD 的劑量下(7.5 毫克/公斤/日(含)以上的公鼠劑量)，Leydig 細胞增生的發生率有升高的現象。Leydig 細胞的增生變化與循環中之黃體刺激素濃度間的正向關聯性已透過 5 $\alpha$ 還原酶抑制劑的作用獲得證實，並且和 5 $\alpha$ 還原酶受到抑制後對下視丘-腦下垂體-睪丸軸所造成的影響相符。在致腫瘤劑量下，大鼠體內的黃體刺激素濃度會升高 167%。這項研究也針對主要的人類代謝物檢測其在約 1 至 3 倍之預期臨床曝藥量下的致癌性。

**Tamsulosin** :在一項大鼠致癌性分析中，對大鼠投予最高相當於 MRHD (0.8 毫克/日)之 3 倍的劑量(以最高達 43 毫克/公斤/日(公鼠)及 52 毫克/公斤/日(母鼠)之動物劑量所達到的 AUC 為比較基礎)，結果並未觀察到腫瘤發生率升高的現象，唯一的例外是在投予 5.4 毫克/公斤(含)以上的母鼠中，乳腺纖維腺瘤的發生頻率有小幅升高的現象。

有一項致癌性分析曾對小鼠投予最高相當於 8 倍 MRHD 之劑量的 tamsulosin (口服劑量最高達 127 毫克/公斤/日(公鼠)與 158 毫克/公斤/日(母鼠))。結果在公鼠中並無任何有意義的腫瘤相關發現。在連續 2 年投予 45 和 158 毫克/公斤/日這 2 種最高劑量的母鼠中，乳腺纖維腺瘤( $P<0.0001$ )及腺癌的發生率有具統計意義的升高現象。

母大鼠及母小鼠中的乳腺腫瘤發生率升高的現象，一般認為是 tamsulosin 誘發高泌乳素血症的續發結果。目前並不確知 tamsulosin 是否會升高人體內的泌乳素。齧齒類動物會發生泌乳素相關內分泌腫瘤的發現與人類風險的關聯性目前仍然未明。

#### 致突變性：

*Dutasteride*：曾在細菌致突變性分析(Ames 試驗)、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞染色體變異分析及大鼠微核分析中檢測 *dutasteride* 的基因毒性。結果並未發現母藥具有任何基因毒性。兩種主要的人類代謝物在 Ames 試驗或簡易 Ames 試驗中也都呈陰性反應。

*Tamsulosin*：在 Ames 回復突變試驗、小鼠淋巴瘤胸腺嘧啶激酶分析、非預定 DNA 修復合成分析、以及以 CHO 細胞或人類淋巴細胞所進行的染色體變異分析等體外試驗中，皆無任何證據顯示 tamsulosin 具有致突變性。在活體姐妹染色體交換及小鼠微核分析中也未發現任何致突變作用。

生育力損害：*Dutasteride*：對性成熟的公大鼠投予 0.1 至 110 倍 MRHD 之劑量(動物劑量為 0.05、10、50 及 500 毫克/公斤/日，連續投予 31 週)的 *dutasteride* 會導致與劑量及時間相關的生育力減弱；附睪尾(絕對)精蟲數(非精蟲濃度)減少(在 50 與 500 毫克/公斤/日的劑量下)；附睪、攝護腺與精囊的重量減輕；以及雄性生殖器官出現細微的變化。在所有的劑量下，對生育力的影響都可於恢復期第 6 週前逆轉，精蟲數也會在 14 週恢復期結束時恢復正常。與 5 $\alpha$ 還原酶相關的變化包括附睪輸精管上皮細胞的細胞質空泡化，以及上皮細胞的細胞質組成減少，這和攝護腺與精囊的分泌活性降低所造成的影響相符。在低劑量組中，這些細微的變化在恢復期第 14 週便已不再存在，在持續治療組中也有部份恢復的現象。讓未給藥的母鼠與連續 29 至 30 週投予 10、50 或 500 毫克/公斤/日之劑量的公鼠交配之後，曾在母鼠的血清中檢出少量的 *dutasteride* (0.6 至 17 ng/mL)。

一項以母大鼠所進行的生育力研究顯示，口服投予 0.05、2.5、12.5 及 30 毫克/公斤/日的 *dutasteride* 會導致仔鼠體型減小、胚胎再吸收率升高，並且在 2 至 10 倍 MRHD 的劑量下(動物劑量為 2.5 毫克/公斤/日(含)以上)會導致雄胎雌性化(肛門生殖器距離縮短)。在低於 0.02 倍 MRHD 的劑量下(0.5 毫克/公斤/日)，大鼠胎兒的體重也有減輕的現象。

*Tamsulosin*：以大鼠所進行的研究發現，在以 AUC 為比較基礎約相當於 50 倍 MRHD 的劑量下(單次或多次投予 300 毫克/公斤/日之每日劑量的 *tamsulosin hydrochloride*)，公鼠的生育力會明顯降低。一般認為公鼠生育力降低的發生機制可能是因為精液組成改變或射精能力減弱，而形成會導致陰道栓塞之混合物的結果。對生育力的影響具有可逆性，在單次給藥 3 天後及多次給藥 4 週後便會有所改善。公鼠中的生育力影響在停止多次給藥後的 9 週內即可完全恢復。多次投予 0.2 與 16 倍 MRHD 的劑量(動物劑量為 10 與 100 毫克/公斤/日的 *tamsulosin hydrochloride*)並不會使公鼠的生育力發生明顯的改變。目前尚未評估過 *tamsulosin* 對精蟲數或精蟲功能的影響。

以母大鼠所進行的研究發現，單次或多次分別投予 300 毫克/公斤/日的 *tamsulosin hydrochloride* 的 R 同分異構物或消旋混合物之後，生育力有明顯降低的現象。在母大鼠中，單次給藥後的生育力降低現象一般認為和受孕能力減弱有關。多次投予 10 或 100 毫克/公斤/日的消旋混合物並不會使母鼠的受孕能力發生明顯的改變。

將動物研究與 MRHD 相比較的 *dutasteride* 曝藥量倍數係以穩定狀態下的臨床血

中濃度為計算基礎。

將動物研究與 MRHD 相比較的 tamsulosin 曝藥量倍數係以 AUC 為計算基礎。

### 13.2 動物毒理學及(或)藥理學

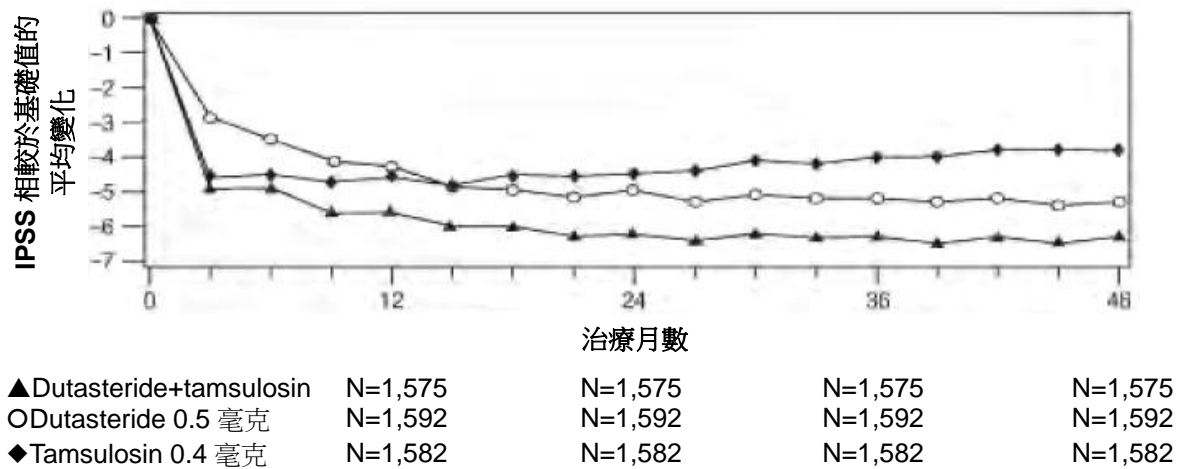
中樞神經系統毒理學研究：Dutasteride：以大鼠和狗所進行的研究顯示，在曝藥量分別相當於425及315倍預期臨床曝藥量(母藥)的劑量下，重覆口服投予 dutasteride 會導致某些動物發生非特異性、可逆性、中樞性的毒性反應，但並未伴隨出現組織病理學變化。

## 14 臨床研究

為 DUODART 之療效提供佐證的試驗是一項探討合併使用 dutasteride 0.5 毫克/日與 tamsulosin hydrochloride 0.4 毫克/日治療之療效(n=1,610)，並和單獨使用 dutasteride (n=1,623)或單獨使用 tamsulosin (n=1,611)進行比較的 4 年多中心、隨機、雙盲、平行分組試驗(CombAT 試驗)。受試者皆為至少 50 歲以上，且血清 PSA 值在 $\geq 1.5$  ng/mL 與 $< 10$  ng/mL 之間，並由醫療史與理學檢查的結果確定診斷為 BPH，這些檢查結果包括攝護腺增大( $\geq 30$  cc)，以及 BPH 症狀的國際攝護腺症狀評分(IPSS)達到中至重度的標準。試驗所收錄的受試者有 88%為白人。約 52%的受試者先前曾使用 5 $\alpha$ 還原酶抑制劑或 $\alpha$ 腎上腺素阻斷劑治療。在 4,844 位經隨機分組後接受治療的受試者中，有 69%的合併治療組受試者、67%的 dutasteride 組受試者及 61%的 tamsulosin 組受試者完成 4 年的雙盲治療。

對症狀評分的影響：利用國際攝護腺症狀評分(IPSS)中最前面的 7 個問題將症狀量化。各個治療組的基礎評分皆為 16.4 單位左右。在第 24 個月時(此終點指標的主要評估時間點)，合併治療在降低症狀評分方面的表現要優於各個單一藥物療法。在第 24 個月時，合併治療組中的 IPSS 總症狀評分和基礎值相比較的平均變化( $\pm$ SD)為-6.2 ( $\pm$ 7.14)，dutasteride 組為-4.9 ( $\pm$ 6.81)，而 tamsulosin 組則為-4.3 ( $\pm$ 7.01)，且合併治療與 dutasteride 間的平均差異為-1.3 單位( $P < 0.001$ ；[95% CI：-1.69, -0.86])，合併治療與 tamsulosin 間的平均差異為-1.8 單位( $P < 0.001$ ；[95% CI：-2.23, -1.40])。在第 9 個月時即出現出明顯的差異，且此差異一直到第 48 個月都維持不輟。在第 48 個月時，合併治療組中的 IPSS 總症狀評分和基礎值相比較的平均變化( $\pm$ SD)為-6.3 ( $\pm$ 7.40)，dutasteride 組為-5.3 ( $\pm$ 7.14)，tamsulosin 組為-3.8 ( $\pm$ 7.74)，且合併治療與 dutasteride 間的平均差異為-0.96 單位( $P < 0.001$ ；[95% CI：-1.40, -0.52])，合併治療與 tamsulosin 間的平均差異為-2.5 單位( $P < 0.001$ ；[95% CI：-2.96, -2.07])。參見圖 1。

圖 1. 48 個月期間的國際攝護腺評分和基礎值相比較的變化 (隨機、雙盲、平行分組試驗[CombAT 試驗])



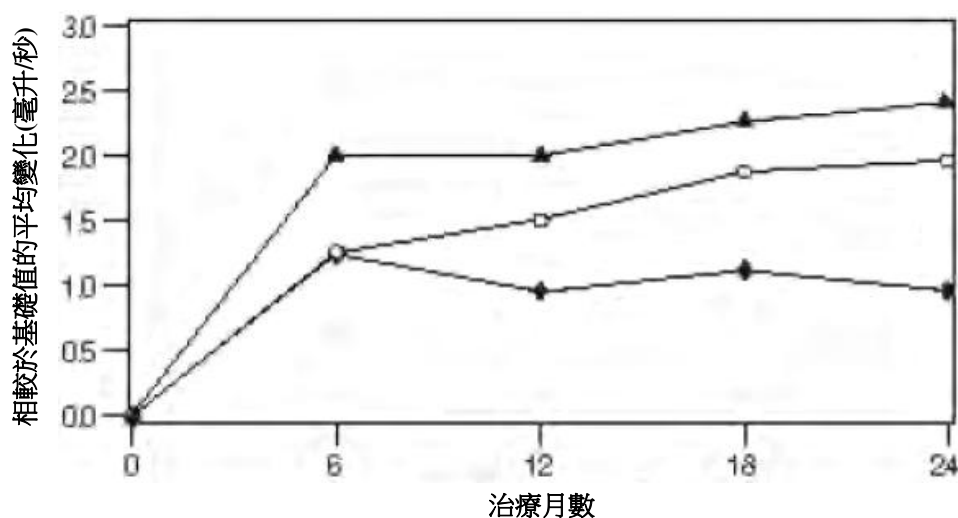
對急性尿滯留(AUR)或進行BPH相關手術之必要性的影響:經過4年的治療之後,在降低AUR或BPH相關手術的發生率方面,合併使用dutasteride與tamsulosin治療並未能提供超越dutasteride單一療法的效益。

在不同的2年隨機、雙盲試驗中,和安慰劑相比較,採用dutasteride單一療法時的AUR發生率在統計學上明顯較低(dutasteride組為1.8%,安慰劑組為4.2%;風險降低57%),BPH相關手術的發生率在統計學上也明顯較低(dutasteride組為2.2%,安慰劑組為4.1%;風險降低48%)。

對最大尿流速率的影響:各個治療組中的基礎 $Q_{max}$ 皆為10.7毫升/秒。在第24個月時(此終點指標的主要評估時間點),合併治療在升高 $Q_{max}$ 方面的表現要優於各個單一藥物療法。在第24個月時,合併治療組中的 $Q_{max}$ 和基礎值相比較的平均升高幅度( $\pm$ SD)為2.4( $\pm$ 5.26)毫升/秒,dutasteride組為1.9( $\pm$ 5.10)毫升/秒,而tamsulosin組則為0.9( $\pm$ 4.57)毫升/秒,且合併治療與dutasteride間的平均差異為0.5毫升/秒( $P=0.003$ ; [95% CI: 0.17, 0.84]),合併治療與tamsulosin間的平均差異為1.5毫升/秒( $P<0.001$ ; [95% CI: 1.19, 1.86])。此差異在第6個月時即明顯可見,且一直到第24個月都維持不輟。參見圖2。

合併治療在 $Q_{max}$ 方面超越dutasteride單一療法的額外改善效果到第48個月時即不再具有統計意義。

圖 2. 24 個月期間的  $Q_{max}$  和基礎值相比較的變化(隨機、雙盲、平行分組試驗 [CombAT 試驗])



▲ Dutasteride+tamsulosin	N=1,388	N=1,477	N=1,487	N=1,492
○ Dutasteride 0.5 毫克	N=1,406	N=1,483	N=1,496	N=1,502
◆ Tamsulosin 0.4 毫克	N=1,445	N=1,510	N=1,517	N=1,519

對攝護腺體積的影響：進入試驗時的平均攝護腺體積約為55 cc。在第24個月時，合併治療組中的攝護腺體積和基礎值相比較的平均百分比變化(±SD)為-26.9% (±22.57)，dutasteride組為-28.0% (±24.88)，而tamsulosin組則為0% (±31.14)，且合併治療與dutasteride間的平均差異為1.1% ( $P=NS$ ；[95% CI：-0.6, 2.8])，合併治療與tamsulosin間的平均差異為-26.9% ( $P<0.001$ ；[95% CI：-28.9, -24.9])。在第48個月時也觀察到類似的變化：合併治療組為-27.3% (±24.91)，dutasteride組為-28.0% (±25.74)，而tamsulosin組則為+4.6% (±35.45)。

## 16 包裝規格/貯存與操作

DUODART膠囊含有0.5毫克dutasteride與0.4毫克tamsulosin hydrochloride，膠囊為橘色上蓋與棕色下蓋組合之橢圓形硬膠囊，並以黑墨印有“GS 7CZ”字樣。本產品係盛裝於附有可防兒童開啟之封蓋的藥瓶中，包裝規格如下：

30粒瓶裝(NDC 0173-0809-13)

90粒瓶裝(NDC 0173-0809-59)

請貯存於25°C (77°F)的環境中；攜帶外出時允許接觸15°至30°C (59°至86°F)的溫度[參見USP中關於控制室溫的說明]。如果存放於高溫環境，膠囊可能會變形及(或)變色。

Dutasteride可經由皮膚吸收進入體內。已懷孕或可能懷孕的婦女不可觸摸DUODART膠囊，因為可能會將dutasteride吸收進入體內，繼而可能使發育中的男性胎兒也面臨風險[見警語及注意事項(5.6)]。

## 17 病人諮詢須知

建議病人閱讀核准仿單

直立性低血壓：應告知病人，使用 DUODART 時可能會發生直立性低血壓相關

症狀，如頭暈及眩暈，並可能有昏倒的風險。應提醒剛開始使用 DUODART 治療的病人，要避免昏倒時會造成受傷的狀況(如開車、操作機械、從事危險工作)。當出現直立性低血壓的初期徵兆時，建議病人應坐下或躺下[見警語及注意事項(5.1)]。

藥物交互作用：告知病人 DUODART 不可與強效的 CYP3A4 抑制劑併用[見警語及注意事項(5.2)、藥物交互作用(7.1)]。

監測 PSA：應告知病人，DUODART 會使血清 PSA 濃度在開始治療後的 3 至 6 個月內降低約 50%，但這種現象可能會因人而異。對正在進行 PSA 篩檢的病人，如果在使用 DUODART 治療期間出現 PSA 濃度升高的現象，便可能表示有攝護腺癌的存在，並應由健康照護人員進行評估[見警語及注意事項(5.3)]。

發生高等級攝護腺癌的風險：應告知病人，探討使用 5 $\alpha$ 還原酶抑制劑(適用於治療 BPH)降低攝護腺癌風險的試驗顯示，在使用這些藥物(包括 dutasteride，這是 DUODART 的成分之一)治療的男性病人中，和使用安慰劑治療的男性病人相比較，高等級攝護腺癌的發生率有升高的現象[見適應症(1)、警語及注意事項(5.4)、不良反應(6.1)]。

婦女接觸藥物一對男性胎兒的風險：應告知病人，已懷孕或可能懷孕的婦女不可觸摸 DUODART 膠囊，因為可能會將 dutasteride 吸收進入體內，繼而可能使發育中的男性胎兒也面臨風險。Dutasteride 可經由皮膚吸收進入體內，因此可能使胎兒意外接觸到藥物。如果孕婦或具生育能力的婦女不小心接觸到裂損的 DUODART 膠囊，應立即以肥皂和水清洗接觸部位[見警語及注意事項(5.6)、特殊族群之使用(8.1)]。

使用指示：DUODART 膠囊應整顆吞服，不可咀嚼、碾碎或打開使用。如果存放於高溫環境，DUODART 膠囊可能會變形及(或)變色。如果發生這種現象，即不可使用此膠囊。

陰莖異常勃起：應告知病人，使用 DUODART 或其它含有 $\alpha$ 腎上腺素阻斷劑成分的藥物治療可能會引發陰莖異常勃起的反應。應告知病人，這種反應極為罕見，但如果未立即就醫治療，可能會導致永久性的勃起功能障礙[見警語及注意事項(5.7)]。

捐血：應告知使用 DUODART 治療的男性病人不可捐血，直到使用最後一劑經過至少 6 個月以上之後為止，以防孕婦因接受輸血而接觸到 dutasteride [見警語及注意事項(5.8)]。在治療結束 4 至 6 個月後，dutasteride 的血中濃度仍在可檢出的程度[見臨床藥理學(12.3)]。

術中虹膜鬆弛症候群(IFIS)：應建議考慮進行白內障或青光眼手術的病人要告知其眼科醫師他們正在使用或曾經使用 DUODART 這種含有 $\alpha$ 腎上腺素阻斷劑成分的產品[見警語及注意事項(5.9)]。

**版本編號：US 11PI**

**版本日期：November 2017**

製造廠：Catalent Germany Schorndorf GmbH  
廠 址：Steinbeisstrasse 2, Schorndorf, D-73614, 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

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies  
©2017 GSK group of companies or its licensor