

# 新髮靈™ 0.5 毫克

## NUVANIV™ 0.5mg (dutasteride)

衛部藥輸字第 026888 號

本藥須由醫師處方使用

- **組成**

每顆口服膠囊含有 0.5 毫克 dutasteride (另請參閱 賦形劑)。

- **劑型**

軟膠囊：橘粉色、不透光、橢圓形軟膠囊，上面印有黑色 GS MUF 字樣。

- **臨床特性**

### 【適應症】

NUVANIV 適用於治療雄性禿 male pattern hair loss (雄性激素造成的禿頭 androgenetic alopecia) (參閱 臨床研究)。

### 【劑量與用法】

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。

NUVANIV 可與食物或不與食物一起服用 (參閱 藥物動力學)。

NUVANIV 的建議劑量為一天口服一顆膠囊 (0.5 毫克)。

雖然治療 12 週後就能看到病人症狀改善，但可能需要持續治療至少六個月才能看到整體治療效果。

### 腎功能不全

腎功能不全對於 dutasteride 的藥物動力學之影響尚未被研究。但是，預期無須針對腎功能不全之病人調整劑量 (請見 藥物動力學 - 腎功能不全)。

### 肝功能不全

肝功能不全對於 dutasteride 的藥物動力學之影響尚未被研究。(參閱 警語及注意事項、藥物動力學)。

### 【禁忌症】

NUVANIV 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份敏感的病人 (參閱 賦形劑)。

NUVANIV 禁用於婦女與兒童 (參閱 懷孕與授乳)。

### 【警語及注意事項】

曾針對 18 至 50 歲雄性禿的受試者執行過 NUVANIV 臨床試驗 (參閱 臨床研究)。但是並無年齡超過 50 歲受試者的療效資料。

### 攝護腺癌

在一項為期四年的研究中(the REDUCE study)，超過 8000 名 50 -75 歲男性原先對攝護腺癌切片檢查結果呈陰性反應之病人 (PSA 介於 2.5 ng/mL 至 10.0 ng/mL) 之中有 1517 人被診斷出攝護腺癌。以 Gleason 評分為 8-10 來看，服用 dutasteride 的組別其攝護腺癌的發生率 (n=29, 0.9%) 略高於服用安慰劑的組別 (n=19, 0.6%)。但是 Gleason 評分 5-6 或 7-10 的攝護腺癌發生率並未增加。dutasteride 可能增加高度惡性攝護腺癌的風險。數值失衡的臨床意義尚且未知。服用 NUVANIV 的男性應定期地評估攝護腺癌的風險，包括 PSA 檢驗。

共有 2751 位受試者在 REDUCE 試驗結束後繼續進入為期兩年的觀察性追蹤研究。原先在 REDUCE 試驗中使用安慰劑且未診斷出攝護腺癌的受試者，在追蹤試驗期間有 22% 使用 dutasteride 或 finasteride；原先在 REDUCE 試驗中使用 dutasteride 且未診斷出

---

攝護腺癌的受試者，在追蹤試驗期間有 20% 使用 dutasteride 或 finasteride。於追蹤期間有接受切片者共 216 人，經切片確診為攝護腺癌者共有 21 位；21 中有 7 位在 REDUCE 試驗時屬安慰劑組，有 14 位在 REDUCE 試驗時屬 dutasteride 組。新診斷的攝護腺癌中，沒有 Gleason 評分為 8-10 分的案例。

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

血清 PSA 濃度是偵測攝護腺癌過程中重要的要件。

服用 dutasteride 在治療六個月之後，血清 PSA 總濃度約少 50%。

對於服用 dutasteride 且擬進行攝護腺癌篩檢的患者，應於使用 dutasteride 治療 6 個月後建立新的 PSA 基礎值。建議之後定期監測 PSA 數值。接受 dutasteride 治療期間，任何經確認、高於最低 PSA 濃度的增加幅度均表示有攝護腺癌的可能(特別是高度惡性癌症)或未遵照 dutasteride 治療的規定，即使 PSA 數值仍在未服用 5 alpha-reductase inhibitor (ARI) 男性應有的正常範圍內，亦應詳加評估(參閱 臨床研究)。為了正確判讀服用 dutasteride 病人的 PSA 數值，應取得之前的 PSA 數值做比對。

當新的基礎值建立後，dutasteride 治療並不會影響利用 PSA 數值對攝護腺癌判定的診斷(參閱 臨床研究)。

血清 PSA 濃度在停止治療 6 個月內會回復到基礎期。

即使在 dutasteride 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。

### **心血管不良事件**

在二個為期 4 年的臨床試驗中顯示，合併使用 dutasteride 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 dutasteride (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)。

### **男性乳癌**

在臨床試驗中與上市後期間都曾有使用 dutasteride 治療之男性患者罹患乳癌的報告(參閱 臨床研究)。醫師應囑咐患者，如果他們的乳房組織出現任何變化，如硬塊或乳頭排出分泌物，應立即通報。目前並不清楚男性乳癌的發生與長期使用 dutasteride 之間是否存有因果關係。

### **破損膠囊**

NUVANIV 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 NUVANIV，而對男性胎兒可能造成胎兒異常的危險。若接觸到裂損的膠囊，應立即以肥皂及水清洗接觸處。(參閱 懷孕與授乳)

### **肝功能不全**

肝功能不全對於 NUVANIV 的藥物動力學之影響尚未被研究。由於 dutasteride 廣泛經由肝臟代謝且穩定狀態下其半衰期達 3 至 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)。

---

## **捐血**

接受 dutasteride 治療之男性，在其最後一次投予後至少 6 個月以內不應捐血。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，NUVANIV 經由人類 cytochrome P450 酵素 CYP3A4 所代謝。因此，當 CYP3A4 酵素抑制劑存在時，NUVANIV 在血液中的濃度會增加。

第二期研究數據顯示 NUVANIV 與 CYP3A4 抑制劑 verapamil 及 diltiazem 併用，NUVANIV 的清除率會分別降低約 37% 及 44%。相較之下，NUVANIV 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 抑制劑存在的情況下，NUVANIV 清除率降低而造成身體暴露於較多量的 NUVANIV，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，NUVANIV 也不經由人類 cytochrome P450 酵素 CYP1A2、CYP2A6、CYP2E1、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6 以及 CYP2D6 代謝。NUVANIV 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 cytochrome P450 酵素 CYP1A、CYP2B 與 CYP3A。

在活體外研究證實 NUVANIV 不會取代 warfarin、acenocoumorol、phenprocoumon 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。藥品曾在男性執行過藥物交互作用檢測，tamsulosin、terazosin、warfarin、digoxin 以及 cholestyramine 之間無臨床上有意義的藥動學或藥效學交互作用。

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 NUVANIV 的良性攝護腺增生（BPH）受試者當中，約有 90% 同時服用其他藥物。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）、第五型磷酸二酯酵素抑制劑及 quinolone 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。

## **【懷孕與授乳】**

### **生育力**

介於 18 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 週，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% 與 18%。精液濃度與精蟲的形態並未受到影響。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 週時，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**

NUVANIV 禁用於婦女。NUVANIV 並未以婦女為受試者進行研究，這是因為臨床前資料建議顯示：若懷孕婦女暴露在 NUVANIV 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（參閱 非臨床資訊）。

### **授乳**

尚未得知 NUVANIV 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 NUVANIV 的藥物動力學及藥物效力學特性而言，使用 NUVANIV 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

以下是來自針對禿髮與良性攝護腺增生病人所做的 NUVANIV 臨床試驗數據。

#### 來自禿髮病人的數據

NUVANIV 曾在三項為期六個月的臨床試驗中用來治療雄性禿，試驗分別為 ALO106377（一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，評估一天一次 0.5 mg dutasteride 的療效與安全性）、試驗 Study ARIA2004（一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照的 dutasteride 與 finasteride 劑量範圍試驗）以及試驗 ARI114263（一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，評估 0.5 mg、0.1 mg、0.02 mg dutasteride、1 mg finasteride 或安慰劑的療效與安全性）。

在禿髮試驗 ALO106377、ARIA2004 與 ARI114263 中，下列由研究者報告歸類為與藥品有關的不良反應（ $\geq 2\%$  的發生率），NUVANIV 治療組其發生率高於安慰劑組。

NUVANIV 治療組其藥品相關不良反應（ $\geq 2\%$ 的發生率）的人數高於安慰劑組				
試驗	藥品相關 AE	安慰劑	Dut	
			0.1mg	0.5mg
ARIA2004		N=64	N=72	N=68
	射精障礙	0	3 (4%)	1 (1%)
	頭痛	2 (3%)	6 (8%)	4 (6%)
	胃腸不適 / 疼痛	0	1 (1%)	2 (3%)
ARI114263		N=181	N=188	N=184
	勃起障礙	6 (3%)	6 (3%)	10 (5%)
	性慾減少	2 (1%)	9 (5%)	4 (2%)
	腹部疼痛	2 (1%)	4 (2%)	0
	射精障礙	1 (<1%)	3 (2%)	2 (1%)
ALO106377		N=75	-	N=73
	性功能障礙	2 (3%)	-	3 (4%)

#### 來自良性攝護腺增生（BPH）病人的數據

下列由研究者報告歸類為與藥品有關的不良反應（ $\geq 1\%$  的發生率）在三個第三期以安

安慰劑為對照組的研究中，dutasteride 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 1 年		發生率，於治療的第 2 年	
	安慰劑 (n= 2158)	<b>dutasteride</b> (n= 2167)	安慰劑 (n= 1736)	<b>dutasteride</b> (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%

\* 這些性功能不良事件都和 dutasteride 治療（包括單一療法及與 tamsulosin 合併治療）有關。這類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。

+ 包括乳房壓痛及乳房增大

在開放標記的延伸試驗研究中，大於 2 年的時間裡不良反應事件數據並無出現變化。

### 來自良性攝護腺增生（BPH）病人的上市後數據

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（ $\geq 1/10$ ）；常見（ $\geq 1/100$  至  $< 1/10$ ）；不常見（ $\geq 1/1000$  至  $< 1/100$ ）；罕見（ $\geq 1/10,000$  至  $< 1/1000$ ）；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。

#### 精神障礙

極罕見：憂鬱情緒。

#### 皮膚及皮下組織障礙

罕見：禿頭（主要是體毛減少）、毛髮增生。

#### 生殖系統與乳房障礙

極罕見：睪丸疼痛與睪丸腫脹。

## 【過量】

### 症狀及病徵

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 40 mg（為治療劑量的 80 倍）之 NUVANIV，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 NUVANIV 5 mg 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發生。

### 治療方式

NUVANIV 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 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，主要造成雄性禿 (AGA)。

### 藥效作用

每日服用 dutasteride 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 dutasteride 持續一週及兩週後，血中 DHT 濃度減少的中位數分別為 85%與 90%。

禿髮病患頭皮與血清中的 DHT 濃度減少，睪固酮濃度增加，均與 dutasteride 的劑量有關。

## 【藥物動力學】

dutasteride 的藥物動力學屬於一級吸收過程且包含 2 個平行的排出路徑，一個為飽和狀態（與濃度有關）另一個為不飽和狀態（與濃度無關）。

### 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 0.5 mg 的 dutasteride 軟膠囊劑後，達到血中最高濃度的時間( $T_{max}$ )為 1 至 3 小時內。

相對於靜脈注射 2 小時，人類絕對生體可用率約 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物動力學資料顯示，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%)。

每日重覆投予 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 90%。每日服用 0.5 mg 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。

### 代謝

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、CY2A6、CYP2E1、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6 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 與 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。在人類內，每日重覆投予 dutasteride 口服劑量 0.5 mg 到達穩定狀態，會有 1.0% 至 15.4% (平均 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 (少於劑量的 0.1%)。

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 5 mg(或少於)，可顯示其快速清除率的證據以及三至九天的短半衰期。

大於 3 ng/mL 血漿濃度下，dutasteride 則被緩慢清除 (0.35 至 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，dutasteride 的末端排除半衰期為 3 到 5 個星期，重複投予 dutasteride 每日劑量 0.5 mg，以緩慢的清除率為主而總清除率為線性且非濃度依賴。停止治療後四至六個月，仍可測出血漿濃度 (大於 0.1 ng/mL)。

### **特殊病患族群**

#### **老年人**

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 5 mg 之 dutasteride，以評估 NUVANIV 的藥物動力學與藥效學。暴露在 dutasteride 下，以 AUC 和 C<sub>max</sub> 值呈現藥動學性質，相較於年齡族群並無統計上差異。50 至 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異。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 0.5 mg 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 劑量與用法、警語及注意事項)。

## **【臨床研究】**

### **單獨使用NUVANIV 治療禿髮**

試驗 ALO106377 中，納入的受試者均為有雄性禿、22-49 歲的男性；其中 76 位隨機分配到 NUVANIV 0.5 mg 治療組而 77 位隨機分配到安慰劑組。該試驗的所有受試者均為韓國人，旨在探討該藥物用於亞洲人的療效。試驗結果顯示，每 1 平方公分目標區域內的髮量在第 24 週時相較於基礎值的增加，NUVANIV 治療組比安慰劑組有顯著較多地增加，但第 12 週時則未見顯著(參閱 表 1)。此外，無論根據受試者或專家小組的觀察，第 12 週及第 24 週，NUVANIV 組的掉髮量皆較安慰劑組為少。

試驗 ARIA2004 (在主要為白人病患族群的美國進行) 針對雄性禿的治療對安慰劑、5 mg 的 finasteride 及四種劑量的 dutasteride (0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg 及 2.5 mg) 進行比較。試驗中有 416 名 21-45 歲且罹患雄性禿的男性受試者接受隨機分配。結果顯示，dutasteride 0.1 mg、0.5 mg 和 finasteride 5 mg 組在頭髮數量(5.1 平方公分的目標區域內)於 12 週和 24 週時相較基礎值的平均變化量上，皆與安慰劑組有顯著不同(參閱 表 2)。試驗中有專家小組對照片進行檢視，並由試驗主持人對頭髮生長狀況進行評估，以確認上述結果。試驗 ARI114263 是一項隨機、雙盲、雙虛擬、平行分組、為期 29 週的試驗，係於 9 個國家的 39 個中心進行，受試者涵蓋亞洲人、白種人及西班牙族群。該試驗對 917 名 20-50 歲的男性雄性禿的受試者進行隨機分配，分別接受安慰劑、finasteride 1 mg 和 3 種劑量的 dutasteride (0.02 mg、0.1 mg 及 0.5 mg) 的治療。

ARI114263 的主要療效指標定義為頭頂 5.1 平方公分目標區域內的頭髮數量於 24 週時相較於基礎值的變化量。結果顯示，於 12 週時和 24 週時相較於基礎值的平均頭髮數量變化量，dutasteride 0.1 mg、0.5 mg 和 finasteride 均顯著優於安慰劑(參閱 表 3)。在 12 週和 24 週時，只有 dutasteride 0.5 mg 顯著優於 finasteride (參閱 表 3)。

次要指標包括頭髮生長及恢復狀況(於12週及24週時評估的終毛[terminal hair]數量及目標區域頭髮寬度)、專家小組對照片的整體評估結果，以及主持人照片評估問卷(Investigator Photographic Assessment Questionnaire, IPAQ)分數。上述結果全都支持主要指標上NUVANIV優於安慰劑的發現。

**表1 試驗ALO106377；頭髮數量（目標區域1平方公分）（ITT族群）**

參數	安慰劑 平均值(SD) N=73	NUVANIV 0.5 mg 平均值(SD) N=68
基礎值	144.3 (32.3)	148.1 (36.3)
<b>12週 (LOCF)</b>		
12週時的頭髮數量	154.5 (36.9)	160.2 (36.7)
12週時相對於基礎值的變化	10.2 (19.0)	7.58 (22.7)
12週時相較於安慰劑的平均差值 [95% CI] p值	-	-2.7 [-9.8, 4.5] 0.46 <sup>1</sup>
<b>24週 (LOCF)</b>		
24週時的頭髮數量	149.6 (34.4)	162.3 (38.5)
24週時相對於基礎值的變化	4.7 (16.8)	12.2 (23.6)
24週時相較於安慰劑的平均差值 [95% CI] p值	-	7.5 [0.8, 14.3] 0.032 <sup>1</sup>

CI = 信賴區間; ITT = 意圖治療; LOCF = 最後觀察值推估法; SD = 標準差  
1. 未配對t檢定

**表2 試驗ARIA2004；頭髮數量（目標區域5.1平方公分）（ITT族群）**

參數	安慰劑 N = 64	dutasteride		Finasteride 5.0 mg N = 70
		0.1 mg N = 72	NUVANIV 0.5 mg N = 68	
基礎值：平均值(SD)	920.3 (236.4)	907.8 (224.3)	927.5 (219.8)	902.1 (262.9)
<b>12週 (LOCF)</b>				
相較於基礎值的校正後平均變化(SD)	-22.9 (73.8)	54.3 (83.0)	71.9 (69.1)	52.1 (95.7)

相較於安慰劑的校正後平均差值 (95% CI) p值	-	77.2 (48.1, 106.4) <0.001	94.8 (65.0, 124.7) <0.001	75.0 (46.1, 103.8) <0.001
<b>24週 (LOCF)</b>				
相較於基礎值的校正後平均變化(SD)	-29.6 (63.6)	72.3 (88.8)	95.5 (73.3)	73.2 (82.6)
相較於安慰劑的校正後平均差值 (95% CI) p值	-	101.9 (74.2, 129.7) <0.001	125.1 (97.1, 153.2) <0.001	102.8 (75.3, 130.3) <0.001

CI = 信賴區間; FIN = finasteride; ITT = 意圖治療; LOCF = 最後觀察值推估法; SD = 標準差

表3 試驗ARI114263；頭髮數量（目標區域5.1平方公分）（ITT族群）

參數	安慰劑 N=181	dutasteride		Finasteride 1 mg N=179
		0.1 mg N=188	NUVANIV 0.5 mg N=184	
基礎值：平均值(SD)	760.9 (226.9)	721.3 (220.2)	767.5 (218.0)	763.8 (180.6)
<b>12週 (LOCF)</b>				
相較於基礎值的校正後平均變化(SD)	-4.0 (86.6)	59.6 (95.5)	82.3 (98.2)	50.9 (78.7)
相較於安慰劑的校正後平均差值 (98.33% CI) p值	-	63.6 (39.3, 87.9) <0.001	86.4 (61.9, 110.9) <0.001	55.0 (29.8, 80.1) <0.001
相較於FIN的校正後平均差值 (98.33% CI) p值	-	8.7 (-16.4, 33.7) 0.41	31.4 (6.2, 56.6) 0.003	-
<b>24週 (LOCF)</b>				
相較於基礎值的校正後平均變化(SD)	-4.9 (104.3)	63.0 (106.0)	89.6 (103.0)	56.5 (99.9)
相較於安慰劑的校正後平均差值 (98.33% CI) p值	-	67.9 (41.6, 94.2) <0.001	94.4 (67.8, 121.0) <0.001	61.4 (34.4, 88.4) <0.001
相較於FIN的校正後平均差值 (98.33% CI) p值	-	6.5 (-20.1, 33.1) 0.56	33.0 (6.1, 60.0) 0.003	-

CI = 信賴區間; FIN = finasteride; ITT = 意圖治療; LOCF = 最後觀察值推估法; SD = 標準差

## 心臟衰竭

一項對患有良性攝護腺肥大(BPH)的男性進行為期4年的研究(the CombAT study)指出,心臟相關衰竭的發生率在合併使用組中(14/1610, 0.9%),略高於單獨使用組: dutasteride 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所需時間之風險估計,相對於單用 dutasteride 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]。

一個為期4年的化學預防研究(the REDUCE study)比較使用 dutasteride 或安慰劑的 8231 名 50 至 75 歲男性(原本攝護腺癌切片陰性之病人其 PSA 基礎值介於 2.5 ng/mL 至 10.0 ng/mL)的結果顯示,心臟相關衰竭的發生率在 dutasteride 組中(30/4105, 0.7%),略高於安慰劑組(16/4126, 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 1.91 [95% CI 1.04, 3.50]。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(12/1152, 1.0%),略高於未同時併用組: dutasteride 組(18/2953, 0.6%)、安慰劑併用 alpha blocker 組(1/1399, <0.1%)及安慰劑未併用 alpha blocker 組(15/2727, 0.6%)。使用 dutasteride (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 警語與注意事項)。

## 攝護腺癌與高度惡性腫瘤

一個為期4年的研究(the REDUCE study)比較使用 dutasteride 或安慰劑的 8231 名 50 至 75 歲男性(原本攝護腺癌切片陰性之病人其 PSA 基礎值介於 2.5 ng/mL 至 10.0 ng/mL)的結果顯示,其中共有 6706 位受試者接受攝護腺病理切片檢查,並分析結果以進行 Gleason 評分。共有 1517 位受試者診斷為攝護腺癌。在兩組的病理切片檢查中,診斷出的攝護腺癌多數為低度惡性攝護腺癌(Gleason 5-6)。罹患 Gleason 7-10 的攝護腺癌發生率則無差異性(p=0.81)。

dutasteride 組罹患分類為 Gleason 8-10 的攝護腺癌之發生率(n=29, 0.9%)高於安慰劑組(n=19, 0.6%)(p=0.15)。研究第一、二年期間,受試者罹患 Gleason 8-10 的攝護腺癌在 dutasteride 組(n=17, 0.5%)與安慰劑組(n=18, 0.5%)的個案數相似。研究第三、四年期間, dutasteride 治療組中診斷為 Gleason 8-10 的攝護腺癌(n=12, 0.5%)受試者,較多於安慰劑組(n=1, <0.1%)(p=0.0035)。服用 dutasteride 四年之後對男性罹患攝護腺癌的影響目前尚無任何資料。dutasteride 組在整個研究期間(研究第一、二年及第三、四年),受試者診斷為 Gleason 8-10 攝護腺癌的比例具一致性(每個研究時期的 0.5%)。而在安慰劑組,受試者診斷為 Gleason 8-10 的攝護腺癌,在研究第三、四年的比例低於研究第一、二年(分別為 <0.1% 與 0.5%)。在一項為期四年,未強制進行病理切片檢查之攝護腺肥大症的研究(CombAT)中,其攝護腺癌診斷均依據尋求病因之病理切片檢查的結果,在 dutasteride 與 tamsulosin 的單獨治療組中,罹患 Gleason 8-10 攝護腺癌的比率分別為(n=8, 0.5%)與(n=11, 0.7%),而合併治療組中為(n=5, 0.3%)。(參閱 警語與注意事項)。

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

the REDUCE study 比較使用 dutasteride 或安慰劑(原本攝護腺癌切片陰性之病人其 PSA 基礎值介於 2.5 ng/mL 至 10.0 ng/mL)的結果顯示,服用 dutasteride 治療六個月後,平均血清 PSA 值降低約為治療前的 50%,但患者間之變異性大(標準差為 30%)。患者於研究其間,不論是否罹患病理切片檢查可偵測到的攝護腺癌,在治療六個月時所觀察到的 PSA 抑制程度相似(參閱 警語與注意事項)。

## 乳癌發生率

---

單獨使用 dutasteride 治療攝護腺肥大症的研究中，提供了 3374 人年的 dutasteride 使用量，其中有 2 例以 dutasteride 治療的病人在治療 10 週及 11 個月後曾報告有乳癌，有 1 例則是服用安慰劑也報告有乳癌。在後續有關攝護腺肥大症及攝護腺癌的研究中，提供了 17489 人年的 dutasteride 使用量及 5027 人年的 dutasteride 與 tamsulosin 併用的使用量，但所有治療組並無乳癌的病例。  
長期使用 dutasteride 與男性乳癌的關係仍未知。

### 【臨床前安全性資料】

#### ● 藥劑學特性

##### 【賦形劑】

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

膠囊殼：明膠、甘油、二氧化鈦、氧化鐵紅。

中鏈三酸甘油酯與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。

##### 【儲存注意事項】

儲存於 30 °C 以下。

##### 【容器之材質】

PVC/PVDC 泡殼。

##### 【使用及操作說明】

NUVANIV 可經由皮膚吸收，因此婦女及小孩須避免接觸到裂損的膠囊（參見 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。

**版本編號：VGDS13/IPI03**

**版本日期：2016 年 4 月 11 日**

新髮靈™ 為葛蘭素史克集團公司的註冊商標。

製造廠：Catalent Pharma Solutions, LLC

廠址：2725 Scherer Drive, St. Petersburg, FL 33716, USA

包裝廠：AndersonBrecon, Inc.

廠址：4545 Assembly Drive, Rockford, Illinois, 61109, USA

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