

## 裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：余小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23607

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人\*

發文日期：中華民國112年05月05日

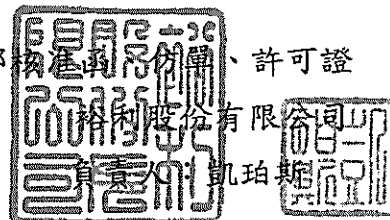
發文字號：112 裕字-第000717號

主旨：本公司銷售荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司之產品「AVODART SOFT CAPSULES 0.5MG (適尿通軟膠囊0.5毫克)」(衛署藥輸字第023952號)，製造廠名稱及地址、藥商地址、產品包裝及仿單等變更，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司之產品「AVODART SOFT CAPSULES 0.5MG (適尿通軟膠囊0.5毫克)」(衛署藥輸字第023952號)，承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號7JTU起製造廠名稱及地址、藥商地址、產品包裝及仿單變更，相關說明如下：
  1. 藥商地址由「台北市忠孝西路一段66號24樓」更新為「台北市忠孝西路一段66號23樓」。
  2. 原核准成品製造廠名稱及地址為：  
Glaxosmithkline Pharmaceutical S.A.(UL.Grunwaldzka  
189,60-322,Poznan,Poland)  
變更核准成品製造廠及地址為：  
Delpharm Poznan Spolka Akcyjna(UL. GRUNWALDZKA 189, 60-322  
POZNAN, POLAND)
  3. 商標說明及年份更新為2022年。
- 三、因應上述之成品製造廠名稱及地址、藥商地址變更，其外盒及仿單一併更新為新廠名及地址、新藥商地址，鋁箔部分僅料號更新，詳見附件變更前後對照表。
- 四、特此通知，敬請轉知 貴院相關單位，造成不便懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文(含變更前後對照表)、衛生福利部





荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司 書函

機關地址：10018 台北市忠孝西路一段 66 號 23 樓  
聯絡人及電話：劉盈君(02)2381-8866  
電子郵件信箱：gigi.x.liu@gsk.com

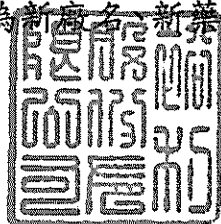
受文者：裕利股份有限公司/吉程股份有限公司/裕翔  
藥品股份有限公司

發文日期：中華民國 112 年 04 月 19 日  
發文字號：GSK 112052 號

主旨：通知本公司藥品衛署藥輸字第023952號「適尿通軟膠囊 0.5 毫克/ Avodart Soft Capsules 0.5mg」製造廠名稱暨外盒仿單鋁箔變更事宜，並請協助轉知各使用之醫療單位、中華民國藥師公會全國聯合會、社團法人台灣臨床藥學會及台灣年輕藥師協會。

說明：

- 一、以下變更自批號：7JTU開始實施。
- 二、製造廠名稱、地址變更：  
原核准成品製造廠名稱、地址為：  
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A. (Ul. Grunwaldzka  
189, 60-322, Poznan, Poland  
變更核准成品製造廠名稱、地址為：  
Delpharm Poznan Spółka Akcyjna (ul. Grunwaldzka 189,  
60-322, Poznań, Poland)
- 三、藥商地址樓層由24樓變更為23樓、商標說明及年分更新為2022年，其餘內容未有更動。
- 四、因應上述之成品製造廠名稱、藥商地址變更，其外盒及仿單一併更新為新廠名、新藥商地址。鋁箔部分僅料號更新。



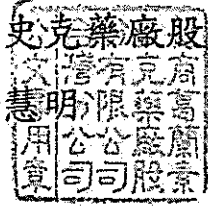


五、詳見附件變更前後對照表。

六、敬請 貴單位協助轉知該產品之變更事宜，懇請繼續給予本公司支持為禱。

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

負責人：余





外 盒	<p style="text-align: center;">變更前</p>
變 更 後	



仿單

製造廠：GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S. A.  
廠址：Ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Poland  
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

製造廠：Delpharm Poznań Spółka Akcyjna  
廠址：ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Poland  
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23樓

銘箔

LOT	LOT	LOT	LOT	LOT
適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline	適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline	適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline	適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline	適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline
適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline	適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline	適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline	適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline	適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline

LOT	LOT	LOT	LOT	LOT
適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline	適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline	適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline	適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline	適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline
適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline	適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline	適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline	適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline	適尿通 <sup>TM</sup> 0.5毫克 Avodart <sup>TM</sup> dutasteride soft capsules GlaxoSmithKline

## 衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段  
488號

聯絡人：劉思岑

聯絡電話：(02)2787-7681

傳真：(02)2653-2071

電子郵件：scliu880@fda.gov.tw

受文者：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

發文日期：中華民國111年11月14日

發文字號：衛授食字第1119051293號

速別：普通件

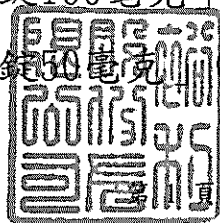
密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：有關貴公司申請「適尿通軟膠囊0.5毫克」（衛署藥輸字第023952號）等6張藥品許可證製造廠名稱變更一案（案號：1119051293），本部同意，請查照。

說明：

- 一、復貴公司111年9月23日葛蘭素史克藥規字(111)第490號藥品變更登記申請書。
- 二、核准變更事項：製造廠「GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.」名稱，變更為「Delpharm Poznan Spolka Akcyjna」。
- 三、核准變更許可證如下：(共6張)
  - (一)「適尿通軟膠囊0.5毫克」（衛署藥輸字第023952號）。
  - (二)「英明格速溶錠50毫克」（衛署藥輸字第024380號）。
  - (三)「樂命達可溶咀嚼錠5毫克」（衛署藥輸字第021093號）。
  - (四)「樂命達錠100毫克」（衛署藥輸字第020510號）。
  - (五)「樂命達錠50毫克」（衛署藥輸字第020509號）。



(六)「克憂果膜衣錠20毫克」(衛署藥輸字第021536號)。

正本：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

副本：



## 衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段  
488號

聯絡人：林中煒

聯絡電話：(02)2787-8253

傳真：(02)2653-2072

電子郵件：jwlin@fda.gov.tw

受文者：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

發文日期：中華民國111年11月14日

發文字號：衛授食字第1119051296號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：有關貴公司申請「適尿通軟膠囊0.5毫克」（衛署藥輸字第023952號）等6張藥品許可證之成品製造廠地址變更一案（案號：1119051296），本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司111年9月23日葛蘭素史克藥規字(111)第 492 號藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：成品製造廠地址變更為「ul. Grunwaldzka 189, 60-322, Poznan, Poland」。

三、核准變更許可證如下：

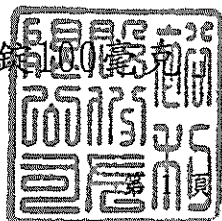
(一)「適尿通軟膠囊0.5毫克」（衛署藥輸字第023952號）。

(二)「英明格速溶錠50毫克」（衛署藥輸字第024380號）。

四、另，以下4張藥品許可證之原核定成品製造廠地址與本案相符，毋須辦理變更：

(一)「樂命達可溶咀嚼錠5毫克」（衛署藥輸字第021093號）。

(二)「樂命達錠100毫克」（衛署藥輸字第020510號）。





(三) 「樂命達錠50毫克」(衛署藥輸字第020509號)。

(四) 「克憂果膜衣錠20毫克」(衛署藥輸字第021536號)。

正本：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

副本：

電 2072/114  
交 換 文 章

裝

訂

線



適尿道™軟膠囊 0.5 毫克  
AVODART™ Soft Capsules 0.5mg (dutasteride)  
衛署蘇輸字第 023952 號  
本藥須由醫師處方使用

#### 定性與定量組裝

每顆口服膠囊含有 0.5 毫克 dutasteride (參閱 賦形劑)

#### 劑型

膠囊：暗青色、不透明的長橢圓形明膠膠囊，標示有“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】

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。  
建議劑量為一天口服一顆膠囊(0.5 毫克)。  
以 AVODART 治療初期就能看到部分病人症狀改善，但可能需要持續治療六個月才能看到整體治療效果。

AVODART 可以單獨使用或與 alpha blocker，例如 tamsulosin 合併使用，以治療攝護腺肥大症；tamsulosin 通常以 0.2mg 作為起始劑量，且 tamsulosin 之每日最高劑量不得超過 0.4mg。  
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 藥語及注意事項、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】

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，以考量攝護腺癌及其他泌尿道疾病的可能性，並小心監測是否為阻塞性泌尿道疾病。

#### 攝護腺癌

在一項為期四年的研究(即 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 6-7 分者服用 AVODART 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。AVODART 可能增加高度惡性攝護腺癌的風險。數值失衡的臨床意義

且未知。服用 AVODART 的男性應定期地評估攝護腺癌的風險，包括 PSA 檢查。

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

患有 BPH 的患者在開始使用 dutasteride 治療之前，應進行肛門指診檢查及其他評估攝護腺癌之檢查；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。服用 AVODART 在治療 6 個月之後，血清 PSA 總濃度約少 50%，接受 AVODART 治療的病人應於治療 6 個月後建立新的 PSA 基礎值。建議之後定期監測 PSA 數值。在服用 AVODART 時任何輕微確認、高於最低 PSA 值濃度的增加幅度均表示有攝護腺癌的可能或未遵照 AVODART 治療規定，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。

為了正確判讀服用 AVODART 病人的 PSA 數值，應找出先前的 PSA 數值作比對。

在新的 PSA 基礎值建立之後，AVODART 的治療並不防礙 PSA 作為診斷攝護腺癌的輔助工具。

血清 PSA 濃度在停止治療 6 個月內會回復到基礎值。

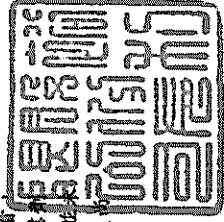
即使在 AVODART 的影響下，游離 PSA 之於總 PSA 的比例仍維持不變。如果臨床醫師決定對正在使用 AVODART 治療的男性患者使用 percent-free PSA 當做輔助偵測攝護腺癌時，其值沒有調整的必要。

#### 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 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、原發性心臟病及對血性心臟病的集合名詞) 之發生率略高於未合併使用的受試者。在二個試驗中，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)。

#### 男性乳癌

在臨床試驗中與上市後期間都曾使用 dutasteride 治療之男性患者發生乳癌的報告。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



問是否存有因果關係。

#### 避孕環置

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 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 dutasteride 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)。

#### 抽血

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，dutasteride 經由人類 cytochrome P450 酵素 CYP3A4 所代謝。因此，當 CYP3A4 酵素抑制剂存在時，dutasteride 在血液中的濃度會增加。

Phase II 數據顯示 dutasteride 與 CYP3A4 抑制剂 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抑制剂 amlodipine 併用時，並未觀察到降低其清除率。在 CYP3A4 抑制剂存在的情形下，dutasteride 清除率降低而造成身體暴露於較多量的 dutasteride，因此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、CYP2A6、CYP2E1、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6 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、acenocoumolol、phenprocoumon 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，在大型的第三期試驗中，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 與抗高血壓劑、類固醇、利尿劑、非類固醇類抗發炎藥(NSAIDs)、第一型磷酸二酯酶抑制剂及 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。

#### 【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 組精液數、射精量和精液活動力其平均百分比分別減少 23%、26% 和 18%。精液濃度與精液的型態並未受到影響。治療後 24 週追蹤檢查中，dutasteride 組在總精液數的平均百分比值，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，其精液數相較於基準值降低幅度大於 90%，之後在治療後 24 週追蹤檢查中有部分恢復。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：若懷孕婦女暴露於 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官之發育。

#### 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

單獨使用 AVODART 治療攝護腺肥大症

下列由研究者報告種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)	AVODART (n= 2167)	安慰劑 (n= 1736)	AVODART (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服用 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。目前並不確定 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。

合併使用 AVODART 與 tamsulosin 治療攝護腺肥大症

CombAT 試驗是為期 4 年，比較每日服用 AVODART 0.5mg 或 tamsulosin 0.4mg 單獨治療以及 AVODART 與 tamsulosin 合併治療的研究。下列為研究者報告種類為與藥品有關的不良反應(≥ 1%的累計發生率)：

不良反應	治療期間之發生率			
	第1年 (n=1610) (n=1623) (n=1611)	第2年 (n=1428) (n=1464) (n=1468)	第3年 (n=1283) (n=1325) (n=1281)	第4年 (n=1200) (n=1200) (n=1112)
合併治療 <sup>a</sup> (人數 n)				
Dutasteride	6%	2%	<1%	<1%
Tamsulosin	5%	2%	<1%	<1%
物起不能 <sup>b</sup>	3%	1%	<1%	1%
合併治療 <sup>a</sup>	5%	<1%	<1%	0%
Dutasteride	4%	1%	<1%	0%
Tamsulosin	2%	<1%	<1%	<1%
射精障礙 <sup>b</sup>				
合併治療 <sup>a</sup>	9%	1%	<1%	<1%
Dutasteride	1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosin	3%	<1%	<1%	<1%
乳房疼痛 <sup>c</sup>				
合併治療 <sup>a</sup>	2%	<1%	<1%	<1%
Dutasteride	2%	1%	<1%	<1%
Tamsulosin	<1%	<1%	<1%	0%
頭暈				
合併治療 <sup>a</sup>	1%	<1%	<1%	<1%
Dutasteride	<1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosin	1%	<1%	<1%	0%

<sup>a</sup> 合併治療 = 每日一次 dutasteride 0.5 mg + 每日一次 tamsulosin 0.4 mg

<sup>b</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>c</sup> 包括乳房壓痛及乳房增大

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

頻率定義為:極常見(≥1/10),常見(≥1/100至 <1/10),不常見(≥1/1000至 <1/100),罕見(≥1/10,000至 <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類,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、瘙癢、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。

生殖系統及乳房障礙

極罕見:睾丸疼痛與睾丸腫脹

【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

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,它對負責將睾固酮(testosterone)轉變為 5 alpha-dihydrotestosterone (DHT)之第一型及第二型 5 alpha-reductase 同功其構酶皆有抑制作用。DHT 為一種雄性激素,其主要負責前列腺體增生。

#### 對 DHT/睾固酮 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%。而一年至兩年後血中睾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<sub>max</sub>)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。

##### 分布

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

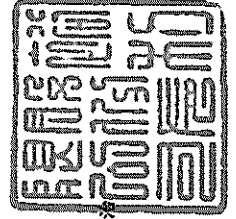
每日重複給予 dutasteride,在一個月後其血中濃度達到穩定狀態濃度的 65%,3 個月後則約為 90%。每日服用 0.5mg 的 dutasteride 持續六個月之後,到達穩定狀態血中濃度(C<sub>ss</sub>),其平均約為 40 ng/mL。和血清相似,精液中 dutasteride 濃度在六個月後達到穩定狀態濃度。52 週的治療後,精液中 dutasteride 濃度平均為 3.4 ng/mL(範圍為 0.4 至 14 ng/mL)。Dutasteride 平均約有 11.5%由血清分佈至精液中。

##### 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、CYP2A6、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-dihydroxydutasteride 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生體化學結構在人類和大鼠的代謝物中尚未得知。





## 描述

Dutasteride 在人體內廣泛被代謝。在人體內，每日重複授予 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粪便中。剩餘的與藥物相關物質排泄至粪便中以四種主要代謝物包括 39%、21%、7% 和 6% 的六種次要代謝物(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%)。在停止治療到達治療濃度時，dutasteride 的末端排除半衰期約為 3 到 5 個星期。在停止治療達 4 至 6 個月後 dutasteride 仍可於血中偵測到藥品濃度(大於 0.1 ng/ml)。

## 藥性非線性

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 的血漿濃度下，dutasteride 則被緩慢清除(0.35 到 0.58 L/h)，主要由線性、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，重複授予 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。

## 老年患者

曾針對 36 位 24 至 87 歲的健康成年男性受試者授予單次劑量 5mg 之 dutasteride，以評估其藥動學及藥效學性質。暴露於 dutasteride 下，以 AUC 和  $C_{max}$  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 治療及阻止疾病進展，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( $Q_{max}$ )，並使攝護腺體積減少。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( $Q_{max}$ )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，下泌尿道症狀(LUTS)和最大尿流速率( $Q_{max}$ )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維持不變。

合併使用 Avodart 與 Tamsulosin 治療攝護腺肥大症

一個超過 4 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。與基期相較之尿流速度經調整後之平均改善度是：合併治療為 2.4 ml/sec，單獨 AVODART 為 1.9 ml/sec，單獨 tamsulosin 為 0.9 ml/sec。與基期相較之 BPH 術後指數(BII)經調整後之平均改善度是：合併治療為 2.1 單位，單獨 AVODART 為 1.7 單位，單獨 tamsulosin 為 1.5 單位。

攝護腺總體積與移行區(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。

4 年研究則是以開始治療到首次發生急性尿滯留(AUR)或首次需進行攝護腺肥大症(BPH)相關手術的時間作為主要評估指標。經 4 年治療，合併治療相較於 tamsulosin 單獨治療，在統計上顯著地降低 AUR 或需要 BPH 相關手術的風險(風險降低 65.8%， $p < 0.001$ ) [95% CI: 54.7%, 74.1%]。AUR 或 BPH 相關手術於研究第 4 年的發生率，在合併治療組為 4.2%，tamsulosin 單獨治療組為 11.9% ( $p < 0.001$ )。合併治療相較於 AVODART 單獨治療，AUR 或需要 BPH 相關手術的風險降低 19.6%，但兩組間並無統計差異( $p = 0.18$ ) [95% CI: -10.9%, 41.7%]。AUR 或 BPH 相關手術於研究第 4 年的發生率，在合併治療組為 4.2%，AVODART 單獨治療組為 5.2%。

臨床惡化是指許多症狀(IPSS)變差以及發生與 BPH 相關的事件(AUR、失禁、下泌尿道感染及腎功能不全)。經 4 年治療，合併治療相較於 tamsulosin 單獨治療，在統計上顯著有較低的臨床惡化發生率( $p < 0.001$ )，風險降低 44.1% [95% CI: 33.6%, 53.0%]。在合併治療、tamsulosin 及 AVODART 單獨治療組，臨床惡化的發生率分別為 12.6%、21.5% 與 17.8%。

與基期相較之症狀評分(IPSS)，於治療第 2 至 4 年時，其調整後之平均改善度在統計上仍然維持相當顯著。4 年治療後，在合併治療、AVODART 及 tamsulosin 單獨治療組，其調整後之平均改善度分別為 -6.3、-5.3 與 -3.8 單位。

與基期相較之最大尿流速率( $Q_{max}$ )，經 4 年治療，在合併治療、AVODART 及 tamsulosin 單獨治療組，其調整後之平均改善度分別為 2.4、2.0 與 0.7 ml/sec。與基期相較之  $Q_{max}$  經調整後之平均改善度在每 6 個月的評估中(從第 6 個月至第 48 個月)，合併治療組在統計上顯著優於 tamsulosin 單獨治療 ( $p < 0.001$ )，卻與

4 年後之健康指數參數(第 48 個月之  $p = 0.050$ )。合併治療組在統計上顯著優於 tamsulosin 單獨治療 ( $p < 0.001$ )。在合併治療、AVODART 及 tamsulosin 單獨治療組，與基期相較之 BII 經調整後之平均改善度分別為 -2.2、-1.8 與 -1.2 單位；而與基期相較之 BHS 經調整後之平均改善度則分別為 -1.5、-1.3 與 -1.1 單位。

攝護腺總體積與移行區(transition zone)體積經治療 4 年後，合併治療組較 tamsulosin 單獨治療組在統計上有顯著的降低，但合併治療組與 AVODART 單獨治療組的降低程度在統計上無差異。

## 心臟衰竭

一項對患有良性攝護腺肥大(BPH)的男性進行為期四年的研究(the CombAT study)指出，心臟相關衰竭(此為報告過的相關事件、原發性心臟衰竭及鬱血性心臟衰竭的集合名詞)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，相對於單獨用 *AVODART* 組是 3.57 [95% CI: 1.17, 10.8]，而相對於單獨用 *tamsulosin* 組是 1.36 [95% CI: 0.61, 3.07]。

一個為期 4 年的化學預防研究(REDUCE Study)比較使用 *AVODART* 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 至 10.0 ng/mL)的結果顯示，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(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；*AVODART* 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 警語及注意事項)。

**攝護腺癌與高血壓性腫瘤**  
一個為期 4 年的研究(REDUCE Study)比較使用 *AVODART* 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 至 10.0 ng/mL)，其中共有 6,706 個受試者接受攝護腺癌切片檢查，並分析結果以進行 Gleason Scores 評分，共有 1517 名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( $p=0.81$ )。

*AVODART* 組罹患分類為 Gleason 8-10 的攝護腺癌之發生率(率(29, 0.9%)高於安慰劑組(率(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 *AVODART* 組(率(17, 0.5%)與安慰劑組(率(18, 0.5%)的個案數相似。研究第三、四年期間，*AVODART* 治療組中診斷為 Gleason 8-10 的攝護腺癌(率(12, 0.5%)受試者，較多於安慰劑組(率(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。*AVODART* 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% 及 0.5%)。在一項為期四年，未強制進行病理切片檢查之攝護腺癌大症的研究(CombAT)中，其攝護腺癌診斷均依據再尋求病因而之病理切片檢查的結果，在 *AVODART* 與 *tamsulosin* 的單獨治療組中，罹患 Gleason 8-10 攝護腺癌的比率分別為(率(8, 0.5%)與(率(11, 0.7%)，而合併治療組中為(率(5, 0.3%))。(參閱 警語及注意事項)。

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

REDUCE Study 比較使用 *AVODART* 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 至 10.0 ng/mL)的結果發現，服用 *AVODART* 治療 6 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%)。患者於研究期間，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 警語及注意事項)

單獨使用 *AVODART* 治療攝護腺癌大症的研究中，提供了 3374 人年的 *AVODART*

使用量，其中有 2 男性病例以 *AVODART* 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。在後續有關攝護腺癌大症及攝護腺癌的研究中，提供了 17489 人年的 *AVODART* 使用量及 5027 人年的 *AVODART* 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】

在大鼠和狗身上，分別大量暴露超過臨床劑量的 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 抑制劑的藥理學活性一致。這些影響包括對雄性大鼠和狗身上附屬生殖器官的作用，及在雌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的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。

在大鼠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)，在學丸會增加良性間質細胞腫瘤的發生率。然而，內分泌抑制劑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，並未在腫瘤的臨床床上相關結果。

#### 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; 甘油; titanium dioxide (E171, CI 77891); 氧化鐵黃(E172, CI 77492)。

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】

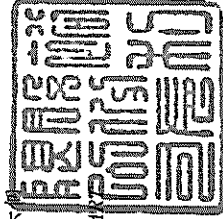
請儲存於 30°C 以下。

##### 【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: GDS20/IP117

版本日期: 11 April 2016

製造廠: Delpharm Poznań Spółka Akcyjna

廠址: ul. Grunwaldzka 189, 60-322, Poznań, Poland

藥商: 荷蘭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 23 樓

# 行政院衛生署藥品許可證

衛署文件號碼：DHA00202395200  
藥輸字第 023952 號

中文名稱：通尿通軟膠囊 · 公絲

英文名稱：Avedart Soft Capsules 0.5mg

類別：本藥須由醫師處方使用

藥商名稱：荷蘭葛蘭素史克藥廠  
製造廠名稱：股份有限公司台灣分

劑型：軟膠囊

製造廠地址：Manufacturing by  
Cardinal Health  
74, rue Principale  
F-67030 Beinheim,  
France.

包裝種類：2100 粒盒裝

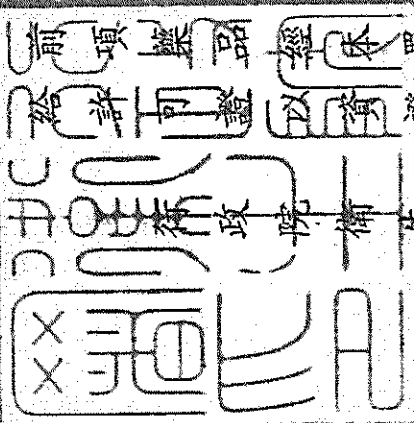
Packaging by:  
Cardinal Health  
Germany GmbH  
Steinbeisstrasse 2,  
73614 Schorndorf,  
Germany

處方：1000 粒盒裝

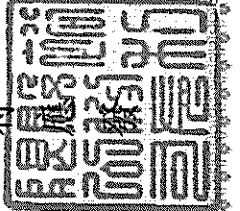
Each capsule contains:  
Dutasteride.....0.5mg

## 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。



前項藥品經本署審核與藥事法之規定相符



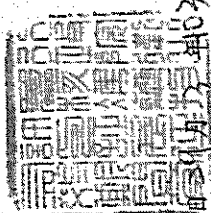
行政院衛生署署長

陳建仁

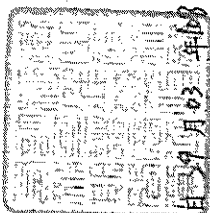
發證日期 玖拾參年 參月 貳拾玖日

有效期間 玖拾捌年 參月 貳拾玖日

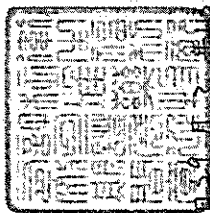
至 延 展 准 核



103600798



10714916



日 月 年



負責人蓋章	核准文號	核准日期	負責人蓋章	核准文號	核准日期
共	製造廠名稱變更 Cardinal Health France (自其廠名變更) Cardinal Health Germany	0960336072 96.10.17		新增包裝廠: 裕利股份有限公司 (桃園市大園區337年平村鄉 舊厝子1-2號)	1055017 246
他	製造廠名稱變更: CATALENT FRANCE BEINHEIM SA 包裝廠名稱變更: CATALENT GERMANY SCHORNDORF GMBH 包裝廠地址變更: STEINBEISSSTRASSE 1 AND 2, 73614 SCHORNDORF, GERMANY	0980329755 98.7.22		次級包裝廠地址變更: 桃園市大園區和平里和路91號	1061072018 107.18
	製造廠變更 (含包裝) Glaxo Smith Kline Pharmaceutical s.A. 廠址: Ulica Grunwaldzka 189, Poznan, Poland. 衛生福利部 食品藥物管理署 核對之章 01299 中文品名變更: 1 造尿管裝藥0.5g 103	01299 8443		製造廠名稱變更: Delpharm Poznan Spolka Akcyjna 1119051293 藥品製造廠地址變更: ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Poland 1119051296	11.14 11.19051293

本品係依本署82、7、7衛署藥字第8246282號公告  
於國內進行臨床試驗，且經本署核定之新藥

