

Size:550x135mm （正）

理得順軟膠囊 0.5 毫克

Rasteride 0.5 mg soft capsule

衛部藥輸字第 027752 號
◎本藥須由醫師使用

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:黃色橢圓形軟膠囊。

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的效果。

【劑量與用法】

膠囊須整顆吞服，切勿嚼食或將膠囊打開；直接接觸膠囊內容物可能會對口腔咽部黏膜造成刺激。

Dutasteride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Dutasteride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達六個月才能看到整體治療效果。

Dutasteride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。

腎功能不全或老年病人不需調整劑量。(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】

Dutasteride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)

Dutasteride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Dutasteride治療之前應先對病人進行評估，以考量攝護腺癌及其他泌尿道及定的可能性，並小心監測是否為阻塞性尿道疾病。

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2.5ng/mL至10.0ng/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Dutasteride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两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，經切片確證為攝護腺癌者共有21位；21位中有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的病人在開始使用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。服用Dutasteride在治療6個月之後，血清PSA總濃度約少50%，接受Dutasteride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Dutasteride時任何經確認、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Dutasteride治療規定，即使PSA數值仍在為服用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Dutasteride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，Dutasteride的治療並不妨礙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Dutasteride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治療的男性病人使用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(≤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治療之男性病人發生乳癌的報告。醫師應囑咐病人，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。目前尚不清楚男性乳癌的發生與長期使用dutasteride之間是否存在因果關係。

破損膠囊

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，因此有肝臟疾病的病人應小心使用dutasteride(參閱劑量與用法、藥物動力學)。

捐血

接受Dutasteride治療之男性，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】(依文獻記載)

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(在給予病人高達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、acenocoumorol、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，在大型的第三期研究中，服用dutasteride的受試者中，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、非類固醇抗發炎藥(NSAIDs)、第五型磷酸二酯酶素抑制劑及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。

【懷孕與授乳】(依文獻記載)

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%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期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時降低幅度大於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病人的生育能力而言，在臨床上市仍是未知。

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發育。

授乳

Dutasteride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】(依文獻記載)

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】(依文獻記載)

臨床試驗數據

單獨使用Dutasteride治療攝護腺肥大症

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，Dutasteride治療組期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)	DUTASTERIDE (n=2167)	安慰劑 (n=1736)	DUTASTERIDE (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。

†包括乳房壓痛及乳房增大

在開放標記的延期試驗研究中，大於两年的時間裡不良反應事件數據並無出現變化。

合併使用Dutasteride與tamsulosin治療攝護腺肥大症

CombAT試驗是為期4年，比較每日服用Dutasteride 0.5mg或tamsulosin 0.4mg單獨治療以及Dutasteride與tamsulosin合併治療的研究。下列為研究者報告歸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	第2年	第3年	第4年
合併治療 ^a （人數n）	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
Dutasteride	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
Tamsulosin	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
勃起不能 ^b				
合併治療 ^a	6%	2%	<1%	<1%
Dutasteride	5%	2%	<1%	<1%
Tamsulosin	3%	1%	<1%	1%
性慾降低 ^b				
合併治療 ^a	5%	<1%	<1%	0%
Dutasteride	4%	1%	<1%	0%
Tamsulosin	2%	<1%	<1%	<1%
射精障礙 ^b				
合併治療 ^a	9%	1%	<1%	<1%
Dutasteride	1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosin	3%	<1%	<1%	<1%
乳房疾患 ^c				
合併治療 ^a	2%	<1%	<1%	<1%
Dutasteride	2%	1%	<1%	<1%
Tamsulosin	<1%	<1%	<1%	0%
頭暈				
合併治療 ^a	1%	<1%	<1%	<1%
Dutasteride	<1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosin	1%	<1%	<1%	0%

^a合併治療=每日一次dutasteride 0.5mg+每日一次tamsulosin 0.4 mg

^b這些性功能不良事件都和使用Dutasteride治療(包含單一療法及與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。

^c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

頻率之定義為: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，包括皮疹、搔癢、蕁麻疹、局部水腫與血管性水腫。

Size:550x135mm （正）

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:辜丸疼痛與辜丸腫脹

【過量】（依文獻記載）

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】（依文獻記載）

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同功異構酶皆有抑制作用。DHT為一種雄性激素，其主要負責前列腺增生。

對DHT/睾固酮Testosterone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%及90%。

以每日0.5mg的dutasteride治療BPH病人持續兩年，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】（依文獻記載）

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40ng/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3.4ng/ML(範圍為0.4至14ng/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、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0.1ng/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3ng/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3ng/mL dutasteride的血清濃度下，dutasteride則被緩慢清除(0.35 to 0.58L/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。

年長耆

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】（依文獻記載）

單獨使用dutasteride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位男性攝護腺肥大病人(大於30cc)每日服用0.5mg的Dutasteride或安慰劑，以進行評估。

男性BPH病人，以dutasteride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)提供統計尚有有意義的改進，增加最大尿流速率(Q_{max})，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(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Dutasteride和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)病人，評估其使用dutasteride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做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: Dutasteride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:合併治療為2.4ml/sec，單用Dutasteride為1.9ml/sec，單用tamsulosin為0.9ml/sec。與基期相較之BPH衝擊指標(BII)經調整之平均改善度是:合併治療為-2.1單位，單用Dutasteride為-1.7單位，單用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Dutasteride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%，Dutsteride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Dutasteride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、Dutasteride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、Dutasteride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0.7ml/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Dutasteride單獨治療無差異(第48個月之p=0.050)。

4年後之健康指標參數(BII)與BPH相關健康狀況(BHS)，其改善度在合併治療組皆顯著優於tamsulosin及Dutasteride單獨治療組(p<0.001)。在合併治療Dutasteride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分別為-1.5、-1.3與-1.1單位。

攝護腺總體基與移行區(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Dutasteride單獨治療組的降低程度統計上無差異。

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: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間之風險評估，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(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素關係尚未確立(參閱**警語及注意事項**)。

攝護腺癌與高度惡性腫瘤

一個為期4年的研究(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至10.0ng/mL)，其中共有6,706個受試者接受攝護腺病理切片檢查，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)。

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、第二年期間，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資料。

Dutasteride組在研究期間(研究第一、二年及第三、四年)，受試者診斷為Gleason 8-10攝護腺癌的病例具一致性(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至10.0 ng/mL)的結果發現，服用dutasteride治療六個月後，平均血清PSA值降低約為治療前的50%，但病人間之變異性大(標準差為30%)。

病人於研究期間，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**)

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男性案例以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案例。長期使用dutasteride與男性乳癌的關係仍未知。

【臨床前安全性資料】（依文獻記載）

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拍胎發育其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5mL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】

膠囊內物:

Butylhydroxytoluene (BHT)、Glycerol monocaprylocaprate (Type I)

膠囊外殼:

Gelatin、Glycerol、Titanium dioxide、Iron oxide (yellow)、Water purified

【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℃以下。

【容器知性貨與內容物】

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。



製 造 廠: GAP SA

廠 址: 46, AGISILAU STR., AGIOS DIMITRIOS ATTIKI,17341, GREECE

包 裝 廠: RAFARM S.A.

包裝廠址: AGIOU LOUKA ST., THESI POUSI-HATZI 19002 PEANIA-ATTIKI, GREECE

藥 商: 西海生技股份有限公司

地 址: 台北市中山區民權東路二段 46 號 10 樓之 2