衛部藥製字第 058817 號 G-12603

益利舒持續性藥效膜衣錠 0.4 毫克

Tamokas Prolonged Release Tablets 0.4mg

(Tamsulosin Hydrochloride)

【定性與定量成分】
每粒持續性藥效膜衣錠含有tamsulosin hydrochloride 0.4mg。

【賦形劑】
hypromellose, magnesium stearate, polyethylene glycol, polyethylene oxide.
Coating:
ferric oxide black, ferric oxide red, ferric oxide yellow, hypromellose, microcrystalline cellulose, stearic acid, titanium dioxide.

【劑型】
持續性藥效膜衣錠

【臨床特性】
適應症
良性前列腺肥大症所伴隨的下泌尿道症狀。
用法用量
本藥須由醫師處方使用
起始劑量為tamsulosin 0.2mg，每天一次，若反應不佳時，劑量可增加為tamsulosin HCl 0.4mg 一天一粒，口服。
Tamsulosin HCl 0.4mg宜空腹使用，因食物會增加本藥暴露量。本藥必須整粒吞服，不可磨碎或咀嚼，因為會干擾有效成分的持續性藥效。
由於高齡者有時有腎功能低下的情形，對腎功能低下者宜由0.1mg開始投與，經過充分的觀察才增量至0.2mg。由於本藥的單位含量較高，因此不建議使用於上述病患。
輕度至中度肝功能不全的患者無須調整劑量。(參閱"禁忌")
兒童
Tamsulosin HCl 0.4mg於兒童沒有相關的適應症。

【禁忌】《依文獻記載》
對tamsulosin hydrochloride或對本藥任何賦形劑過敏者。
姿勢性低血壓病史的患者。
嚴重肝功能不全的患者。

【警語及使用之特別注意事項】《依文獻記載》
與使用其他α_1交感神經受體拮抗劑一樣，病患在使用tamsulosin HCl 0.4mg治療期間可能會發生血壓降低，導致可能發生昏厥(罕見)。出現姿勢性低血壓的早期徵兆時(頭暈、無力)，患者應該坐下或躺下直到症狀消失。告知病患開始使用tamsulosin HCl 0.4mg治療，應避免可能發生昏厥導致受傷的情形。
開始用tamsulosin HCl 0.4mg治療之前，應檢查患者，以排除其他可能引起與前列腺肥大症同樣症狀的疾病。治療前應作肛門指診，需要時，也要測定前列腺特異抗原(PSA)，以後應定期複檢。
治療嚴重腎功能不全的患者 (肌酸酐清除率 < 10mL/min)應小心，因為尚未執行這類患者的臨床研究。
一些正在使用或以前用過tamsulosin hydrochloride治療的患者在進行白內障及青光眼手術期間曾發生虹膜鬆弛症候群(Intraoperative Floppy Iris Syndrome，簡稱IFIS，一種縮瞳症候群的病變)。虹膜鬆弛症候群可能會增加手術期間或之後所產生的眼睛之合併症。於白內障或青光眼手術前1-2週停止使用tamsulosin，被認為是有幫助的，但停藥的益處尚未確立。有些患者，雖然於手術前，停用tamsulosin很長一段時間，卻也曾發生過IFIS。
對於已安排要進行白內障或青光眼手術的患者，不建議在此時使用tamsulosin做為初始治療。在手術前評估的期間，外科醫師和眼科團隊應該考慮已安排白內障或青光眼手術的患者是否正在使用或以前用過tamsulosin治療，以確保手術期間發生虹膜鬆弛症候群時能採取適當措施。
Tamsulosin主要經由CYP3A4與CYP2D6廣泛代謝，不應將本藥與CYP3A4強效抑制劑(如ketoconazole)合併使用。而與CYP3A4中度（如erythromycin）抑制劑併用，或與CYP2D6強效（如paroxetine）或中度（如terbinafine）抑制劑併用，特別是已知的CYP2D6緩慢代謝病患應謹慎（參閱"藥品交互作用與其他交互作用"）。
Tamsulosin hydrochloride與cimetidine併用應謹慎。
Tamsulosin hydrochloride不應與其他α交感神經受體拮抗劑併用。
α交感神經受體拮抗劑（包括tamsulosin hydrochloride）與PDE-5 抑制劑併用時應謹慎。α交感神經受體拮抗劑與PDE-5抑制劑皆為血管擴張劑，會降低血壓，因此併用此二類型藥物會引起明顯的有症狀之低血壓。
Tamsulosin hydrochloride與warfarin併用應謹慎。

【藥品交互作用與其他交互作用】《依文獻記載》
僅在成人進行藥物交互作用研究。
Tamsulosin hydrochloride與atenolol、enalapril或theophylline併用時，未觀察到交互作用。
同時給予cimetidine會使tamsulosin的血漿濃度上升，合併使用時仍需小心謹慎。Furosemide則會使tamsulosin的血漿濃度降低，但因濃度保持在正常劑量範圍內，故無須調整劑量。
在體外，diazepam、propranolol、trichlormethiazide、chlormadinone、amitriptyline、diclofenac、glibenclamide、simvastatin及warfarin都不會改變tamsulosin在人類血漿中的自由態濃度比值。Tamsulosin也不會改變diazepam、propranolol、trichlormethiazide及chlormadinone的自由態濃度比值。然而，diclofenac及warfarin會增加tamsulosin的排除速率。
同時使用tamsulosin hydrochloride及CYP3A4強效抑制劑，可能會導致tamsulosin hydrochloride的暴露量增加。與ketoconazole（已知為CYP3A4強效抑制劑）併用時，會導致tamsulosin hydrochloride的AUC與C_{max}分別增加2.8倍與2.2倍。合併使用中度CYP3A4抑制劑（如erythromycin）對tamsulosin hydrochloride藥動學的影響未被評估。
同時使用tamsulosin hydrochloride與paroxetine（一種CYP2D6強效抑制劑），會導致tamsulosin的C_{max}與AUC分別增為1.3倍與1.6倍。CYP2D6緩慢代謝者與快速代謝者相比較，暴露量之增加相似。因CYP2D6緩慢代謝者無法快速被辨別，且當tamsulosin hydrochloride 0.4mg合併使用CYP3A4強效抑制劑於CYP2D6緩慢代謝者時，其暴露量可能會明顯增加，因此tamsulosin hydrochloride 0.4mg不應與CYP3A4強效抑制劑(如ketoconazole）併用。
合併使用中度CYP2D6抑制劑（如terbinafine）對tamsulosin hydrochloride藥動學的影響尚未被評估。
Tamsulosin hydrochloride與CYP3A4及CYP2D6抑制劑併用的影響尚未被評估。但是，tamsulosin hydrochloride 0.4mg與CYP3A4及CYP2D6抑制劑併用可能會使得tamsulosin hydrochloride的暴露量明顯增加。
與cimetidine併用會使tamsulosin hydrochloride之廓清率明顯降低（26%），而使得tamsulosin hydrochloride的AUC呈現中等程度的增加（44%）。
與其他α_1交感神經受體拮抗劑或PDE-5抑制劑(例如sildenafil)併用可能會導致血壓降低。

【生育力、懷孕與授乳】《依文獻記載》
不適用於女性。
在tamsulosin的短期及長期治療的臨床試驗中，有觀察到射精障礙。於上市後監視期間，曾有射精障礙，逆行性射精及射精衰退的報告。

【對駕駛與操作機器能力之影響】《依文獻記載》
沒有進行對駕駛與操作機器能力影響的研究。然而，患者應被告知可能會發生想睡、視力模糊、頭暈與昏厥的事實。

【副作用】《依文獻記載》

MedDRA 系統器官類別	常見 (>1/100, <1/10)	少見 (>1/1,000, <1/100)	罕見 (>1/10,000, <1/1,000)	非常罕見 (<1/10,000)	未知 (無法由現有資料中證實)
神經系統障礙	頭暈 (1.3%)	頭痛	昏厥		
眼睛障礙					視力模糊*、視力損害*
心臟障礙		心悸			
血管障礙		姿勢性低			

		血壓			
呼吸、胸腔與縱膈障礙		鼻炎			鼻出血*
胃腸障礙		便祕、腹瀉、噁心、嘔吐			口乾*
皮膚與皮下組織障礙		皮疹、搔癢、蕁麻疹	血管性水腫	史蒂文生氏強生症候群	多形性紅斑*、脫皮性皮膚炎*
生殖系統與乳房障礙	射精障礙包括逆行性射精及射精失敗			持續性勃起	
一般障礙與給藥部位狀況		衰弱無力			

*：於上市後發現

與其他α 阻斷劑一樣，可能發生想睡、視力模糊、口乾或水腫。在上市後監視期內，曾有在白內障及青光眼手術期間出現與tamsulosin治療有關的瞳孔縮小狀況(稱為虹膜鬆弛症候群[IFIS])的報告。 (參閱警語及使用之特別注意事項)。

上市後使用經驗：除了上述不良事件外，曾有使用tamsulosin與心房纖維顫動、心律不整、心搏過速、及呼吸困難等事件相關的報告。由於這些自發性報告事件來自於全球的上市後使用經驗，因此無法正確判斷tamsulosin誘發此事件的頻率，及其於誘發此事件中所扮演的角色。

【過量】《依文獻記載》
症狀
Tamsulosin hydrochloride過量有可能會導致嚴重的低血壓，不同程度的過量都曾導致嚴重的低血壓。

處置
服用過量後若發生急性低血壓，應給予心血管支持療法。讓患者躺下可使血壓和心跳速率恢復正常。若效果不佳，可給予容積擴張劑，必要時給予血管升壓劑。應監測腎功能，並使用一般支持性措施。
Tamsulosin的血漿蛋白結合率非常高，因此透析不可能有幫助。可採取某些措施，如催吐，以阻止吸收。當大量服用本藥時，可洗胃並給予活性炭及滲透性瀉藥，如硫酸鈉。

【藥理性質】《依文獻記載》
藥效學性質
藥物治療分類
α_1交感神經受體拮抗劑

作用機轉
Tamsulosin選擇性及競爭性地與突觸後的α_1交感神經受體結合，特別是α_{1A}及α_{1D}亞型，使前列腺和尿道平滑肌鬆弛。

藥效學作用
Tamsulosin HCl 0.4mg增加最大尿流速。它鬆弛前列腺及尿道的平滑肌，緩解阻塞，繼而改善排尿症狀。它也改善因膀胱不穩定而引起的儲尿症狀。
在長期治療時，這些對儲尿與排尿症狀的改善作用一直維持。因此顯著延緩了對手術或插入導管的需求。
α_1交感神經受體拮抗劑也會降低周邊血管阻力，進而降低血壓。在tamsulosin HCl 0.4mg的研究期間未觀察到臨床上顯著的血壓下降。

藥動學性質
血漿中濃度
16位健康受試者以交叉試驗方式單次口服投與tamsulosin 0.2mg、tamsulosin HCl 0.4mg、tamsulosin HCl 0.4mg(進食狀態下)或兩錠tamsulosin 0.2mg。相關的藥動參數如下表所示：

藥動參數（單位）	Tamsulosin 0.2 mg (n=16)	Tamsulosin 0.4 mg (n=16)	Tamsulosin 0.4 mg (n=16) (進食狀態下)	Tamsulosin 2 x 0.2 mg (n=16)
AUC_{0-t} (ng x hr/mL)	82.5 ± 10.9	108.1 ± 52.7	177.1 ± 78.4	196.3 ± 120.9
$AUC_{0-\infty}$ (ng x hr/mL)	90.7 ± 11.1	115.6 ± 53.4	186.1 ± 78.3	204.1 ± 122.4
C_{max} (ng/mL)	7.1 ± 0.7	5.2 ± 2.5	12.0 ± 4.3	14.7 ± 5.9
T_{max}*	4.5 (3.0-8.0)	6.0 (1.0-14.0)	7.0 (4.0-14.0)	4.5 (3.6-6.0)
$t_{1/2}$ (hr)	9.7 ± 0.86	10.3 ± 4.4	9.6 ± 2.8	9.5 ± 2.5

*：中位數（最小值-最大值）

吸收
Tamsulosin HCl 0.4mg為非離子性凝膠基質型長效錠。Tamsulosin配方能夠持續緩慢地釋放tamsulosin，造成24小時內變動很小的適當暴露量。
投與tamsulosin HCl 0.4mg後，tamsulosin hydrochloride從腸道吸收，於空腹的狀態下，據估計約有57%的投與劑量被吸收。
投與tamsulosin HCl 0.4mg後，tamsulosin hydrochloride的吸收速率和吸收量不受低脂食物影響。而於高脂食物較空腹的吸收量AUC及C_{max}分別增加64%及149%。
空腹時投與tamsulosin HCl 0.4mg單次劑量後，tamsulosin的血漿濃度在6小時(中位數)達到最高峰。投與多次劑量後第4天達到穩定狀態。在穩定狀態，tamsulosin的血漿濃度在空腹或飯後服藥後4-6小時達到最高峰。最高血漿濃度從第一次給藥後的約6ng/mL增至穩定狀態下的11ng/mL。
由於tamsulosin HCl 0.4mg的持續釋放特性，空腹和飯後服藥後，tamsulosin的血漿谷底濃度等於最高濃度的40%。
單次或多次給藥後，血漿濃度在病人間的變異都相當大。

分佈
在人類，tamsulosin約有99%與血漿蛋白質結合，分佈體積小(約0.2L/kg)。

生物轉化作用
Tamsulosin的首渡代謝作用低，代謝緩慢。血漿中的tamsulosin大部分是未改變的活性物質。在體內主要經由肝臟代謝。
在大鼠，tamsulosin幾乎不會誘發任何微粒體肝臟酵素。
體外研究結果顯示，CYP3A4及CYP2D6均參與代謝，而其他CYP異構酵素也可能對tamsulosin hydrochloride的代謝有小幅作用。抑制CYP3A4及CYP2D6藥物代謝酵素，可能會導致tamsulosin hydrochloride的暴露量增加(參閱"警語及使用之特別注意事項"與"藥品交互作用與其他交互作用")。Tamsulosin hydrochloride代謝經葡萄糖醛酸化與硫酸化結合後由腎臟排除。代謝產物的活性均不及原始化合物。

排除
Tamsulosin及其代謝產物主要由尿液排泄。據估計，未改變之活性物質的排泄量約佔tamsulosin HCl 0.4mg投與劑量的4-6%。
在投與tamsulosin HCl 0.4mg單次劑量之後，以及在穩定狀態測得的排除半衰期分別是10及15小時。

【臨床結果】《依文獻記載》
Tamsulosin HCl 0.4mg的有效性以兩個隨機，安慰劑對照試驗來評估：第二期劑量反應之617-CL-303臨床試驗和第三期之617-CL-307臨床試驗。共計2,962位病人參與上述臨床試驗，其中有560位病人投與tamsulosin HCl 0.4mg，564位病人例投與安慰劑；其餘病人分別投與tamsulosin HCL 0.4mg（膠囊）、0.8mg及1.2mg(錠劑）治療。

納入標準
此兩試驗之納入標準為：45歲以上男性患有良性前列腺肥大症(BPH)相關的下泌尿道症狀群(Lower urinary tract symptoms-LUTS)，有排空或阻塞症狀（包括膀胱排空不全、間歇性排尿、尿流量少或尿不流），及/或儲尿症狀（包括日間頻尿、急尿或夜尿）。
這些病患的國際前列腺症狀評分（International Prostate Symptom Score-I-PSS）在納入試驗日(第1次回診)和使用安慰劑2星期導入期之後的基準日(第2次回診)均≧13。同時在納入試驗日，最大尿流速介於4.0mL/s～12.0 mL/s，且排尿量大於120 mL。

這些臨床試驗排除患有心肌缺血的病患。這些病患的安全性未被正式評估。
此二個臨床試驗在投與tamsulosin HCl 0.4mg治療的主要療效指標為從基準日至治療結束日國際前列腺症狀評分總分(International Prostate Symptom Score-I-PSS）之變化值。次要療效指標包含從基準日起的排尿I-PSS次級分數、儲尿I-PSS次級分數等的變化值。

617-CL-303臨床試驗：
617-CL-303臨床試驗為一多中心、雙盲、隨機、安慰劑對照、平行組、和劑量反應的臨床試驗。此試驗中，211例投與安慰劑及203例投與tamsulosin HCl 0.4mg，一天一粒，為期12週的隨機雙盲治療。
有關617-CL-303臨床試驗結果，如下表。

617-CL-303臨床試驗結果以每日治療投與安慰劑或tamsulosin 0.4mg之相對於基準線之分數平均變化值（SD）表示：

參數	治療組	基準日之平均值（SD）	終點之平均值（SD）	平均變化值（SD）	相對於安慰劑之平均差值（95% CI）	相對於安慰劑之P 值
I-PSS總分	安慰劑 Tamsulosin	17.8 (4.0) 18.0 (4.3)	11.7 (6.1) 10.4 (5.5)	-6.0 (5.4) -7.6 (5.3)	-1.6 (-2.5, -0.6)	0.0016*
排尿I-PSS	安慰劑 Tamsulosin	10.4 (3.2) 10.6 (3.3)	6.9 (4.1) 5.7 (3.6)	-3.6 (3.5) -4.8 (3.8)	-1.2 (-1.9, -0.6)	
儲尿I-PSS	安慰劑 Tamsulosin	7.3 (2.6) 7.4 (2.7)	4.9 (2.7) 4.6 (2.7)	-2.4 (2.9) -2.8 (2.5)	-0.3 (-0.8, 0.2)	

*：具統計顯著差異
I-PSS：國際前列腺症狀評分 (International Prostate Symptom Score)
SD：標準差
CI：信賴區間

617-CL-307臨床試驗：
617-CL-307臨床試驗為一多中心、雙盲、隨機、安慰劑和活性藥物對照、平行之臨床試驗。此試驗中，353例投與安慰劑及357例投與tamsulosin HCl 0.4mg，一天一粒，為期12週的隨機雙盲治療。
有關617-CL-307臨床試驗的結果，如下表。

617-CL-307臨床試驗結果以每日治療投與安慰劑或tamsulosin HCl 0.4mg之相對於基準線之分數平均變化值（SD）表示：

參數	治療組	基準日之平均值（SD）	終點之平均值（SD）	平均變化值（SD）	相對於安慰劑之平均差值（95% CI）	相對於安慰劑之P 值
I-PSS總分	安慰劑 Tamsulosin	18.3 (4.5) 18.5 (4.4)	12.4 (6.4) 10.8 (6.2)	-5.8 (5.6) -7.7 (5.8)	-1.7 (-2.5, -1.0)	<0.0001*
排尿I-PSS	安慰劑 Tamsulosin	10.6 (3.4) 10.7 (3.4)	7.0 (4.1) 6.0 (4.2)	-3.7 (3.8) -4.7 (4.0)	-1.0 (-1.5, -0.5)	
儲尿I-PSS	安慰劑 Tamsulosin	7.6 (2.6) 7.8 (2.6)	5.4 (3.0) 4.8 (2.8)	-2.2 (2.7) -3.0 (2.8)	-0.7 (-1.1, -0.4)	

*：具統計顯著差異
I-PSS：國際前列腺症狀評分(International Prostate Symptom Score)
SD：標準差
CI：信賴區間

HAURO-0606-TW臨床試驗：
在台灣，所執行HAURO-0606-TW臨床試驗為一單一中心、開放、隨機、3組平行和活性藥物對照之臨床試驗。此試驗中，23例投與tamsulosin HCl 0.4mg，21例投與tamsulosin 0.2mg，21例投與2粒tamsulosin 0.2 mg，一天一次，為期12週的治療。
基準線的平均I-PSS總分，三組分別為18.7，18.1與18.8，投與tamsulosin HCl 0.4mg、tamsulosin 0.2mg與2粒tamsulosin第12週之I-PSS總分平均減少值分別為5.0、6.6及4.8三組之減少值相似；儲尿I-PSS平均減少值分別為1.8、1.6及0.9；排尿I-PSS平均減少值分別為3.2、5.0及3.9；夜尿平均減少值分別為0.7、0.4及0.2。
臨床前的安全性資料
單一劑量與重覆劑量毒性試驗是在小鼠、大鼠及狗進行的。此外，也在大鼠檢測生殖毒性，在小鼠和大鼠檢測致癌性，並在活體和體外測試基因毒性。
一般毒性概況如同在高劑量tamsulosin時見到的，與α交感神經受體拮抗劑的藥理作用一致。
狗在非常高的劑量下，心電圖出現變化。這種反應被認為無臨床上相關性。Tamsulosin沒有相關的基因毒性。
有報告指出，雌大鼠和小鼠乳腺增生變化的發生率增加。這些結果可能是由高催乳激素血症所調控，只在高劑量時發生，故被認為是不相關的。

【儲存之特別注意事項】
25℃以下貯存。

【包裝】
2-1000錠鋁箔盒裝及塑膠瓶裝。

【保存期限】
標示於外盒

委託者：瑩碩生技醫藥股份有限公司
地　址：臺北市南京東路二段 206 號 8 樓之 3
製造廠：歐帕生技醫藥股份有限公司
地　址：新竹縣湖口鄉湖南村光復路 1 號