

110301

選擇性  $\alpha_{1A}$ -adrenergic receptor 阻斷劑  
前列腺肥大症所伴隨的  
排尿障礙改善藥

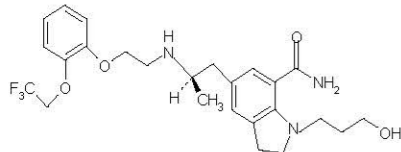
優列扶® 膜衣錠2毫克  
Urief® F.C. Tablets 2 mg  
衛部藥製字第058632號

優列扶® 膜衣錠4毫克  
Urief® F.C. Tablets 4 mg  
衛部藥製字第058638號

優列扶® 膜衣錠8毫克  
Urief® F.C. Tablets 8 mg  
衛部藥製字第058933號

**【成分】**每膜衣錠含有  
Silodosin ..... 2 / 4 / 8 mg.

**【說明】**  
Silodosin 為一種選擇性  $\alpha_{1A}$ -adrenergic receptor 阻斷劑。  
化學名稱：  
1-(3-Hydroxypropyl)-5-[(2R)-2-((2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy]ethyl)amino)propyl]-2,3-dihydro-1H-indole-7-carboxamide  
分子式：C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>。分子量為495.53。結構式：



Silodosin 為白色至微黃粉末，熔點為105°C~109°C，極易溶於醋酸，易溶於酒精，極微溶於水。

**【適應症】**  
治療前列腺肥大症所伴隨的排尿障礙。  
說明:本品不可用來治療高血壓。  
**<與適應症有關之使用上注意處>**  
本品以射精障礙為常見的特定副作用。本品使用時要充分權衡其風險，並對病患詳細說明副作用情況。(請參考「注意事項」與「副作用」段落)

**【用法·用量】**  
本藥須由醫師處方使用。  
通常，成人以1日2次，1次4毫克於早晚餐後或1日1次，1次8毫克於餐後口服投與本品，可依病患症狀適當減少劑量。  
**<與用法用量有關之使用上注意處>**  
腎功能不全：中度腎功能不全者(CCr 30-50 mL/min)服用本品已有Silodosin血中濃度上升的報告。中度腎功能不全者，建議以低劑量(1次2 mg，1日2次)作為治療的開始劑量。輕度腎功能不全者(CCr 50-80 mL/min)無須調整劑量。(請參考「藥物動力學」段落)。  
肝功能不全：嚴重肝功能不全者(Child-Pugh score ≥ 10)使用本品的臨床研究未執行，因此本品禁用於重度肝功能不全者(請參考「禁忌」段落)。中度及輕度肝功能不全者(Child-Pugh score= 7~9)無須調整劑量。

**【禁忌】(對下列患者禁止投與)**  
1. 已知對本品成分有過敏歷史的患者。  
2. 重度腎功能不全者(CCr <30 mL/min)。  
3. 重度肝功能不全者(Child-Pugh score ≥ 10)。  
4. 與強效CYP3A4抑制劑(如ketoconazole、clarithromycin、itraconazole、ritonavir)併用[請參考「交互作用」段落]。

**【注意事項】**  
1. 本品開始使用時，可能引起起立性低血壓，因此服用本品的初期，患者駕駛車輛、操作機械或從事較危險的工作時須小心。  
2. 中度腎功能障礙者，有silodosin血中濃度上升的報告，須調整劑量(請參考「與用法用量有關之使用上注意處」部分)。  
3. 重度肝功能不全者(Child-Pugh score ≥ 10)使用本品的臨床研究未執行，因此本品禁用於重度肝功能不全者。  
4. 禁止與強效CYP3A4抑制劑(如ketoconazole、clarithromycin、itraconazole、ritonavir)併用。  
5. Silodosin和其他 $\alpha$ -阻斷劑的藥效交互作用情形尚未確定。但是交互作用是可以預期的。因此Silodosin不應該和其他 $\alpha$ -阻斷劑併用。使用本品之前，請先詢問病患有無服用降壓劑，若有服用者，需小心併用時的血壓變化，若發生起立性低血壓時，請降低劑量或停用本品並作適當處置。  
6. 前列腺癌及良性前列腺肥大症常常有相同的徵狀，因此良性前列腺肥大症患者，須確實檢查以排除前列腺癌的可能性，再使用本品。  
7. 手術中虹膜鬆弛症候群(Intraoperative floppy iris syndrome)在一些正服用或術前有服用 $\alpha$ -adrenergic receptor 阻斷劑的病患進行白內障手術時會發生。服用本品的病患應被告知，若進行白內障手術須告知其眼科醫師有服用本品的病情。  
8. 臨床試驗未觀察到有實驗室檢驗值之干擾。服用本品長達52週對prostate-specific antigen (PSA)沒有影響。

**【交互作用】**  
Silodosin主要經過cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)，UDP-glucuronosyltransferase，alcohol dehydrogenase，和 aldehyde dehydrogenase 代謝(請參考「藥物動力學」段落)。  
與強效阻斷CYP3A4活性的藥物併用時，可能會使Silodosin代謝受阻，可能會造成Silodosin血中濃度的上昇。  
體外試驗顯示silodosin不會誘導或抑制cytochrome P450酵素系統。  
1. 併用Digoxin  
16位健康成年男性同時服用一天2次一次silodosin 4 mg 與一天一次digoxin 0.25 mg，連續服用8天，確認silodosin對digoxin的藥物動力學無影響。  
2. 併用PDE-5的抑制劑  
24位健康成年男性同時服用100 mg sildenafil或20 mg tadalafil 和silodosin，併服PDE-5的抑制劑組比單獨服用

silodosin組，有較多起立性低血壓的測試反應，但併服PDE-5的抑制劑組的受試者並未有起立性低血壓的症狀或頭暈案例報告出來。  
3. 與下列藥物併用時須注意

藥品名稱	臨床症狀/處理方式	作用機轉與危險因子
降壓藥	既然可能有起立性低血壓發生，應該注意是否需要降低劑量。	服用降壓劑患者會降低站立時調整血壓的能力。
中度CYP3A4的抑制劑如diltiazem, erythromycin, verapamil	當併用時可能會使得silodosin的血中濃度上昇，併用時要注意病患是否有副作用產生。	中度CYP3A4的抑制劑抑制CYP3A4，與這些藥物合併服用可能造成silodosin血漿濃度上昇。
強效的P-glycoprotein 的抑制劑：cyclosporine	當併用時可能會使得silodosin的血中濃度上昇，故不建議併用。	Silodosin為P-glycoprotein 的 substrate，合併服用可能造成silodosin血漿濃度上昇。
其他的 $\alpha$ -adrenergic receptor 阻斷劑	可能有起立性低血壓發生，故不應該與silodosin併用。	藥理機轉會有交互作用，起立性低血壓作用增強。

4. 與食物之交互作用  
中度脂肪及中度熱量的食物對silodosin的藥動學參數有影響，三個不同的試驗所得數據顯示silodosin的C<sub>max</sub>約降低18-43%，AUC約降低4-49%。由於安全性及有效性的臨床試驗執行中，silodosin皆有和食物併服，因此應指導病患與食物併服，以降低副作用產生的風險。

**【副作用】**  
直到2006年取得許可前，在日本所執行臨床試驗之873位受試者中有391位(44.8%)有副作用報告。常見副作用為射精障礙(逆行性射精等)150例(17.2%)、口渴50例(5.7%)、下痢35例(4.0%)、軟便34例(3.9%)、起立時有頭暈31例(3.6%)、鼻塞29例(3.3%)、頭暈23例(2.6%)、搖晃感22例(2.5%)、頭痛19例(2.2%)。在853位受試者中有185位(21.7%)有生化檢驗值異常。主要異常為三酸甘油酯値上昇62例(7.4%)、CRP値上昇21例(3.9%)、ALT(GPT)値上昇20例(2.3%)、AST(GOT)値上昇19例(2.2%)、 $\gamma$ -GTP値上昇19例(2.2%)。在臨床三期雙盲比較性試驗的175位受試者中39位(22.3%)有射精障礙(逆行性射精等)的報告。在上市後藥物使用調查與長期藥物使用調查中，7851位病人中有887位(11.3%)曾有副作用的報告。最常見的副作用包含射精障礙(逆行性射精等)255例(3.2%)、下痢及軟便207例(2.6%)、頭暈及搖晃感85例(1.1%)、鼻塞81例(1.0%)、口渴64例(0.8%)、起立時有頭暈60例(0.8%)。

(1). 臨床有意義的副作用  
1) 失神、失去意識(低於0.1%\*)：曾有類似藥物因低血壓而造成短暫失去意識情況發生。故使用本劑時需要小心監測病患情況，若有任何異常發生時請停藥並作適當處置。  
2) 肝功能不全、黃疸(低於0.1%\*)：曾有類似藥物會使得AST(GOT)及ALT(GPT)値上昇情況發生。故使用本劑時需要小心監測病患情況，若有任何異常發生時請停藥並作適當處置。  
\* 依據上市後藥物監測的結果  
(2). 其他副作用  
因為下列副作用會出現，當發現異常時需作降低劑量及停藥等的適當處置。

	發生率 <sup>1)</sup> 不明	>5%	<5%~1%	<1%
泌尿/生殖系統		射精障礙(逆行性射精等)	陽痿、尿失禁	
胃腸道		口渴	胃部不適、下痢、軟便、便秘	嘔吐、噁心、食慾不振、胃痛、腹部疼痛、腹部膨脹感、上腹部不適、下腹部疼痛、胃潰瘍、胃炎、萎縮性胃炎、心灼熱感、胃重感、十二指腸潰瘍、增加排氣、增加排便、解便不乾淨感、肛門不適感
精神/神經系統			頭暈、起立時頭暈感、搖晃感、頭痛	肩膀僵硬、手指發麻、注意力不集中、嗜睡、性慾降低、頭重感、麻木 <sup>2)</sup>
呼吸道			鼻出血、鼻塞	流鼻涕、咳嗽
心臟血管系統				心房顫動、心悸、頻脈、不整脈、上心室性期外收縮、起立性低血壓、血壓降低、血壓上昇
過敏性		背脊腫脹、舌頭腫脹、咽喉水腫		起紅疹、皮膚疹、濕疹、蕁麻疹、癢、臉部腫脹 <sup>2)</sup> 、眼瞼水腫 <sup>2)</sup>
眼		手術中虹膜鬆弛症候群		眼充血、眼搔癢、結膜出血、視覺朦朧 <sup>2)</sup>
肝臟			AST(GOT)値上昇、ALT(GPT)値上昇、 $\gamma$ -GTP 値上昇、總膽紅素値上昇、Al-P値上昇、LDH値上昇	肝功能不全
腎臟				BUN値上昇、creatinine値上昇
血液			白血球降低、紅血球降低、血紅素降低、血容比降低	白血球增多、血小板數量減少
其他		三酸甘油酯增加	倦怠感、CRP上昇、總膽固醇增加、尿糖增加、尿液沉澱物增加	臉部潮紅、耳鳴、苦味、胸痛、腰痛、下肢無力感、盜汗、熱潮紅、心神不寧、血鉀値上昇、總蛋白降低、前列腺特異抗原增加、尿酸增加、尿蛋白增加、水腫 <sup>2)</sup> 、男性乳房症 <sup>2)</sup>

1) 發生率不明的副作用來自自主性通報。  
2) 發生率來自上市後藥物監視的結果。  
在美國的臨床試驗，有897名良性前列腺肥大病患服用silodosin 8 mg/日。其中486名病患使用6個月，168名病患使用1年。病人年齡層介於44歲到87歲，主要為白種人。42.8%為65歲以上病患，10.7%為75歲以上病患。另一個雙盲、安慰劑對照，為期12週的臨床試驗，466名病患服用silodosin 8 mg/日，457名病患服用安慰劑，至

少有一次須緊急治療的副作用發生率在治療組的病患的比例為55.2%(安慰劑組則是36.8%)。在治療組(72.1%)大部分的副作用(安慰劑組則是59.8%)經醫師診斷後皆是屬於輕微的。6.4%治療組的病患因為須緊急治療的副作用產生而停止治療(安慰劑組則是2.8%)，其中最常見的副作用是逆行性射精(治療組病患發生率2.8%)，逆行性射精的副作用，停藥後會消失。  
副作用發生率大於2%：  
下表是基於兩個為期12週，多中心、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗，良性前列腺肥大病患服用silodosin 8 mg/日，所收集到的副作用發生率的情形。治療組副作用發生率大於2%的且比安慰劑組發生率高的情形整理於下表。

為期12週，安慰劑對照的臨床試驗，其副作用發生率大於2%的情形

副作用	治療組/ N=466 n(%)	安慰劑組/N=457 n(%)
逆行性射精	131(28.1)	4(0.9)
頭昏	15(3.2)	5(1.1)
腹瀉	12(2.6)	6(1.3)
起立性低血壓	12(2.6)	7(1.5)
頭痛	11(2.4)	4(0.9)
鼻咽炎	11(2.4)	10(2.2)
鼻塞	10(2.1)	1(0.2)

在兩個為期12週，安慰劑對照的臨床試驗，以下的副作用為在治療組發生率1%到2%之間，且比安慰劑組發生率高：失眠、PSA升高，鼻竇炎、腹痛、衰弱、流鼻水。治療組有一個案例是與prazosin併用而引起暈厥，另有一個案例為異常勃起。  
一個為期9個月，開放的安全性臨床試驗，有一個手術中虹膜鬆弛症候群的案例被報告出來。  
上市後的經驗  
以下的副作用是silodosin 核准上市後被發現的。由於這些不良反應是由一群不確定數目的病患族群自願性地提報出來，與藥品使用的因果關係與發生頻率尚無法估計：  
皮膚及皮下組織的疾病：毒性皮膚疹、紫斑症。  
肝臟的疾病：黃疸、肝功能障礙而引起AST(GOT)及ALT(GPT)値上昇。

**【老年人的使用】**  
一般而言老年人的生理機能是下降的，若肝或腎功能降低時，請以低劑量(1次2毫克)開始治療，並嚴格監視病患情況。(請參考「與用法用量有關之使用上注意處」部分)

**【孕婦】**  
懷孕用藥分級：B。  
本品不適用於女性。  
兔子的胚胎/新生兒的研究顯示投與silodosin 200 mg/kg/day 時會使母兔的體重減輕(此劑量依silodosin AUC換算的相當於13-25倍的人類最大建議劑量)。在此劑量下，未觀察到統計上有意義之致畸性情形。  
Silodosin 1000 mg/Kg/day(此劑量換算的相當於20倍的人類最大建議劑量)投與器官形成期之懷孕老鼠，在此劑量下，未觀察到對母鼠或胎兒有影響。老鼠和兔子皆不會產生glucuronidated silodosin。而人的血清中glucuronidated silodosin濃度是silodosin的四倍，glucuronidated silodosin與silodosin的藥理作用相似。  
懷孕及哺乳期的老鼠投與silodosin 300 mg/kg/day，皆未觀察到對其子代有外觀肢體及行為發展上有影響。

**【小兒科的使用】**  
本品不適用於兒童。用於小兒科病患之安全性及有效性尚未確立。

**【過量】**  
過量會引起起低血壓，維持病患仰臥的姿勢，以幫助血壓及心跳恢復正常，若此方法尚不足，可以考慮投與靜脈輸液。如有必要，可以使用升壓素，並監測腎臟功能。透析似乎沒有明顯的好處，因為Silodosin與蛋白結合率很高(97%)。

**【藥物動力學】**  
1. 吸收和血漿中濃度  
健康成年男性(每組各6位)以0.5 mg 到12 mg的劑量下單次經口投與。Silodosin 血漿中濃度與投與劑量增加而有增加的情況產生，C<sub>max</sub>及AUC<sub>0-∞</sub>亦呈現線性情況。分別以2 mg和4 mg單次經口投與後的血漿中濃度變化情況，如圖1。

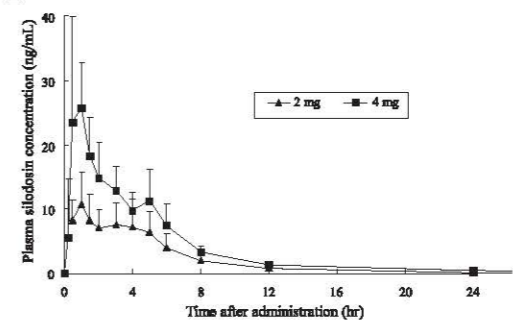


圖1.健康成年男子於空腹分別投與2mg與4mg後，Silodosin的血中濃度變化情況，數據以平均值±標準差表示(6例)。

5位健康成年男性在7天內給予1日2次每次4mg以的方式投與(第1天與第7天為單次給藥)，Silodosin 的血中濃度在第3天達到穩定狀態，由投與開始的蓄積率為1.1倍(表1)。

表1 成年健康男性飯後投與4 mg劑量的藥物動力學參數(平均值±標準差)

藥動參數	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	T <sub>max</sub>	t <sub>1/2</sub>
------	------------------	--------------------	------------------	------------------

