

前列腺肥大症之排尿障礙改善劑

活路利淨[®] D 持續釋放口溶錠 0.2 毫克

Harnalidge[®] D Tablets 0.2 mg

Tamsulosin HCl

貯 法 氣密容器、儲存於 25°C 以下

衛署藥輸字第 024403 號

保存期限 參照外箱等之標示

本藥須由醫師處方使用

〔成分、性狀〕

商品名	有效成分 (1 錠中)	外形 (mm)	重量 (g)	顏色	識別 代號
Harnalidge [®] D 錠 0.2 mg	Tamsulosin HCl 0.2 mg	 持續釋放口溶錠 直徑：8.5 厚度：4.2	0.2	白色	▲557

添加物：Microcrystalline cellulose spheres, Hydroxypropylmethylcellulose, Ethylcellulose, Methacrylic acid copolymer LD, Sodium lauryl sulfate, Polysorbate 80, Cetanol, Ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer, Polyoxyethylene nonylphenyl ether, D-mannitol, Lactose, Maltose syrup powder, Calcium stearate.

〔適應症〕

前列腺肥大症（增生）所伴隨的排尿障礙。

〔用法、用量〕

通常，成人 1 日 1 次，於餐後口服投與 tamsulosin hydrochloride 起始劑量為 0.2 mg，若療效不佳，才增加至 0.4 mg。每日最大劑量為 0.4 mg。

對高齡者的投與

由於高齡者有時有腎功能低下的情形，對腎功能低下者由 0.1 mg 開始投與，經過充分的觀察才能增量至 0.2 mg。投與 0.2 mg 治療無法獲得所預期的效果時，請勿再增量，宜採行其他的適當處置。

〔使用上的注意事項〕

1. 禁忌

對 tamsulosin 或對本藥任何賦形劑過敏者。
姿勢性低血壓病史的患者。
嚴重的肝功能不全的患者。

2. 重要的注意事項

(1) 與使用其他 α_1 交感神經受體拮抗劑一樣，個案在使用 tamsulosin 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 治療，應避免可能發生昏厥導致受傷的情況。

(2) 使用每日最大使用劑量(0.4 mg)時，應避免可能發生昏厥導致受傷的情形。

(3) 治療嚴重腎功能不全的患者(肌酸酐廓清率 $< 10\text{mL/min}$) 應小心，因為尚未執行這類患者的臨床研究。

(4) 一些正在使用或以前用過 tamsulosin hydrochloride 治療的患者在進行白內障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手術後所產生的眼睛之合併症。對於已安排要進行白內障手術的患者，不建議使用 tamsulosin。進行白內障手術前 1-2 週，停止使用 tamsulosin 認為是有幫助的，但在白內障手術前停藥時間之長短與其助益性，尚未確立。

在手術前評估的期間，白內障手術的醫師和眼科團隊，應該考慮已安排白內障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。

(5) 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 中度抑制劑(如 erythromycin)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。

(6) Tamsulosin hydrochloride 與 cimetidine 併用應謹慎。

(7) Tamsulosin hydrochloride 不應與其他 α 交感神經受體拮抗劑併用。

(8) α 交感神經受體拮抗劑(包括 tamsulosin hydrochloride)與 PDE5 抑制劑併用時應謹慎。 α 交感神經受體拮抗劑與 PDE5 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。

(9) Tamsulosin hydrochloride 與 warfarin 併用應謹慎。

(10)本藥雖在口腔內崩散，但並非在口腔內吸收，請以唾液或者水吞服。

(11)請留意本藥之治療並非病因療法，而是對症療法，故在投與本藥如無法得到期待的效果時，請考慮採手術療法等其他適當的處置。

(12)曾發生眩暈等情形，故從事高處作業、開車等伴有危險的作業時，須加注意。

(13)本藥投與開始時，須先診察病患有無投與降壓劑，有投與降壓劑時，應注意血壓的變化，出現血壓低下時，應停藥或採取其他適當的處置。

3. 交互作用

(1) 僅在成人進行藥物交互作用研究。

(2) Tamsulosin hydrochloride 與 atenolol、enalapril、或 theophylline 併用時，未觀察到交互作用。

(3) 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。

(4) 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。

(5) 同時使用 tamsulosin hydrochloride 及 CYP3A4 強效抑制劑，也可能會導致 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Cmax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。

(6) 同時使用 tamsulosin hydrochloride 與 paroxetine（一種 CYP2D6 強效抑制劑），會導致 tamsulosin 的 Cmax 與 AUC 分別增為 1.3 倍與 1.6 倍。

(7) CYP2D6 緩慢代謝者（PM）與快速代謝者（EM）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。

(8) 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。

(9) 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。

(10)〔併用注意〕(併用時注意)

藥劑名稱等	臨床症狀・處置方法	機轉・危險因子
降血壓劑	應注意，可能發生起立性低血壓。	服用降血壓劑的患者，其血壓的自動調節功能可能會受損。
磷酸二酯酶-5 (Phosphodiesterase-5) 抑制劑 Sildenafil citrate Vardenafil HCl 水合物等	有因併用磷酸二酯酶-5 抑制劑可能造成低血壓的報告。	本劑有 α 受體阻斷作用，併用時可能會加強磷酸二酯酶-5 抑制劑的血管擴張作用所產生的降壓作用。

4. 副作用

有關於在日本核准時及上市後的使用調查結果，在調查病例 4,724 例中懷疑和本藥有相關聯副作用(包括臨床檢查值異常)發現例數計 104 例(2.2%)。主要為眩暈、胃部不適感等。

(Harnal Capsule 日本最近再審查終了時：2003 年 11 月)

(1) 重大副作用

- 1) 昏厥、意識喪失(頻率不明)：有出現因血壓低下伴隨著暫時性意識喪失等現象，必須充分觀察。認定有異常情況時，應中止本藥投與並且作適當處置。
- 2) 肝功能障礙、黃疸(兩者皆頻率不明)：有出現 AST (GOT)上昇、ALT (GPT)上昇、黃疸等現象，必須充分觀察。認定有異常情況時，應中止本藥投與並且作適當處置。

(2) 其他副作用

	≥0.1%, <5%	頻率不明
精神神經系統	頭暈、搖晃感	站立時頭暈、頭痛、嗜眠、焦躁感、麻感
心血管系統	頻脈	血壓低下、起立性低血壓、心悸、心律不整
過敏症	皮疹	搔癢感、蕁麻疹、多形性紅斑、血管性水腫、史蒂文生氏－強生症候群、光敏性反應
消化系統	胃部不適感、噁心、嘔吐、胃重感、胃痛、食慾不振、吞嚥障礙	口渴、便秘、腹瀉
其 他	咽頭灼燒感、全身倦怠感	鼻塞、浮腫、尿失禁、味覺障礙、男性女乳、持久勃起、射精異常、術中虹膜鬆弛症候群、視力模糊、視覺障礙、熱潮紅、感覺熱、灼熱感

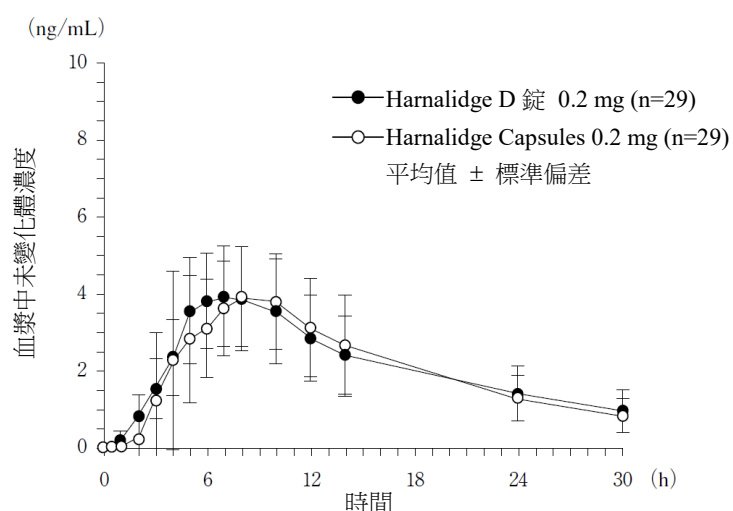
5. 使用上的注意

- (1) 藥品交付時：PTP 鋁箔包裝之藥劑，請指導患者從 PTP 片中取出服用。(曾有因 PTP 鋁箔片之誤食，硬銳角刺入食道黏膜，進而發生穿孔成縱膈炎等併發嚴重合併症的報告。)
- (2) 服用時
 - 1) 本藥勿咬碎服用。〔本藥因含 tamsulosin HCl 緩釋性顆粒，若以牙齒咬碎時會破壞緩釋顆粒，可能會改變藥物的動態。〕
 - 2) 將本藥放於舌上以唾液浸潤用舌輕輕分散，崩散後可隨唾液服用。
 - 3) 本藥不可於就寢睡姿時，無水吞服。

〔藥物動力學〕

1. 血漿中濃度

健康成人以 cross-over 方法單次經口投與 Harnalidge D 錠 0.2 mg 或 Harnalidge Capsule 0.2 mg 的場合，tamsulosin HCl 血漿中未變化體濃度如下圖所示。¹⁾



製劑	投與量	Cmax (ng/mL)	AUCt (ng·h/mL)	半衰期 (h)	Tmax (h)
Harnalidge D 錠 0.2 mg	0.2 mg	4.34±1.32	63.5±22.9	11.70±2.96	7.00±2.04
Harnalidge Capsule 0.2 mg	0.2 mg	4.71±1.81	62.0±20.8	10.27±3.27	7.83±4.42

對健康成人經口投與 Harnalidge Capsule 0.1~0.6 mg 時，血漿中未代謝之 tamsulosin HCl 濃度在投藥後 7~8 小時達到最高，其半衰期為 9.0~11.6 小時²⁾。Cmax 及 AUC 與投與量大致成比例上昇，Harnalidge Capsule 連續 7 日經口投與時，其半衰期雖有稍微延長，但血漿中未變化體濃度變化於第 4 天達到穩定狀態³⁾。

Harnalidge Capsule <臨床用量下的值>

劑量 (mg)	Tmax (小時)	Cmax (ng/mL)	半衰期 (小時)
0.1	7.0	3.2	11.6
0.2	8.0	5.7	9.0

0.4	7.0	15.6	10.8
0.6	7.5	15.6	9.8

註) 本藥許可的一日用量為 0.4 mg

11 位腎功能障礙患者經口投與 Harnalidge Capsule 0.2 mg 時，未見血壓低下，2 位腎功能重度障礙者出現血漿中藥物濃度之上昇。此血漿中藥物濃度之上昇，有可能是因與血漿中 α_1 -AGP (α_1 酸性糖蛋白) 發生蛋白結合所引起，血漿中藥物濃度與 α_1 -AGP 濃度之間被認為有高的相關性。且與 tamsulosin HCl 之藥效或副作用發現直接有關之非結合型藥物濃度，與血漿中 α_1 -AGP 濃度無關⁴⁾，此與腎功能正常者幾乎同樣。

2. 代謝、排泄

- (1) 對健康成年男性經口投與 Harnalidge Capsule 0.1~0.6 mg 時，投與後 30 小時為止之未變化體的尿中排泄率約為 12~14%²⁾。另外，連續經口投與時，尿中排泄率亦未出現大變動³⁾。
- (2) 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。
- (3) 在大鼠，tamsulosin 幾乎不會誘發任何微粒體肝臟酵素。
- (4) 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。
- (5) 代謝產物的活性均不及原始化合物。
- (6) 本藥許可的一日用量為 0.4 mg。

3. 生物學的相等性

以人經口投與 Harnalidge D 錠及 Harnalidge Capsule 的場合，兩劑型的血漿中未變化體濃度的變化幾乎相同，故有生物學的相等性^{1,5,6)}。

〔臨床結果〕

有意義地減少前列腺部之尿道內壓⁷⁾，尿流率及殘尿量之改善程度，被認為與劑量有關^{8,9)}。對 276 例分析其整體改善度，結果如下所示。另外雙盲比較試驗的結果，Harnalidge Capsule 0.2 mg 1 日 1 次投與減緩良性前列腺肥大的症狀之有用性已被認定¹⁰⁾。

投與方法	中度以上改善
0.1 mg 1 日 1 次投與	28.3% (15/53)
0.2 mg 1 日 1 次投與	37.3% (62/166)
0.4 mg 1 日 1 次投與	38.6% (22/57)

註) 本藥許可的一日用量為 0.4 mg

〔藥效藥理〕

1. 藥效藥理

(1) 對人的作用

對人前列腺受體結合之離體實驗，顯示其 α_1 受體阻斷作用是 prazosin HCl 的 2.2 倍，phentolamine

mesilate 的 40 倍強¹¹⁾。

(2) 對動物的作用

1) 交感神經 α 受體阻斷作用^{12,13)}

對大白鼠腦膜標本的受體結合實驗以及對摘出的兔子大動脈體外的實驗顯示，本藥選擇性地對 α_1 受體作競爭性的阻斷，此作用是 prazosin HCl 的 1/2.2 到 22 倍，是 phentolamine mesilate 的 45~140 倍強，另外，對摘出的兔子大動脈，摘出的大白鼠輸精管及摘出的土撥鼠的腸管的實驗顯示本藥對 α_1 受體的選擇性是對 α_2 受體的 5,400~24,000 倍。

2) 對下部尿路(尿道、膀胱)及前列腺的作用¹⁴⁻¹⁶⁾

對摘出兔子尿道、前列腺及膀胱基部平滑肌之體外實驗顯示，本藥對 α_1 受體的阻斷作用是 prazosin HCl 的 23~98 倍，phentolamine mesilate 的 87~320 倍強。

另外，對麻醉狗的實驗顯示本藥對 α_1 受體作用劑所引起的尿道內壓上昇的抑制，是對舒張壓上昇之抑制的 13 倍強。

3) 排尿障礙改善作用¹⁷⁾

對麻醉雄性狗的實驗顯示，本藥可使尿道內壓曲線的前列腺部壓力(the prostatic zone of the intraurethral pressure)降低。另外，對麻醉大白鼠的實驗顯示，本藥不影響規律的膀胱收縮以及膀胱內壓曲線。

2. 作用機轉

本藥經尿道及前列腺部之 α_1 受體之阻斷致使尿道內壓曲線之前列腺部壓力降低，而改善前列腺肥大症所伴隨之排尿障礙。

〔有關有效成分之理化學的資料〕

一般名：Tamsulosin hydrochloride

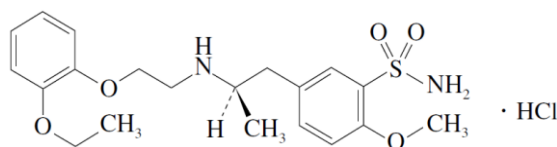
化學名：5-{{(2R)-2-[2-(2-Ethoxyphenoxy)ethylamino]propyl}-2-methoxybenzenesulfonamide
monohydrochloride

分子式： $C_{20}H_{28}N_2O_5S \cdot HCl$

分子量：444.97

熔點：約 230°C (分解)

構造式：



性狀：Tamsulosin hydrochloride 呈白色結晶狀。易溶於甲酸，略溶於水，微溶於冰醋酸(100)，極微溶於乙醇 (99.5)。

〔管理注意〕

注意：為了維持品質，本藥以防潮之內袋包裝。

〔包裝〕

Harnalidge D 0.2 mg : 140 Tablets (PTP)

〔 主要文獻 〕

- 1) O. Yokoyama, et al.: Jpn. Pharmacol. Ther. 33(6): 521, 2005. [HA-05486]
- 2) M. Tsunoo et al.: J. Clin. Ther. Med. 6(12): 2529, 1990. [HA-0011]
- 3) M. Tsunoo et al.: J. Clin. Ther. Med. 7(1): 63, 1991. [HA-0012]
- 4) K. Koiso, et al.: J. Clin. Pharmacol. 36(11): 1029, 1996. [HA-00314]
- 5) O. Yokoyama, et al.: Jpn. Pharmacol. Ther. 33(6): 535, 2005. [HA-05486].
- 6) O. Yokoyama, et al.: Jpn. Pharmacol. Ther. 33(6): 527, 2005. [HA-05485]
- 7) Y. Kawachi: Curr. Ther. Res. 59(3): 149, 1998. [HA-04828]
- 8) K. Kawabe, et al.: Jpn. J. Urol. Surg. 3(10): 1247, 1990. [HA-0027]
- 9) K. Kawabe, et al.: Jpn. J. Urol. 144(4): 908, 1990. [HA-0038]
- 10) K. Kawabe, et al.: Jpn. J. Urol. Surg. 4(2): 231, 1991. [HA-0026].
- 11) S. Yamada, et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 242(1): 326, 1987. [HA-0003]
- 12) K. Honda, et al.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 328(3): 264, 1985. [HA-0036]
- 13) K. Honda, et al.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 336(3): 295, 1987. [HA-0035]
- 14) K. Honda, et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 239(2): 512, 1986. [HA-0006]
- 15) K. Honda, et al.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 330(1): 16, 1985. [HA-0004]
- 16) M. Shibasaki, et al.: J. Auton. Pharmacol. 12(4): 263, 1992. [HA-0037]
- 17) K. Sudoh, et al.: Jpn. J. Pharmacol. 52(S-1): 131, 1990. [HA-0042]

藥商

台灣安斯泰來製藥股份有限公司

台北市民生東路三段 10 號 5 樓

製造廠

TOA Pharmaceuticals Co., Ltd., Nishihongo Plant

436-25 Nishihongo, Fuchu-machi, Toyama City, Toyama 939-2701, Japan

HAD-I2002-04