

可迅® 持續性藥效錠4毫克

DOXABEN XL® Tablets 4 mg

衛署藥輸字第023711號

1. 藥品名稱：

可迅持續性藥效錠Doxaben XL

2. 成分：

活性成分：doxazosin

本錠所含doxazosin mesylate，相當於doxazosin 4毫克。

3. 劑型：

持續性藥效錠。

4. 臨床特性：

4.1 適應症：高血壓、良性前列腺肥大。

【說明】

高血壓：

可迅持續性藥效錠適用於治療高血壓，可作為大多數患者控制高血壓的起始藥物。如果患者單獨使用一種降血壓劑無法有效控制血壓，Doxazosin可與噻嗪類利尿劑、β阻斷劑、鈣離子拮抗劑或血管加壓素轉化酶抑制劑等藥物併用。

良性前列腺肥大：

可迅持續性藥效錠適用於治療良性前列腺肥大之臨床症狀(BPH)，以及與其相關之尿流減弱。可迅持續性藥效錠可用於治療併有高血壓或血壓正常的良性前列腺肥大患者。雖然血壓正常的良性前列腺肥大患者接受可迅持續性藥效錠單一治療後，血壓的變化在臨床並不顯著；但是血壓高的良性前列腺肥大患者接受可迅持續性藥效錠單一治療後，可同時有效治療高血壓及良性前列腺肥大。

4.2 用法用量：

本藥須由醫師處方使用

可迅持續性藥效錠可與食物併服或單獨服用。

本藥應整錠以足量的液體吞服。患者不可嚼碎、分割或磨碎藥錠(參閱4.4特殊警語及使用注意事項：患者須知)。

大部分患者以4毫克每日一次的劑量即可控制病情。可迅持續性藥效錠最理想的效果可能需要4週才能達到。必要時，可在這段期間之後根據患者的反應，把劑量增加到8毫克每日一次。

最高建議劑量是8毫克每日一次。

老年人之使用

建議使用正常的成人劑量。

腎功能受損患者之使用

由於doxazosin的藥物動力學在腎功能不全患者並未因此改變，亦無證據顯示doxazosin會使既有腎功能障礙惡化，所以這些患者可使用一般劑量。

肝功能受損患者之使用

參閱4.4特殊警語及使用注意事項。

孩童之使用

Doxazosin用於兒童之安全性與療效尚未確立。

4.3 禁忌：

可迅持續性藥效錠禁用於對quinazoline、doxazosin或任何一種非活性成分過敏的患者。

4.4 特殊警語與使用注意事項：

姿態性低血壓/暈厥

所有的α阻斷劑在治療時均有非常小比例的病人可能發生姿態性低血壓的症狀如眩暈和衰弱或極少數發生失去意識(暈厥)。當處方任何有療效的α阻斷劑，病人應被告知如何避免姿態性低血壓的症狀發生以及應採何種措施剛開始doxazosin治療時應提醒病人，避免暈眩或虛弱所導致傷害發生。

併用第五型磷酸雙酯酶-抑制劑

第五型磷酸雙酯酶(PDE-5)抑制劑與doxazosin併用在某些病人上會導致症狀性低血壓。而併用可迅持續性藥效錠的研究目前尚未進行。

肝功能受損

和任何一種完全由肝臟代謝的藥物一樣，doxazosin用於肝功能受損的患者應小心(參閱5.2藥物動力學特性)。

胃腸障礙

可迅持續性藥效錠的胃腸(GI)滯留時間顯著減少可能會影響藥學概況，進而影響藥物的臨床療效。和其他任何一種不會變性的物質一樣，可迅持續性藥效錠用於有胃腸嚴重狹窄(病理性或醫原性)的患者應小心。

少數報告指出，患有胃腸患者因服用另一種此類不會變形持續釋放形式的藥物後出現腸胃道阻塞症狀。

手術中虹膜鬆弛下垂徵候群

某些正在使用或曾使用α阻斷劑的患者在進行白內障手術時，會出現手術中虹膜鬆弛下垂徵候群(IFIS，一種小瞳孔徵候群的變異型)。因為在手術時IFIS可能會導致併發症，所以，患者在手術前應告知眼科手術醫師目前正在使用或曾使用α阻斷劑。

異常性陰莖持續勃起

包含doxazosin在內的α阻斷劑之上市後使用經驗中，曾通報發生長時間勃起與異常性陰莖持續勃起。如果勃起時間持續超過4小時，患者應立即就醫，否則可能導致陰莖組織損傷和永久性陽萎。

患者須知

患者應被告知可迅持續性藥效錠應整錠吞服，不可以嚼碎、分割或磨碎藥錠。可迅持續性藥效錠的藥物是被包在一個不能吸收的外殼內，這種特殊設計可以緩慢釋放藥物，讓身體吸收它。當這個過程完成後空藥殼就會由身體排出。因此若在糞便中發現藥物外殼無須驚慌。

4.5 藥物交互作用：

併用第五型磷酸雙酯酶(PDE-5)抑制劑

參閱特殊警語及使用注意事項－併用第五型磷酸雙酯酶抑制劑

CYP3A4抑制劑

體外研究顯示，doxazosin是CYP 3A4的受質。當doxazosin與強效CYP 3A4抑制劑(例如clarithromycin、indinavir、itraconazole、ketoconazole、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、telithromycin或voriconazole)併用時，應特別小心(參見5.2藥物學特性)。

其他

血漿中的doxazosin大部分是與蛋白質結合(98%)。人類血漿體外試驗資料指出，doxazosin不會影響digitoxin、warfarin、phenytoin或indomethacin的蛋白質結合。臨床經驗也顯示，doxazosin不會和thiazide類利尿劑、furosemide、β阻斷劑、非類固醇抗發炎藥、抗生素、口服降血糖藥、促尿酸排泄劑或抗凝血劑等產生藥品不良交互作用。

4.6 生育力、懷孕與授乳：

在doxazosin的動物實驗中，雖然沒有發現畸胎現象，但以動物試驗對受試動物使用大約人體最高建議劑量之300倍之試驗劑量會減低受試動物胎兒的存活率。

單一藥報告曾證明doxazosin可分泌至人乳中，而且動物研究顯示，此藥物會蓄積在乳汁中(參見5.3臨床前安全性資料)。

目前針對孕婦或授乳婦女還沒有充分且嚴格的對照研究，因此在懷孕或授乳期間使用可迅持續性藥效錠的安全性尚未確立。所以，只有在醫師評估利大於弊時，孕婦及授乳婦女方可使用本藥。

4.7 對儀器操作以及駕駛的影響：

使用可迅持續性藥效錠會減弱患者駕駛及操作機械的能力，特別是在治療初期。

4.8 不良反應：

以下列出在可迅持續性藥效錠上市前的安慰劑對照臨床試驗中常見的(>1%)不良反應。需要強調的是，在治療期間報告的事件未必是由治療引起的。

高血壓

心臟：心悸、心悸過速

耳及迷路：眩暈

胃腸：腹痛、口乾、噁心

全身：衰弱、胸痛、周邊水腫

肌肉骨骼及結締組織：背痛、肌痛

心血管：姿態性低血壓

神經系統：頭昏、頭痛

呼吸系統、胸腔與縱膈：支氣管炎、咳嗽

皮膚/皮下組織：搔癢

腎臟及泌尿系統：膀胱炎、尿失禁

良性前列腺肥大

耳及迷路：眩暈

全身：虛弱、周邊水腫

胃腸：腹痛、消化不良、噁心

感染：類似流行性感冒的症狀、呼吸道感染、尿路感染

肌肉骨骼及結締組織：背痛、肌痛

神經系統：眩暈、頭痛、嗜睡

呼吸道，胸腔及縱膈：支氣管炎、呼吸困難、鼻炎

心血管：低血壓、姿態性低血壓

在針對良性前列腺肥大患者的臨床研究中，可迅持續性藥效錠治療的不良反應發生率(41%)與安慰劑(39%)相較大致相似，而且低於標準doxazosin (54%)劑型為低。

老年(>65歲)良性前列腺肥大患者的不良反應概況和年輕人沒有差別。

上市後還有下列不良反應的報告：

血液及淋巴：白血球減少症、血小板減少症

耳及迷路：耳鳴

眼睛：視覺模糊、手術中虹膜鬆弛下垂徵候群(Intraoperative Floppy Iris Syndrome – IFIS)(參閱4.4特殊警語及使用注意事項)。

胃腸：胃腸阻塞、便秘、腹瀉、消化不良、胃腸脹氣、口乾、嘔吐

全身：疲倦、不適感、疼痛

肝/膽：膽汁鬱滯、肝炎、黃疸

免疫系統：過敏反應

研究顯示：肝功能指數異常、體重增加

代謝：食慾下降

肌肉骨骼：關節痛、肌肉痙攣、肌肉無力

中樞與周邊神經系統：姿勢性暈眩、感覺遲鈍、感覺異常、暈厥、顫抖

精神：躁動、焦慮、抑鬱、失眠、神經過敏

腎臟及泌尿系統：排尿疼痛、血尿、排尿障礙、頻尿、夜頻尿症、多尿症、尿失禁

生殖系統：男性女乳症、陽痿、持久勃起、逆行性射精

呼吸道，胸腔及縱膈：支氣管哮喘惡化、咳嗽、呼吸困難、鼻出血

皮膚/四肢：禿頭、搔癢、紫斑病、皮疹、蕁麻疹

心血管：熱潮紅、低血壓

下列不良反應乃是用doxazosin治療高血壓曾被報告的症狀，但是這些症狀也可能發生於未服用doxazosin的高血壓患者：心悸徐緩、心悸過速、心悸、胸痛、心臟痛、心肌梗塞、腦中風及心律不整。

4.9 藥物過量：

如果服用過量導致低血壓，應立即使患者仰臥，頭部放低。必要時，也可使用其他支持性療法。由於doxazosin的蛋白質結合率很高，所以以透析法除去之治療方式是不被建議的。

5. 藥理學特性

5.1 藥效藥劑學特性：

高血壓

可迅持續性藥效錠可經由降低全身血管阻力，而對高血壓患者產生明顯降壓效果。一般認為這種效果是由於選擇性阻斷血管中的α1-腎上腺素受體與腎上腺素之結合所致。每日服用一次可有效維持24小時的降壓效果。大多數的患者以可迅持續性藥效錠4毫克的起始劑量即可有效控制血壓。高血壓患者於服用可迅持續性藥效錠時，對於坐位和站位的降血壓的效果相似。服用標準doxazosin治療高血壓的人可以改用可迅持續性藥效錠，並依病人情況調高劑量以維持療效與耐受性。

與非選擇性α-腎上腺素受體阻斷劑不同的是，以可迅持續性藥效錠長期治療並沒有觀察到耐受性的問題。持續服用doxazosin的患者很少發生血漿腎素活性升高或心悸過速。

Doxazosin對血脂產生有利的作用，可明顯提高高密度脂蛋白(HDL)/總膽固醇比率，並且明顯降低總三酸甘油脂和總膽固醇。這是利尿劑和β-腎上腺素受體阻斷劑所沒有的優點，而兩者對脂質代謝有不良的影響。由於高血壓和血脂與冠狀動脈心臟病有關，doxazosin對於血壓和血脂的有利效果，能夠減少發生冠狀動脈心臟病的危險性。

使用doxazosin治療可改善左心室肥大，抑制血小板凝集和增加組織胺素原活化劑的活性。另外，doxazosin可改善胰島素功能不良患者對胰島素的敏感性。

Doxazosin不會產生不良的代謝作用，適用於併有氣喘、糖尿病、左心室功能不良和痛風的患者。

一項體外研究證實doxazosin在5微莫耳(micromolar)的濃度下，其6'-與7'-羥基代謝物的抗氧化劑性質。

良性前列腺肥大

將可迅持續性藥效錠給予有良性前列腺肥大的患者，可顯著改善尿道動力學與症狀。一般認為它對良性前列腺肥大的效果是由於選擇性阻斷位於前列腺和肌肉基質和外囊以及膀胱頸中的α-腎上腺素受體所致。

Doxazosin是有效的α1-腎上腺素受體1A亞型的阻斷劑，此種亞型在前列腺中佔70%以上，這說明它對良性前列腺肥大患者的作用。

可迅持續性藥效錠對良性前列腺肥大的長期治療方面有持續的療效與安全性。

可迅持續性藥效錠推薦治療劑量對於血壓正常患者的血壓幾乎沒有影響。

在一項良性前列腺肥大臨床對照試驗中，有性功能障礙的患者用doxazosin治療後，性功能亦隨之改善。

5.2 藥物動力學特性

吸收：

可迅持續性藥效錠口服後吸收良好，於給藥後8-9小時逐漸達到最高血中濃度。其最高血中濃度約為服用相同劑量標準劑型之doxazosin錠的三分之一。然而，於24小時後的谷底濃度於這兩類劑型相較時類似。

可迅持續性藥效錠的藥物學特性可產生比較平穩的血漿濃度。

可迅持續性藥效錠的峰谷(peak/trough)比率低於標準劑型doxazosin的一半。

在穩定狀態下，可迅持續性藥效錠比標準劑型的相對生體可用率在4毫克的劑量是54%，8毫克的劑量下是59%。

研究證實可迅持續性藥效錠對老年人的藥物學和年輕患者相比並無明顯差異。

代謝與排除：

血漿排除是雙相的，最終排除半衰期為22小時，所以一天只需服用一次。Doxazosin大多會被代謝，只有少於5%以原型排出。

研究證實與標準劑型之doxazosin相比較，對腎臟受損患者的藥物學和腎功能正常者相比並無明顯差異。

目前只有少數用於肝臟受損患者，和影響肝臟代謝的藥物(例如cimetidine)作用的資料。一項以12名肝臟中度受損受試者為研究對象的臨床研究顯示，病人使用doxazosin單一劑量後的AUC增加了43%，而且類似口服廓清率減少40%。和任何一種完全由肝臟代謝的藥物一樣，doxazosin用於肝功能不全的患者應小心(參閱4.4警語及使用注意事項)。

血漿中的doxazosin約有98%與蛋白質結合。

Doxazosin主要是經由O-去甲基作用和羥基化而被代謝。

Doxazosin大部分在肝臟內代謝。體外研究顯示Doxazosin主要的排除途徑是透過CYP 3A4；然而CYP 2D6和CYP 2C9也參與其排除途徑，但程度較低。

5.3 臨床前安全性資料：

致癌性

在飲食中以最高耐受劑量長期給予(24個月以上) doxazosin，在大鼠身上(40毫克/公斤/天)以及在小鼠身上(120毫克/公斤/天)並不會有潛在致癌的危險。在大鼠及小鼠的研究中，最高劑量的評估與AUCs(藥品於全身分佈下測得濃度)相關。人類的AUC是16毫克/天。而大鼠及小鼠的最高劑量則分別為人類AUC值的八倍及四倍。

遺傳毒性

在遺傳毒性研究中，藥品本身或其代謝物不論在染色體或是染色體以下的層級之遺傳物質研究中都不會造成任何影響。

生育能力的損害

口服給予公鼠20毫克/公斤/天(非5或10毫克/公斤/天) doxazosin，此劑量大約是人類服用12毫克/天之劑量其AUC值的四倍，發現生育能力會下降。停藥後兩週內則生育能力即可恢復。

在人類，目前並沒有任何關於doxazosin會影響男性生育能力的報告。

授乳

透過給予泌乳中大鼠單一口服劑量1毫克/公斤[2-¹⁴C]-doxazosin的研究指出，doxazosin會蓄積在大鼠乳汁中，且最大濃度約高出母體血漿濃度20倍。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑：

可迅持續性藥效錠包含下列非活性成分：聚乙烯氧化物、氯化鈉、丙基羥甲基纖維素、紅色氧化鐵(E172)、二氧化鈦(E171)、硬脂酸鎂、乙酸纖維素、聚乙二醇、藥用光滑劑及黑色氧化鐵(E172)。

6.2 配伍禁忌：

無。

6.3 有效期限：

參閱外盒標示。

6.4 儲存條件：

於30°C以下儲存

6.5 包裝：

2-1000粒鋁箔盒裝。

6.6 處置與其它使用的特別注意事項：

整粒吞服，勿咀嚼

製造廠：Viatrix Pharmaceuticals LLC

Road 2 Km 58.2, Barceloneta, Puerto Rico 00617

分包裝廠：Pflizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany

藥商：暉致醫藥股份有限公司

臺北市信義區信義路5段7號27樓

CDS 20160714-9