

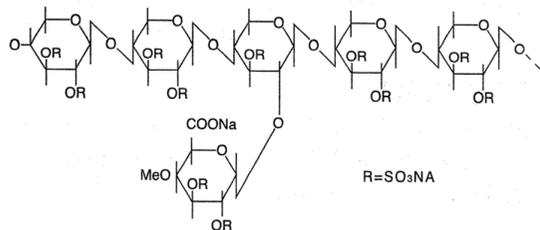
優而順膠囊

Urosan Capsules 100 mg
(pentosan polysulfate sodium)

GMP G-11895
衛署藥製字第 057862 號
本藥須由醫師處方使用

【性狀】

Pentosan polysulfate sodium 是一個半合成製成類似 heparin 的大分子碳水化合物衍生物，其化學性質和結構式類似 glycosaminoglycans。它是白色無味粉末，輕微吸濕且在 pH 6 時可溶於水中達 50%。分子量 4000 到 6000 Dalton，化學結構式如下：



Urosan 是一硬明膠膠囊，內含 100mg 的 pentosan polysulfate sodium，經由口服投與。

賦形劑：Microcrystalline Cellulose, Magnesium Stearate.

膠囊組成：Gelatin, Purified Water, Brilliant Blue FCF, Tartrazine, Titanium Dioxide

【臨床藥理】依文獻記載

Pentosan polysulfate sodium 是一個低分子量，類似 heparin 的化合物。它具有抗凝血及纖維蛋白溶解的效果。有關 pentosan polysulfate sodium 對於間質性膀胱炎的作用機轉並不清楚。

藥物動力學：

吸收：以放射線標記的 pentosan polysulfate sodium 在不同劑量的初期臨床研究結果顯示，大約投與劑量的 3% 被吸收 (N=3)。

分佈：以靜脈注射放射線標記的 pentosan polysulfate sodium 的臨床前研究結果顯示，分佈於生殖泌尿道的上皮細胞，少量分佈於肝臟、脾臟、肺臟、皮膚、骨膜和骨髓。在動物試驗中，紅血球滲透性低。

代謝：於 5 位健康自願者給與放射線標記的藥物的代謝之初期研究文獻顯示，在靜脈注射約 1 小時後，68% 的投與劑量在肝臟和脾臟進行部份去硫酸化作用。於另一 3 位健康自願者的研究中顯示，在腎臟有部份去聚合作用產生。若持續投與劑量，去硫酸化作用和去聚合作用會達飽和。

排泄：於 8 位男性健康自願者的初期臨床研究顯示，在靜脈

注射 40 毫克後，pentosan polysulfate sodium 的排除半衰期平均值為 24 小時。

口服放射線標記的 pentosan polysulfate sodium 後，其原形藥物的尿中排除半衰期為 4.8 小時。

於 3 位男性健康自願者的初期人體研究中，以單一劑量之放射線標記的藥物投與後，平均的尿中排泄為投與劑量的 3.5%，而在多劑量的投與後，平均的尿中排泄佔投與劑量的 11%。

在重複投與後進一步分析尿中成分顯示，約投與劑量的 3% 為原形的 pentosan polysulfate sodium。

特定族群：在老年人和肝或腎功能不全的病患之劑量調整，尚未有研究。

藥物藥效學：

Pentosan polysulfate sodium 對病人產生藥效的作用機轉尚未清楚。在初期的臨床模式，pentosan polysulfate sodium 會附著在膀胱壁的黏膜上。藥物的作用可能如緩衝劑般，控制細胞的通透性而避免尿中的刺激性溶質到達細胞。

食物影響：食物對於 pentosan polysulfate sodium 在吸收方面的影響並不清楚。在臨床試驗中，Urosan 是在飯前 1 小時或飯後 2 小時和開水一同服用。

藥物交互作用：未研究。

【臨床試驗】依文獻記載

以兩個臨床試驗來評估 Pentosan Polysulfate Sodium (以下簡稱 PPS) 對慢性間質性膀胱炎病患解除疼痛的療效。所有病患的膀胱鏡、細胞學和切片的檢查均符合 NIH 對慢性間質性膀胱炎的定義。在一個單盲、隨機、安慰劑控制的試驗中，評估 151 位病患 (145 位女性，5 位男性，1 位性別未知)，平均年齡 44 歲 (18 歲到 81 歲)。大約相等數目的病患接受為期 3 個月一天三次的安慰劑或 PPS 100mg。膀胱疼痛的改善程度是根據病患本身的評估。在此試驗中，服用 PPS 者有 38% (28/74)，而服用安慰劑者有 18% (13/74)，膀胱疼痛的改善超過 50% (p=0.005)。

第二個臨床試驗為醫師使用的研究，是一個對 2499 位每天服用 PPS 300mg 的病患所做的前瞻性設計，且試驗完成後分析的臨床試驗。在 2499 位病患中，2220 位為女性，254 位為男性，25 位性別未知。病患平均年齡為 47 歲且 23% 超過 60 歲。經過 3 個月，1307 位 (52%) 的病患退出試驗或結果不符合納入分析。因此服用 PPS 3 個月的有 1192 位 (48%)，服用 PPS 6 個月的有 892 位 (36%)，服用 PPS 一年的有 598 位 (24%)。

每 3 個月對病患進行非盲性的評估，比較在治療前後疼痛程度的整體變化和 "疼痛 / 不舒服" 分數的差異。在治療前，"疼痛 / 不舒服" 分數的比例在剛開始的 2499 位病患中，嚴重或無法忍受者佔 60%，中度者佔 33%，輕度或無感覺者佔 7%。病患疼痛改善的結果列於表一。

服用 3 個月時，722 位 (29%) 病患在疼痛分數改善有 1 或 2 等級的進步。6 個月時，在繼續服用 PPS 的 892 位病患中，有額外的 116 位 (5%) 病患疼痛分數有改善。6 個月之後，病患報告有第一次疼痛解除的病患比率少於 1.5% (見表二)。

表 一： 以開放性的醫師使用試驗比較治療前後的疼痛分數量表 (2499 位病患) ¹		
療效指標	三個月 ²	六個月 ²
病患記錄疼痛整體改變程度 (回想現在和治療前疼痛的差異) ³	病患 = 1161 位 中位數 = 3 平均數 = 3.44 CI: (3.37, 3.51)	病患 = 724 位 中位數 = 4 平均數 = 3.91 CI: (3.83, 3.99)
疼痛 / 不舒服分數的變化 (以現在和治療前分數的差異計算之) ⁴	病患 = 1440 位 中位數 = 1 平均數 = 0.51 CI: (0.45, 0.57)	病患 = 904 位 中位數 = 1 平均數 = 0.66 CI: (0.61, 0.71)

1：本試驗未測量解除疼痛的開始時間
2：CI=95% 信賴區間
3：6 個等級：1= 惡化, 2= 沒改善, 3= 輕度改善, 4= 中度改善, 5= 明顯改善, 6= 症狀解除
4：3 個等級：1= 沒有或輕度, 2= 中度, 3= 重度或無法忍受

表 二： 在開放性的醫師使用試驗中，新的解除疼痛 / 不舒服 ¹ 的病患百分比 (2499 位病患)		
	三個月時 ² (1192 位病患)	六個月時 ³ (892 位病患)
持續接受治療的病患	722/1192(61%)	116/892(13%)
所有進行此試驗的病患	722/2499(29%)	116/2499(5%)

1：第一次疼痛 / 不舒服分數的改善有 1 或 2 個等級
2：在 3 個月時，疼痛 / 不舒服分數的改善之病患百分比
3：在 3 個月時，疼痛 / 不舒服未改善，而在六個月時改善的病患百分比

【適應症】

使用於因間質性膀胱炎引起的膀胱疼痛或不適的解除。

【禁忌】依文獻記載

已知對此藥物、化學結構相關的化合物或賦形劑過敏的病患不可使用。

【警告事項】無

【注意事項】依文獻記載

一般事項：

Urosan(pentosan polysulfate sodium)是一種微弱的抗凝血劑(相當於1/15的heparin活性)。曾有斑狀出血、流鼻血和牙齦出血的出血性併發症產生(見“不良反應”部分)。病患進行侵襲性治療過程,或有凝血疾病的症狀或有其他會增加出血的危險性時(例如:使用coumarin抗凝血劑、heparin、t-PA、streptokinase、或高劑量aspirin等藥物治療),必須評估出血的可能性。病患患有動脈瘤、血小板減少症、血友病、胃腸潰瘍、息肉或憩室,在開始使用Urosan前應謹慎評估。經由皮下、舌下或肌肉注射投與的類似產品(且非在肝臟開始代謝)與有血栓和出血症狀的延遲免疫過敏性血小板減少症有關。曾有因heparin而引起血小板減少症病史的病患,投與Urosan應小心謹慎。肝功能不全:

pentosan polysulfate sodium在肝臟和脾臟進行去硫化作用。但是肝功能不全或脾臟異常可能造成pentosan polysulfate sodium的原形藥物或活性代謝物之生體可用率增加的程度則未知,因此上述病患使用Urosan需小心。

1.2%的病患其transaminase, alkaline phosphatase, γ -glutamyl transpeptidase和lactic dehydrogenase會輕微上升(<2.5 x 正常值)。這個現象通常出現在開始接受pentosan polysulfate sodium治療後的3到12個月,但和黃疸或其他臨床徵兆或症狀無關。這些異常情況通常是暫時性的,可能持續不變,或極少數可能在連續使用下惡化。需注意PTT和PT上升(兩者皆<1%)或血小板減少症(0.2%)。

掉髮和pentosan polysulfate及heparin有關。在pentosan polysulfate sodium的臨床試驗中顯示,在接受治療的最初四星期內可能開始掉髮,97%的掉髮屬於簇狀禿頭,只侷限在頭皮的單一部位。

病患資訊:

病患需依照醫師處方使用,劑量上也要依據醫師處方,不可增加次數。必須告知病患,Urosan是一種微弱的抗凝血劑,可能會增加出血的時間。

實驗室測試結果:

於24位健康男性受試者,每天投與達1200mg的pentosan polysulfate sodium連續8天,結果顯示並不影響凝血酶原時間(PT)或部分凝血激酶時間(PTT)。Pentosan polysulfate sodium也會抑制血漿中Xa因子的產生和抑制體內血漿中凝血激酶引發的血小板凝集。(進一步資訊見“注意事項中:肝功能不全”的部分)

致癌性、突變性和生殖功能損害:

並未以動物進行長期試驗,評估pentosan polysulfate sodium致癌的可能性。Pentosan polysulfate sodium在小白鼠微核測試或Ames測試(S. typhimurium)中,不具clastogenic或突變性。Pentosan polysulfate sodium對精子生成的影響並未研究。懷孕分級:B

以每天靜脈注射15 mg/kg於小白鼠和大田鼠和7.5 mg/kg於兔子,來進行生殖研究。此劑量以體表面積計算分別為人體每天口服投與pentosan polysulfate sodium劑量的0.42倍和0.14倍。這些研究結果顯示本品不會影響生殖或對胎兒有害。直接以1mg/ml濃度的pentosan polysulfate sodium做小白鼠胚胎培養的體外試驗,可能造成可逆性的四肢生長異常。在懷孕婦女方面尚未進行適合且良好控制的試驗。因為動物試驗結果並無法預測到在人體的反應,此藥只有在確實需要時才可用於懷孕婦女。

哺乳母親:

此藥是否會分泌至人乳中並未知。因為許多藥物會分泌至人乳中,當哺乳婦女服用Urosan時,要小心謹慎。

孩童使用:

在16歲以下孩童使用的安全性和有效性尚未建立。

【不良反應】依文獻記載

以一個總病患人數2627位(2343位女性、262位男性、22位性別未知),平均年齡47歲[範圍18到88歲,其中超過60歲有581位(22%)]的臨床試驗,來評估pentosan polysulfate sodium。在2627位病患中,128位病患進行為期3個月試驗,而其他的2499位病患進行一個長期、非盲性試驗。

在服用藥物3到75個月期間,有6位病患(0.2%)死亡。死因和其它同時發生的疾病或處理過程有關,只有一位病患的死亡原因未知。

33位(1.3%)病患患有嚴重不良反應。2位病患為嚴重腹痛或下痢和脫水,須要住院治療。由於無間質性膀胱炎患者的對照組同時做評估,因此很難斷定那些不良反應與pentosan polysulfate sodium有關,而那些不良反應與同時發生的疾病、藥物或其他因素有關。

Pentosan polysulfate sodium 100 mg 和安慰劑對照組之臨床試驗的不良反應經驗一天三次,期間3個月

身體系統/不良反應	PPS n=128	安慰劑 n=130
中樞神經系統 病患總數*	3	5
失眠	1	0
頭痛	1	3
嚴重情緒不穩/沮喪	2	1
眼球震顫/頭暈	1	1
痙攣	1	1
胃腸道系統 病患總數*	7	7
噁心	3	3
下痢	3	6
消化不良	1	0
黃疸	0	1
嘔吐	0	2
皮膚/過敏 病患總數*	2	4
皮疹	0	2
搔癢	0	2
流淚	1	1
鼻炎	1	1
出汗增加	1	0
其他 病患總數*	1	3
停經	0	1
關節痛	0	1
陰道炎	1	1
事件總數	17	27
不良事件報告的病患總數	13	19

*在身體系統中,因為一個病人可能有多於一個的不良事件,因此個別事件的總數並不等於病患總數。

以下為以PPS治療2499位間質性膀胱炎患者之非盲性臨床試驗的不良事件報告。在開始的2499位病患中,1192位(48%)服用PPS 3個月;892位(36%)服用PPS 6個月和

598位(24%)服用PPS 1年,355位(14%)服用PPS 2年和145位(6%)服用4年。

頻率(1到4%):禿頭(4%)、下痢(4%)、噁心(4%)、頭痛(3%)、皮疹(3%)、消化不良(2%)、腹部疼痛(2%)、肝功能異常(1%)、頭暈(1%)。

頻率(\leq 1%):消化方面:嘔吐、口腔潰瘍、結腸炎、食道炎、胃炎、脹氣、便秘、厭食、牙齦出血

血液方面:貧血、斑狀出血、凝血酶原時間增加、部份凝血激酶時間增加、白血球減少、血小板減少

過敏的反應:過敏反應、光敏感

呼吸系統:咽炎、鼻炎、鼻出血、呼吸困難

皮膚和其它:搔癢、蕁麻疹

特殊感覺:結膜炎、耳鳴、視神經炎、弱視、視網膜出血

【過量】

未曾有過量投與的報告。根據藥物藥效學,毒性可能會發生在抗凝血、出血、血小板減少、肝功能異常和胃不適上面。(見臨床藥理和注意事項部份)。發生急性過量事件時,可能的話病患必須洗胃,小心觀察並給予症狀及支持療法。

【用法用量】

Urosan的建議劑量為每天300 mg,一天3次,每次一顆100 mg膠囊經口投與。至少飯前1小時或飯後2小時配合開水服下。

病患服用Urosan3個月後必須再評估。如果沒有改善且沒有不良事件發生,Urosan可以繼續再使用3個月。

病患在服用6個月後,疼痛未見改善時,再繼續服用的臨床效益和危險性並不清楚。

【包裝】

Urosan是一白色/淡藍色的硬明膠膠囊,內含100 mg的pentosan polysulfate sodium。2-1000粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

【儲存】

儲存在30°C以下。

藥商:泰宗生物科技股份有限公司

地址:台北市內湖區基湖路35巷11號7樓

電話:02-26581677

委託製造廠:十全實業股份有限公司

地址:南投縣南投市南崗工業區仁和路27號