



## 酚瑞淨 軟膏10% Veregen 10% Ointment

適應症
治療18歲以上成人之外生殖器及肛門周圍的尖形濕疣 (Condylomata acuminata)。
使用限制
治療超過16週及復發再治療病患使用酚瑞淨® 軟膏的有效性與安全性尚未確立。本藥品使用於免疫不全/免疫抑制病患的有效性與安全性尚未確立。
用法用量
塗抹於外生殖器 and 肛門周圍的尖形濕疣上，一天 3 次。
取約0.5公分長的酚瑞淨® 軟膏塗抹於每個尖形濕疣上。以手指輕輕塗開，使整個濕疣都覆蓋上一層薄薄的軟膏。使用酚瑞淨® 軟膏前後必須洗淨雙手。
每次塗藥前不需要先洗去治療部位上殘餘的軟膏。
酚瑞淨® 軟膏不可用於眼部、口腔、陰道內或肛門內。
療程
酚瑞淨® 軟膏必須持續使用，直到尖形濕疣完全清除為止，但療程不可超過16週。治療部位常有局部皮膚反應(如紅斑)發生。只要局部皮膚反應的嚴重程度尚可接受，仍應持續治療。

劑型與劑量
10%軟膏。每公克酚瑞淨® 褐色軟膏基劑中含有100毫克乾燥綠茶萃取物。
禁忌
對綠茶萃取物或本藥其它賦形劑過敏者。
警語及注意事項
酚瑞淨® 軟膏用於治療尿道、陰道內、子宮頸、直腸或肛門內之人類乳突病毒疾病並未經過評估，因此不可用於治療上述疾病。
酚瑞淨® 軟膏不可塗抹於開放性傷口。
患者生殖器或肛門周圍的區域應避免接觸陽光/紫外線，因為酚瑞淨® 軟膏並未在此類環境下進行測試。
不良反應
在樞紐臨床試驗中，共有 400 位受試者使用酚瑞淨® 軟膏。(另外有397位受試者使用Veregen15%軟膏)。最常見的藥物不良反應為局部皮膚及治療尖型濕疣之塗藥部位反應。

總計有83.5%的患者發生此類不良反應。最常見的反應為紅斑、搔癢、皮膚刺激灼熱感最常見)、疼痛、水腫、潰瘍、硬化及水泡。局部反應中有 24.8% 屬於輕度，32.0% 屬於中度 (男性 36.3%，女性27.1%)；至少使用過一次藥物的患者中，有26.8% 出現嚴重反應 (男性20.8%，女性33.5%)。只有生殖器尖型濕疣的患者中，發生至少一次嚴重相關局部反應的百分比為26.3%(87/331)，只有肛門患部的比例為23.1%(6/26)，肛門及生殖器患部的比例為32.6%(14/43)。輕度的皮膚局部反應與藥物作用機轉有關，因此不需停藥。外陰部有尖型濕疣的女性患者，發生嚴重局部皮膚與塗藥部位反應的比例較高。4位女性患者(1%)因塗藥部位疼痛、麻木及皮膚炎而一度中止治療。1位女性患者(0.3%)因會陰灼熱感、疼痛及搔癢而停用酚瑞淨® 軟膏。1位女性患者於使用酚瑞淨® 軟膏治療期間發生嚴重外陰陰道炎。未經包皮環切術的男性受試者中，1.9%(4/212)發生包皮口狹窄(包莖)。在皮膚敏感試驗中，有5/209名受試者(2.4%)發生過敏反應。如對酚瑞淨® 軟膏過敏，則應停止治療。

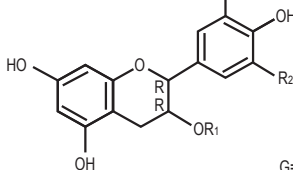
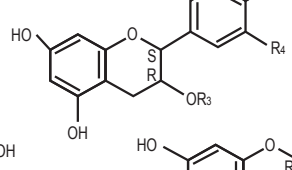
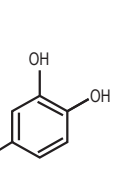

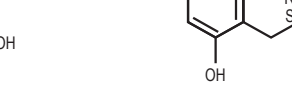
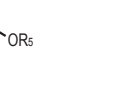
MedDRA系統器官分類	極常見	常見	少見
全身性及用藥部位症狀	塗藥部位的局部反應，如紅斑、搔癢、皮膚刺激/灼熱、疼痛、潰瘍、水腫、硬結、水泡	塗藥部位的局部反應，如脫皮、皮膚滲出分泌物、出血、腫脹	塗藥部位的局部反應，如變色、不適、乾燥、糜爛、裂傷、敏感性改變、麻木、疤痕、結節、皮膚炎、過敏*、局部壞死*、丘疹、溼疹*
血液及淋巴系統異常	—	淋巴結炎/淋巴結腫大	—
感染及侵染	—	—	塗藥部位感染、塗藥部位膿皰、生殖器皰疹感染*、葡萄球菌感染、尿道炎、陰道念珠菌感染、外陰陰道炎、外陰炎*、膿皮症*
腎臟及泌尿道異常	—	—	排尿困難、急尿、頻尿、尿道口狹窄*
生殖系統及乳房異常	—	包皮口狹窄(包莖)	龜頭炎、性交疼痛、陰道分泌物*
皮膚及皮下組織異常	—	—	皮疹及丘疹

表 1：依MedDRA系統器官分類，彙整酚瑞淨® 軟膏治療後可能相關的不良反應。發生率之定義為極常見 (≥ 1/10)、常見 (≥ 1/100 至，但<1/10)、少見 (≥ 1/1,000，但<1/100)。\*：僅發生在較高濃度(Veregen15%軟膏)的反應。穿著緊閉衣著情況下的不良反應發生率較高。

局部反應時程
平均嚴重度最高的局部反應發生在治療的前幾週內。
過量
並無過量案例報導。如不慎誤服需根據症狀治療。酚瑞淨® 軟膏無特殊解毒劑。
沒有口服酚瑞淨® 軟膏經驗可提供參考。
特殊族群
懷孕
懷孕用藥分類C級：
並未以懷孕婦女進行合適、良好控制的臨床試驗。懷孕期間唯有評估後認為可能的益處大於對胎兒的潛在風險時，才可使用酚瑞淨® 軟膏。
本仿單中，以動物數倍於人體暴露劑量計算所得的酚瑞淨® 軟膏人體最大建議劑量(MRHD)為一天3次，每次局部塗抹250毫克軟膏，合計750毫克，共含112.5毫克綠茶萃取物。劑量係根據依人體等效劑量(HEd)計算。
胚胎—胎兒發育試驗以大鼠及兔子進行，分別由陰道內與造成全身暴露途徑給藥。在器官發生期間(大鼠孕早期第6至15天，兔子孕早期第6至18天)口服綠茶萃取物，最高劑量達到每天1,000毫克/公斤時(大鼠為86倍MRHD，兔子為173倍MRHD)，並未發生與治療相關的胚胎—胎兒發育與致畸胎性方面內毒性反應。
在造成懷孕母兔的母體毒性劑量下(特徵為塗藥部位顯著局部不適、體重減輕、食量減少)，在器官發生期間(孕早期第6至19天)每天以皮下注射給予綠茶萃取物12與36毫克/公斤，對胎兒發育會造成包括胎兒體重減輕、骨骼骨化延遲。劑量每天4毫克/公斤時(0.7倍MRHD)，無與治療相關的胚胎—胎兒發育毒性發生。試驗中所有評估的劑量，未觀察到致畸胎作用的證據。
一項結合生育力與胚胎—胎兒發育的試驗，自交配前4天起至孕早期第17天，於大鼠的陰道投予酚瑞淨® 軟膏，劑量最高達每天每隻大鼠0.15毫升(8倍MRHD)，均未發現胚胎—胎兒發育毒性或致畸胎性。
大鼠的生產前後發育試驗中，自孕早期第6天至分娩與哺乳期間於每隻大鼠陰道投予每天0.05、0.10、0.15毫升酚瑞淨® 軟膏。高劑量0.15毫升(8倍MRHD)與中劑量0.10毫升組中發現妊娠第0天母體的死亡率提高，與分娩併發症有關。
每隻大鼠每天0.15毫升高劑量，也提高死產發生率。試驗中的所有劑量在生產前後發育、生長、生殖及生育力方面，未發現其它與治療相關的毒性。
哺乳女性
目前尚不清楚局部塗抹酚瑞淨® 軟膏是否會分泌到母乳中。
兒童使用
對於兒童患者的安全性與療效，目前尚未確立。
老年人使用
臨床試驗中，有7位(1.4%)超過65歲的患者使用酚瑞淨® 軟膏。但受試者人數不足以判斷老年人的反應是否會與年輕受試者不同。

說明
酚瑞淨® 軟膏(綠茶萃取物)軟膏10%是一種供局部外用的植物用藥。酚瑞淨® 軟膏的有效成分為綠茶萃取物，為來自茶樹(Camellia sinensis (L.) O Kuntze)之綠茶葉的水萃取物，經部分純化後的產物，具兒茶素與其他綠茶成分的混合物。有效成分中有85%至95%(重量比例)為兒茶素，其中55%以上為表沒食子兒茶素沒食子酸酯(EGCg)。其他兒茶素衍生物如表兒茶素(EC)、表沒食子兒茶素(EGC)、表兒茶素沒食子酸酯(ECg)，以及一些額外的少量兒茶素衍生物，如沒食子兒茶素沒食子酸酯(GCg)、沒食子兒茶素(GC)、兒茶素沒食子酸酯(Cg)，以及兒茶素(C)。除了已知的兒茶素成分之外，同時也含有沒食子酸、咖啡因、可可鹼，佔有效成分的2.5%左右。有效成分中的其餘物質，為來自綠茶葉中的未定義植物成分。

兒茶素類化合物的結構式如下：

						
						
兒茶素類化合物的一般結構	縮寫	R1	R2	R3	R4	R5
成分						
(-)-表沒食子兒茶素沒食子酸酯	(-)-EGCg	G	OH	-	-	-
(-)-表兒茶素沒食子酸酯	(-)-ECG	G	H	-	-	-
(-)-表沒食子兒茶素	(-)-EGC	H	OH	-	-	-
(-)-表兒茶素	(-)-EC	H	H	-	-	-
(-)-沒食子兒茶素沒食子酸酯	(-)-GCg	-	-	G	OH	-
(-)-沒食子兒茶素	(-)-GC	-	-	H	OH	-
(-)-兒茶素沒食子酸酯	(-)-Cg	-	-	G	H	-
(+)-兒茶素	(+)-C	-	-	-	-	H

每公克軟膏中含有100毫克綠茶萃取物，混合於無水軟膏基劑。基劑含有肉豆蔻酸異丙酯(isopropyl myristate)、白軟石蠟、白蠟 (cera alba)、棕櫚酸丙二醇酯(propylene glycol palmitostearate)、油醇 (oleyl alcohol)。

臨床藥理學
作用機轉
酚瑞淨® 軟膏清除生殖器與肛門周圍尖形濕疣的機轉仍未知。體外試驗顯示綠茶萃取物具有抗氧化活性；此發現的臨床重要性仍未知。
藥效學
酚瑞淨® 軟膏的藥效學仍未知。
藥物動力學
EGCg、EGC、ECg、EC的全身暴露量於外生殖器及肛門周圍尖形濕疣的患者局部使用酚瑞淨® 軟膏(每天3次各250毫克，7天)或是飲用綠茶飲料(每天3次各500毫升，7天)，進行評估。局部使用酚瑞淨® 軟膏後第1天，4 種兒茶素類化合物的血漿濃度均低於可量測下限(<5 ng/mL)。使用酚瑞淨® 軟膏7天後，血漿的EGC、ECg與EC濃度均低於可量測下限，而20名受試者中有2人可測得EGCg血漿濃度。兩位受試者的EGCg平均最高血漿濃度(Cmax)為10.1ng/mL，EGCg血中濃度曲線下總面積(AUC)為52.2ng•h/mL。口服綠茶飲料的所有受試者在第1天與第 7 天均可測得EGCg濃度，第7天平均(標準差)最高血漿濃度(Cmax)為 23.0 (12.0)ng/mL，血中濃度曲線下總面積(AUC)為104.6 (39.0)ng•h/mL。
非臨床毒理學
致癌性、致突變性、生殖力傷害
以口服(胃管灌食)進行的致癌性試驗中，每天投予p53基因轉殖小鼠綠茶萃取物，劑量最高達每天500毫克/公斤(22 倍MRHD；[參見特殊族群])。結果顯示使用綠茶萃取物並不會增加檢查之器官及組織中腫瘤或非腫瘤病的發生率。酚瑞淨® 軟膏並未進行皮膚致癌性試驗。
綠茶萃取物的Ames檢驗、大鼠生物體內微核分析、UDS檢驗及基因轉殖小鼠突變分析，結果均為陰性，但小鼠淋巴瘤突變分析為陽性。
自交配前 4 天起至孕早期第17天，每日於大鼠陰道投予酚瑞淨® 軟膏，劑量最高達每天0.15毫升，對交配行為與生殖力並無不良影響。此劑量相當於每隻大鼠每天投予 150毫克(8倍MRHD)。

藥物治療分類：供局部使用的化學療法，抗病毒劑
ATC 編碼：D06BB12

**臨床療效及安全性**

兩項獨立的第三期療效與安全性極組試驗中，針對18歲以上免疫健全患者使用 Veregen 10% 每天3次，最長16週，評估方式為以內眼檢查所有外生殖器及肛門周圍的尖形濕疣 (包括治療前已有的尖形濕疣，以及治療期間出現的尖形濕疣)是否完全清除，結果顯示療效顯著優於安慰劑。
兩項試驗的基準點尖形濕疣面積中位數為48.5mm²(範圍12至585mm²)，基準點尖形濕疣數目中位數為6(範圍2至30)。
使用劑量中位數為每天456.1mg (範圍23.8至1,283毫克)。
392位接受Veregen 10%軟膏治療的患者中，男女合計完全清除所有尖形濕疣的比例為53.6%，206位接受安慰劑的患者，比例為35.4%(勝算比2.1 [95%信賴區間1.48~2.98]，p<0.001)。(意向治療分析；最後觀察值推估，闕漏資料設定為「未完全清除」)
女性患者中，完全清除所有尖形濕疣的比例為62.8%，安慰劑組比例為43.8%(P=0.004)。
男性患者中，完全清除所有尖形濕疣的比例為45.5%，安慰劑組比例為29.1%(p=0.005)。
接受 Veregen 治療且完成試驗的患者中，完全清除所有尖形濕疣的比例為53.8%[186/346](男女合計)，安慰劑組比例為36.7%[69/188]。
使用Veregen 10% 治療的患者，完全清除所有尖形濕疣的時間中位數為16週。完全清除的患者，在治療後3個月追蹤期間肉眼可見之尖形濕疣復發的比例，Veregen 10% 治療組為6.5%(13/201)，安慰劑治療組為5.8%(4/69)。
**包裝 / 儲存**
酚瑞淨® 軟膏為一褐色軟膏，裝填於鋁管中。必須於室溫25°C以下保存，且不可冷凍。

藥品效期3年，開封後可保存6週。
藥品必須放置於兒童無法取得之處。
使用酚瑞淨® 軟膏的患者應了解下列資訊及說明：
-本藥品必須遵照醫師指示使用。僅供外用。避免接觸眼部，亦不可塗抹於陰道或肛門內。
-每次塗藥前不需要先洗去殘餘的酚瑞淨® 軟膏。清洗過患部或沐浴後，必須重新塗藥。
-患者的塗藥部位常發生局部皮膚反應，例如紅斑、糜爛、水腫、搔癢、灼熱感。可能發生嚴重皮膚反應，應立即告知醫療人員。如發生嚴重皮膚局部反應，應以溫和肥皂和清水洗去患部的軟膏，且暫時停藥。
-皮膚上仍有軟膏時應避免進行性接觸 (生殖器、肛門或口腔)，或是接觸前先去軟膏。酚瑞淨® 軟膏可能減弱保險套或陰道隔膜的作用，因此不建議與酚瑞淨® 軟膏 一起使用。
-使用衛生棉條的女性患者，在塗藥應前先放入衛生棉條。如果皮膚上仍有軟膏時更換衛生棉條，請務必避免軟膏不慎進入陰道。
-酚瑞淨® 軟膏可能使衣物或寢具染色。
-酚瑞淨® 軟膏無法根治疾病，療程中或療程結束後可能出現新的尖形濕疣。如果在 16 週治療期間出現新的尖形濕疣，也應以酚瑞淨® 軟膏治療。
-酚瑞淨® 軟膏對生殖器/肛門周圍尖形濕疣傳播的作用仍未知。
-患者生殖器或肛門周圍的區域，應避免接觸陽光/紫外線，因為酚瑞淨® 軟膏並未在此等環境下進行測驗。
-治療部位不可使用密閉性包裝用品，包括繃帶、覆蓋或包裹。
-未割包皮的男性患者治療包皮下方的尖形濕疣時，應將包皮推開並每天清潔患部。

本藥須由醫師處方使用
衛部藥製字第056343號
藥商名稱：杏園新藥股份有限公司
藥商地址：宜蘭縣冬山鄉中山村中山路84號
製 造 廠：杏輝藥品工業股份有限公司
廠 址：宜蘭縣冬山鄉中山村中山路84號
消費者服務專線：(0800)015151

酚瑞淨軟膏(BM-103)(TW\_仿製(查驗))pdf 1 2014/8/12 上午 10:47:40

酚瑞淨軟膏(BM-103)(TW\_仿製(查驗))pdf 1 2014/8/12 上午 10:47:40

酚瑞淨軟膏(BM-103)(TW\_仿製(查驗))pdf 1 2014/8/12 上午 10:47:40

酚瑞淨軟膏(BM-103)(TW\_仿製(查驗))pdf 1 2014/8/12 上午 10:47:40

## 患者須知

**酚瑞淨® 軟膏10%(綠茶萃取物)**

開始使用酚瑞淨® 軟膏前及每次領取藥物後，請仔細閱讀本說明，其中可能有新的資訊。但仍應以醫師的指示為準。關於酚瑞淨® 軟膏或您的疾病如有任何問題，請諮詢您的醫師或藥師。本品為醫師處方藥品。

**什麼是酚瑞淨® 軟膏？**
酚瑞淨® 軟膏是一種僅供皮膚使用(外用)的藥品，用於治療生殖器外側及肛門周圍的尖形濕疣。不適合治療陰道、子宮頸或肛門內的尖形濕疣。醫師可能會建議在這些部位進行檢查及篩檢 (例如子宮頸抹片檢查)。

**哪些人不可使用酚瑞淨® 軟膏？**
如果您對酚瑞淨® 軟膏中的任何成分過敏，請勿使用酚瑞淨® 軟膏。產品成分請見本說明最後一頁。

**使用酚瑞淨® 軟膏前有哪些事應該告知醫師？**
請告知醫師您的所有健康狀況及用藥，包括處方藥、指示藥品、維生素、營養補充品和中草藥。如有以下情形請務必告知醫師：
- 懷孕或準備懷孕，因為目前尚不清楚 酚瑞淨® 軟膏是否會傷害腹中的胎兒。醫師會判斷用藥的效益是否大於風險。
- 哺乳，因為目前尚不清楚 酚瑞淨® 軟膏是否會進入乳汁傷害寶寶。
- 目前使用其他類型的皮膚產品，或在預計治療的部位有開放性傷口。
接受治療之部位，必須等到皮膚接受其它治療完全癒合後才可使用酚瑞淨® 軟膏。
- 免疫不全，指免疫系統無法像正常情形一般對抗感染。

**酚瑞淨® 軟膏該如何使用？**
- 酚瑞淨® 軟膏只能用於醫師指示的患部。
- 使用酚瑞淨® 軟膏前後請洗手。依照醫師指示，以手指在每一個尖形濕疣上抹上少量軟膏，輕輕塗開，整個尖形濕疣都要蓋上一層薄薄的軟膏。
- 每天塗抹酚瑞淨® 軟膏，一天3次，分早、中、晚使用。
- 每次塗抹前不需要先洗去治療部位上殘餘的軟膏。清洗治療部位或沐浴後，請重新擦上軟膏。
- 酚瑞淨® 軟膏時必須持續使用，直到尖形濕疣完全清除為止，但不可超過16週。如果尖形濕疣沒有改善，或治療後復發，請與醫師聯絡。
- 酚瑞淨® 軟膏並不一定能根治生殖器或肛門周圍的尖形濕疣。治療期間或治療後可能出現需要治療的新尖形濕疣。

**使用酚瑞淨® 軟膏期間應該避免什麼？**
- 酚瑞淨® 軟膏不可用於開放傷口，亦不可塗抹於陰道或肛門內。
- 生殖器尖形濕疣是一種經由性行為傳染的疾病，您可能會傳染給您的伴侶。
- 生殖器或肛門周圍的皮膚上有酚瑞淨® 軟膏時，應避免任何性接觸(生殖器、肛門或口腔)。如果要進行性接觸，必須事先仔細洗去軟膏，並使用保護措施。酚瑞淨® 軟膏可能會減弱保險套或陰道隔膜的作用。請諮詢醫師如何進行安全的性行為。
- 手指上仍有軟膏時，請勿觸摸眼睛、鼻腔或口腔。
- 使用衛生棉條的女性：請在塗抹軟膏前先放入衛生棉條。如果皮膚上仍有軟膏時需更換衛生棉條，應避免軟膏不慎進入陰道。
- 未割包皮的男性治療包皮下方的尖形濕疣時，應將包皮推開並每天清潔患部。
- 生殖器塗抹酚瑞淨® 軟膏的部位，請避免陽光、太陽燈或日曬機照射。
- 請勿覆蓋治療的部位。塗抹酚瑞淨® 軟膏後可以穿著寬鬆的內褲。
- 酚瑞淨® 軟膏可能使淺色的衣物或寢具染色。

**酚瑞淨® 軟膏可能有哪些副作用？**
酚瑞淨® 軟膏最常見的副作用是局部皮膚及使用部位反應，包括：
- 發紅
- 腫脹
- 小潰瘍或水泡
- 灼熱感
- 搔癢
- 疼痛

療程期間許多患者在塗藥部位周邊會有搔癢、發紅或腫脹的情形。部分副作用可能是過敏反應的徵兆。塗抹酚瑞淨® 軟膏的部位如果出現開放性潰瘍或其它嚴重反應，請停止治療並立即就醫。使用酚瑞淨® 軟膏後也可能出現一些本說明並未提及的副作用，詳細資訊請諮詢醫師或藥師。由於酚瑞淨® 軟膏無法根治疾病，患者必須注意治療期間可能出現新的尖形濕疣。

**酚瑞淨® 軟膏該如何儲存？**
- 酚瑞淨® 軟膏必須置於25°C以下儲存。
- 不可冷凍。
- 請確實蓋緊鋁管的蓋子。
- 過期或用完的酚瑞淨® 軟膏空管，請安全妥善的去棄。
酚瑞淨® 軟膏與所有藥品，都應該妥善保存，避免兒童拿取。

**關於處方用藥的一般建議**
醫師處方藥物的目的有時並不會列在患者資訊手冊中。非經醫師處方，請勿將酚瑞淨® 軟膏用於其他病症。即使症狀相同，也不可將酚瑞淨® 軟膏提供給他人使用，以免造成傷害。超過包裝上標示的保存期限後，請勿再使用。本說明內容為酚瑞淨® 軟膏最重要的相關資訊。進一步的資訊請諮詢醫師或藥師。

**酚瑞淨® 軟膏中有哪些成分？**
有效成分：綠茶萃取物
無活性成分：肉豆蔻酸異丙酯 (isopropyl myristate)、白軟石蠟、白蠟 (cera alba)、棕櫚酸丙二醇酯(propylene glycol palmitostearate)、油醇 (oleyl alcohol)。

酚瑞淨® 軟膏為Medigene AG公司之註冊商標，地址：D-82152 Planegg/Martinsried, Germany。