

絲攻歐凝膠

Xamiol® Gel

衛署藥輸字第 025159 號

本藥須由醫師處方使用

【主成分】

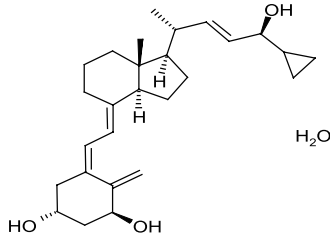
每公克含52.18微毫克的Calcipotriol hydrate (相當於Calcipotriol 50微毫克)及0.643毫克的betamethasone dipropionate (相當於betamethasone 0.5毫克)。

Xamiol® Gel 含有Calcipotriol hydrate及betamethasone dipropionate。Xamiol® Gel用於治療頭皮牛皮癬。

Calcipotriol hydrate是維生素D的衍生物。

Calcipotriol hydrate的化學名稱爲 9,10-Secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1,3,24-triol,24-cyclo-propyl,monohydrate,(1 α ,3 β ,5Z7E,22E,24S)。

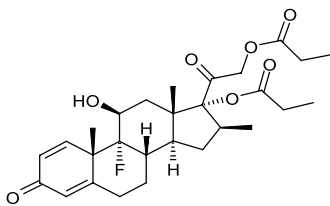
其分子式爲 C₂₇H₄₀O₃·H₂O，分子量爲 430.6，結構式如下圖所示：



Calcipotriol hydrate爲白色至類白色結晶化合物。

Betamethasone dipropionate是皮質類固醇。

Betamethasone dipropionate的化學名稱爲Pregna-1,4-diene-3,20-dione-9-fluoro-11-hydroxy-16-methyl-17,21-bis(1-oxopropoxy)-(11 β ,16 β)。其分子式爲 C₂₈H₃₇FO₇，分子量爲 504.6，結構式如下圖所示：



Betamethasone dipropionate爲白色至類白色結晶粉末。

【外觀】

幾乎清澈、無色到些許淡白的凝膠。

包裝規格：15克、30克和60克

【適應症】

治療頭皮牛皮癬。

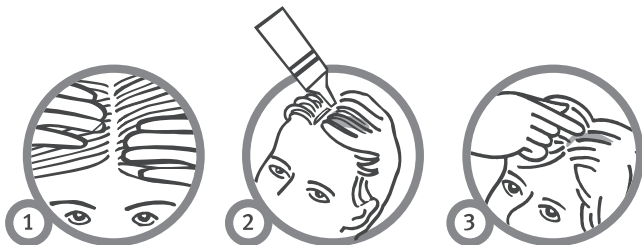
【用法用量】

每天將Xamiol® Gel塗抹於頭皮感染的部位一次。治療時間爲2週或持續至患處痊癒爲止，治療期間可持續至8週。

所有感染的頭皮部位都可以用Xamiol® Gel治療。通常每天1到4克的量就足夠用以治療頭皮(4克相當於一茶匙)。

當使用含有 calcipotriol的產品時，每日最大劑量不得超過15克，而每週最大劑量不可超過100克。以含有 calcipotriol的產品治療時，不可超過身體表面積30%。

使用前將瓶子搖一搖。為了獲得最佳效果，建議在使用Xamiol® Gel 後不要立刻洗頭髮。Xamiol® Gel 在夜間或日間都應該留在頭皮上。



1 使用Xamiol® Gel前，請先將頭髮分邊

2 將Xamiol® Gel塗抹於頭皮上受牛皮癬感染之患處

3 輕輕用指尖按摩塗佈Xamiol® Gel於患處

【禁忌症】

對於任何主成分或任何賦形劑過敏者。

由於含有calcipotriol的成分，Xamiol® Gel禁用於已知鈣代謝失調的病患。

由於含有calcipotriol的成分，Xamiol® Gel禁用於治療於以下情形：皮膚之病毒性損傷(例如疱疹或水痘)，真菌或細菌的皮膚感染，寄生蟲感染，肺結核或梅毒之皮膚表現、唇邊皮膚炎、皮膚萎縮、萎縮性橫紋、皮膚靜脈脆弱、魚鱗癬、尋常性痤瘡、酒渣鼻性痤瘡、酒渣鼻、潰瘍和傷口等有關的皮膚症狀以及肛門和生殖器搔癢症。

Xamiol® Gel 禁用於滴狀牛皮癬、紅皮性牛皮癬、剝落性牛皮癬和膿疱牛皮癬。

Xamiol® Gel禁用於罹患嚴重的腎功能不全或嚴重的肝功能不全的患者。

【警語及注意事項】

Xamiol® Gel含有第III類類固醇，必須避免和其他類固醇同時使用於治療頭皮。與全身的皮質類固醇治療有關的副作用，例如腎上腺皮質功能抑制或對於糖尿病的代謝控制產生影響，在局部使用皮質類固醇治療時也可能因為全身性吸收而發生。應當避免塗抹於封閉敷料下，因為它會增加皮質類固醇的全身性吸收。

在一項以高劑量Xamiol® Gel(頭皮塗抹)和高劑量Daivobet® Ointment(身體塗抹)合併使用治療同時罹患廣泛的頭皮乾癬和廣泛的身體乾癬的病患的研究中，在4週的治療之後，32位病患中有5位對於腎上腺皮質激素(ACTH)刺激所產生之cortisol反應有些微降低的情形。

由於含有calcipotriol的成分，如果超過最大每週劑量(100克)的話，可能會造成高血鈣症。不過，當停止治療時，血清鈣濃度會迅速恢復正常。遵守關於calcipotriol之建議的劑量，高血鈣症的風險將會是最低的。

在頭皮以外的部位使用本產品的療效或安全性尚未被建立。應當避免治療超過30%的身體表面。應當避免塗抹於大面積的受傷皮膚或黏膜或皮膚皺摺，因為這會增加皮質類固醇的全身性吸收。臉部和生殖器的皮膚對於皮質類固醇非常敏感。這些部位只能用較弱的皮質類固醇予以治療。當藥物意外地塗抹到臉部，或眼睛或結膜時，某些不常見的局部副作用曾被觀察到(例如眼睛刺激或臉部皮膚刺激)。必須給予病患正確用藥的指導，以避免意外的沾染到臉部、嘴和眼睛。在每次使用後必須洗手以避免意外地塗抹到這些部位。

當傷口被二度感染時，他們必須以抗微生物治療加以處理。不過，如果感染惡化的話，應該停止以皮質類固醇治療。

當使用局部的皮質類固醇治療乾癬時，若停止治療，可能有廣泛性膿疱牛皮癬或反彈(rebound)情形的風險。因此，在治療後的階段仍應繼續尋求醫療照護。

長期使用時，局部或全身性皮質類固醇副作用的風險會增加。若有與長期使用皮質類固醇有關的副作用產生時，應當停止治療。沒有與光治療法同時使用的經驗，或與其他它全身性抗牛皮癬藥物合併使用的經驗。

在Xamiol® Gel治療過程中，建議醫師告誡病患限制或避免過度曝曬於天然的或人工的陽光。唯有醫師和病人衡量利益大於風險時，局部性calcipotriol才可與UVR一同使用。

Xamiol® Gel含有butylated hydroxytoluene(E321)，它可能會引起局部的皮膚反應(如接觸性皮膚炎)，或對眼睛及黏膜造成刺激。

【與其他藥品之交互作用】

目前尚未進行任何交互作用的研究。

【懷孕和哺乳】

懷孕

目前沒有在懷孕婦女使用Xamiol® Gel的足夠資料。以糖化皮質類固醇進行的動物實驗顯示具生殖毒性，但是許多流行病學研究並未顯示在懷孕期間使用皮質類固醇治療的孕婦所產下的嬰兒有先生異常的現象。對人類的潛在風險仍是不確定的。因此，在懷孕期間，只有在潛在利益勝過潛在風險時，方可使用Xamiol® Gel。

哺乳

Betamethasone會進入乳汁，但是治療的劑量似乎不會對嬰兒產生不良反應。沒有證據顯示calcipotriol會分泌於乳汁中。當開立Xamiol® Gel的處方給哺乳的婦女時應當謹慎小心。

【使用於兒童】

不建議在18歲以下的孩子使用Xamiol® Gel，因為缺少安全性和療效的數據。

【副作用】

截至目前為止，針對Xamiol® Gel進行的臨床實驗已涵蓋超過了4,400位病患，其中有超過1,900位是以Xamiol® Gel治療的。大約8%以Xamiol® Gel治療的病患產生非嚴重的副作用。根據臨床實驗的結果，唯一已知常見的副作用是搔癢。不常見的副作用有皮膚的灼熱感、皮膚疼痛或刺激、毛囊炎、皮膚炎、紅斑、痤瘡、皮膚乾燥、乾癬惡化、紅疹、膿疱紅疹、和眼睛刺激。這些藥物副作用都是不嚴重的局部性反應。副作用以 MedDRA SOC列舉，個別的藥物副作用依發生的頻率依序列舉如下。

眼睛病變

不常見(≥1/1,000 and <1/100)

眼睛刺激

皮膚和皮下組織病變

常見(≥1/100 and <1/10)

搔癢

不常見 (≥1/1,000 and <1/100)

皮膚的灼熱感、皮膚疼痛或刺激、毛囊炎、皮膚炎、紅斑、痤瘡、皮膚乾燥、乾癬惡化、紅疹、膿疱紅疹

calcipotriol和betamethasone所觀察到的副作用分別為：
Calcipotriol

藥物副作用包括塗抹部位反應、搔癢、皮膚刺激、灼熱和刺痛感、皮膚乾燥、紅斑、紅疹、皮膚炎、濕疹、乾癬惡化、光敏感性和過敏反應包括非常罕見的血管水腫和臉部水腫的病例。在局部使用後產生全身性反應極少發現，可能引起高血鈣症或高鈣血症。

Betamethasone (as dipropionate)

在局部使用後可能發生局部反應，尤其在延長使用的情形下，其中包括皮膚萎縮、毛細管擴張、線紋、毛囊炎、多毛症、唇邊皮膚炎、過敏性接觸性皮炎、色素褪化和膠狀粟丘疹(colloid milia)。當治療乾癬時，可能會有廣泛性膿疱牛皮癬的風險。罕見成人使用外用皮質類固醇產生全身性作用，不過，也可能是嚴重的。特別是在長期治療後可能會發生腎上腺抑制、白內障、感染或增加眼壓。當塗抹於封閉敷料下(如用於柔軟部位，皮膚皺摺處)、大面積塗抹及長期治療較常會發生全身性副作用。

【過量】

使用超過建議劑量時，可能使血清鈣濃度上升，當停止治療時，它可迅速地下降。

過度延長使用局部性皮質類固醇時，可能會壓制腦下垂體-腎上腺的功能，導致繼發性腎上腺機能不全，這通常是可逆的。在這樣的狀況下，需給予症狀性治療。

在慢性毒性的案例中，必須漸進地停止皮質類固醇治療。

據報導有一位患者誤以每週240克Daivobet® Ointment(最大劑量為每週100克)治療廣泛性紅皮症乾癬長達5個月，結果在突然停止治療之後，產生庫辛氏症候群和膿疱牛皮癬。

【藥效學特性】

Calcipotriol是一種維生素D衍生物。活體外實驗數據顯示calcipotriol誘導角質細胞的分化及抑制其增生。據推測，這便是其針對乾癬產生作用的基礎。betamethasone dipropionate和其他局部性皮質類固醇一樣，具有抗發炎、止癢、使血管收縮和抑制免疫功能的性質，然而，無法治療原有的疾病本身。其功效經過開合會被增強，因為穿透角質層的程度增加。副作用的發生情形會因此增加。一般而言，局部類固醇的抗發炎作用機轉仍不清楚。

在同時患有廣泛性頭皮牛皮癬和身體乾癬的病患身上，每週同時使用Xamiol® Gel和Daivobet Ointment多達106克，藉由測量血清皮質醇(cortisol)濃度來決定腎上腺對腎上腺皮質激素(ACTH)的反應。32位治療四週之後的病人中有5位(15.6%)以及11位繼續治療到第8週的病人中有2位(18.2%)，在腎上腺皮質激素刺激試驗後30分鐘發現其皮質醇的反應略為下降。在所有個案中，血清皮質醇的濃度在腎上腺皮質激素刺激試驗60分鐘後均回復正常。在這些病患中並沒有證據顯示鈣的代謝發生改變。

【藥物動力學性質】

由局部塗抹Xamiol® Gel而全身性暴露的calcipotriol和betamethasone dipropionate在大白鼠和迷你豬中和Daivobet® Ointment加以比較。以放射性標示的軟膏進行的臨床實驗顯示塗抹在正常皮膚(625 cm²)達12小時時，Daivobet® Ointment成分經全身性吸收的calcipotriol和betamethasone的量低於使用劑量(2.5克)的1%。塗抹於乾癬斑和在柔軟部位可能會增加局部皮質類固醇的吸收。

在全身性吸收之後，兩種活性成分—calcipotriol和betamethasone dipropionate—會迅速且完整地代謝掉。Calcipotriol的主要排泄管道是透過糞便(大白鼠和迷你豬)，而betamethasone dipropionate則是透過尿液(大白鼠和倉鼠)。

在34位接受以Xamiol® Gel和Daivobet® Ointment治療發生於身體及頭皮之廣泛性乾癬的病患所取得的血液中，其Calcipotriol和betamethasone dipropionate的濃度都低於定量的下限。在某些病患體內則可定量calcipotriol的一種代謝產物和betamethasone dipropionate的一種代謝產物之濃度。

【臨床前安全數據】

皮質類固醇在動物的研究結果顯示生殖毒性(裂、骨骼畸形)。在長期餵食皮質類固醇之老鼠的生殖毒性研究中，發現延長懷孕時間，分娩時間增長且困難。此外，也發現了後代存活率、體重和體重增加情形降低。生殖能力沒有受損。至於和人類的關聯性仍不得而知。

在倉鼠使用calcipotriol進行的皮膚致癌性研究中顯示對於人類沒有特別的危險性。

在光致癌性研究中，無毛白倉鼠反覆地照射紫外線和在皮膚塗抹相當於9、30和90微克/米²/天的劑量(分別等同於每日最大建議量的0.25、0.84、2.5倍)的calcipotriol溶液長達40週。結果發現紫外線誘發皮膚腫瘤所需的時間縮短(只有在雄性為統計上顯著的)，顯示calcipotriol可能增強紫外線誘發皮膚腫瘤的效果。在一補充性研究中，同品系的大白鼠反覆地以calcipotriol溶液或calcipotriol/betamethasone凝膠處理，接著照射紫外線，並測量皮膚光致癌性的鑑別細胞指標。該研究顯示calcipotriol本身對於皮膚的光生物反應具有類似的增強效用；但是卻顯示calcipotriol/betamethasone合併使用並沒有影響。這些發現的臨床相關性仍是不得而知的。

沒有針對betamethasone dipropionate所做的致癌性或光致癌性研究。

在兔子的局部耐受性研究中，Xamiol® Gel引起溫和至中度的皮膚過敏，以及眼睛的輕微短暫刺激。

【臨床試驗】

有兩個隨機、雙盲、8週的臨床試驗，針對2,900位頭皮牛皮癬患者，其嚴重度以研究者總體評估(Investigator's Global Assessment, IGA)至少在輕度以上，評估每天使用一次Xamiol® Gel的療效。對照組為在凝膠載體中的betamethasone dipropionate、在凝膠載體中的calcipotriol和(在其中之一個試驗中)凝膠載體本身，所有的藥物皆為每天使用一次。主要評估指標(在第八週根據研究者總體評估判斷為沒有或非常輕微病症)的結果顯示統計上，Xamiol® Gel比對照組明顯地有效。根據在第2週療效結果也顯示，統計上，Xamiol® Gel比對照組明顯地有效。

沒有或非常輕微病症之病患的百分比	Xamiol® Gel (n=1,108)	betamethasone dipropionate (n=1,118)	calcipotriol (n=558)	凝膠載體 (n=136)
第2週	53.2%	42.8% ¹	17.2% ¹	11.8% ¹
第8週	69.8%	62.5% ¹	40.1% ¹	22.8% ¹

¹統計上，比Xamiol® Gel的功効更低 (P<0.001)

另外一項包括312位罹患研究者總體評估(IGA)至少是中度之頭皮牛皮癬病患之隨機、研究者盲的臨床試驗，比較每天使用一次Xamiol® Gel和每天使用兩次Daivonex® Scalp solution長達8週的結果。主要評估指標(在第八週根據研究者總體評估判斷為沒有或非常輕微病症)的結果顯示統計上，Xamiol® Gel比Daivonex® Scalp Solution明顯地有效。

沒有或非常輕微病症之病患的百分比	Xamiol® Gel (n=207)	Daivonex® Scalp Solution (n=105)
第8週	68.6%	31.4% ¹

¹統計上，比Xamiol® Gel的功効更低 (P<0.001)

一個包括873位罹患至少是中度之頭皮牛皮癬病患(根據研究者總體評估, IGA)的隨機、雙盲長期臨床試驗，比較使用Xamiol® Gel和載體中的calcipotriol的結果，兩種療法皆為每天塗抹一次，必要時，間歇地使用，時間長達52週。由一組皮膚科醫師以獨立盲性的方式判斷與頭皮上長期使用皮質類固醇可能有關的副作用。發生此副作用的病患比例在治療組之間沒有差異(Xamiol® Gel組為2.6%，calcipotriol組為3.0%；P=0.73)。沒有皮膚老化的案例被報導。

配伍禁忌

由於缺少相容性試驗，本品不能和其他藥物產品混合使用。

儲存期限

未開封的容器：2年。

容器第一次開封後：3個月。

儲存時特別注意事項

不要冷藏。將瓶子放在外包裝內以避免光照。30°C以下儲存

版本日期：2008年10月

製造廠：LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S)

廠址：55 Industriparken, DK-2750 Ballerup, Denmark

藥商：禾利行股份有限公司

地址：台北市敦化北路311號