

驅異樂 膜衣錠5毫克

Xyzal[®] film-coated tablets 5mg

衛署藥輸字第023792號

定性與定量組成

每錠含主成分 levocetirizine dihydrochloride 5毫克。
賦形劑：完整賦形劑成分請參閱“賦形劑”。

劑型

白色至灰白色橢圓形膜衣錠，一面刻有Y字樣。

臨床特性

【適應症】

治療成人及六歲以上孩童因過敏性鼻炎、慢性蕁麻疹等所引起的各種過敏徵狀。
說明：包括持續性過敏性鼻炎所引起的各種過敏徵狀。

【劑量與用法】

本藥須由醫師處方使用。

服用時以水伴服吞入，飯前或飯後均可。建議每日單次服用。

- ◎ 成人及十二歲以上青少年：建議每日劑量為5毫克(一錠)。
- ◎ 老年患者：患有中度到嚴重腎功能障礙的老年患者，需調整其劑量，請參考下述有關“腎功能障礙患者”之用量。
- ◎ 六歲至十二歲的孩童：建議每日劑量為5毫克(一錠)。六歲以下孩童尚不建議使用。
- ◎ 腎功能障礙患者：此類病患的服藥間隔應視其腎功能的狀況而做調整(如下表)。在參考下表所列之建議劑量前，必須先測得患者的肌氨酸酐清除率(creatinine clearance, CL_{cr})。而CL_{cr}可由serum creatinine以下列公式估得：

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{age}(\text{years})] \times \text{weight}(\text{kg})}{72 \times \text{serum creatinine}(\text{mg} / \text{dl})} (x0.85 \text{ for women})$$

腎功能障礙患者的劑量調整表：

腎功能狀況	Creatinine clearance (ml/min)	劑量、間隔時間
正常	≥80	每日一錠
輕微	50 - 79	每日一錠
中度	30 - 49	隔日一錠
嚴重	<30	每三天一錠
透析檢查為腎疾末期	<10	禁用

腎功能障礙的孩童患者，其使用劑量必須依據個別的腎臟清除率及體重做調整。目前無腎功能障礙孩童的數據資料。

- ◎ 肝功能障礙患者：毋需調整劑量。但若同時具肝功能障礙及腎功能障礙，則依照上表(腎功能障礙)調整劑量。
- ◎ 使用期間：
間歇性過敏性鼻炎(每週症狀發作少於四天，或每次症狀發作少於四週的過敏性鼻炎)應依疾病與其病史給予治療；症狀消失時可停止治療，復發時再予以治療。
持續性過敏性鼻炎(每週症狀發作多於四天，並且每次症狀發作多於四週的過敏性鼻炎)建議可在過敏期間持續治療。
臨床上已有使用levocetirizine 5毫克膜衣錠達六個月的治療經驗。而levocetirizine的消旋物cetirizine的臨床使用經驗為：治療慢性蕁麻疹和慢性過敏性鼻炎可使用達一年。

【禁忌症】

Levocetirizine禁用於：

- 對levocetirizine、piperazine衍生物過敏，或對本藥中任何成分過敏者[參見警語及注意事項]。

- 嚴重腎功能障礙患者(creatinine clearance<10 ml/min)。

【警語及注意事項】

酒精

服用酒類時須特別小心(請見藥物交互作用)。

尿液滯留的風險

由於levocetirizine可能會增加尿液滯留的風險,具有尿液滯留誘發因子的病人(例如脊髓損傷、攝護腺肥大)必須謹慎使用本藥。

嬰兒及二歲以下幼兒

雖然有一些臨床使用於六個月至十二歲孩童的資料[參見不良反應及藥效學],然而這些資料並不足以證明levocetirizine可供嬰兒及二歲以下幼兒使用。因此不建議嬰兒及二歲以下幼兒使用levocetirizine。

六歲以下孩童

由於膜衣錠較不利於供六歲以下孩童調整劑量之用,建議使用孩童專用劑型。

乳糖

本藥劑含乳糖成分,患有半乳糖不耐症、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良之罕見遺傳疾病患者應禁用本藥。

【藥物交互作用】

針對levocetirizine藥物交互作用的試驗(包括誘導CYP3A4的試驗)並未執行;然由levocetirizine的消旋物cetirizine的試驗可證明本藥在臨床上不會與pseudoephedrine、cimetidine、ketoconazole、erythromycin、azithromycin、glipizide及diazepam引起交互作用。

Theophylline

在一個多劑量的臨床試驗中發現,與theophylline(每日一次400毫克)併服,會使cetirizine的清除率些微減低(16%);然而theophylline的代謝與分佈並未因與cetirizine併用而被影響。

Ritonavir

一項針對cetirizine與ritonavir的多重劑量研究中發現,當一天服用兩次各600毫克的ritonavir和一次10毫克的cetirizine時,會增加cetirizine的暴露量約40%,ritonavir的分佈與排除也因與cetirizine併用而略微改變(-11%)。

食物

食物不會降低levocetirizine的吸收程度,僅吸收速率稍減。

酒精類

對於較敏感的病人,若同時服用本藥(或cetirizine)及酒精類或中樞神經抑制劑,可能會有CNS的作用產生;雖然cetirizine已被證實不具有增強酒精的作用。

【懷孕及授乳】

生殖

無相關資料。

懷孕

當處方本藥給孕婦使用時,須特別小心。

目前並無孕婦使用levocetirizine的臨床資料。動物試驗顯示levocetirizine不會直接或間接對懷孕者、生長中的胚胎,及出生後的胎兒造成傷害。

授乳

當處方本藥給授乳婦女使用時,須特別小心。

Cetirizine會分泌至乳汁中。

【對駕駛及操作能力的影響】

由臨床試驗顯示,沒有證據可證明levocetirizine在建議劑量下會影響精神反應力或開車能力。但有些病患服用levocetirizine後會產生嗜睡、疲勞和無力。因此若預期要開車、從事具危險性的活動、或操作機械時,必須要考量患者對本藥的反應。

【不良反應】

臨床試驗

在男性與女性年齡由12至71歲的治療試驗中顯示,levocetirizine 5毫克組中有15.1%的病人至少發生一種不良反應,而安慰劑組為11.3%。其中91.6%的不良反應屬於輕度到中度。

在治療試驗中,病人因為發生不良反應而退出試驗的比率,在levocetirizine 5毫克組為1.0% (9/935),在安慰劑組則為1.8% (14/771)。這些臨床治療試驗的levocetirizine組共有935位受試者,建議劑量為5毫克。

不良反應乃依以下的發生頻率來訂定其標示：

很常見(very common)：≥1/10

常見(common)：≥1/100至<1/10

少見(uncommon)：≥1/1000至<1/100

罕見(rare)：≥1/10000至<1/1000

極罕見(very rare)：<1/10000

未知(not known)：目前資料尚不足以評定

神經系統障礙

常見：頭痛、嗜睡

消化道

常見：口乾

少見：腹痛

一般障礙

常見：疲勞

少見：無力感

有關鎮靜的副作用，例如嗜睡、疲勞和無力，整體來看兩組的發生率在levocetirizine 5毫克組(8.1%)較安慰劑組(3.1%)略高。

兒童患者

針對年齡6到11個月大以及1到6歲間之兒童患者曾進行兩項安慰劑對照研究，共有159位受試者分別接受每日1.25毫克劑量的levocetirizine連續2週，以及每日兩次1.25毫克的levocetirizine。下列為接受levocetirizine而被通報的不良反應(發生率≥1%者)。

精神疾病

常見：睡眠障礙

神經系統障礙

常見：嗜睡

消化道

常見：腹瀉、便秘

少見：嘔吐

在針對年齡6到12歲之兒童進行的雙盲安慰劑對照研究中，共有243名兒童接受每日5毫克的levocetirizine，用藥時間從1週內至13週不等。下列為被通報的不良反應發生率。

神經系統障礙

常見：嗜睡

少見：頭痛

需注意，雖然在本段中有六個月至十二歲孩童的臨床資料，然而尚不足以證明本藥可供嬰兒及二歲以下幼兒使用。

上市後資料

除了上述經由臨床試驗發現的副作用外，由藥品上市後的副作用報告曾發現下列非常罕見的副作用：

◇ 免疫系統：未知：過敏反應，包括anaphylaxis

◇ 代謝及營養障礙：未知：體重增加、增加食慾

◇ 精神方面：未知：攻擊性、躁動、幻覺、抑鬱、失眠、自殺意念

◇ 神經系統：未知：驚厥、感覺異常、眩暈、昏厥、顫抖、味覺障礙

◇ 眼睛視力方面：未知：視覺障礙、視力模糊

◇ 耳朵與內耳迷路疾患：未知：暈眩

◇ 心臟方面：未知：心悸、心跳過速

◇ 呼吸系統、胸廓及縱隔膜：未知：呼吸困難

◇ 胃腸道：未知：噁心、嘔吐

◇ 肝膽系統：未知：肝炎、肝功能檢測異常

◇ 皮膚及皮下組織：未知：血管神經性水腫、固定型藥疹、搔癢、皮疹、蕁麻疹

◇ 肌肉和結締組織：未知：肌肉痛

◇ 腎臟及泌尿系統：未知：排尿困難、尿液滯留

◇ 全身性疾患與投藥部位症狀：未知：水腫

【過量】

徵狀：若服用過量時，成人會有嗜睡的現象，孩童則會先興奮不安，而後伴隨睏倦。

處置：對於levocetirizine過量並無特殊的解毒劑。在處理服用過量的案例時，建議以徵狀治療。血液透析(Hemodialysis)對levocetirizine的排除無效。

【臨床藥理學】

藥效學

藥理分類：全身性使用的抗組織胺，為piperazine的一種衍生物。ATC代碼：R06A E09。

作用機轉/藥效學研究

Levocetirizine為cetirizine的R型鏡像異構物，是周邊H₁-受體的一種強效具選擇性拮抗劑。

針對受體結合的研究顯示，levocetirizine對人體H₁-受體有很高的親和力(Ki=3.2 nmol/l)，其比cetirizine與H₁-受體的親和力(Ki=6.3 nmol/l)還要高出2倍。Levocetirizine與H₁-受體解離所需半衰期為115 ± 38分鐘。單一投藥後，levocetirizine與受體結合率於4小時及24小時分別可達90%及57%。

針對健康志願者的藥效學研究顯示，服用二分之一劑量的levocetirizine，在受試者的鼻腔及皮膚，均能達到與cetirizine相似的藥效活性。

Levocetirizine的藥效學活性已於隨機分布的對照試驗中被研究：

一項比較levocetirizine 5毫克、desloratadine 5毫克及安慰劑對於組織胺引起的膨疹及發紅反應療效之研究，相較於安慰劑組與desloratadine組，levocetirizine的治療能夠顯著的降低膨疹及發紅反應的形成，在前12小時為高峰期，並可持續達24小時(p<0.001)。

針對以安慰劑對照，在過敏原激發室所進行的控制花粉誘發症狀之臨床研究顯示，levocetirizine 5毫克的起始作用時間為服藥後一小時。

體外研究(Boyden chamber及細胞分層技術)顯示，levocetirizine能透過皮膚及肺臟細胞，抑制eotaxin引起的嗜酸性細胞穿越內皮間的移動。

體內藥效實驗性研究(skin chamber技術)顯示，相較於安慰劑組，對於14位成人患者投予5毫克levocetirizine，經過花粉誘發反應後的最初6小時所表現的三項主要抑制作用為：抑制VCAM-1的釋放、調節血管的通透性、及降低嗜酸性白血球的遷移。

Levocetirizine已經由數個以雙盲、安慰劑對照的臨床試驗證實其對於患有季節性過敏性鼻炎、常年性過敏性鼻炎或持續性過敏性鼻炎的成人病患之有效性及安全性。在一些試驗中顯示levocetirizine明顯改善過敏性鼻炎(包括鼻塞)的徵狀。

一項針對551位患有持續性過敏性鼻炎(每星期有四天出現徵狀，持續至少四星期)及對家塵蟎和花粉過敏的病人(其中有278位以levocetirizine治療)進行為期6個月的臨床試驗，證實levocetirizine 5毫克在临床上及統計上均明顯比安慰劑在整個試驗期間對於緩解過敏性鼻炎(症狀總評分)的效果為佳，且無藥效漸減性。在整個試驗期間，levocetirizine明顯改善病人的生活品質。

Levocetirizine錠劑使用於六歲至十二歲孩童的安全性和有效性，分別由兩個以安慰劑對照的臨床試驗執行，其中一個試驗乃針對季節性過敏性鼻炎，另一個針對常年性過敏性鼻炎。在這兩個臨床試驗中均可見levocetirizine明顯改善症狀及增加與健康狀況相關的生活品質。

一項以安慰劑對照，針對166位患有慢性原發性蕁麻疹病人的臨床試驗，其中85位服用安慰劑，81位投以levocetirizine每日5毫克，為期六星期。其結果為與安慰劑比較，levocetirizine組在第一個星期及在整個療程中，對於搔癢的嚴重度均顯著降低。同時，與安慰劑比較，levocetirizine亦大幅改善與健康狀況相關的生活品質，此乃依據皮膚學生活品質量表(Dermatology Life Quality Index)所做的評估結果。

慢性原發性蕁麻疹乃為觀察蕁麻疹症狀的模式。由於組織胺的釋放為蕁麻疹的形成因素，levocetirizine除了可緩解慢性原發性蕁麻疹，對於提供蕁麻疹其他症狀的改善亦有預期效果。

藥物動力學/藥效學關係：

組織胺引起的皮膚反應與血漿濃度並無直接關聯。心電圖結果顯示，levocetirizine不會對QT間隔時間造成相關影響。

藥物動力學

Levocetirizine的藥物動力學呈現個體間差異性低之線性與不受劑量和時間影響的特性；藥物動力學則與其鏡像異構物或cetirizine的數據相同。在藥物的吸收及排泄期間，未曾發生過對掌性反轉(chiral inversion)的現象。

吸收

Levocetirizine經口服後，可被迅速及完全的吸收。成人於給藥後約0.9小時，可達血漿最高濃度。給藥兩天後可達體內濃度穩定狀態。單次劑量5毫克及重覆給予每日5毫克的levocetirizine，體內血漿最高濃度分別為270 ng/ml及308 ng/ml。本藥的吸收程度與給藥的劑量無關，且不受食物所影響，但是進食可能會導致藥物的血漿最高濃度降低且延遲藥物達血漿最高濃度的時間。

分佈

目前並無levocetirizine在人體組織的分佈及有關通過血腦屏障的資料。針對大鼠及狗所做的研究，levocetirizine在肝臟及腎臟中濃度分佈最高，而在中樞神經系統內分佈最低。Levocetirizine在人體內與血漿蛋白質結合率約為90%。體內分佈非常侷限，分佈體積約為0.4 l/kg。

代謝

Levocetirizine在人體內的代謝率小於投藥劑量的14%，因此推測基因多形性引起的差異或併服酵素抑制劑對其影響甚微。本藥的代謝途徑包括苯環氧化作用(aromatic oxidation)、N-及O-脫烷基作用(N- and O- dealkylation)及taurin結合作用(taurine conjugation)。脫烷基作用的主要代謝媒介為CYP3A4，而苯環氧化作用則為多種及(或)未知的CYP異構酶。口服5毫克levocetirizine後，在遠高於體內最高濃度下，levocetirizine並不會對CYP異構酶1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及3A4的活力有所作用。由於levocetirizine的低代謝率及無抑制代謝的能力，不太會與其他成分產生藥物交互作用。

排泄

本藥於成人體內的血漿半衰期為 7.9 ± 1.9 小時。於小孩體內的血漿半衰期則更短。成人平均身體總清除率為0.63 ml/min/kg。Levocetirizine及其代謝產物主要經由尿液排泄，平均約占給藥劑量的85.4%。給藥劑量的12.9%經由糞便排泄。Levocetirizine是以腎絲球過濾及腎小管主動分泌的方式排泄至尿液中。

特殊病人族群

兒童族群

針對14位年齡6到11歲，體重介於20到40公斤間的兒童，口服使用單劑5毫克levocetirizine的兒童藥物動力學研究，結果指出血中最高濃度(C_{max})與曲線下面積(AUC)都比在跨研究比較中健康成人受試者的數據高出大約2倍。平均血中最高濃度為450ng/ml，達到時間平均為1.2小時。

兒童族群的體內總清除率較成人高出30%，且排出半衰期較成人短少24%。目前尚未針對未滿6歲的兒童患者進行藥物動力學研究。針對324位接受單劑或多劑levocetirizine 1.25毫克至30毫克不等的受試者(181位年齡1到5歲、18位年齡6到11歲的兒童以及124位年齡18到55歲的成人)，進行回溯性族群藥物動力學分析。分析資料顯示，年齡6個月到5歲的兒童每日使用一次1.25毫克藥物後，被認為與成人每日使用一次5毫克藥物達到相似的血漿濃度結果。

【老年患者】

老年受試者的藥物動力學資料仍屬不足。9位老年受試者(65到74歲)在每日口服一次30毫克levocetirizine連續6天後，其體內總清除率約較年輕成人低33%。其鏡像混合物cetirizine的清除率已知與腎功能有關而與年齡無關。這項結果也適用於levocetirizine，因為levocetirizine和cetirizine主要均是透過尿液排出體外。因此，老年患者應根據其腎功能狀況，調整levocetirizine的劑量。

腎功能障礙

Levocetirizine的身體清除率與肌酐清除率相關。中度及嚴重腎功能障礙患者應視其肌酐清除率，調整服藥間隔。腎疾末期之無尿症患者，相較於正常受試者，藥物的身體總清除率約下降80%。一般標準4小時的血液透析過程，可移除levocetirizine的量為低於10%。

肝功能不全

目前尚未針對肝功能不全的受試者進行levocetirizine藥物動力學檢測。針對慢性肝病患者的(肝細胞、膽汁鬱積和膽道性肝硬化)給予單劑10或20毫克cetirizine(levocetirizine的鏡像化合物)後，顯示相較於健康受試者，半衰期與清除率分別增加50%以及減少40%。

其他病人特性

性別

針對77位患者(40位男性、37位女性)所做的藥物動力學結果，用以評估潛在的性別效應。

女性的半衰期(7.08 ± 1.72 小時)比男性(8.62 ± 1.84 小時)稍短；然而，女性經體重校正後的口服清除率(0.67 ± 0.16 毫升/分鐘/公斤)顯示與男性相當(0.59 ± 0.12 毫升/分鐘/公斤)。腎功能正常的男性與女性，適用相同的每日劑量與給藥間隔。

種族

目前尚未研究種族對 levocetirizine 的影響。Levocetirizine 主要係經由腎臟排出。在其鏡像化合物 cetirizine 的動力學中，並未觀察到與種族有關的差異。

臨床試驗

無相關資料。

非臨床性資料

根據傳統安全性藥理學、重複劑量毒性、生殖毒性、基因毒性及致癌性研究等非臨床性資料顯示，levocetirizine 對於人體並無特別危險性。

藥理學特性

【賦形劑】

錠核：

Microcrystalline cellulose, Lactose monohydrate, Colloidal anhydrous silica, Magnesium stearate

膜衣：

Opadry® Y-1-7000 包含：

Hypromellose (E464), Titanium dioxide (E 171), Macrogol 400

【不相容性】

不適用

【有效期限】

請於包裝上所標示的有效期限內使用。

【貯存】

請保存於 25°C 以下乾燥的場所，並置於幼兒不易取得處。

【容器之性質與內容物】

10，100錠鋁箔盒裝。

版本編號：NCDS 02

版本日期：15 October 2012

Xyzal® 系由葛蘭素史克集團公司授權使用

製造廠：UCB Farchim S.A.

廠址：Z. I. De Planchy, Chemin de Croix Blanche 10, CH-1630 Bulle, Switzerland

包裝廠：Aesica Pharmaceuticals S.r.l.

廠址：Via Praglia 15, 10044 Pianezza, Italy

藥商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市忠孝西路一段六十六號二十四樓