

新定康癬 膠囊

Neotigason Capsules

10毫克 衛署藥輸字第022118號
25毫克 衛署藥輸字第022117號

本藥限由醫師使用

Acitretin：

用於治療嚴重牛皮癬(psoriasis)及皮膚角質化(keratinization)病變的口服retinoid製劑。

成分：

主成分：acitretin

10 mg 及25 mg 膠囊

賦形劑：微晶纖維素(microcrystalline cellulose)、明膠(gelatin)、葡萄糖(glucose)、sodium ascorbate。

膠囊部分：二氧化鈦(titanium dioxide(E171))、明膠、氧化鐵(iron oxide, 黑色、黃色、紅色 (E172))。

性質和效果：

Acitretin是Neotigason®的主成分，為retinoid acid的合成芳香環類似物。在acitretin耐受度的臨床前試驗中，發現沒有相關的突變性或致癌性作用，也沒有任何直接的肝毒性證據。acitretin發現對動物具高致畸胎性。

臨床試驗證實，對於牛皮癬和皮膚角質化病變，acitretin可促使表皮細胞的增生、分化及角質變性正常化，此時副作用通常是可忍受的。Neotigason®的療效只是純粹症狀上的改善，而藥物大部分的作用機轉則仍未知。

藥動學：

吸收

Acitretin在服藥後1-4小時可達最高血漿濃度。與食物併用時，可達到口服acitretin的最佳生體可用率。單一劑量的生體可用率約60%，但可能會因病人不同而有差異(36-95%)。

分佈

Acitretin具高親脂性，能迅速進入身體組織中。acitretin的蛋白結合率超過99%。在動物實驗中，acitretin通過胎盤障礙的量足以使胎兒發育不正常。由於acitretin具親脂性，因此推測有相當的量會分泌至乳汁中。

代謝

Acitretin可經由glucuronidation和切除支鏈的方式，以同質異構物化(isomerization)代謝成acitretin的13-*cis*異構物(*cis* acitretin)。

排除

從21-70歲病人的多劑量研究顯示acitretin的排除半衰期約為50小時，為畸胎原且在血漿的主要代謝物*cis* acitretin排除半衰期則為60小時。從這些病人的最長排除半衰期acitretin(96小時)及*cis* acitretin(123小時)，及在線性藥物動力學的假設下，可推測長期治療的病人在停藥後，超過99%的藥物在36天內排除；再者，在停藥後36天內，acitretin和*cis* acitretin的血漿濃度降低到分析方法的敏感度限制以下(<6 ng/ml)。acitretin以代謝物的形式完全排泄，且經由腎臟和膽汁排除的量大致相等。

適應症：

嚴重性牛皮癬，皮膚角化症。

用法和用量：

由於acitretin的吸收及代謝速率的不同，劑量必須視個人情況調整。acitretin膠囊最好一天一次與食物或牛奶一起服用。以下用法用量可作為參考：

成人

起始每日劑量為25 mg (即一顆25 mg膠囊)或30 mg (即3顆10 mg膠囊)，在服用2-4星期後可達到令人滿意的療效。

維持劑量必須以臨床上的效果及病患的耐受度為基準。一般而言，在之後的6-8星期，每天服用25-50 mg可達到理想的療效。

在某些病例中，可能需要增加至最大劑量75 mg/day(即3顆25 mg膠囊)。

對於牛皮癬的病患，當其患處已充分解決時，即可停藥。若復發，則依上述方式治療。

對於皮膚角質化病變的病人，通常需要給予最低劑量持續治療，此劑量可能小於20 mg/day，但不可超過50 mg/day。

孩童

由於長期治療可能有的相關嚴重副作用，因此治療前應謹慎評估使用本藥的危險性與治療效益。acitretin 應只在已無適當療法可取代時才使用。

使用劑量應視體重而定，每日劑量約為0.5 mg/kg。對於某些病患，在一限定期間內可能需要給予較高劑量(達到每天1 mg/kg)，但是最高劑量不可超過35 mg/day。由於可能的長期副作用，維持劑量應保持越低越好。

合併治療

當Neotigason®與其他療法併用時，Neotigason®可依病患個別反應應減低劑量。

標準局部治療通常可持續進行且不受Neotigason®併用的影響。

禁忌：

Neotigason®為高致畸胎性藥物，因此孕婦絕對禁用。有懷孕可能的婦女除非在用藥之前4個星期、用藥期間及停止治療後3年確實採取避孕措施，否則亦禁用。(參看下文)

有懷孕可能的婦女不可以接受正在使用Neotigason®治療的患者血液，以Neotigason®治療的患者在完成治療3年後期間禁止捐血。

嚴重肝或腎功能受損的患者和血脂值慢性不正常升高的患者禁用Neotigason®。

由於Neotigason®及tetracyclines皆會使眼內壓升高，因此二者不可併用。

曾有報告指出併用methotrexate及etretinate會提高肝炎發生的危險性，因此methotrexate 與Neotigason®亦不可併用。

不可併用Neotigason®和維生素A或其他retinoids，以免造成維生素A過多症的危險性。

Neotigason®禁用於對本製劑(acitretin或賦形劑)或其他retinoids過敏者。

注意事項：

Neotigason®只能由有使用全身性retinoids治療的經驗和瞭解以acitretin治療時相關的致畸胎危險性的醫師開立處方。

在Neotigason®治療期間，孕婦婦女禁用酒精，因臨床上發現併用acitretin和酒精時，會形成etretinate。

此代謝過程的機轉尚未明確，亦不清楚是否和其他藥物也可能發生。在停止acitretin治療後2個月應避免服用酒精。

在開始Neotigason®治療之前、開始用藥的前2個月中每1-2星期和之後的治療期間每3個月應做肝功能檢查。如果有不正常的結果出現，則應改成每星期檢查一次。如果肝功能無法回正常甚至持續惡化，則應停用Neotigason®，而且應繼續追蹤檢查肝功能至少3個月。

應監測血清膽固醇及血清三酸甘油酯(禁食狀態)，尤其是在高危險群病患(脂質代謝障礙、糖尿

病、肥胖、酗酒者)及長期治療的病患。

Retinoids能改善或惡化糖尿病患者的糖耐受度，因此在治療初期應比平常時更常檢查血糖值。對於長期使用Neotigason®治療的成人，由於可能的不正常骨化現象(見副作用)，應該定期作適當的檢查。如果此副作用發生，應詳細評估病患的危險性/效益，再決定是否繼續治療。應嚴密監測兒童的生長指標及骨頭發育情形。

以Neotigason®治療曾有報告夜間視力降低，病人應被告知這個可能的問題和被警告在夜間駕駛或操作任何交通工具時須注意。視力問題應小心監測(見副作用)。

在Neotigason®治療期間，不適合以微劑量的黃體激素製劑作為避孕方法。

應強調的是，目前尚未完全了解長期使用Neotigason®的影響。

懷孕、授乳婦女：

懷孕

Neotigason®具有高度的致畸胎性，因此不但是孕婦和可能在服藥期間或是停藥後3年內懷孕的婦女，甚至所有可能懷孕的婦女都應禁用本藥。在懷孕之前或是懷孕期間服用Neotigason®，不論服用多久或多少劑量，生出畸形兒的比例都相當高。暴露於Neotigason® 之下的胎兒有發生先天性缺陷的危險性。

Neotigason®禁用在任何有可能懷孕的婦女身上，除非符合下列情況：

1. 病人遭受對標準治療方法無效的嚴重皮膚角質化病變。
2. 確定病人瞭解並且會遵從醫師指示。
3. 確定病人會遵照約定的方法避孕，且不會有失誤發生。
4. 有可能懷孕的婦女絕對必須在服用Neotigason® 4個星期之前、服藥期間、以及停藥後3年內不間斷地使用有效的避孕措施。
5. 除非在下一個正常月經週期已開始兩天或三天，否則不應開始使用Neotigason®。
6. 在開始治療前2星期內驗孕測試結果必須呈陰性的。(建議在治療期間每一個月做一次驗孕。)
7. 在開始Neotigason®治療前，醫師必須對有可能懷孕的婦女，用口頭和書面的方式，詳細提供病人用藥應該注意的事項，包括非常嚴重的致畸胎性，以及療程中或停止治療後3年內，如果發生懷孕的可能結果。
8. 每次只要重複治療，不論兩次治療間隔多久，就必須採用相同有效且不間斷的避孕方法，而且停藥後仍必須持續避孕3年。
- 9、即使這些事項均已注意，在服用Neotigason®期間或停藥後3年內，若發生懷孕，胎兒仍有嚴重不正常的高危險性存在(例如腦部外露(exencephaly))。

授乳婦女

授乳婦女禁用Neotigason®。

副作用

大部分服用Neotigason®的病人會發生副作用，但是通常當劑量減低或停藥時，這些副作用就會消失。在開始治療的初期，有時候可見牛皮癬的症狀有惡化現象。

最常見的副作用為維生素A過多症，例如嘴唇乾澀。此症狀可用油性護膚膏緩解。

黏膜層(mucous membrane)及過渡上皮層(transitional epithelia)會變乾或呈現發炎現象。偶爾會導致流鼻血和鼻炎，視覺障礙(乾眼症、結膜炎)，和可能降低對隱形眼鏡的耐受度。眼角膜潰瘍極少被觀察到。

也可能發生唇炎、嘴角裂傷、口乾和口渴。偶爾，有報導口腔炎、齒齦炎和味覺障礙。

在Neotigason®治療期間，已注意到白色念珠菌造成的陰門-陰道炎的發生率會增加。

全身可能會發生皮膚變薄和鱗屑的現象，尤其在手掌及腳掌部位。

經常有Sticky skin、皮膚炎、紅斑和搔癢現象。

常有落髮增加、指甲易脆、甲溝炎(paronychia)的現象。偶爾，有大水皰的出疹和頭髮組織異常。極少數患者可能有對光敏感的反應。

這些副作用在停止Neotigason®治療後，都是可逆性的。

雖然顱內高血壓(Pseudotumor cerebri)極少見，但偶爾有頭痛的症状。病人若有嚴重頭痛、嘔心、嘔吐，和視覺障礙的現象應立即停用Neotigason®，且給予神經學上的評估和照顧。偶爾有視力模糊和夜間視力不良的報告(見注意事項)。

也偶爾有肌肉、關節和骨頭疼痛的報告。已在長期全身性使用retinoids的病人觀察到，維持性治療可能造成已存在的脊椎骨肥大(hyperostosis)的惡化，以新骨肥大的傷口(new hyperostotic lesions)和骨骼外鈣化(extrasketal calcification)呈現這些現象。

偶爾，有未梢水腫和發紅的案例。觀察到極少數有胃腸異常、肝炎和黃疸。

觀察到transaminase及alkaline phosphatase暫時性的升高，這通常是可逆性的。

在高劑量的Neotigason®治療期間，曾發生血清三酸甘油酯及血清膽固醇可逆性地增加，尤其是對於高危險群的病人(脂質代謝障礙、糖尿病、肥胖、酗酒者)。在這些狀態持續存在下，不排除動脈粥狀變化(atherogenesis)相關的危險性。

交互作用：

因為維生素A 過高症的危險性，應避免與維生素A 或其他retinoids 併用。

併用報告指出，Neotigason®不會影響coumarin類抗凝血藥物(warfarin)的血漿蛋白結合。如果研究Neotigason®及phenytoin，務必記得Neotigason®會部份減少phenytoin的血漿蛋白結合。Methotrexate、tetracycline：見禁忌。

目前尚未發現Neotigason®與其他物質(如digoxin、cimetidine、結合estrogen/progestogen的口服避孕藥)的交互作用。

在一個以健康受試者的研究中發現併用單一劑量的acitretin和酒精會形成etretinate。此現象已在體外試驗被觀察到。最近研究發現，在某些服用Neotigason®的特定患者中觀察到etretinate的形成。直到這現象被完全解釋，否則etretinate的藥物動力學必須被考慮，既然etretinate 的排除半衰期大約120天，因此在完成Neotigason®治療後，仍須避孕3年(見懷孕)。

過量：

在急性服用過量的情形下，必須立刻停用Neotigason®。更進一步的其他特別處理是沒有必要的，因為Neotigason®的急性毒性很低。過量的症狀與急性維生素A過多症一樣，即頭痛和暈眩。

安定性：

保存方式：請勿儲存在25°C以上的溫度並於原包裝盒內存放。

超過包裝上的保存期限(EXP)後，請勿再使用。請參照盒外標示。

包裝：膠囊10 mg：2-1000 粒盒裝。 膠囊25 mg：2-1000 粒盒裝。

國外許可證持有者： Actavis Group PTC ehf

地址： Reykjavikurvegur 78 220 Hafnarfjordur Iceland

受託製造廠： Cenexi

廠址： 17, rue de Pontoise,95520 Osny, France

藥商： 台灣美強股份有限公司

地址： 台北市南京東路二段 66 號 4F

貼標廠： 台灣美強股份有限公司

廠址： 新北市深坑區北深路 3 段 155 巷 5 號