

# 絲玫歐凝膠

Xamiol® Gel

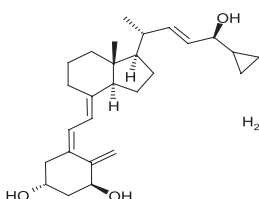
衛署藥輸字第 025159 號

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)。

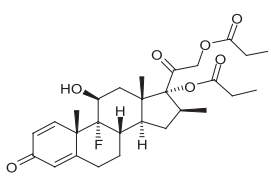
Xamiol® Gel 含有 Calcipotriol hydrate 及 betamethasone dipropionate。Xamiol® Gel 用於治療頭皮牛皮癬。

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 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,5Z,7E,22E,24S)。其分子式爲 C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O，分子量爲 430.6，結構式如下圖所示：



Calcipotriene 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 $\beta$ ,16 $\beta$ )。其分子式爲 C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>FO<sub>7</sub>，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。

【賦形劑】Paraffin Liquid、Polyoxypropylene Stearyl Ether、Castor Oil Hydrogenated、Butylhydroxytoluene、all-*rac*- $\alpha$ -Tocopherol。

【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。治療非頭皮部位之輕度至中度尋常性牛皮癬。

【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。非頭皮部位則爲每天將 Xamiol Gel 塗抹於感染的部位一次，建議治療時間爲 4 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%。

### 投予方式

Xamiol® Gel 不可直接用於臉部或眼睛。為了獲得最佳效果，建議在使用 Xamiol® Gel 後不要立刻淋浴、泡澡或有用於頭皮部位時不要立刻洗頭髮。Xamiol® Gel 在夜間或日間都應該留在皮膚上。

### 使用藥瓶時

使用前將瓶子搖一搖，將 Xamiol® Gel 塗抹於患部。使用後應洗手。

使用 Xamiol® Gel 前洗頭髮是不需要的。



使用 Xamiol® Gel 前，請先搖一搖瓶身。

將一滴 Xamiol® Gel 放在指尖上。

輕輕用指尖按摩塗佈 Xamiol® Gel 於患處。依感染部位大小，一般而言，約 1-4g 的量就足夠。

為了達到最佳的效果，建議使用 Xamiol® Gel 後不要立刻洗頭髮。讓 Xamiol® Gel 在夜間或日間都留在頭皮上。下列指示有助於使用後洗頭髮之正確的清洗方式：



在乾的頭髮上倒一些溫和的洗髮精，特別是有塗抹凝膠的地方。

沖洗前讓洗髮精停留在頭皮上數分鐘。

之後照一般洗髮程序。

若有必要，重覆第 4-6 步驟 1 次或 2 次。

### 【禁忌症】

對於任何主成分或任何賦形劑過敏者。由於含有 calcipotriol 的賦形劑，Xamiol® Gel 禁用於已知鈣代謝失調的病患。

由於含有皮質類固醇的成分，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、尋常性瘡瘡、酒渣鼻性瘡瘡、酒渣鼻、潰瘍和傷口等有關的皮膚症狀。

Xamiol® Gel 禁用於紅皮性牛皮癬、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】

#### 對於內分泌系統的影響

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爲全身性吸收而發生。應當避免塗抹於封閉敷料下，因爲它會增加皮質類固醇的全身性吸收。應當避免塗抹於大面積的受傷皮膚或黏膜或皮膚皺摺部位，因爲它會增加皮質類固醇的全身性吸收 (請參見〔藥物動力學性質〕)。

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。

#### 對於鈣代謝的影響

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。

#### 局部不良反應

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。臉部和生殖器的皮膚對於皮質類固醇非常敏感。藥品不應使用於這些部位。

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。

#### 伴隨的皮膚感染

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。

#### 治療中斷

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

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。

#### 尚未評估的使用

沒有使用 Xamiol® Gel 於滴狀牛皮癬的經驗。

#### 合併治療與 UV 照射

治療身體牛皮癬的 Daivobet Ointment 曾與 Xamiol Gel 合併使用治療頭皮牛皮癬。使用 Daivobet /Xamiol 與其它全身性抗牛皮癬藥物合併使用或與光治療法同時使用的經驗有限。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。

#### 對賦形劑的不良反應

Xamiol® Gel 含有 butylated hydroxytoluene (E321) 爲賦形劑，它可能會引起局部的皮膚反應 (如接觸性皮炎)，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、哺乳及生育力】

##### 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 (少於 300 個懷孕結果) 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。病人應被指導，哺乳時不可將 Xamiol® Gel 塗抹於乳房。

##### 生育力

以 calcipotriol 或 betamethasone dipropionate 之口服劑量用於老鼠試驗中，並無顯示會影響雄性及雌性之生育力。

#### 【特殊族群】

##### 腎功能與肝功能不全

Xamiol Gel 用於腎功能不全或嚴重肝功能障礙病人的安全性及療效尚未被評估。

##### 小兒患者

Xamiol® Gel 用於 18 歲以下小兒患者的安全性及有效性尚未被評估。目前僅有使用於孩童的資料。現有關於年齡 12 至 17 歲兒童的資料請參閱不良反應與藥效學特性章節，但無法提出建議劑量。

#### 【不良反應】

不良反應的發生頻率的評估，是依據臨床試驗包括核准後之安全性試驗及自發性通報的資料綜合分析而得。

治療期間最常發生的不良反應是搔癢。不良反應是依 MedDRA SOC 列舉，個別的藥物不良反應是依發生的頻率依序列舉。在每個分組中，其不良反應發生的頻率是以嚴重度遞減方式排序。

##### 非常常見 (≥1/10)

常見 (≥1/100 and <1/10)

不常見 (≥1/1,000 and <1/100)

罕見 (≥1/10,000 and <1/1,000)

非常罕見 (<1/10,000)

感染和寄生蟲感染	
不常見 (≥1/1,000 and <1/100)	皮膚感染* 毛囊炎
免疫系統疾病	
罕見 (≥1/10,000 and <1/1,000)	過敏
眼睛視力方面的異常	
不常見 (≥1/1,000 and <1/100)	眼睛刺激
皮膚和皮下組織產生異常	
常見 (≥1/100 and <1/10)	搔癢
不常見 (≥1/1,000 and <1/100)	乾癬惡化 皮膚炎 紅斑 皮疹** 瘡瘡 皮膚的灼熱感 皮膚刺激 皮膚乾燥

罕見 (≥ 1/10,000 and <1/1,000)	皮膚線紋 皮膚剝落
全身性的障礙和投藥部位狀況	
不常見 (≥ 1/1,000 and <1/100)	塗抹部位疼痛 ***
罕見 (≥ 1/10,000 and <1/1,000)	反彈效應

\* 皮膚感染包括細菌、黴菌及病毒性皮膚感染曾被報告。

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尿症。

#### 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、過敏性接觸性皮膚炎、色素褪色和膠狀粟丘疹 (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、皮膚皺褶處)、大面積塗抹及長期治療較常會發生全身性副作用。

#### 小兒患者

針對 109 位 12 至 17 歲的青少年以 Xamiol Gel 治療頭皮牛皮癬 8 週，沒有發現新的不良事件或新的不良反應。但由於試驗的規模，與成人相較，沒有肯定的結論可以推斷出 Xamiol Gel 使用於青少年的安全性。

#### 【過量】

使用超過建議劑量時，可能使血清鈣濃度上升，當停止治療時會下降。高血鈣的癥狀包括多尿、便秘、肌肉無力、混淆及昏迷。

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 (相當於每日劑量 34 克) 治療廣泛性紅皮症乾癬長達 5 個月 (建議每日最大劑量為 15 克)，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。其功效經過閉合會被增強，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。另外，本試驗顯示高劑量的 Daivobet Ointment 及 Xamiol Gel 對於下視丘-腦下垂體-腎上腺軸 (Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 抑制作用會有些許的作用。

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% <sup>1</sup>	17.2% <sup>1</sup>	11.8% <sup>1</sup>
第 8 週	69.8%	62.5% <sup>1</sup>	40.1% <sup>1</sup>	22.8% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> 統計上，比 Xamiol Gel 的功效更低 (P<0.001)

有一個隨機、雙盲、8 週的臨床試驗，針對 296 位依據研究者總體評估 (IGA) 為輕度至中度之尋常性牛皮癬患者，評估每天使用一次 Xamiol Gel 於非頭皮部位的療效。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。主要評估指標是依據研究者總體評估 (IGA) 在第 4 週及第 8 週時疾病受控制情形，基準值為中度疾病之病人，疾病受控制定義為“清除”或“輕微的疾病”，而基準值為輕微疾病之病人，疾病受控制定義為“清除”。次要評估指標為自基準值至第 4 週及第 8 週的乾癬面積嚴重程度指數 (PASI) 的變化百分比。

疾病受控制之病患的百分比	Xamiol® Gel (n=126)	betamethasone dipropionate (n=68)	calcipotriol (n=67)	凝膠載體 (n=35)
第 4 週	20.6%	10.3% <sup>1</sup>	4.5% <sup>1</sup>	2.9% <sup>1</sup>
第 8 週	31.7%	19.1% <sup>1</sup>	13.4% <sup>1</sup>	0.0% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> 統計上，比 Xamiol Gel 的功效更低 (P<0.05)

PASI 降低的平均百分比 (SD)	Xamiol® Gel (n=126)	betamethasone dipropionate (n=68)	calcipotriol (n=67)	凝膠載體 (n=35)
第 4 週	50.2 (32.7)	40.8 (33.3) <sup>1</sup>	32.1 (23.6) <sup>1</sup>	17.0 (11.8) <sup>1</sup>
第 8 週	58.8 (32.4)	51.8 (35.0)	40.8 (31.9) <sup>1</sup>	11.1 (29.5) <sup>1</sup>

<sup>1</sup> 統計上，比 Xamiol Gel 的功效更低 (P<0.05)

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患者之隨機、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% <sup>1</sup>

<sup>1</sup> 統計上，比 Xamiol Gel 的功效更低 (P<0.001)

一個包括 873 位罹患至少是中度之頭皮牛皮癬患者 (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。

#### 【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 cm<sup>2</sup>) 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。經由受損皮膚的吸收約為 24%。

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。蛋白質結合約為 64%。靜脈注射投予後的血漿排除半衰期約為 5-6 小時。在外用塗抹後由於在皮膚形成蓄積，所以會在使用之後幾天才排除。Betamethasone 主要在肝臟以及在腎臟形成尿苷酸化物 (glucuronide) 和硫酸酯 (sulphate esters) 代謝。

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 (裂脛、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。

在老鼠的光致癌性研究中，顯示 calcipotriol 可能增強紫外線誘發皮膚腫瘤的效果。

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。

#### 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：2016 年 5 月

國外許可證持有者：

廠名：LEO Pharma A/S

廠址：55 Industriparken, DK-2750 Ballerup, Denmark

製造廠：LEO Laboratories Limited

廠址：285 Cashel Road, Crumlin, Dublin 12, Ireland, Denmark

藥商：禾利行股份有限公司

地址：台北市敦化北路 311 號



LEO

033269-00