

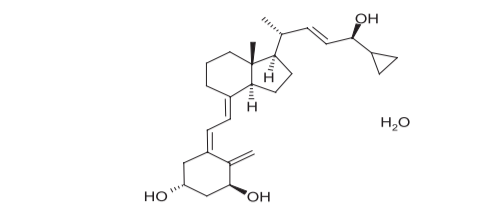
絲玫歐凝膠 Xamiol Gel

衛署藥輸字第 025159號
本藥須由醫師處方使用

【主成分】

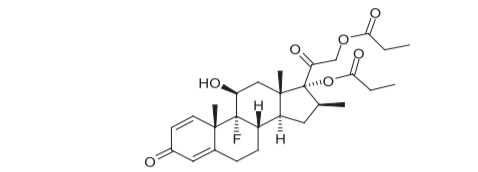
每公克含52.18微克克的Calcipotriol hydrate (相當於 Calcipotriol 50微毫克)及0.643毫克的betamethasone dipropionate (相當於betamethasone 0.5毫克)。

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,(1α,3R,5Z7E,22E,24S)。其分子式爲C₂₇H₄₀O₈·H₂O，分子量为 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-oxypropoxy)-(11B,16 R)。其分子式爲C₂₈H₃₇FO₇，分子量为 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, PPG-15 Stearyl Ether, Castor Oil Hydrogenated, Butylhydroxytoluene, all-rac-*α*-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%。

授予方式

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。



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：



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的成分，Xamiol Gel禁用於已無鈣代謝失調的病人。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、尋常性痤瘡、酒渣鼻性痤瘡、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病人。

【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，因為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褶部位，因為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人的研究中，在4週的治療之後，32位病人中有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。必須給予病人正確用藥的指導，以避免意外的沾染到臉部和、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。

佳癒的皮膚感染

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顧。

長期使用

長期使用時，局部或全身性皮質類固醇作用的風險會增加。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與其他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，建議醫師告誡病人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、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。

兒童病人(18歲以下)

Xamiol Gel用於18歲以下兒童病人的安全性及療效尚未確立，無法提供建議劑量。有關兒童的使用經驗請參閱【不良反應】章節。

【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，個別的药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** 瘙癢 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)	反強效應

*皮膚感染包括細菌、黴菌及病毒性皮膚感染曾被通報。

**曾有各類皮疹反應被通報，如紅斑性及膿胞性皮炎。

***塗抹部位疼痛包含塗抹部位灼熱。

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，可能引起高血壓症或高鈣尿症。

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皮質抑制、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。

兒童病人(18歲以下)

本品用於18歲以下兒童病人之療效與安全性尚未確立。有限的資料顯示在兩項開放標籤、無對照的試驗中，針對109位12至17歲的青少年以Xamiol Gel治療頭皮牛皮癬8週，未發現新的不良事件或不良反應。在另一項開放標籤、無對照的試驗中，針對107位12至17歲的青少年以Xamiol Gel治療頭皮和身體牛皮癬8週，無高鈣血症或高鈣尿症之臨床相關案例通報。未發現新的不良事件或新的不良反應。

【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而增加。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人身上，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。在這些病人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位頭皮牛皮癬病人，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輕輕微病症)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。

沒有或非輕輕微病症之病人的百分比	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​​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。

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

¹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) ¹	32.1(23.6) ¹	17.0(31.8) ¹
第8週	58.8(32.4)	51.8(35.0)	40.8(31.9) ¹	11.1(29.5) ¹

¹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病人之隨機、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輕輕微病症)的結果顯示統計上，Xamiol Gel比Daivonex Scalp Solution明顯地有效。

沒有或非輕輕微病症之病人的百分比	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​​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病人(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。發生此副作用的病人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通報。

【藥物動力學性質】

由局部塗抹Xamiol Gel而令全身性暴露的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。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 會迅速且完整地被代謝掉。蛋白質結合約為64%。靜脈注射授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管積，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人所取得的血液中，其 Calcipotriol和betamethasone dipropionate的濃度都低於定量的下限。在某些病人體內則可定量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。將瓶子放在外包袋內以避免光照。30℃以下儲存。

版本日期：2020.01

國外許可證持有者：

LEO Pharma A/S

55 Industriparken, DK-2750 Ballerup, Denmark

製造廠名稱：LEO Laboratories Limited

製造廠地址：285 Cashed 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

TW-SEP2020