得膚寶軟膏劑

Daivobet® Ointment

衛署藥輸字第023936號

本藥須由醫師處方使用

[主成份]

每公克含有：主成分 Calcipotriol 50μg (as hydrate)， Betamethasone 0.5mg (as dipropionate)

[藥效學特性]

Calcipotriol是維生素D的衍生物，體外研究資料顯示其可分化與抑制角質細胞的增生，為治療牛皮癬有效的依據。如同其他局部皮質類固醇，betamethasone dipropionate具有抗發炎、止癢、血管收縮與免疫抑制作用，但無法治癒潛在病症。透過包覆可增加角質層滲透而提高藥效；但不良事件發生率會因而增加。局部性類固醇的抗發炎活性機轉尚不清楚。

曾有一項634名乾癬病患的安全性試驗研究了Daivobet®軟膏的重複療程(依需要每日一次，單獨或交叉給予Daivonex®)長達52週，與在Daivobet®軟膏的初步療程後單獨使用Daivonex 48週的比較。Daivobet®軟膏組有21.7%的病患通報發生不良藥物反應，Daivobet®軟膏/ Daivonex®交叉組為29.6%，而Daivonex®組為37.9%。Daivobet®軟膏組超過2%病患通報發生的不良藥物反應為搔癢(5.8%)與乾癬(5.3%)。Daivobet®軟膏組有4.8%的病患通報發生可能與長期使用皮質類固醇相關的不良事件(例如：皮膚萎縮、毛囊炎、退色、癌與紫斑)，Daivobet®軟膏/Daivonex®交叉組為2.8%，Daivonex®組為2.9%。

Daivobet®凝膠與Daivobet®軟膏合併使用最高至每週106 g後，針對同時患有廣泛性頭皮乾癬與身體乾癬的病患評估血清皮質醇濃度，以確認對於ACTH的腎上腺反應。在治療4週後，32名病患中有5名(15.6%)在ACTH刺激後30分鐘觀察到皮質醇反應的臨界值降低，而在持續治療至8週的11名病患中則觀察到2名(18.2%)。所有病例在ACTH刺激後60分鐘的血清皮質醇濃度均表現正常。未有證據顯示這些病患表現出鈣代謝的變化。因此，在HPA抑制方面，本試驗有一些證據顯示極高劑量Daivobet®凝膠與軟膏對於HPA軸可能有微弱作用。

<u>兒童族群</u>

在一項未對照的4週試驗中，33名年齡12-17歲患有身體乾癬的青少年最高每週使用Daivobet®軟膏56 g，並測量對於ACTH刺激的腎上腺反應。未有病例通報發生HPA軸抑制。未通報發生高血鈣症，但一名病患發生可能為治療相關的尿中鈣濃度升高。

[藥動學特性]

Calcipotriol和Betamethasone在人體經皮吸收的量分別小於採用劑量的1%，在正常情況下使用，全身性吸收並不預期會對全身性參數有任何影響。此兩種主成份的藥物動力學性質亦不會互相影響。

[適應症]

尋常性牛皮癬

[用法用量]

Daivobet®每天一次塗抹於患處，建議治療期間為四週。

曾有長達52週Daivobet重複療程的用藥經驗。若需要在4週後持續或再度開始治療，應在進行醫療評估後且在接受定期醫療監測的情況下持續治療。

使用含calcipotriol藥物時，每日最大劑量不得超過15 g，且每週最大劑量不得超過100g。

使用含calcipotriol藥品的身體面積不得超過30%。

<u>特殊族群</u>

腎功能與肝功能不全

尚未評估Daivobet軟膏使用於嚴重腎功能衰竭或嚴重肝功能異常病患的安全性與療效。

<u>兒童族群</u>

尚未建立Daivobet軟膏使用於未滿18歲兒童的安全性與療效。

現有關於年齡12至17歲兒童的資料請參閱不良作用與藥效學特性章節，但無法提出建議劑量。

<u>給藥方法</u>

Daivobet軟膏應使用於患部。為了達到理想療效，不建議在使用Daivobet軟膏後立即淋浴或盆浴。

[禁 忌]

對主成份或任何賦型劑過敏者。

因於含有calcipotriol，Daivobet®禁用於已知鈣代謝失調的病人。由於含有皮質類固醇，Daivobet®禁用於下列情況：皮膚之病毒性損傷(如疱疹或水痘)，皮膚之黴菌或細菌感染、寄生蟲感染、肺結核或梅毒相關之皮膚表現、酒糟鼻、唇邊皮膚炎、尋常性痤瘡、皮膚萎縮、萎縮性橫紋、皮膚靜脈脆弱、魚鱗癬、酒渣鼻、潰瘍、傷口、肛門和生殖器搔癢症。

Daivobet®禁用於點狀、紅皮性、脫落性、膿皰型之乾癬。

[特別警語及使用注意事項]

<u>對於內分泌系統的作用：</u>

和使用全身性類固醇治療有關的副作用，如腎上皮質素的抑制或影響糖尿病的代謝調控，亦見於外用類固醇治療，此乃由於全身性吸收的緣故。應避免大面積使用於受損皮膚、密閉性療法、黏膜、皮膚皺摺處，否則會增加類固醇的全身性吸收。

在同時患有廣泛性頭皮乾癬與廣泛性身體乾癬的病患合併接受高劑量Xamiol®凝膠(使用於頭皮)與高劑量Daivobet®軟膏(使用於身體)的一項試驗中，治療4週後，32名病患中有5名在對於促腎上腺皮質激素(ACTH)刺激的皮質醇反應方面表現出臨界值降低。

<u>對於鈣代謝的作用：</u>

由於含有calcipotriol，超過每週最大劑量(100g)時可能發生高血鈣症。血清鈣濃度會在停止治療後恢復正常。在遵照關於使用calcipotriol的建議時，高血鈣症之風險極小。

<u>局部不良反應：</u>

Daivobet®含有強效第III類類固醇，必須避免於相同治療部位合併進行其他類固醇治療。

由於臉部皮膚及生殖器對於皮質類固醇非常敏感。本藥不得使用於這些部位。

必須指示病患正確使用藥品，避免使用於或意外接觸臉部、口腔與眼部。每次用藥後必須清洗雙手，避免意外接觸這些部位。

<u>併發性皮膚感染：</u>

當皮膚受損狀況變成續發性感染時，則應以抗菌藥物治療。若感染情況惡化則應停止皮質類固醇的治療。

<u>停止治療：</u>

使用外用皮質類固醇治療時，一旦停藥，可能會有泛發性膿皰牛皮癬或反彈(rebound)作用的風險存在。治療後期間之醫療監測是必要的。

<u>長期使用：</u>

長期使用時，可能會增加局部或全身性皮質類固醇副作用的風險。

<u>未評估的使用方式：</u>

Daivobet®未有使用於滴狀乾癬的經驗。

<u>合併治療與UV暴露：</u>

適用於身體乾癬病灶的Daivobet®軟膏曾與適用於頭皮乾癬病灶的Xamiol®凝膠合併使用，不過，目前Daivobet®合併其他局部乾癬藥物使用於相同治療部位、合併其他全身性乾癬藥物或合併光治療的經驗有限。

使用Daivobet®治療期間，建議醫師告知病人限制或避免過度曝露於自然或人工日光下。唯有在醫師及病人評估其效益大於風險時，外用皮質類固醇才能與紫外幅射一起使用。

<u>對於賦型劑的不良反應：</u>

Daivobet®含有butylhydroxytoluene (E321)，可能會造成局部皮膚反應(如接觸性皮膚炎)或是對眼睛或黏膜造成刺激。

與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用

Daivobet®尚未進行關於交互作用的試驗。

[生殖力、懷孕及泌乳]

<u>懷孕：</u>

目前未有關於Daivobet使用於懷孕女性的充分資料。糖皮質固醇在動物試驗已顯示具有生殖毒性，但是多項流行病學試驗(未滿300例懷孕結果)未顯示女性於懷孕期間接受皮質類固醇治療後生下的嬰兒會表現出先天異常。目前對於人體的可能風險尚不確定。因此，在懷孕期間，Daivobet®僅應使用於潛在利益高於潛在風險之情況。

<u>哺乳：</u>

Betamethasone會進入乳汁，但對於嬰兒似乎不會引起治療劑量的不良作用風險。目前未有calcipotriol分泌至乳汁的資料。

Daivobet®應謹慎使用於正在哺乳的女性。應指示病患正在哺乳時不得將Dovobet使用於乳房。

<u>生殖力：</u>

在大鼠口服calcipotriol或betamethasone dipropionate的試驗中，未顯示對於雄性或雌性動物的生殖力造成損害。

對於駕駛與操作機械能力的作用

Daivobet®不會或幾乎不會影響駕駛與操作機械的能力。

[副作用]

依據包括上市後安全性試驗與自主通報的臨床試驗資料匯集分析，估計不良反應發生率。

治療期間最常通報發生的不良反應為各種皮膚反應(如搔癢)與脫皮。

曾通報發生膿皰型乾癬與高血鈣症。
依據MedDRA SOC列出不良反應，個別不良反應以通報發生率最高者開始依序列出。在各發生率群組中，依嚴重程度遞減的順序列出不良反應。
極常見(≥1/10)
常見 (≥1/100 至<1/10)
不常見(≥1/1,000至 <1/100)
罕見(≥1/10,000至 <1/1,000)
極罕見(<1/10,000)

感染與寄生蟲	
不常見≥1/1,000 至 1 < 1/100	皮膚感染* 毛囊炎
罕見≥1/10,000 至 1 < 1/1,000	癰
免疫系統疾患	
罕見≥1/10,000 至 1 < 1/1,000	過敏
代謝與營養疾患	
罕見≥1/10,000 至 1 < 1/1,000	高血鈣症
皮膚與皮下組織疾患	
常見 (≥1/100 至<1/10)	脫皮 搔癢
不常見(≥1/1,000至<1/100)	皮膚萎縮 牛皮癬惡化 皮膚炎 發紅 皮疹** 紫斑或瘀斑 皮膚灼熱感 皮膚刺激感
罕見≥1/10,000 至 1 < 1/1,000	膿皰型乾癬 皮膚紋 光敏感反應 痤瘡 皮膚乾燥
全身疾患與給藥部位症狀	
不常見 (≥1/1,000 至<1/100)	給藥部位色素變化 給藥部位疼痛***
罕見≥1/10,000 至 1 < 1/1,000	反彈作用

*曾通報發生皮膚感染，包括細菌性、黴菌性與病毒性皮膚感染。
**曾通報發生多種類型的皮疹反應，例如脫皮性皮疹、丘疹與膿皰疹。
***給藥部位灼熱感包含於給藥部位疼痛中

<u>兒童族群：</u>
在一項未對照開放性試驗中，有33名年齡12-17歲的尋常性乾癬青少年接受Daivobet®軟膏最高劑量每週56g的治療共4週。未觀察到新的不良事件，也未發現關於全身性皮質類固醇作用的疑慮。然而，本試驗的規模不足以針對Daivobet®軟膏使用於兒童與青少年的安全性做出確切結論。

已個別觀察到calcipotriol及betamethasone藥理分類相關的不良反應： Calcipotriol：
副作用包括塗抹患部反應、搔癢、皮膚刺激、皮膚灼熱感或刺痛、皮膚乾、紅斑、皮疹、皮膚炎、濕疹、牛皮癬惡化、光敏感反應及過敏反應包括少數發生的血管性水腫和臉部水腫。罕見外用後造成之全身性作用，如高血鈣或尿鈣過多。

Betamethasone (as dipropionate)
特別是在延長使用塗抹後造成之局部反應包括，皮膚老化、毛細血管擴張、紋、毛囊炎、毛髮過多、唇邊皮膚炎、接觸性過敏皮膚炎、淡化作用及膠質栗粒疹。當治療牛皮癬時可能會有泛發性膿皰牛皮癬的風險存在。罕見成人使用外用皮質類固醇產生全身性作用，不過，也有可能是嚴重的。特別是在長期治療後可能會發生腎上皮質抑制、白內障、影響或增加眼壓。當塗抹於閉合部位(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。

藥物過量
使用超過建議劑量可能會引起血清鈣濃度升高，此作用會在停止治療時減退。高血鈣的症狀包括多尿、便秘、肌肉無力、意識混淆與昏迷。
過度長期使用局部皮質類固醇可能抑制腦垂腺-腎上腺功能，進而引起通常為可逆性的繼發性腎上腺功能不足。在此種情況下，可進行症狀性治療。
發生慢性毒性時，必須漸進地停用皮質類固醇治療。
曾有報告指出，一名廣泛性紅皮性乾癬病患誤用Daivobet軟膏每週240 g (相當於每日劑量約34 g)共5個月(最大建議劑量為每日15 g)，於治療期間發生庫欣氏症候群，隨後在突然停止治療後發生膿皰型乾癬。

[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(裂腭、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及體重減少和體重增加情形。生育能力沒有受損。上述生殖毒性和人類的關聯性仍不得而知。
一項關於calcipotriol皮膚致癌性的小鼠試驗與一項口服致癌性的大鼠試驗均未顯示對於人體有特別風險。小鼠光致癌性試驗顯示，calcipotriol可能增強紫外線幅射(UVR)誘發皮膚腫瘤的作用。
一項關於皮膚致癌性的小鼠試驗與一項口服致癌性的大鼠試驗均未顯示betamethasone dipropionate對於人體有特別的危害風險。尚未進行關於betamethasone dipropionate光致癌性的試驗。

[賦型劑]
Liquid paraffin (contains all-rac-α-tocopherol as an antioxidant)， Polyoxypropylene stearyl ether (contains butylhydroxytoluene (E321) as an antioxidant)，All-rac-α-tocopherol
White soft paraffin (contains all-rac-α-tocopherol as an antioxidant)

[有效期限]
二年。

[儲存溫度]
30˚C以下儲存。開封後可使用12個月。

[版本修訂日期]
2016.05

國外許可證持有者：LEO Pharma A/S
地　　址：55 Industriparken DK 2750 Ballerup, Denmark
製 造 廠：LEO Laboratories Limited
製造廠址：285 Cashel Road, Crumlin, Dublin 12, Ireland
藥　　商：禾利行股份有限公司
地　　址：台北市敦化北路311號