

"美時"

停敏[®] 膜衣錠 5毫克

Denosin[®] FILM-COATED Tablets 5mg "LOTUS"

GMP
G-8162
衛署藥製字第 045972 號

[成份]:

每錠含 Desloratadine 5mg

其他非有效成份包含: Colloidal Silicon Dioxide、Corn Starch Dried、Microcrystalline Cellulose 102、Povidone K-30、Magnesium Stearate、Lactose Monohydrate、Opadry 31K58901 White

[藥理作用]:

本品屬於三環長效型組織胺拮抗劑 (Antagonist)，選擇性作用在 H₁ 接受體。接受體結合數據顯示本品在濃度 2-3ng/ml (7 nmol) 時，與人類組織胺 H₁ 接受體有意義性的交互作用。體外實驗顯示 desloratadine 抑制組織胺由人類肥大細胞 (mast cell) 釋出。對兔子做放射線組織分佈及對天竺鼠做 H₁ 接受體鍵結研究顯示本品並不會通過大腦血管障壁 (blood brain barrier; BBB)。

[藥物動力學]:

1. 吸收：口服給予健康成人一天 5mg 劑量後 10 天，平均達到血中最高濃度 (T_{max}) 約 3 小時；到達血中的最高穩定狀態 (steady-state level) 濃度 (C_{max}) 及曲線下面積 (AUC) 分別為 4ng/mL 與 56.9 ng.hr /mL。與食物或葡萄柚汁併服並不影響本品之生體可用率 (C_{max} 及 AUC)。
2. 分佈：本品及其主要活性代謝物的蛋白質結合率分別為 82-87% 及 85-89%，腎功能如有損害並不影響其蛋白質結合率。
3. 代謝：Desloratadine (為 loratadine 的主要代謝物) 會廣泛地代謝成活性代謝物 (3-hydroxydesloratadine)，之後再形成尿苷酸鹽 (glucuronidate) 代謝 desloratadine 為 3-hydroxydesloratadine 的酵素仍未被證實。藥動學臨床實驗結果顯示：約有 7% 的受試者對於本品是屬於緩慢代謝者 (slow metabolier) (其特性為活性代謝物 3-hydroxydesloratadine 與 desloratadine 之 AUC 比率小於 0.1 或受試者體內之 desloratadine 半衰期超過 50 小時)，幾乎有 20% 黑人族群屬於緩慢代謝者。緩慢代謝的病人可能會產生與劑量大小相關的副作用。
4. 排除：本品之排除半衰期為 27 小時，單次口服劑量在 5 至 20mg 之間，其 C_{max} 及 AUC 會隨著劑量增加而增加。給予劑量後 14 天積蓄的程度，與半衰期及投與頻率所預期的一致。在人體質量平衡 mass balance 研究中，以放射線標記 (radiolabeled) 的 desloratadine 得知，授予劑量中的 87% 以代謝物排除，且平均分佈於尿液及糞便。

[特殊族群]:

1. 老年人：年齡 ≥ 65 歲的病患並不需要調整劑量。雖然多次投與 desloratadine，其平均的 C_{max} 及 AUC 數值顯示出：年齡 ≥ 65 歲大於年齡 < 65 歲族群約 20% 口服全身廓清 (CL/F) 不受年齡影響。半衰期在年齡 ≥ 65 歲約為 33.7 小時，3-hydroxydesloratadine 的藥動於二族群間並無差異。
2. 慢性腎功能不全：相對於正常腎功能患者，單次投與 desloratadine 7.5mg，比較在輕度 (廓清率 CrCl: 51-69mL/min/1.73m²)、中度 (廓清率 CrCl: 34-43 mL/min/1.73m²) 及重度 (5-29 mL/min/1.73m²) 腎功能損傷或需要透析的病人，結果得知：輕至中度腎功能病人之 C_{max} 與 AUC 分別增加 1.2 及 1.9 倍；重度及透析病人則分別增加 1.7 及 2.5 倍。但對 3-hydroxydesloratadine 則不具臨床意義的改變。透析無法移除 desloratadine 及其主要活性代謝物。腎功能損傷雖然不影響蛋白質結合率，但對腎功能損傷的病人，在服用本品時建議適度調整劑量。
3. 肝功能不全 (依據 Child-Pugh 分類)：嚴重肝功能不全的病人較正常人之 AUC 增加 2.4 倍。輕度、中度及重度肝功能不全病人，其口服廓清率 (clearance) 分別為正常人的 37%、36% 及 28%。本品排除半衰期在此類病人亦增加。3-hydroxydesloratadine 在肝功能不全病人之 C_{max} 及 AUC 則不具臨床意義的改變。本品給予此類病人需做劑量上調整。
4. 性別與種族：並不需要調整劑量。

[適應症]:

季節性過敏性鼻炎引起的相關症狀，緩解慢性原發性蕁麻疹相關症狀。

[用法]:

1. 12 歲以上孩童及成人，一天一次，每次 5mg。
2. 肝腎功能不全的病人每隔一天給予 5mg。

[禁忌]：對本品或 Loratadine 成分過敏者。

[注意事項]：

一、致癌性、突變性及生殖力損傷：

1. 致癌性：根據 loratadine 實驗，給予小鼠 (mice) 40mg/kg/day 18 個月的長期實驗，或給予大鼠 (rat) 實驗上雄性 10mg/kg/day 及雌性 25mg/kg/day 2 年的長期實驗，皆有肝細胞腫瘤 (合併腺腫瘤及癌) 高的發生率；但在長期的臨床實驗上仍未建立。
2. 突變性：尚無研究指出本品具有基因突變的危險性。
3. 生殖力損傷：投予雌性大鼠 desloratadine 24mg/kg/day，並不影響生殖力，投予雄性大鼠 12mg/kg/day 則會降低精子的活動力及數目，但在 3mg/kg/day 下並不影響其生殖力。

二、懷孕期間 (懷孕用藥分級數為 C)：

本品投與大鼠 48mg/kg/day 或兔子 60mg/kg/day 並不會導致畸胎或死胎；對於受孕婦女，由於缺少良好的且長期的臨床實驗數據，故不建議使用；除非經過醫師評估臨床上的需要性大於安全性。

三、授乳婦：本品會進入乳汁，是否需要停止授乳或停止服用本品，需經審慎評估。

四、孩童：12 歲以下孩童由於其安全性及有效性仍未建立，並不建議使用。

五、老年人：針對 65 歲及 65 歲以上老年人的臨床實驗數據仍嫌不足，故無法區分出是否與一般成年人反應不同。一般而言，再劑量投予時，必須考量老年人肝、腎或心臟方面的疾病及功能。

[不良作用]：

一、過敏性鼻炎：在建議劑量下 (5mg/天) $\geq 2\%$ 之副作用 (與安慰組比較)

	Desloratadine(n=1665)	Placebo(n=1652)
咽喉炎 pharyngitis	4.1%	2.0%
口乾 dry mouth	3.0%	1.9%
肌痛 Myalgia	2.1%	1.8%
疲勞 Fatigue	2.1%	1.2%
思睡 Somnolence	2.1%	1.8%
月經困難 dysmenorrhea	2.1%	1.6%

二、慢性原發性蕁麻疹：

	Desloratadine(n=211)	Placebo(n=205)
頭痛 headache	14%	13%
噁心 nausea	5%	2%
疲勞 Fatigue	5%	1%
暈眩 dizziness	4%	3%
咽喉炎 pharyngitis	3%	2%
消化不良 dyspepsia	3%	1%
肌痛 Myalgia	3%	1%

三、由於不良反應為自願性報告，其人口規模不確定，因此並不總是能夠可靠地估計其發生頻率或建立與藥物暴露之因果關係。在 Desloratadine 上市期間有自發不良反應報告，如心搏過速 (tachycardia)、心悸 (palpitations)，少數有過敏反應發生如皮疹 (rash)、瘙癢 (pruritus)、蕁麻疹 (urticaria)、水腫 (dema)、呼吸困難 (dyspnea)、過敏症 (anaphylaxis)、精神運動亢進 (psychomotor hyperactivity)、癲癇 (seizures)、肝臟酵素上升 (包括膽紅素 (bilirubin))，極少數狀況：肝炎 (hepatitis)。

[藥物濫用及依賴]：無此報告

[藥物交互作用]：

1. 本品和 erythromycin、ketoconazole、azithromycin 及 cimetidine 沒有顯著的藥物交互作用。

2. 食物並不影響本品生體可用率。

[過量服用]：

1. 本品缺少急性過量的人體實驗，但有實驗指出：劑量在 10mg/day 及 20mg/day 會產生嗜睡。分別給予男性及女性受試者每天 45mg 的劑量，連續給予 10 天。比較安慰組，服用 desloratadine 組，其平均心跳速率增加 9.2 bpm，QTc 增加 8.1 msec (Bazett) 及 0.4 msec (Fridericia)。其他臨床重要的副作用並無報告產生。

2. 給予大老鼠口服劑量等於及大於 250mg/kg 曾引起致命性危險，此劑量是 desloratadine 在人體建議劑量下 AUC 的 120 倍。口服的平均致死劑量 (LD50)：在小老鼠為 353mg/kg (此劑量為人體根據 mg/m² 每天建議劑量下的 290 倍)；在猴子為 250mg/kg (此劑量為人體根據 mg/m² 每天建議劑量下的 810 倍)。

3. 本品過量時之處理方式：移除未被吸收的藥物、症狀及支持療法。本品及其代謝物無法藉由透析移除。

[包裝]：

2 -1000 錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

[保存期限]：

1. 因本產品對熱敏感，請置於 25°C 以下儲存，並請存放在兒童拿取不易之處。

請勿超過保存期限後使用。

2. 注意遵守包裝盒上註明的保存期限。



PIC/S GMP 藥廠
美時化學製藥股份有限公司
南投縣南投市新興里成功一路30號