

克胺寧錠 25 毫克（鹽酸亥多西任）

Arax Tablets 25mg (Hydroxyzine Hydrochloride)

【成分】 Each tablet contains:

Hydroxyzine HCl..... 25 mg

【作用】

1. Arax 作用於視丘、視丘下部、大腦邊緣系等，為抗過敏性精神神經安定劑，兼具中樞抑制作用。抗嘔吐及抗組織胺作用，對蕁麻疹、皮膚疾患引起之搔癢，以及不安、緊張、焦躁等精神神經症狀，有很好的療效。
2. 本品口服後迅速由胃腸吸收，作用起始時間於口服後15－30分鐘，持續時間達 4－6 小時。

【適應症】 焦慮狀態、嘔吐、過敏疾患。

【用法用量】

1. 嘔吐、過敏疾患：每日 2－3 次，每次 1 錠。
2. 精神科疾患：每日 3－4 次，每次 1 錠。

【類別】 本藥須由醫師處方使用。

【禁忌】 依文獻記載

下列病患禁用 Arax：

- 病患具有對 Arax 或任何其賦形劑、cetirizine、其他piperazine衍生物、aminophylline 或ethylenediamine 過敏之病史。
- 懷孕及授乳（請參閱懷孕及授乳）。
- 病患患有吡咯紫質沉着症。
- 病患已知患有後天性或先天性QT間期（QT interval）延長。
- 病患已知為QT間期延長的危險因子，包括已知患有心血管疾病，明顯的電解失衡（低血鉀症、低血鎂症），突發性心因性猝死的家族病史，明顯心悸過緩、與已知會延長 QT 間期及 / 或誘發多形性心室心搏過速（Torsade de Pointes）的藥物併用（請參閱警語及注意事項、交互作用）。

【警語及注意事項】 依文獻記載

心血管作用

研究顯示 Arax 與心電圖上的 QT 間期延長有關。在上市後之監測調查期間，服用 Arax 的病患中曾出現 QT 間期延長及多形性心室心搏過速之個案。此群體之大部分病患皆具有其他危險因子、電解質異常，或同時接受可能會引起上述症狀的治療（請參閱不良反應）。

應以最低有效劑量使用 Arax，並盡可能將治療時間縮至最短。

發生可能會引起心律不整的徵候或症狀時，應停止Arax治療，且病患應立即就醫。建議病患在出現任何心臟症狀時，應立即通報。

痙攣

在痙攣風險較高的病患中，應小心使用 Arax。

兒童病患

幼童較容易出現與中樞神經系統有關的不良反應（請參閱不良反應）。孩童經通報發生痙攣的頻率較高於成人。

高齡病患

由於高齡病患使用Arax的排除作用低於成人病患，且不良反應風險較高（例如抗膽鹼作用），因此不建議使用 Arax 治療此族群（請參閱不良反應）。

Hydroxyzine 的抗膽鹼作用

由於Arax具有潛在的抗膽鹼激性作用，在患有青光眼、膀胱流徑阻塞、胃腸道蠕動減少、重症肌無力症或癱瘓的病患中，應小心使用。

與中樞神經抑制劑併用

若Arax需與其他中樞神經抑制劑或具抗膽鹼激性特性的藥物同時使用時，需要調整劑量（請參閱交互作用）。

飲酒

Arax應避免與酒精同時使用（請參閱交互作用）。

肝及腎功能不全之病患

肝功能不全之病患及中至重度腎功能不全病患服用 hydroxyzine 時應調降劑量。

乳糖

Arax膜衣錠含乳糖，因此患有半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖－半乳糖吸收不良等罕見遺傳性疾病的病患不應使用本藥品。

【交互作用】 依文獻記載

禁忌情況

將 Arax 與其他已知會延長 QT 間期及 / 或誘發多形性心室心搏過速之藥物併用，會增加心律不整的風險，例如 IA 類（e.g. Quinidine、disopyramide）及 III 類（e.g. Amiodarone、sotalol）、部分抗組織胺藥物、部分抗精神病藥物（e.g. Haloperidol）、部分抗憂鬱藥物（e.g. Citalopram、escitalopram）、部分抗癱瘓藥物（e.g. Mefloquine）、部分抗生素（e.g. Erythromycin、levofloxacin、moxifloxacin）、部分抗真菌藥物（e.g. Pentamidine）、部分胃腸藥（e.g. Prucalopride）、部分癌症用藥（e.g. toremifene, vandetanib）、methadone，因此禁止併用（請參閱禁忌）。

使用時須注意的事項

使用於治療患有心搏過緩或接受誘發低血鉀症之藥物治療的病患時應謹慎。由於 Arax 是由肝臟中的乙醇脫氫酶與 CYP3A4 / 5 代謝，因此可預期 Arax 與已知為上述酵素之強效抑制劑的藥物併用時，Arax 的血中濃度會升高。中樞神經抑制劑應告知病患Arax會增強巴比妥鹽類藥物、其他中樞神經抑制劑或具有抗膽鹼性質之藥物的作用。

飲酒

與巴比妥類、酒精、麻醉劑等中樞神經抑制劑併用，作用會增強。

Betahistine 及抗膽鹼酯酶藥物

Arax會拮抗betahistine及抗膽鹼酯酶藥物的效用。

測試結果

在進行過敏試驗或乙醯甲膽鹼支氣管誘發試驗（methacholine bronchial challenge）前，至少應停止治療 5 天，以避免影響結果。

單胺氧化酶抑制劑

Arax 應避免與單胺氧化酶抑制劑同時使用。

腎上腺素

Arax 會抵消腎上腺素增高血壓的作用。

Phenytoin

在大鼠中，hydroxyzine會拮抗phenytoin的抗痙攣作用。

Cimetidine

每日服用 2 次 cimetidine 600 毫克，已知會使hydroxyzine的血清濃度增加 36%，並使代謝物 cetirizine 的最高濃度降低 20%。

CYP2D6受質

Arax 是 CYP2D6 (Ki：3.9 μ M；1.7 μ g/ml) 的抑制劑，高劑量時可能會引起與CYP 2D6受質的藥物交互作用。

對其他藥物代謝之作用

當 Arax 濃度為100 μ M 時，對人類肝臟微粒體中的 UDP 葡萄糖醛酸轉移酶同功型 1A1 及 1A6 不具抑制作用；若濃度超過血漿濃度峰值（IC50：19 至 140 μ M，7 至 52 μ g/ml），則會抑制細胞色素 P450 之同功型 2C9 / C10、2C19 與 3A4。

當代謝物 cetirizine 為 100 μ M 時，對人類肝臟細胞色素 P450（1A2、2A6、2C9 / C10、2C19、2D6、2E1 及 3A4）與 UDP 葡萄糖醛酸轉移酶同功型不具抑制作用；因此，hydroxyzine 並不會破壞上述酵素之受質的藥物代謝。

【懷孕與授乳】 依文獻記載

生育能力

目前尚無相關資料。

懷孕

懷孕期間禁用 hydroxyzine（請參閱禁忌）。

動物研究已證實 Arax 具有生殖毒性。

Hydroxyzine 可通過胎盤障壁，使胎兒的血中濃度比母體更高。

截至目前為止，仍缺乏在懷孕期間內使用 Arax 的相關流行病學資料。

母親在懷孕末期和 / 或分娩時使用 Arax 所生下的新生兒，在出生時或出生後數小時內可觀察到下列反應：

肌張力不足、運動功能障礙包括椎體外疾患（extrapyramidal disorder）、陣攣動作（clonic movement）、中樞神經系統抑制作用、新生兒組織缺氧病症或尿液滯留。

動物實驗有催產胎作用之報告，孕婦僅限於治療上的有益性大於可能產生的危險性時使用。

授乳

授乳期間內請勿使用 Arax（請參閱禁忌），若必需接受 Arax 治療，則應停止授乳。

Hydroxyzine 的主要代謝物 cetirizine 會分泌至人類乳汁中。雖然尚未針對 hydroxyzine 分泌至人類乳汁中的情況進行正式研究，然而已有研究發現新生兒 / 嬰兒若接受 hydroxyzine 治療之母親哺育的母乳時，則會出現嚴重不良反應。

【需要判斷、運動或認知技能之活動的執行能力】

服用Arax 可能會損害患者做出反應的能力及專注力。患者應被告知有這種可能性的發生，並告誡其不宜開車或是操作機械。Arax 應避免與酒精或其他鎮靜藥物併用，因其會加劇藥物的影響。

【不良反應】 依文獻記載

Arax 所產生的不良反應主要與中樞神經系統抑制現象、中樞神經系統矛盾性刺激反應、抗膽鹼激素作用或過敏反應有關。

不良反應以下列慣用之發生頻率依序排列：

極常見 $\geq 1/10$

常見 $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$

不常見 $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$

罕見 $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$

極罕見 $< 1/10,000$

未知（無法利用現有資料估計之）。

臨床試驗資料

下列為 Hydroxyzine 之安慰劑對照試驗指出的非預期作用，此試驗納入 735 名受試者，其 Hydroxyzine 暴露劑量最高達每日50mg。

神經系統疾患

極常見：嗜睡

常見：頭痛

不常見：暈眩、失眠、注意力無法集中

胃腸道疾患

常見：口乾

不常見：便秘、嘔心

全身性疾患及用藥部位症狀

常見：疲倦

不常見：虛弱

上市後資料

免疫系統疾患

未知：過敏、過敏性休克

精神疾患

未知：躁動、意識混亂、定向力障礙、幻覺

神經系統疾患

未知：鎮靜作用、顫抖、痙攣、運動困難

眼部疾患

未知：調節障礙、視力模糊

心臟疾患

未知：心搏過速、QT 間期延長、室室心律不整（如：多形性室室心搏過速）（請參閱警語及注意事項）

血管疾患

未知：低血壓

呼吸道、胸部及縱膈疾患

未知：支氣管痙攣

胃腸道疾患

未知：嘔吐

肝膽疾患

未知：肝功能檢驗結果異常

皮膚及皮下組織疾患

未知：搔癢、紅斑疹、斑丘疹、蕁麻疹、皮炎、血管神經性水腫、多汗症、固定藥物疹、急性廣泛性發疹性膿皰症、多形性紅斑、史蒂芬強森症候群（Stevens-Johnson syndrome）

腎臟及泌尿系統疾患

未知：尿液滯留

全身性疾患及用藥部位症狀

未知：不適感、發熱

在研究中曾觀察到下列與hydroxyzine之主要代謝物cetirizine有關的不良反應：血小板減少、攻擊性行為、憂鬱、抽搐、肌張力不全、感覺異常、動眼危象、腹瀉、排尿困難、遺尿、虛弱、水腫、體重增加，亦可能由hydroxyzine引起。

【過 量】依文獻記載

症狀及徵候

服藥過量時觀察到的症狀，主要與抗膽鹼激性負荷過量、中樞神經系統抑制作用或中樞神經系統矛盾性刺激作用有關，包括噁心、嘔吐、心跳過速、發燒、嗜睡、瞳孔反射障礙、震顫、混亂或幻覺。之後可能伴隨意識下降、呼吸道抑制、痙攣、低血壓或心律不整。並可能接著發生深層昏迷或心肺塌陷。

治療

必須以連續性心電圖記錄嚴密監控氣道、呼吸及循環狀態，並應備妥足量的氧氣作為備用。應持續監控心臟及血壓，直到病患症狀解除後24小時為止。應檢視心智狀態改變的病患是否同時使用其他藥物或酒精，並在需要時給予氧氣、naloxone、葡萄糖以及硫胺素（又稱維生素B1，thiamine）。如需升高血壓，應使用正腎上腺素或metaraminol。不應使用腎上腺素。若出現症狀或隨即出現感覺遲鈍、昏迷或痙攣的病患，不宜使用催吐性（ipeccac）糖漿，因為會導致吸入性肺炎；讓活性碳留在胃中吸附藥物，但仍缺乏支持此療效的資料。血液透析或血液灌流的價值目前仍存疑。本藥並無特定的解毒劑。

文獻資料指出，在出現嚴重、致命性、難控制且對其他藥物缺乏反應的抗膽鹼激性作用時，使用治療性試驗劑量的physostigmine可能會有幫助，不應僅是為了讓病患保持清醒而使用physostigmine。若同時使用環類抗憂鬱劑（cyclix antidepressant），使用physostigmine可能會促使癲癇發作並引發難控制的心跳停止。具心臟傳導缺陷的病患，也應避免使用physostigmine。

【臨床藥理】依文獻記載

藥 效 學】依文獻記載

●藥理分類

抗焦慮劑；Diphenylmethane derivatives

●作用機轉

Hydroxyzine為第一代抗組織胺，其能大量穿透血腦障壁，並和腦部的組織胺受體具有高度的親和性，因此可產生鎮靜／抗焦慮作用。

●藥效作用

實驗及臨床上已證實並確認本藥之抗組織胺及支氣管擴張活性。Apomorphine試驗與veriloid試驗均已證實具止吐作用。藥物學及臨床研究指出，治療劑量的hydroxyzine並不會增加胃液分泌或胃的酸性，且在大部分的案例中，均有輕度的抗分泌活性。在經皮下注射組織胺或抗原的健康成人受試者及孩童中，已證實可改善膨疹及發紅反應。亦發現hydroxyzine對於減緩各式蕁麻疹、溼疹、皮膚炎之搔癢度的療效。

●起始作用

抗組織胺作用大約出現在服用口服藥物劑型後1小時。口服糖漿5至10分鐘後以及口服錠劑30至45分鐘後，開始出現鎮靜作用。Hydroxyzine對於毒蟲咬受體具有弱親和力。

【藥物動力學】依文獻記載

吸收

Hydroxyzine可被胃腸消化道迅速地吸收。在口服藥物約兩小時後，即可達到血漿最高濃度（Cmax）。成人在口服單劑25毫克及50毫克藥量後，典型的Cmax濃度分別為30及70 ng/ml。給予錠劑或糖漿劑型的Hydroxyzine，其藥物暴露的速率及程度極為相似。當日若再次投予藥物，血中濃度會增加30％。肌肉內（IM）注射Hydroxyzine的口服生體可用率為80％。在肌肉內注射單劑50毫克的藥量後，Cmax濃度通常為65 ng/ml。

分布

Hydroxyzine會廣泛分布在體內，且在組織中的濃度高於血漿濃度。成人的擬似分佈體積為7到16 l/kg。Hydroxyzine在口服使用後，會進入皮膚內。投予單一劑量或多重劑量後，Hydroxyzine在皮膚中的濃度均高於血清濃度。Hydroxyzine會通過血腦屏障與胎盤屏障，致使胎兒的血中濃度會高於母親的血中濃度。

代謝

Hydroxyzine可被廣泛地代謝。主要代謝物cetirizine是一種羧酸代謝物（約佔口服劑量的45％），由酒精脫氫酶所調控生成，此代謝物明顯地具有周邊H1拮抗劑的特性；其他可辨識的代謝物還包括N-去堦基化（N-dealkylated）代謝物、O-去堦基化（O-dealkylated）代謝物，血漿半衰期為59小時，代謝路徑主要由CYP3A4／5進行調控。

排除

Hydroxyzine在成人體內的半衰期約為14小時（範圍：7至20小時）。經由各項研究所計算出的擬似身體總清除率為13 ml/min/kg。僅有0.8％的給藥量會以原型藥物的形式隨尿液排出。主要代謝物cetirizine則大部分也以原型藥物的形式排泄至尿液中（分別占Hydroxyzine口服及肌肉注射劑量的25％與16％）。

【特殊病患族群】依文獻記載

孩童患者

針對12名服用單劑0.7 mg/kg 口服劑量的孩童患者（6.1±4.6 歲、22.0±12.0公斤），評估hydroxyzine的藥物動力學。藥物的擬似血漿清除率約為成人的2.5倍。藥物的半衰期也較成人的半衰期短，在1歲患者中約為4小時，在14歲患者中約為11小時。針對孩童患者應調整藥物的劑量（請參閱用法用量）。

老年患者

針對9名服用單劑0.7 mg/kg 口服劑量的健康老年受試者（69.5±3.7歲），進行hydroxyzine的藥物動力學研究。Hydroxyzine於老年人體內的排出半衰期長達29小時，且擬似分佈體積增加至22.5 l/kg。因此建議在使用hydroxyzine治療高齡病患時應將其劑量減半（請參閱用法用量）。

腎功能障礙患者

針對8名嚴重腎功能障礙的受試者（肌氨酸酐清除率：24±7 ml/min），進行hydroxyzine的藥物動力學研究。Hydroxyzine的暴露量（曲線下面積，AUC）並未隨羧酸代謝物cetirizine的增加而變化。血液透析無法有效地移除代謝物。為避免在服用多重劑量hydroxyzine後出現任何顯著的cetirizine代謝物堆積情形，使用hydroxyzine治療腎功能不全病患時應降低其每日劑量（請參閱用法用量）。

肝功能障礙患者

在次發於原發性膽管硬化之肝功能障礙的受試者，其身體總清除率約為正常受試者的66％，藥物的半衰期會增加到37小時，且羧酸代謝物cetirizine的血清濃度亦高於肝功能正常的年輕患者。故針對肝功能障礙患者，應減低每日藥物劑量或用藥頻率（請參閱用法用量）。

【非臨床資訊】依文獻記載

在安全性藥理學、急性、次急性及慢性毒性的研究中，並未在嚙齒目動物、大類及猴子的資料中發現顯著的安全性疑慮。大鼠及小鼠的口服致命劑量50（LD50）分別為690及550 mg/kg，靜脈注射的致命劑量則分別為81及56 mg/kg。

口服單一劑量80 mg/kg的藥物會在犬類中誘發憂鬱症、運動失調、痙攣及震顫等病徵。若猴子的口服劑量超過50 mg/kg，未達400 mg/kg時，部分會出現嘔吐現象，若給予15 mg/kg之靜脈注射劑量，則會引起暫時性運動失調及抽搐。動脈內注射會在兔子中導致嚴重的組織病灶。

分離出的犬科Purkinje纖維在hydroxyzine濃度為3 x10⁻⁶ M時，會增加動作電位的時間，推測與再極化階段時和鉀離子通道的交互作用有關，而在較高濃度（3 x10⁻⁵ M）下，動作電位時間會明顯減少，推測可能與鈣離子和／或鈉離子電流的交互作用有關。Hydroxyzine在Ic50為0.62 μM（此濃度較治療濃度高10至60倍）時，會抑制哺乳類細胞中鉀（Ikr）電流之hERG（human ether-a-go-go-related gene）基因通道的表現。然而，足以對心臟電生理產生效用的hydroxyzine濃度高於阻斷H1及5-HT2受體所需濃度的10到100倍。在經由遙測裝置監控而未受限制的清醒犬類中，hydroxyzine及其鏡像異構物具有相似的心血管特性，雖然稍有差異。在第一項犬隻遙測試驗中，hydroxyzine（21 mg/kg，口服給藥）會略為增加心跳速率，並縮短PR與QT間期，由於本藥並未影響QRS及QTc間期，因此在正常的治療劑量下，這些輕微的變化並不會構成臨床疑慮。第二項犬之遙測試驗中，察到相似的心跳速率與PR間期作用，此試驗證實，單次口服劑量在36 mg/kg以下時，Hydroxyzine對QTc間期無影響。在大鼠方面，以皮下注射方式給予20 mg/kg/day之Hydroxyzine 30天時，其耐受性良好，但是口服200mg/kg/day，則有部分大鼠死亡。使用大鼠測試慢性毒性顯示，在100 g的食物中添加50 mg/day以下劑量之藥物餵食24週後，未出現臨床徵候或組織病理學異常，而使用10 mg/kg/day之劑量治療70天，則出現雄性大鼠精母細胞之濃度及活動力降低的情形。在大隻方面，服用20 mg/kg/day以下口服劑量6個月，不會引起任何組織病理學變化。

在懷孕的嚙齒目動物中評估本藥之致畸胎性：胎兒畸形及胎兒流產與超過50 mg/kg的hydroxyzine劑量有關，此為norchlorcyclizine代謝物的累積所致。致畸胎性劑量較人體因治療目的而使用的劑量還要高出許多。在安姆氏（Ames）試驗中，並未發現致突變性的活性。一項關於小鼠淋巴瘤的研究發現，當S9基因存在時，使用劑量≥15 μg/mL，會小幅度增加基因的突變，此值與本研究的最大毒性濃度相當接近。

一項在大鼠中進行的微核誘導作用，研究結果為陰性；因其在生體外研究中僅發現及輕微的邊際效應，且在生體內的研究結果為陰性，故認為hydroxyzine並非為突變原。

目前尚未針對hydroxyzine進行動物致癌性研究。

【賦 形 劑】Lactose、Microcrystalline Cellulose、Prejel、Potato Starch、Magnesium Stearate

【包裝】6－1000錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

【儲存】儲存於25℃以下，避光儲存。

委 託 者： 舜興醫藥企業有限公司

地 址： 台北市復興北路333號10樓之3

製 造 廠： 明德製藥股份有限公司

地 址： 桃園市楊梅區民富路二段360號

MADE IN TAIWAN