

醫立妥® 乳膏 1%

Elidel® 1% Cream

供皮膚外用的非類固醇抗炎製劑

成份

每公克乳膏含有 10 毫克的pimecrolimus（請見“賦形劑”部份）

劑型

皮膚外用乳膏。此乳膏為白色、無味、不會染色且容易塗抹均勻。

適應症

第二線使用於 2 歲以上孩童、青少年及成人異位性皮膚炎之短期及長期間斷治療。

用法用量

本藥須由醫師處方使用。

每天兩次使用 Elidel 1% 乳膏於患部上，並輕輕地塗抹均勻。

Elidel 1% 乳膏可以使用於包括頭部、臉部、頸部及皺折處的所有皮膚部位。

長期治療異位性皮膚炎時，應在其第一個徵候及症狀出現時，即開始使用 Elidel 1% 乳膏，以避免症狀惡化。

只要症狀還沒消失，仍應每天塗抹兩次 Elidel 1% 乳膏於患部。若徵候及症狀持續超過六週，應重新檢查以確認異位性皮膚炎的診斷。如果停藥後，萬一症狀再發，應在一發現時，即重新使用 Elidel，以免症狀再惡化。

使用 Elidel 1% 乳膏後，可以立即使用濕潤劑。然而，在洗澡後，濕潤劑應在 Elidel 1% 乳膏前使用。

Elidel 1% 乳膏全身性吸收率很低，因此不須限制其每日使用的總劑量、身體表面使用面積或治療的期間。

兒童使用

兒童（2-11歲）及青少年（12-17歲）的建議劑量和成人相同。

老年人使用

異位性皮膚炎很少發生於65歲及65歲以上的老人。以 Elidel 1% 乳膏進行的臨床試驗並無包括該年齡層足夠的患者，因此無法判定老年人使用 Elidel 1% 乳膏的反應是否與年青患者相同。

禁忌

對 pimecrolimus或本藥品賦形劑任一成份過敏者禁止使用。（請見“賦形劑”部份）

特別警語及注意事項

長期使用 topical calcineurin inhibitors 之安全性尚未建立。雖然因果關係尚未確立，但在使用 topical calcineurin 抑制劑(包括: pimecrolimus與 tacrolimus)治療之病患中，有極少數惡性腫瘤(malignancy, 例如: 皮膚癌或淋巴瘤等)的案例報告。因此，任何年齡層患者使用該藥品都必須避免連續長期使用，且僅能使用於異位性皮膚炎(atopic dermatitis)病灶部位，該藥品並未被核准使用於2歲以下兒童。

由於長期使用對局部皮膚免疫反應及發生皮膚惡性腫瘤的作用未明，有潛在性惡性腫瘤或惡性前期的皮膚疾病不應使用 Elidel 1% 乳膏。

Elidel 1% 乳膏不應使用於患有急性皮膚病毒感染的部位。

如果罹患細菌性或病毒性皮膚感染，應使用適當的抗微生物製劑。患者的感染情況尚未消除，則應停用 Elidel 1% 乳膏，直至感染完全被控制住。

Elidel 1% 乳膏用於Netherton 症候群及全身性紅斑病患的安全性尚未建立。Netherton 症候群或皮膚嚴重發炎性或損害的病患(例如紅斑症) 不建議使用 Elidel 1% 乳膏，因可能增加藥品的吸收。

Elidel 1% 乳膏使用於免疫損害病患的安全性及有效性尚未確立，因此免疫損害病患不建議使用。

臨床試驗中，使用 Elidel 1% 乳膏有14/1544 (0.9%) 發生淋巴腺病的案例報告。這些發生淋巴腺病的案例通常和感染有關，且以適當的抗生素治療後症狀消除。在這 14 個案例中，大多數有明確的病因或症狀已消除。使用 Elidel 1% 乳膏及發生淋巴腺病的患者都應調查其發生淋巴腺病的病因。對於發生淋巴腺病因不明，或有急性感染性單核白血球增多症時，應停用 Elidel 1% 乳膏。病患若發生淋巴腺病時應予以監測以確認其淋巴腺病已消除。

在整個療程中，病患減少或避免天然或人工日光的曝曬是很重要的。塗抹 Elidel 1% 乳膏後的皮膚對紫外線傷害可能產生的反應仍未知（請見”臨床前體外試驗之安全性資料”部份）。

使用 Elidel 1% 乳膏，可能會在塗抹的部位引起輕微且短暫的反應，例如感覺溫熱/或灼熱的感覺，如果塗抹部位的反應很嚴重，則必須尋求醫師的診治。

應小心避免藥品接觸到眼睛和粘膜，若不慎接觸到這些部位，應將乳膏完全擦掉，並用清水沖洗。

藥物交互作用

Elidel 1% 乳膏與其它藥物之間的相互作用，從未被評估過。由於本藥品在體內的吸收率極低，所以 Elidel 1% 乳膏與其它全身性作用藥物之間的相互作用，似乎不太可

衛署藥輸字第023645號

能發生（請見“藥物動力學”部份）。於一項包括79名嬰兒的試驗，以 Elidel 1% 乳膏治療達二年，未發現疫苗對兒童的保護免疫反應受到干擾。目前尚無使用 Elidel 1% 乳膏於疫苗接種部位的研究，故不建議使用本藥品於疫苗接種的部位。

懷孕及哺乳

懷孕

迄今 Elidel 1% 乳膏使用於孕婦的經驗仍有限。以動物皮膚使用 Elidel 1% 乳膏的試驗中，並無顯示 Elidel 1% 乳膏會直接對懷孕、胚胎/胎兒發育、分娩或產後造成傷害（請見“臨床前體外試驗之安全性資料”部份）。

當使用 Elidel 1% 乳膏於孕婦時，必須十分小心；然而，由於 pimecrolimus 在局部使用後的吸收性極小（請見“藥物動力學”部份），因此對於人體可能發生的危險性有限。

哺乳

局部使用 Elidel 1% 乳膏對於哺乳中的動物試驗尚未進行過，因此仍未知使用 pimecrolimus 後會不會分泌至乳汁中。已知許多藥物均會分泌至人體乳汁中，因此哺乳婦女使用 Elidel 1% 乳膏時必須十分小心。然而，由於局部使用 Elidel 1% 乳膏後（請見“藥物動力學”部份），其主要成份 pimecrolimus 的吸收率極小，對人體可能造成的危險性亦有限。

哺乳婦女不應使用於 Elidel 1% 乳膏於乳房上。

生殖力

無 pimecrolimus 對男性或女性生殖力影響的臨床資料（請見”臨床前體外試驗之安全性資料”部份）。

操作器械及駕車能力的影響

並無資料顯示 Elidel 1% 乳膏會影響駕車及操作器械的能力。

副作用

Elidel 1% 乳膏的安全性

由超過 2000 位包括嬰兒（大於等於三個月大）、兒童、青少年及成人，參與 Phase II 及 Phase III 臨床試驗的患者中，其中超過 1500 位患者，使用 Elidel 1% 乳膏來治療，而超過 500 位患者係採對照組治療，例如Elidel乳膏基劑及/或局部類固醇製劑。上述臨床試驗中最常見的副作用為使用部位的反應，使用 Elidel 1% 乳膏組及對照組大約各佔了19%及16%，這些作用通常都發生於剛開始治療時，大多是輕微/中度且短暫的。

副作用（表1）依發生頻率排序，首先列出的發生頻率最高，發生頻率的定義如下：極常見（≥1/10），常見（≥1/100, <1/10）；不常見（≥1/1000, ≤1/100）；罕見（≥1/10000, <1/10000），極罕見（<1/10000），包括獨立個案報告。

皮膚及表皮組織異常
極常見 使用部位灼熱感
常見 使用部位反應（刺激、搔癢、紅斑）、皮膚感染（毛囊炎）
不常見 小膿疱疹、症狀惡化、單純性疱疹、單純性疱疹皮膚炎（疱疹狀濕疹）、傳染性軟疣、使用部位異常（包括紅疹、疼痛、感覺異常、脫皮、乾燥、水腫、皮膚乳頭淋瘤、瘻）。

下列為上市後使用所發生的副作用報告，其發生頻率由通報率來預估。由於這些副作用是由未特定大小的族群自動通報，發生頻率僅能反應其預估値。

免疫系統異常
極罕見 過敏性反應
代謝及營養異常
罕見 酒精不耐受性1)
皮膚及表皮組織異常
罕見 過敏反應（如皮疹、蕁麻疹、血管水腫），皮膚變色（如色素沈著不足、色素沈著過度）

1) 大多是在飲酒後短時間內，會發生潮紅、出疹、發熱、發癢或水腫的情況。

罕有病患使用 pimecrolimus 乳膏發生惡性病的案例報告，包括皮膚及其他型態的淋巴瘤癌和皮膚癌，雖然其因果關係仍未確立（請見”特別警語及注意事項”部份）。

過量

迄今尚未有過量使用Elidel 1% 的經驗。

藥效學

非臨床藥理學

Pimecrolimus 是一具抗發炎作用的囊黴素巨內醯胺（ascomycin macrolactam）衍生物，也可以選擇性地抑制 T 細胞及肥大細胞產生及釋放出發炎前藥物 - 細胞素及介質。

Pimecrolimus 與 marophilin-12 之間具極大的親和力，亦可抑制依賴性鈣磷酸酶 calcineurin，因此阻斷 T 細胞增生而預防 T helper type 1 cell (TH1)及T helper type 2 cell

(TH2)的轉錄及釋放發炎性細胞素如 interleukin-2, interferon-gamma, interleukin-4, interleukin-5, interleukin-10, alpha 腫瘤壞死因子及 granulocyte macrophage colony-stimulating factor。於異位性皮膚炎病人的皮膚分離出來的人類 T-helper 細胞株上，pimecrolimus 和 tacrolimus 對記憶抗原反應的抑制效應相似。Pimecrolimus 亦可預防細胞素及前發炎中間物質自被抗原/IgE刺激的肥大細胞釋放出來。Pimecrolimus 不會影響角質細胞、纖維母細胞或內皮細胞株的生長，且不同於類固醇，本品對鼠科 Langerhans 細胞及人類顆核細胞衍生的樹狀細胞的變異、突變、功能及生存力不具破壞性，因此顯示其對細胞具選擇性的作用。

以不同外用製劑所做的試驗，包括 pimecrolimus 乳膏及 tacrolimus 軟膏，在體外試驗中，pimecrolimus 的穿透力和類固醇或 tacrolimus 類似，但滲入皮膚的量較少，顯示 pimecrolimus 外用的全身暴露量較 tacrolimus 及類固醇低。

在動物試驗中，局部或全身使用 pimecrolimus 於皮膚發炎的情況下，具有很強的抗發炎作用。局部使用 pimecrolimus 來治療患有過敏性接觸性皮膚炎（ACD）的豬，其與皮質類固醇 clobetasol-17-propionate 及 fluticasone 一樣有效。Pimecrolimus 亦可抑制因刺激物引起的發炎反應，例如一項以鼠科動物進行的刺激物接觸性皮膚炎的試驗即可證實。此外，局部及口服使用 pimecrolimus 皆可有效地減輕皮膚的發炎及搔癢症狀，並使老鼠因饑不足而導致無毛髮現象之組織病理學上的變化趨於正常，此作用模式類似異位性皮膚炎急性期。口服 pimecrolimus 抑制大鼠過敏性接觸性皮膚炎(ACD)的作用為 cyclosporin 的四倍，更優於 tacrolimus 超過兩倍。

與 clobetasol-17-propionate 不同的是，pimecrolimus 局部外用不會令豬的皮膚萎縮，它也不像 clobetasol-17-propionate 及 fluticasone 一般，會令豬的皮膚結構改變或導致皮膚蒼白的情形。

Pimecrolimus 局部外用不影響老鼠表皮 Langerhans 細胞。相反地，以標準外用類固醇治療，包括 hydrocortisone，會導致 Langerhans 細胞減少約 96-100％。最近一項異位性皮膚炎病人切片組織的研究，證實以 corticosteroid β-methasone 0.1%治療3週，而非以 Elidel 1% 乳膏治療，會耗盡 Langerhans 細胞，但兩藥物都會明顯降低T細胞。因此，上述結果及體外試驗顯示 pimecrolimus 局部外用不可能干擾 Langerhans/樹狀細胞的功能。使新的T細胞轉變成T細胞受動器，此為產生免疫系統及維持特殊免疫功能的重要功能。相對於 pimecrolimus 在皮膚發炎方面的治療效果，其在影響全身性免疫反應方面的能力，在全身性免疫抑制作用模式及劑量比較下，顯示比 tacrolimus 及 cyclosporin A小。老鼠在皮下注射 pimecrolimus 後，其抑制產生抗體的作用，遠比 tacrolimus小/ 48 倍之多。在老鼠皮下注射 cyclosporin A 及 tacrolimus，所產生的移植物對抗宿主反應分別為 pimecrolimus 的 8 倍及 66 倍。相較於 cyclosporin A 及 tacrolimus，口服給藥 pimecrolimus 予小鼠，不會引起過敏性接觸皮膚炎（ACD）基本的免疫反應，也不會減少淋巴結的重量及其細胞結構。

資料顯示局部外用 pimecrolimus/Elidel 對皮膚有高選擇性的抗發炎作用且能減少經皮吸收。與類固醇不同之處為可選擇性作用T細胞及肥大細胞，不會損害 Langerhans 細胞/樹狀細胞，亦不會使皮膚萎縮，且滲入皮膚的量較少。與 tacrolimus 不同之處為滲入皮膚的量較少，且對全身免疫反應的影響較低。

動物安全性藥理實驗中，單一口服劑量的 pimecrolimus 不影響基礎的肺及心臟功能，也不會影響中樞神經系統及內分泌的激素（例如生長激素、泌乳激素、黃體激素、鞣固醇及皮膚固醇）。根據 pimecrolimus 選擇性抑制T細胞及肥大細胞產生及釋放發炎前藥物細胞素及介質的作用機轉，它不會影響下視丘－腦下垂體－腎上腺軸（HPA axis）的作用。

臨床資料

小兒科患者之短期（急性）治療

兒童與青少年：兩項為期 6 週，賦形劑控制組之臨床試驗，共收納 403 名年齡 2 至 17 歲之小兒科患者。患者每日給予二次 Elidel 1% 乳膏。該兩項研究之資料已收集。

嬰兒：執行為期 6 週之類似研究，共收納186名年齡 3 至 23 個月之患者。

在這三項為期 6 週的試驗，療效評估指標的結果如下：

		孩童及青少年			嬰兒		
評估指標	條件	Elidel® 1% (N=267)	乳膏基劑 (N=136)	p-value	Elidel® 1% (N=123)	乳膏基劑 (N=63)	p-value
(IGA)*	患部乾淨或近乎乾淨 ¹	34.8%	18.4%	< 0.001	54.5%	23.8%	<0.001
(IGA)*	改善 ²	59.9%	33%	沒作	68%	40%	沒作
搔癢	輕微或沒有	56.6%	33.8%	< 0.001	72.4%	33.3%	<0.001
EASI ^o	整體表現(平均改變%) ³	-43.6	-0.7	< 0.001	-61.8	+7.35	<0.001
EASI ^o	頭部/頸部(平均改變%) ³	-61.1	+0.6	< 0.001	-74.0	+31.48	<0.001

* Investigators Global Assessment (IGA) 研究者總體評估
* Eczema Area Severity Index (EASI) 濕濕疹面積嚴重度指數：臨床症狀變化及患部面積的平均值(%)，例如紅斑、浸滲、剝皮、及苔蘚化。

1: P 值以試驗單位分層的 CMH 試驗為依據。

2: 改善的定義：IGA 比基礎期時低。

3: P 值以 EASI 於第 43 天評估標的 ANCOVA 模式為依據，試驗單位及治療方法均為影響因素，而基準期（第一天）的 EASI 為一共變異數 (covariate) 。

治療一週內，44％的兒童、青少年患者及70％的嬰兒之搔癢症狀即有明顯的改善。

兒童患者長期治療

有兩個長期治療異位性皮膚炎的雙盲試驗，共納入了713位兒童及青少年的患者（2-17歲）及251位嬰兒患者（3-23個月大），評估以 Elidel 1％乳膏當作第一線基礎治療藥品的效果。除了濕潤劑以外，Elidel 治療組在發癢及發紅的第一個症狀出現時，即給予 Elidel 1％乳膏，以防止異位性皮膚炎像火焰一般擴散開來。只有在 Elidel 1％乳膏不能控制住上述惡化的情形時，才開始以中等藥效的局部皮質類固醇來治療。

對照組則接受標準的治療方式，包括濕潤劑及中效的局部皮質類固醇來治療症狀。對照組使用 Elidel 基劑來取代 Elidel 1％乳膏，以維持試驗的盲性。此兩項試驗均證實，以 Elidel 1％乳膏當成第一線治療，可以有效地減少症狀擴散的發生率（p<0.001）；第一線使用 Elidel 1％乳膏在所有後續的評估項目中（濕疹面積嚴重度指數、研究者總體評估及主觀評估），搔癢的症狀在使用 Elidel 1％乳膏一週內被控制住。Elidel 1％乳膏組完成 6 個月治療的人數明顯地比對照組多（兒童：Elidel 1％乳膏組為 61％，而對照組為 34％；嬰兒：Elidel 1％乳膏組為 70％，而對照組為 33％）。Elidel 1％乳膏組完成 12 個月治療的人數亦比對照組顯著地多（兒童：Elidel組為 51％，而對照組為 28％），且無症狀發作的情形。在前 6 個月治療期間，Elidel 1％乳膏組沒有使用皮質類固醇的人數，明顯地比對照組多（兒童：Elidel 1％乳膏組 65％，對照組 37％；嬰兒：Elidel 1％乳膏組 70％，對照組 39％）。在 12 個月治療期間 Elidel 1％組沒有使用皮質類固醇的人數亦明顯地比對照組多（兒童：Elidel 1％乳膏組 57％，對照組 32％）。Elidel 1％乳膏的藥效一直持續著，以預防病況惡化成嚴重的症狀。

特別研究

耐受性(tolerability)研究證實 Elidel 1％乳膏不會引起刺激感覺、接觸性敏感、光毒性或光敏感性之反應。

曾以 16 位健康受試者進行 Elidel 1％乳膏可能引起皮膚萎縮的研究，以中效及強效的局部類固醇 (betamethasone-17-valerate 0.1％乳膏、triamcinolone acetonide 0.1％乳膏) 及乳膏基劑進行為時4週之比較研究。上述兩種類固醇明顯地減少皮膚的厚度，此可由超音波測量出，而 Elidel 1％乳膏及乳膏基劑則不會減少皮膚的厚度。

藥品動力學

人類資料

成人的吸收

曾以12位成人患者每日塗抹 Elidel 1％乳膏兩次，且連續使用三週，來探討pimecrolimus對人體全身性的影響。這些患者異位性皮膚炎（濕疹）的患部面積佔其體表面積（Body Surface Area, BSA）之15-59％，77.5％ pimecrolimus血中的濃度低於分析（assay）的最低準確測量濃度（LOQ）0.5 ng/mL，而所有檢品中 99.8％的之血中 pimecrolimus 濃度小於1 ng/mL，其中有一位患者檢測出最高的 pimecrolimus 血中濃度為1.4 ng/mL。4位患部佔其體表面積之14~62％的成人患者，以Elidel治療長達1年，其中 98％的患者測出之 pimecrolimus 血中濃度同樣的低，大部份以最低準確測量濃度（LOQ）還要低。只有 2 位患者在治療第 6 週時，測出最高的血中濃度 0.8ng/mL；沒有任何患者的血中 pimecrolimus 濃度在治療的 12 個月中有增加的情形。13 位患有手部皮膚炎的患者，每日塗抹 Elidel 兩次，連續治療 3 週（手掌及手背的表面塗藥治療，並覆蓋整晚至次日），測量到最高的血中 pimecrolimus 濃度為 0.91ng/mL。假設在局部給藥後，大部份患者血中 pimecrolimus 濃度以最低準確測量濃度（LOQ）還低，則此藥品曲線下面積（AUC）僅能從少數幾個患者的血中濃度值計算出來。8 位罹患異位性皮膚炎的患者，如果每次回診當天均至少測出三次的血中濃度，則其曲線下面積（AUC^{0-12h}）為 2.5 至11.4 ng x h/mL。

兒童的吸收

58 位年齡自 3 個月到 14 歲罹患異位性皮膚炎（濕疹），且患部佔其總體表面積 10~92％的兒童患者，曾參與 pimecrolimus 全身性吸收的研究。這些兒童每天使用 Elidel 1％乳膏兩次，連續治療 3 週，其中有 5 位甚至因“必須用藥”的原因而繼續治療長達一年。不論其治療患部面積有多大或治療期間有多長，從這些兒童測出的血中 pimecrolimus 濃度同樣的低，他們的濃度範圍與使用同樣治療方式的成人類似，其中 60％兒童血中 pimecrolimus 濃度低於 0.5ng/mL（LOQ），且 97％的兒童測出之濃度低於2ng/mL，只有 2 位 8 個月至 14 歲的兒童，其測出之最高濃度為 2.0ng/mL。最小的病患（3到23個月）中，有一名患者測出的最高血中濃度為 2.6 ng/mL。5 名兒童治療 1 年，血中濃度都很低，所測得的最高血中濃度為 1.94 ng/ml（1名病患）。這 5 名病患在這 12 個月的治療期間，血中濃度並未隨著時間而增加。在 8 名每次回診當天均至少測出三次血中濃度的 2 到 14 歲兒童病患，其曲線下面積 AUC^{0-12h}）為 5.4 至 18.8 ng x h/mL。於基礎時患部面積<40％BSA的病患，其 AUC值與患部面積≥40％BSA 的病患相當。

與口服藥動力學資料的比較

乾癬患者給予每天一次每次 5 毫克，至每天兩次每次 30 毫克的 pimecrolimus，連續治療4週，證實患者對每種劑量 pimecrolimus 均有良好耐受性，甚至包括最大劑量亦然，同時也沒有明顯的副作用報告，對於身體檢查、生命跡象及檢驗項目（包括腎功能）安全性的評估參數亦沒有明顯的改變。最高劑量之 AUC^{0-12小時}值為 294.9 (ng·h) /mL，此濃度比患有異位性皮膚炎成人患者連續 3 週，每天局部塗抹 Elidel 兩次的 AUC^{0-12小時}：11.4 (ng·h) /mL 還要高約 26 倍，亦比同樣疾病及同樣給藥方式的兒童患者 (AUC^{0-12小時}：18.8 (ng·h) /mL) 高約 16 倍。

分布

因為 pimecrolimus 對皮膚有選擇性，因此患者在局部使用後，其血中 pimecrolimus 濃度非常低，所以 pimecrolimus 的代謝作用不能以局部給藥後推論之。

體外血漿蛋白結合試驗顯示 pimecrolimus 於血漿中與蛋白質的結合率為 99.6％。大部份的 pimecrolimus 在血漿中和不同的脂蛋白結合。

代謝

在單次口服給予健康受試者具放射性 pimecrolimus 後，其血液中最主要與藥品有關的成份為未改變的 pimecrolimus，及由氫一去甲基化（O-demethylations）與氧化反應產生的許多具有中度極性(polarity)的次要代謝物。

人體皮膚的體外試驗並無觀察到藥物的代謝作用。

排泄

具放射性的藥品相關成分主要由糞便中排泄（78.4％），僅有小部份由尿液中排出（2.5％）。放射性的總平均回收率為 80.9％。尿液中無法測出原來的化合物，糞便中亦僅測出未改變之pimecrolimus小於 1％的放射性。

臨床前體外試驗之安全性資料

皮膚用藥後的毒性研究

曾以不同動物進行過各種有關 pimecrolimus 乳膏安全性的實驗，但無證據顯示其會引起刺激感、（光）敏感、局部或全身性的毒性。

一項為時 2 年，給予老鼠 Elidel 1％乳膏，觀察其是否會引起皮膚腫瘤的研究中，發現給予 pimecrolimus 高達 10 毫克/公斤/天或 110 毫克/平方公尺/天的劑量，且其 AUC^{0-24h}）為 125 ng·h/mL（相當於臨床試驗中兒童患者所觀察到最高血中濃度的 3.3 倍）時，亦沒有皮膚或全身致癌性的作用。一項老鼠皮膚致癌性的研究，係以 pimecrolimus 混於酒精溶液中給藥，即使給予最大劑量 4 毫克/公斤/天或 12 毫克/平方公尺/天，此時其 AUC^{0-24h}）為 1040 (ng·h) /mL（相當於臨床試驗中兒童患者所觀察到最高血中濃度的 27 倍），亦不會增加皮膚或其它器官腫瘤的發生率。在皮膚光致癌性試驗中，於無毛小鼠塗抹 Elidel 1％乳膏，和塗抹模型劑的動物比較，劑量高達 10 毫克/公斤/天或 30 毫克/平方公尺/天，相當於 AUC^{0-24h}）為 2100 (ng·h) /mL 等於臨床試驗中兒童病患最大曝藥量的 55 倍）未見光致癌性的作用。在有關生育的研究中，即使以最高劑量 10 毫克/公斤/天或 110 毫克/平方公尺/天給予老鼠及 10 毫克/公斤/天或 36 毫克/平方公尺/天給予兔子，亦無發現 pimecrolimus 會對母體或胎兒產生毒性。對於兔子而言，其 AUC^{0-24h}）時 為24.8(ng·h)/mL，但是老鼠的 AUC 值則無法計算出。

口服用藥後的毒性研究

以下的動物實驗中，因使用超過人體最大的劑量，造成在臨床試驗中沒有發現的副作用，這些作用可能與臨床使用無關。老鼠生殖作用的研究中，給予老鼠口服 pimecrolimus 劑量高達 45 毫克／公斤／天或 490 毫克／平方公尺／天，以外插法得到平均曲線下濃度 AUC^{0-24h}）時 1448(ng·h) /mL（相當於成人患者最高血中濃度的 63 倍），母鼠出現了輕微的毒性症狀，發情過期障礙植床後的胚胎流失及幼鼠身材變小。一項以口服方式給藥的老鼠生殖力及胚胎發育研究中，於 45 毫克/公斤/天劑量（以AUC 作比較相當於人類最大建議劑量的 38 倍）發現有發情過期障礙、著床後胚胎流失及幼鼠身材變小的現象。於 10 毫克/公斤/天的劑量（以AUC作比較相當於人類最大建議劑量的 12 倍），未發現對雌鼠生育力的影響。於第二項口服方式給藥的老鼠生殖力及胚胎發育研究中，於 45 毫克/公斤/天劑量（以AUC作比較，雌鼠劑量相當於人類最大建議劑量的 123 倍，雌鼠劑量相當於人類最大建議劑量的 192 倍），發現雄鼠的睪丸及附睾重量減輕，睪丸精蟲量及活動的精蟲減少，雌鼠有發情過期障礙、黃體減少、胚胎著床及存活降低的現象。於 10 毫克/公斤/天的劑量（以AUC比較，相當於人類最大建議劑量的 5 倍），未發現對雌鼠生殖力的影響。於 2 毫克/公斤/天（以AUC作比較，相當於人類最大建議劑量的 0.7倍），未發現對雌鼠生殖力的影響。

在一項以口服方式給予兔子的生殖作用研究中，給予 20 毫克／公斤／天或 72 毫克／平方公尺／天的最大劑量，以外插法得到平均 AUC^{0-24小時}值為 147(ng·h)/mL（相當於成人患者最高血中濃度的至少 6 倍），出現母兔方面的毒性反應，但沒有發現胚胎毒性或致畸胎性。

在一項口服方式給藥的小老鼠致癌性研究中，給予 45 毫克／公斤／天或 135 毫克／平方公尺／天的劑量，可以算出 AUC^{0-24小時}值為 9821(ng·h)/mL（相當於臨床試驗中觀察到兒童患者最高血中濃度的至少 258 倍），結果導致淋巴瘤的機率比對照組高 13％，且併有免疫系統抑制的症狀。如果給予15毫克／公斤／天或45毫克／平方公尺／天的劑量，可以算出 AUC^{0-24h}）值等於 5059(ng·h) /mL（相當於臨床試驗中觀察到兒童患者最高血中濃度的 133 倍），則不會導致淋巴瘤或影響免疫系統的情形。在一項口服方式給藥的老鼠致癌性研究，給藥高達 10 毫克／公斤／天或 110 毫克／平方公尺／天，超過了最大可容忍的劑量，其 AUC^{0-24小時}值為 1550(ng·h)/mL（相當於臨床試驗中觀察到兒童患者最高血中濃度的 41 倍）時，沒有發現有致癌性的情形。

在一項為期 39 週的猴子口服毒性研究中，從 15 毫克/公斤/日的劑量開始，觀察到與劑量相關的 IRLD（與免疫抑制相關的淋巴增生疾病）伴隨著淋巴瘤隱伏病毒（LCV）及其它有機型感染，對應於平均的時間曲線下面積 AUC⁰⁻²⁴）值為 1193 毫微克 × 小時/毫升（相當於在臨床試驗的小兒科患者中所觀察到最大暴露量的 31 倍）。在 45 毫克/公斤/日的劑量下，平均的時間曲線下面積 AUC⁰⁻²⁴）值為 3945 毫微克 × 小時/毫升（相當於在臨床試驗的小兒科患者中所觀察到最大暴露量的 104 倍），IRLD 伴隨發生在化合物相關之免疫抑制後續發的死亡率/垂死率、食物消耗量和體重減少、和病理變化。停止服藥後，對於實驗動物的影響才得以恢復及/或至少出現部份逆轉。

一系列體外和體內的基因毒性研究，包括 Ames 分析、小鼠鼠淋巴瘤 L5178Y 分析，以 V79 中國大類鼠進行染色體傷害分析及以小鼠鼠進行的微核試驗中，並無發現 pimecrolimus 具基因突變及基因碎裂的可能性。

賦形劑

Triglycerides, oleyl alcohol, propylene glycol, stearyl alcohol, cetyl alcohol, mono- and diglycerides, sodium cetostearyl sulphate, benzyl alcohol, citric acid, sodium hydroxide, purified water.

配伍禁忌

由於沒有本藥品與其他藥品之間的相容性研究，使用本藥品時務必不能與其他外用的藥品併用。

濕潤劑可與 Elidel 1％乳膏一起使用。（請見“用法用量”）

貯存

存放於30°以下。

Elidel 1％乳膏必須於包裝上所印之有效期內使用。

使用指示／操作及處置

注意：Elidel 乳膏應置於兒童拿不到及看不到的地方。此藥品只處方供您使用，勿給其他人使用或用來治療其他的疾病。

請完全遵照醫師或藥師的指示使用本藥品。如有任何問題請諮詢醫師或藥師。

Elidel 1％乳膏可使用於所有部位的皮膚，包括頭部、臉部、頸部及皮膚的皺褶處。

Elidel 1％乳膏僅可塗抹於皮膚患部。

以 Elidel 1％乳膏治療後若異位性皮膚炎症狀復發，請遵照醫師的建議。

請按照下列方式使用本藥品：

- 洗淨及弄乾雙手。
- 打開軟管（第一次使用時必須用蓋子頂端的尖釘戳破軟管開口）。
- 將乳膏擠壓於手指上。
- 將一薄層的 Elidel 1％乳膏完全覆蓋於皮膚患部。
- 輕輕地塗抹。
- 把蓋子放回軟管上。

本藥品應每天使用兩次，例如：早上及晚上各擦一次。潤濕劑（Emollients）可以於塗抹 Elidel 1％乳膏後立即使用；然而，剛洗澡後應先使用潤濕劑（Emollients），再塗抹 Elidel 1％乳膏。若治療6週後症狀仍未見改善，請洽詢您的醫師。有時其他的皮膚疾病和異位性皮膚炎看起來很類似。任何沒有用過的藥品或廢棄物均應按照當地法令處理之。本藥品一旦被打開，應在1年內使用。

製造廠：MEDA, Manufacturing
廠址： Avenue JF Kennedy 33700 Merignac, France
藥商： 新加坡商美納里尼醫藥有限公司台灣分公司
地址： 台北市敦化南路二段 65 號 17 樓

Information issued : IPL 09-Apr-2008

TWI-300310