

# 普特皮軟膏 0.03%

## Protopic Ointment 0.03% 衛署藥輸字第 023345 號 本藥須由醫師處方使用

- 藥品名稱** Protopic 0.03% 軟膏
- 定性與定量組成** 1 g Protopic 0.03% 軟膏含 0.3 mg tacrolimus (tacrolimus monohydrate (0.03%) 形式)。

**具有已知影響的賦形劑** Butylhydroxytoluene (E321) 15 micrograms/g ointment

有關賦形劑完整列表，請參閱第 6.1 節。

- 劑型** 軟膏 白色至淡黃色軟膏。
- 臨床特性**
  - 適應症** Protopic 0.03% 軟膏適用於成人、青少年與 2 歲以上兒童。

**症狀發作期治療** 第二線使用於 2 歲以上孩童、青少年及成人因為潛在危險而不宜使用其他傳統治療、或對其他傳統治療反應不充分、或無法耐受其他傳統治療 (如外用的皮質類固醇) 的中度至重度異位性皮膚炎病人，作為短期及間歇性長期治療。

**維持治療** 治療中度至重度異位性皮膚炎，針對有高疾病惡化率 (即每年發生 4 次或以上) 且曾對每天 2 次、最多 6 週的 tacrolimus 軟膏治療出現初步反應 (病灶清除、幾乎清除或僅剩輕微影響) 的病人，預防復發並延長無復發期。

**4.2 劑量與給藥方式** Protopic 應由具診斷與治療異位性皮膚炎有經驗的醫師進行治療。

Protopic 含兩種劑量規格，Protopic 0.03% 與 Protopic 0.1% 軟膏 (請詳見衛署藥輸字第 023346 號仿單)。

**症狀發作期治療** **成人與青少年 (16 歲及以上)** Protopic 軟膏 0.03% 及 0.1%

- 在患部皮膚上塗抹薄薄一層 Protopic 0.1% (tacrolimus) 軟膏，每天兩次。此種最小用量應徹底的輕輕揉搓，以控制異位性皮膚炎的微候與症狀。當微候與症狀消失，便應停止治療。若有復發症狀，應重新開始每天兩次使用 Protopic 0.1% 軟膏。如果臨床情況允許，應減少使用次數或改用 Protopic 0.03%。
- 倘若異位性皮膚炎的微候與症狀 (如搔癢、皮疹與發紅) 在二週內未見好轉，醫師應考慮其他的治療方式。

Protopic 軟膏塗抹在可能促進全身性暴露之閉合性情況之下的安全性尚未經評估。

Protopic 軟膏不可以使用閉合性敷料。

- 兒童 (2-15 歲)** Protopic 軟膏 0.03%
- 在患部皮膚上塗抹薄薄一層 Protopic (tacrolimus) 軟膏 0.03%，每天兩次，最多至 3 週。之後，使用次數應減至每日一次。此種最小用量應徹底的輕輕揉搓，以控制異位性皮膚炎的微候與症狀。當微候與症狀消失，便應停止治療。
  - 倘若異位性皮膚炎的微候與症狀 (如搔癢、皮疹與發紅) 在二週內未見好轉，醫師應考慮其他的治療方式。

在獲得進一步的數據之前，2 歲以下的兒童不應使用 Protopic 軟膏。

**維持治療** 使用 tacrolimus 軟膏每天 2 次長達 6 週出現反應 (病灶清除、幾乎清除或僅剩輕微影響) 的病人適合接受維持治療。

**成人與青少年 (16 歲及以上)** 成人病人應使用 Protopic 0.1% 軟膏。Protopic 0.1% 軟膏應每天塗抹 1 次、每週 2 次 (例如星期一與星期四)，塗抹於常受異位性皮膚炎影響的部位，以避免病灶惡化至復發。每次塗抹應相隔 2 - 3 天，期間不應進行 Protopic 治療。

完成 12 個月的治療後，醫師應檢視病人狀況，並在缺乏超過 12 個月維持治療安全數據的情況下，決定是否繼續進行維持治療。

若出現復發徵兆，應重新開始進行每天 2 次的治療 (請見上方症狀發作期治療章節)。

**年長者** 目前未針對年長者進行特定試驗。

**兒童族群** 兒童 (2 歲及以上) 應使用較低劑量的 Protopic 0.03% 軟膏。Protopic 0.03% 軟膏應每天塗抹 1 次、每週 2 次 (例如星期一與星期四)，塗抹於常受異位性皮膚炎影響的部位，以避免病灶惡化至復發。每次塗抹應相隔 2 - 3 天，期間不應進行 Protopic 治療。在 12 個月治療結束後檢視兒童的狀況，應包括暫停治療以評估是否需繼續此療程，並評估疾病病程。

Protopic 軟膏不可用於 2 歲以下兒童，直到取得進一步數據為止。

**投與方式** Protopic 軟膏應薄薄一層塗抹於患部皮膚。Protopic 軟膏可用於身體任何部位，包括臉部、頸部與彎曲部位，除黏膜部位外。Protopic 軟膏不可塗抹於敷料下，因為此塗藥方式尚未於病人進行研究 (請見第 4.4 節)。

**4.3 禁忌症** 對活性成分、一般 macrolides 類藥物或任何 6.1 節內所列之賦形劑過敏。

**4.4 使用之特殊警語及注意事項** 使用 Protopic 軟膏時應避免皮膚暴露於陽光下，並避免於日光浴下使用紫外 (UV) 線、接受 UVB 或 UVA 合併 psoralens (PUVA) 療法 (請見第 5.3 節)。醫師應建議病人採取適當的防曬方式，例如縮短日曬時間、使用防曬產品以及以適當衣物遮蓋皮膚。Protopic 軟膏不可塗抹於可能為惡性或癌前病變的病灶。

於治療先前濕疹的部位出現任何新的變化時，應由醫師進行檢查。

具有皮膚屏障缺陷 (如 Netherton 症候群、層狀魚鱗癬、全身性紅皮症或皮膚移植物與宿主疾病) 的病人，不建議使用 tacrolimus 軟膏。這些皮膚狀況可能會增加 tacrolimus 的全身性吸收。也不建議以口服投予 tacrolimus 的方式治療這些皮膚狀況。這些狀況曾有 tacrolimus 血中濃度升高的上市後通報案例。

對皮膚影響範圍大且影響時間長的病人使用 Protopic 時應小心謹慎，尤其是兒童 (請見第 4.2 節)。病人 (尤其是兒童病人) 接受 Protopic 治療期間，應持續接受有關治療反應以及是否需持續接受治療等評估。12 個月後，此評估內容應包含暫停兒童病人的 Protopic 治療 (請見第 4.2 節)。

長期 (即數年) 局部免疫抑制 (可能造成感染或皮膚惡性腫瘤) 的可能性不明 (請見第 5.1 節)。Protopic 含活性成分 tacrolimus，為 calcineurin 抑制劑。在移植病人中，長期暴露於全身性強化免疫抑制療法後，投予全身性 calcineurin 抑制劑，會導致罹患淋巴瘤及皮膚惡性腫瘤的風險增加。使用 tacrolimus 軟膏的病人曾通報發生惡性腫瘤，包括皮膚 (即皮膚 T 細胞淋巴瘤) 和其他類型的淋巴瘤，以及皮膚癌的案例 (請見第 4.8 節)，Protopic 不可用於先天或後天免疫缺乏病人，或正在接受會造成免疫抑制效果之療法的病人。

於接受 Protopic 治療的異位性皮膚炎病人身上並未觀察到明顯的 tacrolimus 全身濃度。

臨床試驗中的淋巴結腫大案例並不常見 (0.8%)。其中大部分案例為感染所造成 (皮膚、呼吸道、牙齒)，並且於接受適當抗生素治療後緩解。接

受免疫抑制療法 (例如全身性 tacrolimus) 的移植病人罹患淋巴瘤的風險會增加；因此應監測接受 Protopic 治療且出現淋巴結腫大的病人，以確保淋巴結腫大緩解。

應檢查並持續觀察治療初期發生的淋巴結腫大。若淋巴結腫大持續不消退，應檢查造成淋巴結腫大的病因。若不清楚造成淋巴結腫大的病因，或發生急性傳染性單核球增多症，應考慮停用 Protopic。

Protopic 軟膏治療對 2 歲以下兒童免疫系統形成的影響目前尚未定論 (請見第 4.1 節)。

目前尚未評估以 Protopic 軟膏治療臨床感染之異位性皮膚炎的療效與安全性。開始進行 Protopic 軟膏治療前，應先清除治療部位的臨床感染。異位性皮膚炎病人易罹患皮膚淺層感染。Protopic 治療可能會導致毛囊炎及皰疹病毒感染 (單純皰疹皮膚炎 [皰疹性溼疹]、單純性皰疹 [唇皰疹]、卡波西氏水痘樣疹) 的風險增加 (請見第 4.8 節)。發生這些感染時，應評估衡量使用 Protopic 的風險及效益。

使用 Protopic 軟膏後 2 小時內不可於同一個部位使用潤膚劑。目前尚未評估與其他局部製劑併用的影響。目前缺乏與全身性類固醇或免疫抑制藥物併用的使用經驗。

應小心避免接觸眼睛與黏膜。若不小心塗抹至這些部位，應徹底擦掉軟膏並 / 或以清水沖洗。

目前尚未於病人身上研究於敷料下使用 Protopic 軟膏。不建議使用密閉性敷料。

與任何外用藥品一樣，若雙手非治療部位，則病人使用藥品後應清潔雙手。

Tacrolimus 主要經肝臟代謝，儘管接受外用治療後的血中濃度偏低，但肝衰竭病人使用軟膏時仍應小心 (請見第 5.2 節)。

對於賦形劑的不良反應 Protopic Ointment 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。

**4.5 與其他藥物的交互作用以及其他形式的交互作用** 目前尚未進行 tacrolimus 軟膏的正式外用藥物交互作用試驗。

Tacrolimus 不會於人體皮膚內代謝，因此不具有可能影響 tacrolimus 代謝的經皮交互作用。

全身性 tacrolimus 會透過肝臟細胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 代謝，局部塗抹 tacrolimus 軟膏的全身性暴露量低 (< 1.0 ng/ml)，且不受與已知為 CYP3A4 抑制劑之藥物併用的影響，但無法排除出現交互作用的可能性，因此患有廣泛性及 / 或紅皮性疾病的病人併用全身性投藥的已知 CYP3A4 抑制劑 (例如 erythromycin、itraconazole、ketoconazole 與 diltiazem) 時應謹慎小心。

**兒童族群** 一項進行腦膜炎雙球菌血清型 C 型蛋白質結合型疫苗交互作用試驗在 2-11 歲的兒童研究，未觀察到對疫苗接種立即反應、免疫記憶形成或體液性及細胞性免疫反應的影響 (請參閱第 5.1 節)。

**4.6 生育力、懷孕與哺乳** **懷 孕** 目前缺乏懷孕女性使用 tacrolimus 軟膏的適當數據。動物試驗證實全身性投藥會造成生殖毒性 (請見第 5.3 節)。對人類的潛在風險仍未知。懷孕期間不得使用 Protopic 軟膏，除非具有明確必要性。

**哺 乳** 人類數據證實全身性投藥後，tacrolimus 會分泌至乳汁內。儘管臨床數據顯示使用 tacrolimus 軟膏的全身性暴露量低，但仍不建議於接受 Protopic 軟膏治療期間進行哺乳。

**生育力**

目前缺乏生育力數據。

**4.7 對於駕駛與操作機器能力的影響** Protopic 軟膏對駕駛與操作機器能力無任何影響或影響不大。

**4.8 不良反應** 臨床試驗中，約 50% 病人的給藥部位出現某種皮膚刺激不良反應。灼熱感與搔癢極為常見，通常介於輕度至中度並且會於開始治療後 1 週內緩解。紅斑為常見的皮膚刺激不良反應。給藥部位也常發生溫熱感、疼痛、感覺異常及皮疹。常發生酒精不耐受症 (攝取酒精飲料後臉部潮紅或皮膚刺激) 。病人罹患毛囊炎、痤瘡和皰疹病毒感染的風險可能會增加。

根據系統器官分類列出疑似與治療相關的不良反應。發生率定義為極常見 (≥ 1/10)、常見 (≥ 1/100 至 < 1/10) 與不常見 (≥ 1/1,000 至 < 1/100)。在每個頻率分組內，以嚴重程度遞減的順序列出不良作用。

<b>系統器官分類</b>	<b>極常見</b> ≥ 1/10	<b>常見</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>不常見</b> ≥ 1/1000, < 1/100	<b>未知 (無法根據現有資料進行預估)</b>
感染與寄生蟲		局部皮膚感染，無論是否具明確病因，包括但不限於：皰疹性溼疹、毛囊炎、單純性皰疹、皰疹病毒感染、卡波西氏水痘樣疹 *		眼部皰疹感染 *
代謝與營養疾病		酒精不耐受症 (攝取酒精飲料後臉部潮紅或皮膚刺激)		
神經系統疾病		感覺異常與感覺遲鈍 (感覺過敏、灼熱感)		
皮膚與皮下組織疾病		搔癢	痤瘡 *	酒糟 * 曬斑 *
全身疾病與給藥部位症狀	給藥部位灼熱、給藥部位搔癢	給藥部位溫熱、給藥部位紅斑、給藥部位疼痛、給藥部位刺激、給藥部位感覺異常、給藥部位皮疹		給藥部位水腫 *
調查研究				藥物濃度升高 * (請見第 4.4 節)

\* 上市後經驗曾通報不良反應

上市後 使用 tacrolimus 軟膏的病人曾通報發生惡性腫瘤，包括皮膚 (即皮膚 T 細胞淋巴瘤) 和其他類型的淋巴瘤，以及皮膚癌的案例 (請見第 4.4 節)。

**維持治療** 在一項試驗對象為中度至重度異位性皮膚炎成人及兒童的維持治療試驗 (每週 2 次治療) 中觀察到，下列不良事件的發生率高於對照組：給藥部位出現膿皰瘡 (兒童 7.7%) 和給藥部位感染 (兒童 6.4% 及成人 6.3%)。

**兒童族群** 兒童的不良反應通報頻率、類型與嚴重度與成人相近。

**疑似不良反應的通報** 在藥品上市後通報疑似不良反應相當重要。如此可持續監測藥品的利益 / 風險平衡。醫療專業人員應透過全國藥物不良反應通報系統通報任何發生之可疑的不良反應。

**4.9 過量** 外用投藥不太可能造成過量。



若不慎攝入藥物，可採取一般支持性措施。這些可能包括監測生命徵象與觀察臨床狀況。基於軟膏載體的本質特性，不建議誘發嘔吐或洗胃。

**5. 藥理學特性**

**5.1 藥效學特性**

藥物分類：其他皮膚用藥，ATC 碼：D11AH01

**作用機制與藥效學作用**

目前不清楚 tacrolimus 對異位性皮膚炎的作用機制。儘管曾觀察到下列狀況，但目前並不清楚於異位性皮膚炎觀察到這些結果的臨床意義。Tacrolimus 可透過與特异性細胞質免疫親合素 (FKBP12) 結合，抑制 T 細胞的鈣依賴性訊號傳遞途徑，進而預防 IL-2、IL-3、IL-4、IL-5 和其他細胞因子 (如 GM-CSF、TNF-α 和 IFN-γ) 的轉錄及合成作用。體外試驗中，tacrolimus 可於分離自正常人類皮膚的朗格漢斯細胞中，降低對 T 細胞的刺激活性。Tacrolimus 亦可抑制皮膚肥大細胞、嗜鹼性粒細胞和嗜酸性粒細胞釋放發炎介質。

在動物中，tacrolimus 軟膏可於模擬人類異位性皮膚炎的實驗性與自發性皮膚炎模型中抑制發炎反應。Tacrolimus 軟膏不會導致動物皮膚變薄，也不會造成皮膚萎縮。

在異位性皮膚炎病人中，接受 tacrolimus 軟膏治療期間皮膚病灶改善與朗格漢斯細胞的 Fc 受體表現下降以及對 T 細胞的過度刺激活性下降有關。Tacrolimus 軟膏不會影響人類的膠原蛋白合成作用。

**臨床療效與安全性**

在第 I 期至第 III 期臨床試驗中，超過 18,500 位接受 tacrolimus 軟膏治療的病人，評估 Protopic 的療效與安全性。在此提供六項重要試驗的數據。

一項比較 tacrolimus 軟膏與 1% hydrocortisone acetate 軟膏治療兒童異位性皮膚炎之臨床試驗的數據。

在一項為期 6 個月、多中心、雙盲、隨機分配試驗中，對中度至重度異位性皮膚炎成人授予 0.1% tacrolimus 軟膏、每天 2 次，並與外用皮質類固醇療法 (軀幹與四肢使用 0.1% hydrocortisone butyrate，臉部與頸部使用 1% hydrocortisone acetate) 進行比較。主要指標為 3 個月反應率，定義為基期至第 3 個月期間修正濕疹面積與嚴重程度指數 (mEASI) 改善至少 60% 的病人比例。0.1% tacrolimus 組的反應率 (71.6%) 顯著高於外用皮質類固醇治療組 (50.8%；p < 0.001；表 1)。6 個月反應率與 3 個月的結果相近。

	外用皮質類固醇療程 §(N = 485)	Tacrolimus 0.1% (N = 487)
mEASI 改善≥ 60% 的反應率 (主要指標 )§§	50.8%	71.6%
醫師整體評估改善≥ 90%	28.5%	47.7%

§ 外用皮質類固醇療程 = 軀幹及四肢使用 0.1% hydrocortisone butyrate，臉部與頸部使用 1% hydrocortisone acetate
§§ 數值越高 = 改善越大

兩治療組內大部分不良事件的發生率與性質皆相似。Tacrolimus 治療組的皮膚灼熱、單純性皰疹、酒精不耐受症 (攝取酒精後臉部潮紅或皮膚敏感)、皮膚刺痛、感覺過敏、痤瘡和真菌性皮膚炎發生率較高。兩治療組於試驗期間的實驗室數據或生命徵象無臨床相關變化。

在第二項試驗中，2 至 15 歲且罹患中度至重度異位性皮膚炎的兒童接受每天 2 次、0.03% tacrolimus 軟膏、0.1% tacrolimus 軟膏或 1% hydrocortisone acetate 軟膏治療共 3 週。主要指標為 mEASI 曲線下面積 (AUC)，表現方式為基期值除以治療期的平均百分比。本多中心、雙盲、隨機分配試驗的結果顯示，tacrolimus 軟膏 (0.03% 與 0.1%) 顯著優於 1% hydrocortisone acetate 軟膏 (兩劑量均為 p < 0.001)(表 2)。

	Hydrocortisone acetate 1% (N = 185)	Tacrolimus 0.03% (N = 189)	Tacrolimus 0.1% (N = 186)
中位數 mEA-SI，表現方法為基期平均 AUC 百分比 (主要指標 )§	64.0%	44.8%	39.8%

醫師整體評估改善≥ 90%	15.7%	38.5%	48.4%
---------------	-------	-------	-------

§ 數值越低 = 改善越大

Tacrolimus 治療組的局部皮膚灼熱發生率高於 hydrocortisone 組。Tacrolimus 組的搔癢會隨時間減緩，hydrocortisone 組則不會。兩治療組於臨床試驗期間的實驗室數據或生命徵象無臨床相關變化。

一項比較 tacrolimus 軟膏與 1% hydrocortisone acetate 軟膏治療兒童異位性皮膚炎之臨床試驗的數據。

第三項多中心、雙盲、隨機分配試驗目的為評估 0.03% tacrolimus 軟膏每天塗藥 1 次或 2 次，相較於 1% hydrocortisone acetate 軟膏每天塗藥 2 次，對中度至重度異位性皮膚炎兒童的療效與安全性。治療時間最多 3 週。

	Hydrocortisone acetate 1% 每天 2 次 (N = 207)	Tacrolimus 0.03% 每天 1 次 (N = 207)	Tacrolimus 0.03% 每天 2 次 (N = 210)
中位數 mEASI 百分比下降 (主要指標 )§	47.2%	70.0%	78.7%
醫師整體評估改善≥ 90%	13.6%	27.8%	36.7%

§ 數值越高 = 改善越大

主要指標定義為 mEASI 自基期至治療結束時的百分比下降程度。0.03% tacrolimus 軟膏每天 1 次和 2 次的改善效果具統計意義，優於 hydrocortisone acetate 軟膏每天 2 次 (兩劑量均為 p < 0.001)。0.03% ta-crolimus 軟膏每天 2 次的治療效果優於每天 1 次 (表 3)。Tacrolimus 治療組的局部皮膚灼熱發生率高於 hydrocortisone 組。兩治療組於試驗期間的實驗室數據或生命徵象無臨床相關變化。

在第 4 項試驗中，約 800 位病人 (年齡≥ 2 歲) 於開放性、長期安全性試驗中，間歇或連續接受 0.1% tacrolimus 軟膏長達 4 年，其中 300 位病人至少接受 3 年治療，79 位病人最少接受 42 個月的治療。根據 EASI 分數與受影響之體表面積自基期以來的變化，病人 (無論年齡) 的異位性皮膚炎於後續所有時間點均出現改善。此外，臨床試驗期間無證據顯示失去療效。隨著試驗的進行，所有病人的不良事件整體發生率會逐漸下降，不受年齡影響。三種最常通報的不良事件為類流感症狀 (感冒、普通感冒、流行性感冒、上呼吸道感染等)、搔癢與皮膚灼熱。本長期試驗未觀察到治療時間較短及 / 或試驗未曾通報之不良事件。

一項比較 tacrolimus 軟膏與 1% hydrocortisone acetate 軟膏治療兒童異位性皮膚炎之臨床試驗的數據。

在兩項試驗設計類似之第 III 期多中心臨床試驗的 524 位病人，評估 tacrolimus 軟膏用於輕度至重度異位性皮膚炎維持治療的療效與安全性，其中一項試驗對象為成人病人 (≥ 16 歲)，另一項為兒童病人 (2 - 15 歲)。兩項試驗中，活躍性疾病病人進入開放性期 (OLP)，期間患部接受 tacrolimus 軟膏治療，每天 2 次直到改善效果達到預定義的分數為止 (試驗主持人整體評估 [IGA] ≤ 2，即清除、幾乎清除或輕微疾病)，最多 6 週。之後，病人進入雙盲疾病控制期 (DCP) 最多 12 個月。病人隨機分配接受 tacrolimus 軟膏 (0.1% 成人；0.03% 兒童) 或賦形劑軟膏，一天 1 次、每週 2 次 (星期一與星期四)。若發生疾病惡化，病人接受開放性 tacrolimus 軟膏治療，每天 2 次最多 6 週，直到 IGA 分數恢復≤ 2 為止。兩項試驗的主要指標為 DCP 期間需要「大量治療介入」的疾病惡化次數，定義為發作第 1 天 IGA 等於 3 - 5 (即中度、重度和極重度疾病) 且需要接受超過 7 天治療的惡化。兩項試驗均證實每週 2 次的 tacrolimus 軟膏治療，於 12 個月期間，在中度至重度異位性皮膚炎病人合併族群的主要與關鍵次要指標達到顯著效益。在一項中度至重度異位性皮膚炎病人合併族群的子分析中，這些差異仍具統計意義 (表 4)。這些試驗中未觀察到過去未曾通報的不良事件。

	成人，≥ 16 歲		兒童，2 - 15 歲	
	Tacrolimus 0.1% 每週 2 次 (N = 80)	賦形劑軟膏 每週 2 次 (N = 73)	Tacrolimus 0.03% 每週 2 次 (N = 78)	賦形劑軟膏 每週 2 次 (N = 75)

須接受重大介入治療之中位數 DE 次數，經風險時間調整 (未出現須接受重大介入之 DE 的病人%)	1.0 (48.8%)	5.3 (17.8%)	1.0 (46.2%)	2.9 (21.3%)
首次出現須接受重大介入之 DE 的中位數時間	142 天	15 天	217 天	36 天
中位數 DE 次數，經風險時間調整 (未出現任何 DE 期的病人%)	1.0 (42.5%)	6.8 (12.3%)	1.5 (41.0%)	3.5 (14.7%)
首次 DE 的中位數時間	123 天	14 天	146 天	17 天
DE 惡化治療天數平 (SD) 百分比	16.1 (23.6)	39.0 (27.8)	16.9 (22.1)	29.9 (26.8)

DE：疾病惡化 (Disease exacerbation)
P < 0.001，主要及關鍵次要指標結果支持 Tacrolimus 軟膏 0.1% (成人) 和 0.03% (兒童)。

一項比較 tacrolimus 軟膏與 1% hydrocortisone acetate 軟膏治療成人異位性皮膚炎之臨床試驗的數據。

曾進行一項為期 7 個月、雙盲、隨機分配、平行分組試驗，試驗對象為中度至重度異位性皮膚炎兒童病人 (2 - 11 歲)。其中一組病人接受 Protopic 0.03% 軟膏 (n = 121) 每天 2 次共 3 週，之後每天 1 次直到病灶清除為止。對照組的病人於頭頸部接受 1% hydrocortisone acetate 軟膏 (HA)，軀幹及四肢接受 0.1% hydrocortisone butyrate 軟膏 (n = 111) 每天 2 次共 2 週，之後則對所有患部使用 HA 每天 2 次。這段期間，所有病人與對照受試者 (n = 44) 均接受主要免疫接種，並以 C 型血清型腦膜炎雙球菌蛋白質接合型疫苗進行漸進式給藥試驗。本試驗的主要指標為對疫苗接種的反應率，定義為第 5 週回診時血清殺菌抗體 (SBA) 效價≥ 8 的病人百分比。第 5 週的反應率分析結果顯示，各治療組的結果相同 (hydrocortisone 98.3%、tacrolimus ointment 95.4%；7 - 11 歲：兩組均為 100%)。對照組結果相近。不影響對疫苗接種的主要反應。

**5.2 藥動學特性**
臨床數據顯示經外用投藥後，tacrolimus 於全身循環系統的濃度低，且可測得濃度的時間短暫。

**吸收**
健康人類受試者數據顯示授予單劑或多劑外用 tacrolimus 軟膏幾乎不會或不會造成全身性暴露量。大部分接受單劑或多劑 tacrolimus 軟膏 (0.03%-0.1%) 治療的異位性皮膚炎病人 (成人與兒童) 以及接受 tacrolimus 軟膏 (0.03%) 治療的 5 個月大以上的嬰兒，血中濃度均 < 1.0 ng/ml。觀察到血中濃度大於 1.0 ng/ml 的時間短暫。全身性暴露量會隨著治療面積增加而升高。然而，tacrolimus 的外用吸收程度與吸收率會隨著皮膚癒合而下降。平均 50% 體表面積接受治療的成人與兒童中，來自 Protopic 的 tacrolimus 全身性暴露量 (即 AUC) 約低於口服免疫抑制藥物的腎臟和肝臟移植病人 30 倍。可觀察到全身性作用的 tacrolimus 最低血中濃度不明。無證據顯示接受長期 (最多一年) tacrolimus 軟膏治療的病人 (成人與兒童) 會出現 tacrolimus 全身性累積。

**分布**
由於 tacrolimus 軟膏的全身性暴露量低，因此 tacrolimus 與血漿蛋白質的高結合率 (> 98.8%) 不具臨床相關性。Tacrolimus 軟膏外用投藥後，會選擇性運送至皮膚，不會滲透至全身循環系統。

**代謝**
無法偵測到 tacrolimus 經人類皮膚代謝。全身性 tacrolimus 主要於肝臟內由 CYP3A4 進行代謝。

**排除**
以靜脈注射投藥時，tacrolimus 的清除率低。平均身體總清除率約為 2.25

l/h。重度肝功能障礙受試者或同時接受強效 CYP3A4 抑制劑治療受試者的全身性 tacrolimus 肝臟清除率會下降。重複授予外用軟膏後，tacrolimus 的平均半衰期預估為成人 75 小時，兒童 65 小時。

**兒童族群**
外用投藥後，tacrolimus 的藥物動力學與成人相近，全身性暴露量低且無劑量累積證據 (請見上方)。

**5.3 前臨床安全性資料**
**重複投藥毒性與局部耐受性**
對大鼠、兔子及小豬重複授予外用 tacrolimus 軟膏或賦形劑軟膏會造成輕微皮膚變化，例如紅斑、水腫與丘疹。大鼠接受 tacrolimus 長期外用治療會造成全身性毒性，包括腎臟、胰臟、眼睛與神經系統變化。造成這些變化的原因為齧齒性動物因 tacrolimus 的高經皮吸收作用，造成高全身性暴露量。授予高軟膏濃度 (3%) 時，於小豬身上唯一觀察到的全身性變化為母豬的體重增加稍微較低。兔子對靜脈注射 tacrolimus 特別敏感，曾觀察到可逆的心臟毒性作用。

**致突變性**
體外及體內試驗均未顯示 tacrolimus 具有基因毒性潛力。

**致癌性**
小鼠 (18 個月) 及大鼠 (24 個月) 的全身性致癌性試驗結果顯示 tacrolimus 無致癌潛力。在小鼠接受 0.1% 軟膏的 24 個月真皮致癌性試驗中，未觀察到皮膚腫瘤。於同一個試驗中觀察到高全身性暴露量會造成淋巴瘤發生率增加。在一項光致癌性試驗中，白化無毛小鼠長期接受 tacrolimus 軟膏與 UV 放射線治療。接受 tacrolimus 軟膏治療的動物至出現皮膚腫瘤 (鱗狀細胞癌) 的時間具統計意義縮短，且腫瘤數量增加。目前並不清楚 tacrolimus 的作用是否為全身性免疫抑制作用或局部作用所造成。無法完全排除人類風險，因為目前不清楚長期使用 tacrolimus 軟膏是否會造成局部免疫抑制作用。

**生殖毒性**
曾於大鼠及兔子觀察到胚胎 / 胎兒毒性，但僅於會對哺乳動物造成嚴重毒性的劑量。於接受高皮下劑量 tacrolimus 的公鼠觀察到精子功能下降。

**6 藥劑學特性**
**6.1 賦形劑列表**
White soft paraffin (contains butylhydroxytoluene (E321) as an antioxidant)
Liquid paraffin (contains all-rac-a-tocopherol as an antioxidant)
Propylene carbonate
White beeswax
Hard paraffin

**6.2 不相容性**
不適用。

**6.3 有效期限**
2 年。

**6.4 保存的特殊注意事項**
儲存溫度請勿超過 25°C。

**6.5 容器的性質與內容物**
包裝規格：100 公克以下積層軟管盒裝。

**6.6 丟棄的特殊注意事項**
無特殊要求。
應依據地方規定丟棄任何未使用的產品或廢棄材料。

版本：2018-07
  
  
國外許可證持有者：
LEO Pharma A/S
55 Industriparken, DK-2750 Ballerup, Denmark

製造廠：LEO Laboratories Limited
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