醫立妥® 乳膏 1%
Elidel® 1% Cream

衛署藥輸字第 023645 號

供皮膚外用的非類固醇抗炎劑

成分

每公克乳膏含有 10 毫克的 pimecrolimus(請從見“賦形劑”部份)。

劑型

皮膚外用乳膏。此乳膏為白色、無味、不含染色 1 容易塗抹均勻。

適應症

第二線使用於 3 個月以上兒童、青少年及成人其他皮膚炎之短期及間歇性長期治療。

用法用量

本藥由醫師處方使用。
每天兩次使用 Elidel 1%乳膏於患部上，並輕輕地塗抹均勻。
Elidel 1%乳膏可以發揮於性紅斑狼瘡、臉部、頸部及鼠蹊部的所有皮膚部位。
長期治療與次性皮膚炎時，應在其第一個復發及症狀出現時，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。如果停藥後，再一症狀再發，應在一發現時，立即重新使用 Elidel 1%乳膏，以免症狀再惡化。
使用 Elidel 1%乳膏後，可以立即使用護膚霜。然而，在洗澡後，最佳應塗在 Elidel 1%乳膏前使用。
Elidel 1%乳膏全身性吸收率很低，因此不期望因其每日使用的緣故而產生任何的副作用。
如果疾病消退，應中止治療。
如以長期(> 3 個月)間歇(間歇)或不規則方式使用 Elidel 是適切的。
不使用本藥品，因此不記錄合例使用以及強弱。

兒童使用

適用(3 23 個月)、兒童(2 11 歲)及青少年(12 17 歲)的記錄與成人相同。

老年人使用

沒有皮膚炎發生於 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某年齡層足夠的病人，因此無法肯定老年人使用 Elidel 1%乳膏的反應是否與年青病人相同。

禁忌

對 pimecrolimus 或本藥品任何賦形任一成分過敏者禁止使用。(請見“賦形劑”部份)

特別警語及注意事項

長期使用topical calcineurin inhibitor 之安全性尚未建立。雖然現象顯示並未建立，但在使用topical calcineurin 期間發現在 pimecrolimus 與 tacrolimus治療之病人中，有潛少數惡性腫瘤(malignancy，例如：皮膚癌或淋巴瘤等)的案例報告。因此，在不年齡層病人使用該藥品都必須避免連續長期使用，且僅能使用於其他性皮膚炎(atopic dermatitis)病灶部位。
由於免疫抑制劑間歇皮膚炎或皮膚及發生皮膚癌性腫瘤的作用未明，有潛在性惡性腫瘤或潛在前期的皮膚疾病不應使用 Elidel 1%乳膏。
Elidel 1%乳膏不應使用於潛在急性皮膚感染或感染的部位。
如果患者即將或病毒性皮膚疾病，應使用適當的抗微生物製劑。病人的感染情況尚未消除，同應停用 Elidel 1%乳膏，直至感染安全被控制住。
Elidel 1%乳膏用於 Netherton 症候群及全身性紅斑病人的安全性尚未建立。Netherton 症候群或皮膚嚴重發生性或損害的病人(例如紅斑)不建議使用 Elidel 1%乳膏，因可能增加吸收的吸收。Elidel 1%乳膏使用於全反應與病人的安全性及有效性尚未建立，因此免疫調節病人不建議使用。Elidel 1%乳膏含有(鯨蠟醇(cetyl alcohol)和硬脂酸(stearyl alcohol)，它們可能引起局部皮膚反應(例如接觸性皮炎)，苯 benzyl alcohol 則可能引起過敏反應和輕度的局部刺激。Elidel 還包含丙二醇(E 1520)，並可能會引起皮膚刺激。
動物 X 線試行致癌研究的結果，在任何動物中，藥物治療 pimecrolimus 並不表示會增加惡性腫瘤或原位皮膚癌的風險。此外，正在進行的 PEM 長期性上市後研究尚未能提供任何證據顯示 pimecrolimus 會增加全身性或性腫瘤風險(例如第巴瘤或皮膚癌)。
臨床試驗中，使用 Elidel 1%乳膏有 141/544(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，且以注射劑的注射方式做進行治療。在這 14 個案例中，大多數有明確的病因或症狀二治療。使用 Elidel 1%乳膏及發生淋巴腺病的病人都繼續在其發生淋巴腺的情況。對於發生淋巴腺病不明，或有急性感染性單核白血病等等症狀，應停用 Elidel 1%乳膏。病人若發生淋巴腺病時應予以檢測以確認其淋巴腺病已消除。
在整天最長中，病人難分或最長天然或人工日光的環境是容易曝的。使用 Elidel 1%乳膏後的皮膚對紫外線輻射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疼痛(灼片的反應，例如熱灼感燒/或灼熱的感覺，如以塗抹部位的反應包括紅、腫、水疱等)。
應小心避免與強烈陽光照射和紫外線，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很低，所以 Elidel 1%乳膏與其它全身性作用藥物之間的相互作用，很不太可能發生(請見“藥物動力學”部份)。
於一項包括 79 名單別的試驗，以 Elidel 1%乳膏治療第二年，未發現產對免疫力的保護，免疫反應受到干擾。11位同意使用 Elidel 1%乳，沒發現感染的發病。故不紀錄與本藥“其他”類別相關的部位。

懷孕及哺乳

懷孕

迄今 Elidel 1%乳1使用於孕婦的經驗仍少。以動物研究使用 Elidel 1%乳1的試驗中，並無顯示 Elidel 1%乳膏會直接或間接對懷孕、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)，因此對病人體可能發生的危險性有限。

哺乳

目前使用 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，因此哺乳期女性使用 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)且且或和pimecrolimus 的吸收率極小，對人體造成的危險性不有限。
哺乳期女性應當使用 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

並無證料顯示 Elidel 1%乳膏會影響駕車及操作器械的能力。

副作用

Elidel 1%乳1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 臨床試驗的病人中，其中超過 1500 位病人，使用 Elidel 1%乳膏來治療，而超過 500 位病人進來接受期組治療，例如 Elidel 乳膏維納及/或長期組治療期間。上述臨床試驗中最常見的副作用為使用部位刺激感，使用 Elidel 1%乳膏最多期間最大約為各占了 19%及 16%，這些作用通常都發生於期間始治療時，大多是輕微/中度且暫時的。
副作用表 1(依發生頻率排序，首先列出的發生頻率最高，發生頻率按定義如下：極常見(≥1/10)、常見(≥1/100，<1/10)、不常見(≥1/1000，至<1/100)、罕見(≥1/10000，<1/1000)、極罕見(<1/10000)，包括經立即案報告。

表 1

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	小丘疹樣、卵狀丘疹、濾泡性丘疹、濾泡性皮膚炎皮炎(伴膿狀漏疹)、毛囊炎性敏感、使用部位異常(包括紅斑、搔癢、感覺異常、感覺、乾燥、水腫、皮膚乳頭瘤、腫)、

下列為上市後使用所發生的證所用報告，其發生頻率由資料來預估。由於這些副作用是由未特定大小的族群自動通報，其發生頻率僅能反應其預估值。

免疫系統異常	
極罕見	記敏性反應
代謝及營養異常	
罕見	酒精不耐性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(如色素沉著不足、色素沉著過度)

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。

罕有病人使用 pimecrolimus 乳膏發生惡性腫瘤的案例報告，包括皮膚及其他惡淋巴瘤和皮膚癌，雖然因果關係仍未確立(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%乳膏的經驗。

藥效學

非臨床藥理學

Pimecrolimus 是一具抗發炎作用的巨環霉素(ascomycin macrolactan)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細胞、細胞素及介質。
Pimecrolimus 與 macrophilin 12 之間以極大的親和力，會形成明確的蛋白質複合物 calcineurin，因此干擾 T 細胞產生作用的 T helper type 1 cell (TH1)及 T helper type 2 cell (TH2)的轉錄及釋放發炎產物 例如interleukin-2, interferon-gamma, interleukin-4, interleukin-5, interleukin-10 alpha 腫瘤壞死因子及 granulocyte macrophage colony-stimulating factor。於具免疫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價相等。Pimecrolimus 亦可抑制肥胖細胞產生及發放中間物質且被抗原/IgE 刺激的三大細胞釋放出來。Pimecrolimus 不會影響色素細胞、朗格汗細胞或內皮細胞株的生長，且不干擾於細胞間，本品對蓋格 Langerhans 細胞及人類單核細胞的生物活性產生的影響，突變，功能及生存不具顯著性，因此顯示其細胞具有選擇性作用。
必不但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 的穿透力和活性低於tacrolimus 製劑，引發人及豚鼠的皮膚炎，顯示 pimecrolimus 外用的穿透力偏弱，因此 tacrolimus 及制品取代。
在動物試驗中，用經過全身使用 pimecrolimus 於皮膚炎的情況下，具有很強的抗發炎作用。局部使用 pimecrolimus 多次劑量和治療性藥物皮膚炎(ACD)的類，且與皮膚類固醇 clobetasol 17-propionate 及 fluticasone 一樣有效。Pimecrolimus 亦可和因誘導產生的發炎反應，例如一般以組織物質引起的蕁麻疹類型皮膚炎的反應顯示明證實。此外，局部及口服使用 pimecrolimus 皆可有效地減輕皮膚的發炎及發癢症狀，但是卓越的結果不是與藥物本身直接產生關係，它僅化學成分是，此作用模式類似與皮膚發生性反應。口服 pimecrolimus 抑制大鼠因誘發性接觸性皮膚炎(ACD)的作用為 cyclosporin 的四倍，更優於tacrolimus 超過兩倍。

2902271

與 clobetasol-17-propionate 不同的是，pimecrolimus 是經外用不會令敏的皮膚敏感，它也不像 ciclesonide-17-propionate 及 fluticasone 一樣，會令氣的皮膚結構受破壞或導致皮膚萎白的情形。Pimecrolimus 同時外用不影響表皮朗克氏 Langerhans 細胞。相反地，它能夠外用輕度類固醇，包括 hydrocortisone，會導致 Langerhans 細胞減少約 16-100%。最近一項真性皮膚炎病人的比較臨床研究證實以 corticosteroid β-methasone 0.1%治療 3 週，而平以 Elidel 1%乳膏治療，會減少Langerhans 細胞，F 兩類物質外用輕微性 I 細胞。因此，以上活性以及它的大證實不為，pimecrolimus 治療外用不可與 Langerhans/樹狀細胞的功能，導致的 T 細胞轉變成 T 細胞受體器，比為產生免疫系統及疫苗特殊免疫功能的不正功能。K 類物 pimecrolimus 在及它皮力的活性效以，以在沒外全治皮反應方力的能力，在全身性免疫抑制作用情況為測量比較下，顯示比tacrolimus 及 cyclosporin A 小。者其在皮下注射 pimecrolimus 後，比用環孢素的正的作用，為比tacrolimus 小 45 倍之多。於老鼠皮下注射cyclosporin A 及 tacrolimus，所產生免疫抑制的抗原主反應分別為 pimecrolimus 的 8 倍及 66 倍。相關於 cyclosporin A 及 tacrolimus，已顯能藥令pimecrolimus 小者鼠，不會引起活躍性淋巴細胞(ALC)的系統的免疫反應，也不會減少淋巴結的重量及組織結構。

皮膚屬局部外用 pimecrolimus/Elidel 對皮膚有有選擇性的抗發炎作用已報道於皮皮皮表。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 樹狀細胞能，亦不會使皮膚萎縮，且導入皮膚的重數少。對 tacrolimus 不同之處為導入皮膚的重數少，且對全身免疫反應的影響較低。

動物安全性研究顯示，單一劑量的pimecrolimus 大劑量導體的原因為口腔功能，也不會影響中枢神經系統及內分泌的效果(例如生長激素、黃體激素、黃體激素、睾酮及皮質醇)。根據pimecrolimus 說明在和對 T 細胞及肥大細胞產生及釋放發炎細胞物質的表及外質的作用機制，它不會影響下延伸腦下垂體-腎上腺軸(HPA axis)的作用。

臨床資料

在第二和三期研究中已對 2,000 多名病人進行了 Elidel 1%乳膏的療效及安全性評估，其中包括接受(≥3 個月)、兩歲、青少年和成人。其中有 1,200 位名病人接受了Elidel 1%乳膏之治療，而 500 位名病人接受了對照組治療，三至四組/項目的皮質類固醇組。

兒童與青少年病人之短期(急性)治療

兒童與青少年：兩項為期 6 週，雙盲隨機對照組之臨床試驗，共收納 403 名年齡 2 至 15 歲之小兒病人。病人每日給予一次 Elidel 1%乳膏。本兩項研究之方案已核准。

醫師對每位皮膚炎發體評估(臨床皮膚組評估量表或 IGA 評分)用於評估基期和整個試驗期間的疾病嚴重程度。*表格出了 IGA 分級與說明。

研究者總體評估量表(Investigator Global Assessment; IGA)分數與說明

分數	說明
0=清除	沒有異位性皮膚炎的發炎病灶
1=幾乎清除	極輕度紅斑和可能腐之小型丘疹/浸潤
2=輕以	輕以紅斑及輕以的小型丘疹/以浸
3=中度	中度紅斑及中度的小型丘疹/浸潤
4=重度	重度紅斑及重度的小型丘疹/浸潤
5=非常重度	重度紅斑及重度的小型丘疹/浸潤伴滲液/結痂

知道紅斑的主要療效指標是在第 6 週進到“清除”或“幾乎清除”(IGA 0 或 1)。在研究開始時，約 31%的病人患有輕度疾病(IGA = 2)，50%的病人患有中度疾病(IGA = 3)和 3%的病人患有重度疾病(IGA = 4)。受影響的平均身體表面積(BSA)百分比為 26%(範圍 5-96%)。約 75%的病人患有異位性皮膚炎，影響面部和/或頸部區域。在這些研究中，病人帶大病灶及 Elidel 1%乳膏或控制劑乳膏，長達 6 週。經過 6 週的治療，接受 Elidel 治療的病人中有 54.9%的病人出現異位性皮膚炎達到“清除”或“幾乎清除”的療效。“可能形容的療效病人中占有 19.4%。與使用控制劑的病人(33.5%)相比，更多的使用 Elidel 病人(56.6%)在 6 週時有輕度或無疾病編輯組。痛癢的改善在異位性皮膚炎的發展和延續的治療過程中，是一個重要的目標。在基期時，這些病人中有三分之二患有中度疾病(IGA = 3)，而三分之一則患有輕度疾病(IGA = 2)。在 6 週時，與接受控制劑乳膏組(23.8%)相比，Elidel 治療組(54.5%)異位性皮膚炎病人中最評估為“清除”或“幾乎清除”的比例顯著更高。此外，與接受控制劑乳膏組病人(33.3%)相比，有更多接受 Elidel 的病人(72.4%)在 6 週時改善痛癢或睡眠困擾症狀。

在這三項為期 6 週的試驗，療效評估指標的結果如下：

評估指標	組件	預置及青少年			嬰兒		
		Elidel 1%乳膏 (N=326)	乳膏基劑 (N=174)	p-value	Elidel 1%乳膏 (N=123)	乳膏基劑 (N=63)	p-value
IGA*	患部肌手或正手乾淨	34.8%	18.8%	<0.001	54.5%	23.8%	<0.001
痙攣	輕微或沒有	56.6%	33.8%	<0.001	72.4%	33.3%	<0.001
EASI†	整體表面平均紅斑(%)‡	-43.6	-0.7	<0.001	-61.8	-7.35	<0.001
EASI†	調低/刺激平均紅斑(%)‡	-61.1	+0.6	<0.001	-74.0	+31.48	<0.001

* Investigator Global Assessment (IGA)評估者總體評估

† Eczema Area Severity Index (EASI)湿疹面積嚴重程度指數：臨床症狀變化及患部面積的平均值(%)：紅斑(紅潮、浸潤、表皮剝脫、皮膚變化。

‡ P 值以試驗單位分類到 CMH 試驗為依據。

2 次測評距離 IGA 比較標準時間。

3 P 值以 EASI 評價 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，而基準設(第一天的 EASI 為一共變數)(covariate)。

在這二項臨床試驗中，44%的兒童和青少年病人及 70%的嬰兒之濃疹症狀在使用的第一週內即有明顯的改善。

兒童與青少年病人之長期治療

(7)顯到以上原為的以(在性皮炎為性)三試驗，共納入了 713 位兒童及少年的病人(2 17 歲及 251 位嬰兒病人(3 23 個月大)，分在 Elidel 1%乳膏(三次至一週治療的長期治療)。除了國內的以外，Elidel 治療組在發病及發紅的這一項以試驗，即顯示 Elidel 1%乳膏，以及治以在性皮炎發展的長期治療，不能被制在上述之化學的作用，才能發以中已發現的(上部皮)的影響。

對照組，接受此外的治療方式，包括類固醇及中效的(上部皮)到(表)及抗組織。對照組使用 Elidel 長期安全性 Elidel 1%乳膏，以接受試驗的控制。

此期間試驗的證實，以 Elidel 1%乳膏與以長期一段治療，可以有效地減少長期發展的發生率(p-0.001)；第一個是用 Elidel 1%乳膏在所有發現的病在長日中(最新的)與重要定位置，研究者總體評估及主觀評估)；應選的紅斑在使用 Elidel 1%乳膏一週內被控制住。Elidel 1%乳膏能在 6 個月的時間內顯著減少紅斑的數目，與使用控制劑乳膏組(分別為 28%)，且在長期內有效。在在 6 個月治療期間，Elidel 1%乳膏組的使用控制劑的數目顯著減少，與使用控制劑乳膏組(分別為 19%)。在 12 個月治療期間，Elidel 1%組沒有使用皮質類固醇的人數的可顯的比例而顯著(分別為 26%)，與控制劑乳膏組(分別為 32%)。Elidel 1%乳膏的臨床一致的顯著，以即的數目顯示的比例顯著(分別為 32%)。Elidel 1%乳膏的臨床一致的顯著，以即的數目顯示的比例顯著(分別為 32%)。

嬰兒：對 186 名 3 到 23 個月大的病人進行了類似的 6 週研究。在其期間，這些病人中有三分之二患有中度疾病(IGA = 3)，而三分之一則患有輕度疾病(IGA = 2)。在 6 週時，與接受控制劑乳膏組(23.8%)相比，Elidel 治療組(54.5%)異位性皮膚炎病人中最評估為“清除”或“幾乎清除”的比例顯著更高。此外，與接受控制劑乳膏組病人(33.3%)相比，有更多接受 Elidel 的病人(72.4%)在 6 週時改善痛癢或睡眠困擾症狀。

在這二