核准日期：2006 年 10 月 27 日
修改日期：2007 年 05 月 26 日，2007 年 07 月 21 日，
2010 年 10 月 22 日，2013 年 04 月 01 日，
2017 年 01 月 16 日，2017 年 07 月 04 日，2020 年 12 月 03 日，2021 年 04 月 16 日
2021 年 10 月 10 日，2021 年 12 月 31 日，2023 年 04 月 10 日，2024 年 04 月 01 日
2025 年 05 月 01 日，2026 年 01 月 01 日

外

吡美莫司乳膏说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：吡美莫司乳膏

商品名称：爱宁达®/ Elidel®

英文名称：Pimecrolimus Cream

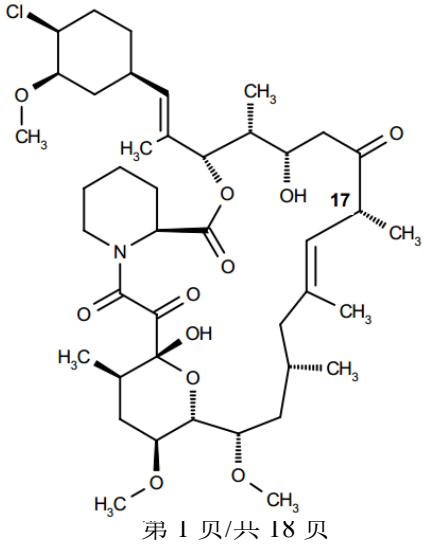
汉语拼音：Bimeimosi Rugao

【成份】

活性成份：吡美莫司，每克爱宁达®乳膏含 10mg 吡美莫司。

化学名称：（1R，9S，12S，13R，14S，17R，18E，21S，23S，24R，25S，27R）-12-[（1E）-2-[（1R，3R，4S）-4-氯-3-甲氧基环己基] -1-甲基乙烯基]-17-乙基-1，14-二羟基-23，25-二甲氧基-13，19，21，27-四甲基-11，28-二噁-4-氮杂三环[22.3.1.0^{4,9}]二十八碳-18-烯-2，3，10，16-四酮

化学结构式：



分子式：$C_{43}H_{68}NO_{11}Cl$

分子量：810.47

【性状】

本品为白色乳膏。

【适应症】

适用于无免疫受损的 3 个月及 3 个月以上轻度至中度特应性皮炎患者：

- 短期治疗疾病的体征和症状。
- 长期间歇治疗，以预防病情加重。
- 对于 24 个月以下轻度至中度特应性皮炎患儿，本品应适用于不能或不宜使用外用糖皮质激素治疗的患者。

【规格】

1%

【用法用量】

吡美莫司乳膏应由对特应性皮炎局部用药治疗有临床经验的医师开具处方。

本品可在短期内用于治疗特应性皮炎症状和体征，并可长期间歇使用预防病情加重。

临床试验观察结果支持吡美莫司乳膏用于长期间歇治疗，时间可达 12 个月。

本品治疗应该从早期出现特应性皮炎的体征和症状开始。本品应仅用于特应性皮炎受累部位。本品应在疾病发作期尽可能的短期使用。体征和症状消失后，患者或护理者应停用本品。本品治疗应具有间歇性、短期性且不可持续。

如果用药 6 周后病情仍然没有缓解，或疾病有所加重，应停用吡美莫司乳膏，并考虑采用其它治疗方法。

成人患者

在受累皮肤局部涂一薄层吡美莫司乳膏，每日两次，轻柔地充分涂擦患处。每处受累皮肤都应上药，直至皮疹消退，方可停药。

吡美莫司乳膏可用于全身皮肤的任何部位，包括头面部、颈部和皱褶部位，但不能用于粘膜。吡美莫司乳膏不宜用于封包疗法（见**【注意事项】**）。

在长期应用吡美莫司乳膏治疗特应性皮炎时，应在症状和体征一出现时即外用吡美莫司乳膏，以预防病情加剧。吡美莫司乳膏应每日外用两次。

应用吡美莫司乳膏后，可立即使用润肤剂。但是沐浴之后，可以在应用吡美莫司乳膏前使用润肤剂。

由于吡美莫司乳膏吸收量很少，对每日用药量、用药面积或治疗持续时间没有限制。

儿童患者

婴儿（3~23 个月）、儿童（2~11 岁）和青春期患者（12~17 岁）的用药剂量和方法与成人相同。

老年患者

特应性皮炎很少发生于 65 岁及 65 岁以上的患者。在吡美莫司乳膏临床试验中，因该年龄组患者数量较少，目前尚不能确定疗效是否与年轻患者存在差异。

【不良反应】

研究报告显示，吡美莫司乳膏治疗最常见的不良反应为局部用药反应，治疗组发生率为 19%，对照组为 16%。不良反应通常发生于治疗早期，一般为轻度或中度，持续时间短。

在使用吡美莫司乳膏 1%的临床试验中和上市后，观察到如下发生率的不良反应。

发生率定义如下：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100，＜1/10）；偶见（≥1/1,000，＜1/100）；罕见（≥1/10,000，＜1/1,000）；十分罕见（＜1/10,000）；未知（根据现有数据无法估计）。

感染及侵染	
偶见	传染性软疣
免疫系统疾病	
十分罕见	超敏反应，包括重度型
代谢及营养类疾病	
罕见	酒精不耐受（在大多数情况下摄入酒精后不久出现发红、皮疹、烧灼感、瘙痒或肿胀）
皮肤及皮下组织类疾病	

常见	皮肤感染（毛囊炎）
偶见	疖、脓疱疮、单纯疱疹、带状疱疹、单纯疱疹样皮炎（疱疹性湿疹）、皮肤乳头状瘤和病情加重
罕见	过敏反应（如，皮疹、荨麻疹、血管性水肿）、皮肤色素异常（如，色素沉着不足、色素沉着过度）
全身性疾病及给药部位各种反应	
十分常见	用药部位烧灼感
常见	用药部位反应（刺激、瘙痒和红斑）
偶见	用药部位不适（皮疹、疼痛、感觉异常、脱屑、干燥、水肿）

上市后：使用吡美莫司乳膏的儿科和成人患者，已经报道有恶性肿瘤病例，包括皮肤和其他类型的淋巴瘤以及皮肤癌（见**【注意事项】**）。

上市后使用和临床试验中已报道淋巴结肿大病例，但尚未建立其与本品的因果关系（见**【注意事项】**）。

儿科人群：

对大规模的长达 5 年的吡美莫司乳膏 1%治疗 3 个月及以上儿童的临床安全性数据审核，在观察到的不良事件的性质和频率上，婴儿、儿童和青少年的安全性具有可比性，最常见的不良反应为用药部位反应。

【禁忌】

已知对吡美莫司、其他大环内酰胺类或者本品中其它任何赋形剂过敏者。

【注意事项】

本品不建议用于先天性或获得性免疫缺陷患者或因治疗导致免疫抑制的患者。

吡美莫司乳膏对皮肤局部免疫受损患者和皮肤恶性肿瘤患者的长期作用尚不明确，因此本品不能用于可能存在恶性肿瘤或癌前病变的皮肤部位。应避免在任何年龄组持续长期外用钙调神经磷酸酶抑制剂（包括 1%吡美莫司乳膏），且应用仅限于特应性皮炎受累区域。

吡美莫司乳膏不能用于急性皮肤病毒感染部位（单纯疱疹、水痘）。

吡美莫司乳膏对于临床治疗中感染的特应性皮炎治疗的疗效和安全性尚未得到评价，因此在用吡美莫司乳膏进行治疗前，应清除治疗部位的感染灶。

特应性皮炎的患者易患浅表皮肤感染，包括疱疹性湿疹（Kaposi 水痘样疹），吡美莫司乳膏治疗可能导致皮肤单纯疱疹病毒感染或疱疹性湿疹 (表现为水疱和糜烂快速播散) 发生的风险增加。当出现皮肤单纯疱疹病毒感染时，应暂时中止在感染部位使用吡美莫司乳膏，待病毒感染清除后方可重新使用。

重度特应性皮炎患者使用本品治疗期间，皮肤细菌感染（脓疱病）风险可能增加。

用吡美莫司乳膏治疗时在用药局部会发生轻度和一过性反应，如发热和/或烧灼感。如果用药局部反应严重，则应重新评价治疗的风险/获益比。

应避免药物接触眼睛和粘膜。如果不慎用于这些部位，应彻底擦去乳膏，并/或用水冲洗。

建议患者采取适当的防晒措施，例如尽量减少在阳光下的时间、使用防晒产品，以及用适当衣物遮盖皮肤（见**【药物相互作用】**）。

本品含有活性成份吡美莫司，其为钙调磷酸酶抑制剂。在器官移植患者中，系统给药钙调磷酸酶抑制剂后，长期全身暴露于较强免疫抑制中与罹患淋巴瘤和皮肤恶性肿瘤的风险增加有关。使用局部钙调神经磷酸酶抑制剂包括吡美莫司乳膏患者已经报道恶性肿瘤病例，包括皮肤和其他类型的淋巴瘤以及皮肤癌（见【不良反应】）。然而，使用本品治疗特应性皮炎的患者中未发现有显著的吡美莫司全身浓度。

临床试验中，使用吡美莫司乳膏治疗的 1544 例患者，共报告了 14 例淋巴结病的病例（0.9%）。通常这些病例与感染有关，并且在应用抗生素治疗后能够痊愈。这 14 例病例，绝大多数有明确病因，或者确认能够痊愈。对使用吡美莫司乳膏出现淋巴结病的患者，应该明确出现淋巴结病的病因。如果没有明确的病因，或者出现急性传染性单核细胞增多症，应该停止使用本品。应留意出现淋巴结病的患者，以保证其能够痊愈。

具有潜在较高全身系统暴露量风险的人群

尚没有吡美莫司乳膏治疗内塞顿综合征（Netherton’s syndrome）的研究。鉴于有可能潜在增加吡美莫司的系统吸收，因此不推荐将吡美莫司乳膏用于治疗内塞顿综合征（Netherton’s syndrome）。

由于尚没有有关吡美莫司乳膏治疗红皮病患者的安全性报告，对这些患者不推荐采用本药物进行治疗。

尚无吡美莫司乳膏用于封包疗法的研究。不推荐采用封包疗法。

重度炎症和/或皮肤损伤患者中，全身浓度可能更高。

本品含有可能导致局部皮肤反应（例如接触性皮炎）的十六醇和十八醇，可能会导致过敏反应和轻微局部刺激的苯甲醇。本品同样含有可能导致皮肤刺激的丙二醇（E 1520）。

对驾驶和操作机器的影响

吡美莫司对驾驶和操作机器能力的影响尚不明确。

使用指导

吡美莫司乳膏可与润肤剂合用（见**【用法用量】**）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

吡美莫司乳膏用于妊娠妇女尚无足够研究资料。动物试验未显示外用吡美莫司乳膏对胚胎/胎儿发育存在直接或间接的有害影响。口服给药的动物研究显示该药有生殖毒性（见**【药理毒理】**）。由于外用吡美莫司乳膏后吡美莫司吸收很少（见**【药代动力学】**），因此对人体的潜在危害性有限。但是妊娠期应慎用吡美莫司乳膏。

哺乳

尚未进行外用吡美莫司对乳汁分泌的影响的动物试验研究，且尚未研究本品在哺乳期女性中的使用。局部应用吡美莫司乳膏后吡美莫司是否会分泌到乳汁中尚不明确。

然而，由于局部使用吡美莫司乳膏后，吡美莫司吸收很少，（见**【药代动力学】**），因此对人体的潜在危险性有限。但吡美莫司乳膏仍应慎用于哺乳妇女。

如果哺乳妇女应用吡美莫司乳膏，请勿用于乳房部位，以免新生儿无意中经口摄入。

生育能力

目前尚无吡美莫司对男性或女性生育能力影响的临床数据（见**【药理毒理】**）。

【儿童用药】

见**【用法用量】**。

【老年用药】

见**【用法用量】**。

【药物相互作用】

对吡美莫司乳膏和其它药物可能存在的相互作用尚无系统评价。吡美莫司全部通过细胞色素酶 P450 3A4 代谢。由于外用时吸收很少，不太可能发生吡美莫司乳膏与其他系统用药之间的相互作用（见**【药代动力学】**）。

目前资料显示吡美莫司乳膏可与抗生素、抗组胺药和糖皮质激素（口服/鼻腔给药/吸入）合用。

基于其极低的吸收程度，本品不太可能与疫苗发生潜在的全身相互作用。然而这种相互作用尚未进行研究。因此，对于患有全身疾病患者，建议在非治疗期间接种疫苗。在一项为期 5 年针对 3~12 个月患有轻度至中度特应性皮炎的婴儿患者的研究中，使用吡美莫司乳膏或糖皮质激素的患者表现出正常的免疫应答成熟并产生针对疫苗抗原的有效免疫应答。

尚未研究在接种疫苗部位出现局部反应期间涂用吡美莫司，故不推荐使用。

目前尚无吡美莫司乳膏与特应性皮炎的免疫抑制疗法（如 UVB、UVA、PUVA、硫唑嘌呤和环孢菌素 A）联合应用方面的经验。

吡美莫司乳膏在动物试验中未发现光致癌性（见**【药理毒理】**）。但应用于人体的情况尚不清楚，因此在应用吡美莫司乳膏治疗期间，应避免皮肤过度光暴露，包括日光、PUVA、UVA 或 UVB 治疗。

使用吡美莫司乳膏的患者摄入酒精不久后，罕见有发生发红、皮疹、烧灼感、瘙痒或肿胀（见**【不良反应】**）。

【药物过量】

目前尚无吡美莫司乳膏用药过量的经验。

尚没有误服吡美莫司乳膏的报道。

【临床药理】

药代动力学

动物试验资料

在小型猪单次皮肤给药（半封包 22 小时）后，吡美莫司的生物利用度是 0.03%。在皮肤用药部位，放射性物质标记的药物活性成分相关物质的量，持续 10 天没有明显改变。

人体研究资料

成人的吸收情况

对 12 名患有特应性皮炎的成人患者进行了吡美莫司系统吸收情况的研究。患者每日使用吡美莫司乳膏两次，为期 3 周。受累皮肤面积（BSA）范围为 15~59％。结果显示 77.5％的吡美莫司血药浓度低于 0.5 ng/mL（可检测到的最低值 LoQ），99.8％的吡美莫司血药浓度低于 1 ng/mL。仅在一名患者测得吡美莫司的最高血药浓度为 1.4 ng/mL。

40 名成人患者使用吡美莫司乳膏治疗 1 年，初始受累皮肤面积为 14~62%，98%的患者吡美莫司血药浓度持续保持在低水平，大多数低于 0.5 ng/mL。测得的最高血浓度为 0.8 ng/mL，仅见于治疗第 6 周的两名患者。在 12 个月的治疗中，患者的血药浓度均无升高。在 8 名成人特应性皮炎患者中每日至少三次测定 AUC 水平，$AUC_{(0-12h)}$ 的值为 2.5~11.4 ng・h/mL。

婴儿、儿童和青少年的吸收情况

在 58 名年龄为 3 个月至 14 岁的儿科患者中进行了吡美莫司的系统吸收情况的研究，患者受累皮肤面积为 10~92%，每日两次使用吡美莫司乳膏，为期 3 周，58 名患者中的 5 名患者（8.6%）（包括 2 名 3~6 个月的患者和 3 名 6~12 个月的患者）因治疗需要使用长达 1 年。

在此组患者中，吡美莫司血药浓度持续较低，且与皮疹的面积或治疗时间无关。血药浓度变化范围与成人患者相似。

大约 67%患者的吡美莫司血液样本低于 0.5 ng/mL，93%低于 2 ng/mL（3~23 个月龄）。

在 3~6 个月年龄组，31%的血液样本中吡美莫司浓度低于 0.5 ng/mL，90%低于 2 ng/mL，仅在一名患者样本中观察到最高的血药浓度为 4.14 ng/mL，怀疑静脉穿刺过程中有污染。

在 6~12 个月年龄组，66%的血液样本中吡美莫司浓度低于 0.5 ng/mL，90%低于 2.0 ng/mL，仅在一名患者样本中观察到最高的血药浓度为 2.6 ng/mL。

在 12~24 个月年龄组，80%的血液样本中吡美莫司浓度低于 0.5 ng/mL，97%低于 2.0 ng/mL，仅在一名患者样本中观察到最高的血药浓度为 2.0 ng/mL。

在 5 名治疗时间长达 1 年的儿童中（2 名 3~6 个月以及 3 名 6~12 个月的患者），血药浓度持续较低，最高的血药浓度为 1.94 ng/mL，仅见于一名 3~6 个月的患者。在 12 个月的治疗期间，所有患者的血药浓度均无升高。

在儿童和青少年的所有样本中（2~14 岁），68%的吡美莫司血液浓度低于 0.5 ng/mL，99%低于 2.0 ng/mL，在一名患者样本中观察到最高的血药浓度为 2.0 ng/mL。

8 名年龄为 2~14 岁的患者每日至少测定三次血药浓度，观察到的 $AUC_{(0-12h)}$ 范围为 5.4~18.8 ng・h/mL。AUC 变化范围在受累面积小于 40%的患者和受累面积大于等于 40%的患者相当。

在临床药理学研究中，治疗的最大受累皮肤体表面积为 92%，在 III 期临床试验中治疗的最大受累皮肤体表面积达 100%。

口服药代动力学数据的比较

在牛皮癣患者口服吡美莫司的试验中，服用剂量范围从每天 5 mg 一次到每天 30 mg 两次，持续 4 周，所有剂量包括高剂量耐受性良好，没有明显的不良反应事件报告。体检、生命体征和试验室（包括肾）安全性指标也未观察到明显的变化。高剂量下 $AUC_{(0-12\,h)}$ 的值为 294.9 ng・h/mL。该暴露量比成人和儿童特应性皮炎患者局部使用吡美莫司乳膏每天两次，持续 3 周时的最大系统暴露量（$AUC_{(0-12\,h)}$ 分别为 11.4 ng・h/mL，18.8 ng・h/mL）分别高 26 倍和 16 倍。

分布、代谢和排泄

与皮肤选择性作用机理一致，吡美莫司外用后血药浓度极低。因此，局部用药后无法测定吡美莫司的代谢。

体外的血浆蛋白结合试验的结果表明，血浆中 99.6%的吡美莫司与血浆蛋白结合。血浆中的吡美莫司主要和不同的脂蛋白结合。

健康受试者单次口服放射标记的吡美莫司后，原型吡美莫司为血中主要活性成份，另有许多具有中等极性的次要代谢产物，可能是氧-脱甲基化和氧化产物。

在人皮肤的体外研究中未发现吡美莫司的代谢。

放射标记的吡美莫司主要通过粪便排出（78.4%），只有一小部分（2.5%）通过尿液排出。总的平均放射性物质检测率是 80.9%。尿液中检测不到原药，粪便中仅测得不足 1%是原型吡美莫司。

【临床试验】

在包括婴儿（≥3 个月）、儿童、青少年和成人在内的 2000 多名受试者进行的Ⅱ期和Ⅲ期临床试验中，对吡美莫司乳膏进行了有效性和安全性评价。其中，治疗组 1500 多例患者应用吡美莫司乳膏外用治疗，对照组 500 多例应用吡美莫司乳膏的赋形剂和/或外用糖皮质激素。

短期（急性）治疗

儿童和青少年组：进行了两个为期 6 周的赋形剂对照临床试验，受试儿科患者 403 名，年龄 2~17 岁。患者外用吡美莫司乳膏，每日两次。将两项研究的数据汇总。

婴儿组：进行了一项类似的为期 6 周的临床试验，参加患者数 186 名，年龄 3~23 个月。

在这三项为期 6 周的试验中治疗终点的有效性结果如下：

		儿童和青少年			婴幼儿		
终点	**标准**	**1% 吡美莫司乳膏 (例数 N=267)**	**赋形剂 (例数 N=136)**	**P 值**	**1% 吡美莫司乳膏 (例数 N=123)**	**赋形剂 (例数 N=63)**	**P 值**
IGA*	清除或近乎清除 [1]	34.8%	18.4%	<0.001	54.5%	23.8%	<0.001
IGA*	改善 [2]	59.9%	33%	未做	68%	40%	未做

瘙痒	无或轻微	56.6%	33.8%	<0.001	72.4%	33.3%	<0.001
EASI°	全身（平均百分比变化）[3]	-43.6	-0.7	<0.001	-61.8	+7.35	<0.001
EASI°	头/颈（平均百分比变化）[3]	-61.1	+0.6	<0.001	-74.0	+31.48	<0.001

附表说明：

*：IGA　研究者总体评估

°：EASI 湿疹面积严重度指数：临床体征（红斑、浸润、抓痕、苔藓化）和受累皮肤面积的平均百分比变化

[1]：P 值（CMH 检验）

[2]：改善=IGA 值比基线值低

[3]：P 值的计算基于第 43 天（研究终点）时 EASI 的 ANCOVA 模型数据，并以 EASI 基线值（第一天）为共变量，以研究中心和治疗差异为影响因素。

在治疗的第 1 周，44%的儿童和青少年及 70%的婴儿瘙痒症状有明显改善。

成人组：对患有中度至重度特应性皮炎的成年患者，吡美莫司乳膏短期治疗（3 周）的疗效不及 0.1%倍他米松-17-戊酸酯。

长期治疗：

两项双盲对照试验：对 713 名患有特应性皮炎的儿童和青少年（2~17 岁）及 251 名婴儿（3~23 个月）进行了长期疗效的研究。吡美莫司乳膏作为基础治疗药物。

为了预防病情加剧，患者一出现瘙痒和皮肤发红的症状，立即开始使用吡美莫司乳膏。如果病情严重，应用吡美莫司乳膏不能控制时，局部使用中效糖皮质激素。一旦开始使用糖皮质激素治疗，即停用吡美莫司乳膏。对照组采用吡美莫司乳膏赋形剂。

两项研究均显示，吡美莫司乳膏明显降低病情加重的发生率（P<0.001）；在所有的次要评估指标中[湿疹面积严重度指数（EASI）、研究者总体评估（IGA）、受试者评估]， 吡美莫司乳膏都显示了优越的临床有效性。吡美莫司乳膏治疗一周内即可控制瘙痒。使用吡美莫司乳膏完成了 6 个月和 12 个月的治疗而没有病情加剧的患者明显多于对照组，结果如下：其中完成 6 个月的治疗的患者：儿童：吡美莫司乳膏组为 61%，对照组为 34%；婴儿：吡美莫司乳膏组为 70%，

对照组为 33%；完成 12 个月治疗的患者：儿童：吡美莫司乳膏组为 51%，对照组为 28%；婴儿：吡美莫司乳膏组为 57%，对照组为 28%。

吡美莫司乳膏对局部用糖皮质激素有“节约效应”：使用吡美莫司乳膏治疗后在 12 个月内没有再次使用糖皮质激素的患者人数明显多于对照组（儿童：吡美莫司乳膏组 57%，对照组 32%；婴儿：吡美莫司乳膏组 64%，对照组 35%）。显示吡美莫司乳膏的疗效持久。

一项为期 6 个月的随机、双盲、平行、赋形剂对照试验，对 192 名患有中度至重度特应性皮炎的成人患者进行研究。在 24 周的治疗期中，吡美莫司乳膏治疗组局部用糖皮质激素的天数占总治疗天数的 14.2±24.2%，而对照组为 37.2±34.6%（P<0.001）。吡美莫司乳膏治疗组中 50.0%的患者没有病情加剧，而对照组为 24.0%。

一项对患有中度至重度特应性皮炎的成人患者进行为期一年的双盲对照研究，对吡美莫司乳膏和 0.1%曲安奈德乳膏加 1%醋酸氢化可的松乳膏（用于面部、颈部和皱褶的部位）的疗效进行了比较。吡美莫司乳膏和外用糖皮质激素的使用均不受限制。对照组一半的患者接受局部用糖皮质激素治疗的天数占研究天数的 95%以上。对患有中度至重度特应性皮炎的成人，吡美莫司乳膏的长期治疗（52 周）的疗效不及 0.1%曲安奈德乳膏（用于躯干和四肢）加 1%醋酸氢化可的松乳膏（用于面部、颈部和皱褶的部位）。

长期安全性

在入组的 2418 例 3~11 个月轻度至中度特应性皮炎患者中进行了一项 5 年的开放、随机、阳性药物对照研究。主要目的是通过评价不良反应以及治疗对发育中的免疫系统和生长速度的影响来比较安全性。婴儿被随机分配至吡美莫司乳膏组（n=1,205；疾病发作短期给予糖皮质激素）或低/中效糖皮质激素组（n=1,213）。

在研究刚开始时，3~11 个月轻度至中度特应性皮炎患者对吡美莫司乳膏耐受良好。两个治疗组的不良事件概况和频率类似。未观察到系统性免疫受损，接受吡美莫司乳膏 1%或外用糖皮质激素治疗的特应性皮炎受试者表现出正常的免疫应答成熟，并针对疫苗抗原产生了有效的免疫。生长速度没有明显差异。

特别研究：

耐受性研究显示吡美莫司乳膏没有接触致敏性、光毒性或光敏性，也没有显示任何累积刺激性。

在 16 名接受四周治疗的健康志愿者中进行了局部应用中效和强效类固醇（0.1%倍他米松-17-戊酸酯乳膏，0.1%曲安奈德乳膏）、赋形剂和吡美莫司乳膏致皮肤萎缩性的比较，超声检查显示：局部用糖皮质激素明显降低皮肤厚度，而吡美莫司乳膏和赋形剂均不导致皮肤厚度下降。

【药理毒理】

药理作用：

吡美莫司是亲脂性抗炎性的子囊霉素巨内酰胺的衍生物，可选择性地抑制前T细胞及巨噬细胞产生和释放前炎症细胞因子及介质。吡美莫司与 macrophilin-12 有高亲和性，可抑制钙调神经磷酸酶。因此，吡美莫司抑制 T 细胞的增殖，阻碍辅助 T 细胞 1（TH1）和辅助 T 细胞 2（TH2）的转录，从而抑制炎性细胞因子的释放，例如白细胞介素-2、干扰素-γ、白细胞介素-4、白细胞介素-5、白细胞介素-10、肿瘤坏死因子-α和粒细胞-巨噬细胞集落因子。由特应性皮炎患者皮肤分离出辅助性 T 细胞的体外试验表明，吡美莫司和他克莫司同样可以有效抑制记忆性抗原反应。吡美莫司也可抑制由 IgE 激活的肥大细胞释放细胞因子和炎症介质。吡美莫司对角质细胞、成纤维细胞或内皮细胞的生长无影响。与糖皮质激素不同，吡美莫司不影响朗格罕氏细胞和人树突状单核细胞的分化、成熟、功能和增殖能力，因而其具有细胞选择性作用。

包括吡美莫司乳膏和他克莫司软膏的不同局部用药制剂的研究结果表明，吡美莫司乳膏具有和其他软膏相似的透皮穿透性。但体外的研究结果提示，吡美莫司乳膏的皮肤穿透性低于糖皮质激素和他克莫司，因此与糖皮质激素和他克莫司相比，吡美莫司进入系统循环的药量更低。

在皮肤炎症的动物模型局部或系统性用药后，吡美莫司表现出强抗炎活性。在过敏性接触性皮炎的猪模型中，外用吡美莫司与强效糖皮质激素丙酸氯氟美松和氟替卡松作用相当。接触性皮炎的鼠类模型中，局部使用吡美莫司也可以抑制由刺激引起的炎症反应。而且在可模拟出急性特应性皮炎的低血镁无毛大鼠动物模型进行的试验表明，局部应用和口服吡美莫司均可有效减少皮肤炎症、瘙痒和

并使组织病理学改变恢复正常。特应性皮炎的大鼠中，口服吡美莫司后抑制皮肤炎症的作用比环孢菌素 A 强 4 倍，比他克莫司强 2 倍以上。

与丙酸氯氟美松不同，局部使用吡美莫司不引起猪的皮肤萎缩，而且没有漂白猪的皮肤和改变皮肤结构。吡美莫司对鼠的郎格罕氏细胞也无影响。相反，局部使用包括氢化可的松在内的糖皮质激素，会导致郎格罕氏细胞减少 96~100%。应用 0.1%倍他米松和 1%吡美莫司的特应性皮炎患者的皮肤活检的最新报告证实，虽然两种药物能明显降低 T 细胞水平，但是使用 0.1%的倍他米松 3 周后，可导致郎格罕氏细胞缺失，而使用 1%的吡美莫司乳膏则不会出现此状况。因此局部使用吡美莫司不会影响郎格罕氏/树突状细胞分化前 T 细胞成为效应性 T 细胞的功能，此功能对免疫系统的发育和特异性免疫活性的维持起到重要作用。

与在皮肤炎症模型上的效果相反，在系统免疫抑制模型和剂量比较的试验中，吡美莫司对系统免疫抑制的能力低于他克莫司和环孢菌素 A。大鼠皮下注射吡美莫司和和他克莫司后，吡美莫司抑制抗体生成的强度比他克莫司低 48 倍。皮下注射环孢菌素 A 和他克莫司都可抑制移植物抗宿主反应，其作用强度分别为吡美莫司的 8 倍和 66 倍。与环孢菌素 A 和他克莫司的作用相反，特应性皮炎的大鼠口服吡美莫司后，既不影响初级免疫反应，也不减少淋巴结的重量和细胞构成。

试验结果表明，局部使用吡美莫司对于皮肤具有很高的、选择性的抗炎活性，且透皮吸收很少。与糖皮质激素不同，它选择性作用于 T 细胞和肥大细胞，而不影响郎格罕氏/树突状细胞，不会导致皮肤萎缩，且更少的透皮吸收。与他克莫司不同，它透皮吸收极少，且对于系统免疫反应的影响很小。

在动物的安全药理学研究中，单次口服吡美莫司不影响基本的心肺功能。对中枢神经系统和内分泌参数（如：生长激素、催乳素、促黄体激素、睾酮、肾皮质酮）也没有影响。由于吡美莫司是 T 细胞和肥大细胞产生和释放的致炎细胞因子和介质的选择性抑制剂，所以可以认为它对下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴（HPA axis）无影响。

毒理研究：

遗传毒性：

Ames 试验、小鼠淋巴瘤 L5178Y 分析、中国仓鼠 V79 细胞染色体畸变试验和小鼠微核试验均未见本品有致突变或致裂变的潜在危险。

生殖毒性：

大鼠生殖毒性试验中，口服剂量达到 490 mg/m^2/天时，观察到轻微的母体毒性、发情周期紊乱、植入后流产和窝仔数减少现象。该剂量水平相应的外推平均 AUC$_{(0\text{-}24h)}$为 1448 ng・h/mL（相当于成人患者最大暴露量的至少 63 倍）。在剂量水平达到 110 mg/m^2/天，对生殖能力没有影响。该剂量水平相应的外推平均 AUC$_{(0\text{-}24h)}$为 465 ng・h/mL(相当于成人患者最大暴露量的至少 20 倍)。兔口服生殖毒性试验中, 在剂量水平达到 72 mg/m^2/天时，观察到了母体毒性，但没有胚胎毒性或致畸性。该剂量水平相应的外推平均 AUC$_{(0\text{-}24h)}$为 147 ng・h/mL（相当于成人患者最大暴露量的至少 6 倍）。

在大鼠生殖能力和胎儿发育的试验中，口服剂量达到 45 mg/kg/天（参照血药浓度曲线下面积（AUC），相当于患者最大推荐使用剂量的 38 倍）时，观察到大鼠发情周期紊乱、植入后流产和胎仔数减少现象。剂量为 10 mg/kg/天（参照 AUC，相当于患者最大推荐使用剂量的 12 倍）时，没有观察到对雌性大鼠生殖能力的影响。剂量达到 45 mg/kg/天（参照 AUC，相当于患者最大推荐使用剂量的 23 倍）时，没有观察到对雌性大鼠生殖能力的影响，此剂量是本次试验所使用的最高剂量。

在第二次大鼠生殖能力和胎儿发育的试验中，口服剂量达到 45 mg/kg/天（参照 AUC，对于雄性大鼠相当于患者最大推荐使用剂量的 123 倍，对于雌性大鼠相当于 192 倍）时，观察到雄性大鼠的睾丸和副睾重量、睾丸精子数和活动精子数的减少，雌性大鼠的发情期紊乱、黄体缩小和植入后流产。剂量达到 10 mg/kg/天（参照 AUC，相当于患者最大推荐使用剂量的 5 倍）时，没有观察到对雌性大鼠生殖能力的影响。剂量为 2 mg/kg/天（参照 AUC，相当于患者最大推荐使用剂量的 0.7 倍）时，没有观察到对雄性大鼠生殖能力的影响。

一项经皮给药生殖毒性试验中, 大鼠及兔分别给予最大剂量 110 mg/m^2/天和用药剂量 36 mg/m^2/天时，没有观察到对母鼠或胎鼠的毒性作用。对于兔而言，该剂量相应的平均 AUC$_{(0\text{-}24h)}$为 24.8 ng・h/mL。对于大鼠，不能计算出 AUC。

致癌性：

一项为期 2 年的大鼠经皮给药致癌性试验中，使用 1%吡美莫司乳膏剂量达到实际应用最高剂量 110 mg/m^2/天时，没有观察到皮肤或全身性致癌作用。该剂量的平均 AUC$_{(0\text{-}24h)}$为 125 ng・h/mL (相当于临床试验中所观察到儿童患者最大暴露量的 3.3 倍)。在使用吡美莫司酒精溶液的小鼠皮肤致癌性试验中，达到最大剂量 12 mg/m^2/天时，没有观察到皮肤或其他器官肿瘤发生率增加。该剂量相应的平均 AUC$_{(0\text{-}24h)}$为 1040 ng・h/mL (相当于临床试验中所观察到儿童患者最大暴露量的 27 倍)。

在使用 1%吡美莫司乳膏的裸鼠皮肤致癌性试验中，最大剂量达到 30 mg/m^2/天时，与赋形剂处理的动物相比，没有观察到光化致癌作用。该剂量相应的平均 AUC$_{(0\text{-}24h)}$为 2100 ng・h/mL (相当于临床试验中所观察到儿童患者最大暴露量的 55 倍)。

在小鼠口服致癌性试验中, 剂量达到 135 mg/m^2/天时，与对照组相比，淋巴瘤发生率增加了 13%，被认为与免疫抑制作用有关。该剂量相应的平均 AUC$_{(0\text{-}24h)}$为 9821 ng・ h/mL (相当于临床试验中所观察到儿童患者最大暴露量的 258 倍)。剂量为 45 mg/m^2/天，相应的平均 AUC$_{(0\text{-}24h)}$为 5059 ng・h/mL 时(相当于临床试验中所观察到儿童患者最大暴露量的 133 倍)，没有发现对免疫系统的影响或淋巴瘤发生。

在大鼠口服致癌性试验中, 剂量达到 110 mg/m^2/天时，没有观察到致癌作用。该剂量超过了最大耐受剂量，其相应的平均 AUC$_{(0\text{-}24h)}$为 1550 ng・h/mL （相当于临床试验中所观察到儿童患者最大暴露量的 41 倍）。

在为期 39 周的猴口服毒性试验中，以 15 mg/kg/天的剂量开始给药时，观察到了剂量相关的 IRLD（免疫抑制相关的淋巴增生障碍）。IRLD 与淋巴隐病毒（LCV）和其他机会性感染有关。该剂量水平相应的平均 AUC$_{(0\text{-}24h)}$为 1193 ng・h/mL（相当于临床试验中所观察到儿童患者最大暴露量的 31 倍）。在 45 mg/kg/天的剂量水平，相应的平均 AUC$_{(0\text{-}24h)}$为 3945 ng・h/mL（相当于临床试验中所观察到儿童患者最大暴露量的 104 倍），出现了 IRLD，且伴有死亡/濒死、进食和体重减少、继发于药物相关免疫抑制作用病理改变。停止给药后，可观察到动物康复和/或至少部分病症逆转。

【贮藏】

25℃以下保存，请勿冷冻。

避免儿童误取。

【包装】

铝管包装，内层衬以保护性酚-环氧树脂涂层，带聚丙烯旋盖。

10g/支/盒，15g/支/盒，30g/支/盒。

【有效期】

24 个月。包装首次开启后：12 个月。

【执行标准】

进口药品注册标准：JX20160229

【批准文号】

（1）10g/支/盒：国药准字 HJ20170003

（2）15g/支/盒，30g/支/盒：国药准字 HJ20170004

【上市许可持有人】

名称：Viatris Healthcare GmbH

注册地址：Lütticher Straβe 5,53842 Troisdorf, Germany

【生产企业】

企业名称：MEDA Manufacturing

生产地址：Avenue J.F. Kennedy, 33700 Merignac, France

【境内责任人】

名称：晖致医药有限公司

注册地址：上海市静安区新闸路669号10层（实际楼层第9层）1-2单元及5-9单元

邮政编码：200041

产品咨询热线：400 910 8830

网址：https://www.viatris.cn