



他克莫司软膏说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

外用钙调磷酸酶抑制剂的长期安全性尚未建立。

虽然因果关系并未建立，有报道罕有接受外用钙调磷酸酶抑制剂治疗的病人发生恶性肿瘤（皮肤和淋巴）的病例，包括他克莫司软膏。因此，各年龄组患者均应避免连续长期使用外用钙调磷酸酶抑制剂，包括他克莫司软膏。应用仅限于特应性皮炎患处区域。

他克莫司软膏不适用于2岁以下的儿童。只有0.03%他克莫司软膏适用于2岁及以上的儿童。

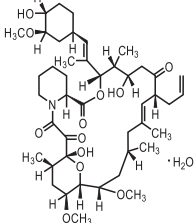
仅供外用于皮肤，不得用于眼睛。

【药品名称】

通用名称：他克莫司软膏
英文名称：Tacrolimus Ointment
汉语拼音：Takemosi Ruangao

【成份】

本品主要成份为他克莫司
化学名称：[3S]-[3R]([E](1S*,3S*,4S*))4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*)-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-十六氢-5,19-二羟基-3-[2-(4-羟基-3-甲氧苄基)-1-甲乙烯基]-14,16-二甲氧基-4,10,12,18-四甲氧基-8-(2-丙烯基)-15,19-环氧-3H-吡啶并[2,1-c][1,4]氧杂氮杂环二十碳烯醇-1,7,20,21(4H,23H)-四酮，一水合物。
化学结构式：



分子式：C₂₄H₃₆N₂O₁₂·H₂O
分子量：822.03

辅料：凡士林、碳酸丙烯酯、液状石蜡、石蜡、白蜂蜡

【性状】

本品为白色至淡黄色软膏。

【适应症】

本品适用于非免疫受损的因潜在危险而不宜使用传统疗法、或对传统疗法反应不充分、或无法耐受传统疗法的中到重度特应性皮炎患者的治疗，可作为短期或间歇性长期治疗。

0.03%和0.1%浓度的本品均可用于成人，但只有0.03%浓度的本品可用于2岁及以上的儿童。

【规格】

(1) 0.1% (10g:10mg)
(2) 0.03% (10g:3mg)

【用法用量】

成人
0.03%和0.1%他克莫司软膏

在患处皮肤涂上一层本品，轻轻擦匀，并完全覆盖，一天两次。

儿童

0.03%他克莫司软膏

在患处皮肤涂上一层本品，轻轻擦匀，并完全覆盖，一天两次。

本品应采用能控制特应性皮炎症状和体征的最小量，当特应性皮炎的症状和体征消失时应停止使用。本品不应采用封包敷料外用。

【不良反应】

在分别有12例和216例健康志愿者参加的临床试验中，未发现药物具有光毒性和光致敏性。在对198例患者进行的接触致敏研究中，有一例出现接触致敏的迹象。

在三项为期12周的随机双盲对照研究和四项安全性研究中，分别有655例和9163例患者接受了他克莫司软膏治疗。在安全性研究中对成年患者和儿童患者的随访情况如下表所示：

在四项安全性研究中对患者的随访情况

随访时间	成人患者	儿童患者	总数
一年以上	4682	4481	9163
一年以上	1185	1349	2534
二年以上	200	275	475
三年以上	118	182	300

下表列出了三项设计相同、为期12周研究中，双盲、随机组、他克莫司软膏0.03%和0.1%治疗组校正后不良事件发生率，以及四项安全性研究中未经校正的不良事件发生率，不考虑这些不良事件是否与药物有关。

治疗中出现不良事件的发生率

	12周随机、双盲、III期研究			开放性研究（为期3年） 0.1%和0.03%他克莫司软膏发生率（%）		
	成人组经过调整的不良事件发生率			儿童组		
	双盲 他克莫司 (n=212)	0.03%他克莫司软膏 (n=210)	0.1%他克莫司软膏 (n=209)	双盲 他克莫司 (n=116)	0.03%他克莫司软膏 (n=118)	0.1%他克莫司软膏 (n=118)
皮肤灼热感*	26	46	58	29	43	28
疼痛†	37	46	46	27	41	25
流涎症状‡	19	23	31	25	28	22
过敏反应§	8	12	6	8	4	9
皮肤红斑¶	20	25	28	13	12	7
头痛**	11	20	19	8	5	13
皮肤感染***	11	12	5	14	10	9

发冷	4	4	1	13	21	2	14	8
发烧	1	1	2	9	7	6	10	8
咳嗽增加	2	1	2	9	18	3	10	6
哮喘	4	6	4	4	6	4	13	8
痤疮疹	4	4	2	0	4	3	3	3
唇疱疹复发	0	1	1	0	2	0	0	0
咽炎	3	3	4	11	6	4	12	8
意外损伤	4	3	6	3	6	6	8	7
结膜炎	2	3	4	3	2	7	5	5
毛囊炎†	1	6	4	0	2	4	2	3
鼻炎	4	3	2	2	6	2	4	3
中耳炎	4	0	1	6	12	2	11	6
鼻窦炎†	1	4	2	8	3	6	7	6
湿疹	3	3	2	5	2	2	4	3
荨麻疹	3	3	6	1	1	3	4	4
药物性肝酶升高	1	1	0	1	1	6	6	6
支气管炎	0	2	2	3	3	4	4	4
呕吐	0	1	1	7	6	1	4	3
斑丘疹	2	2	2	3	0	2	1	1
皮疹†	1	5	2	4	2	2	3	3
瘙痒	3	1	1	2	3	1	3	2
真菌性皮炎	0	2	1	3	0	2	4	3
胃肠炎	1	2	2	3	0	2	4	3
酒精不耐受†	0	2	0	0	0	4	0	2
痤疮‡	2	4	7	1	0	3	2	3
晒伤	1	2	1	0	0	2	1	1
皮肤不适	2	2	1	1	4	2	2	2
结膜炎	0	2	2	2	1	3	3	3
疼痛	1	2	1	0	1	2	1	1
唇疱疹†	1	2	1	0	1	1	1	1
淋巴结病	2	2	1	0	3	1	2	1
恶心	4	3	2	0	1	2	1	2
皮肤刺激试验†	2	3	8	1	2	2	1	1
面部水肿	2	1	1	2	1	1	1	1
消化不良†	1	1	4	0	0	2	2	2
皮肤干燥	7	3	3	0	1	1	1	1
感觉过敏†	1	3	7	0	0	2	0	1
良性皮肤恶性肿瘤†	1	1	1	0	0	1	2	2
背痛†	0	2	2	1	1	3	0	2
周围水肿	2	4	3	0	0	2	0	1
带状疱疹/水痘†	0	1	0	0	5	1	2	2
接触性皮炎	1	3	3	3	4	2	2	1
感冒	0	1	1	3	0	0	1	1
肺炎	0	1	2	0	0	1	3	2
流感	2	2	1	2	0	0	1	1
失眠	3	4	3	1	1	2	0	1
过敏性皮炎	3	3	1	0	0	1	0	0
痤疮	2	4	4	0	0	2	1	1
牙周脓肿	0	1	0	0	0	1	1	1
眼痛†	0	3	2	0	0	2	1	1
鼻窦炎	0	1	3	0	0	1	0	1
蜂窝织膜炎	1	1	1	0	0	1	1	1
未治疗部位恶化	1	0	1	0	0	1	1	1
过敏性皮炎	1	0	0	1	0	1	1	1
高血压	0	1	1	0	0	2	0	1
牙齿不适	0	1	1	1	0	2	1	1
关节痛	1	1	3	2	0	2	1	2
抑郁	1	2	1	0	1	1	0	1
感觉异常	1	3	3	0	0	2	1	2
脱发	0	1	1	0	0	1	1	1
细菌感染	0	0	1	0	0	2	1	2
鼻窦炎	1	0	0	1	0	1	0	1

† 可能与使用本品有关。
‡ 儿童12周研究中的所有发生带状疱疹的病例以及儿童开放性研究中出现的大部分带状疱疹病例均报道为水痘。
* 通常均为死。

在上表所列的临床试验中发生率介于0.2%并小于1%的其它不良事件包括视力异常、脓肿、类过敏反应、贫血、焦虑、关节炎、关节痛、胆红素血症、脱发、骨丢失、乳腺良性增生、粘液囊炎、白内障、白内障、寒战、结膜水肿、便秘、抽筋、皮肤念珠菌病、膀胱炎、脱水、头昏眼花、干眼、口/鼻干、呼吸困难、耳部不适、瘀伤、皮肤红肿、鼻出血、眼痛、疖病、胃反流、不适、气促、高胆固醇血症、渗透压增高、口腔黏膜机械减退、关节不适、喉咙、白班病、肺部异常、不适、偏头痛、念珠菌病、口腔感染、指甲不适、颈痛、良性肿瘤、口腔念珠菌病、外耳炎、光敏反应、面部不适、脂质性皮炎、皮肤癌、皮肤脱色、皮肤过度生长、皮肤溃疡、口腔炎、肌腱不适、思维异常、癫痫、脱发、昏厥、心动过速、味觉异常、意外妊娠、颌间念珠菌病、阴道炎、窦源性心脏病、血管扩张、眩晕。

上市前的不良反应

下列不良反应是他克莫司软膏批准上市后发现的，由于这些不良反应是来自于不确定人群的不良报告，尚无法可靠地估计其发生率或建立与用药之间的因果关系。

中枢神经系统：癫痫发作。
肿瘤：淋巴瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、恶性黑色素瘤。
感染：大疱脓疱病、骨髓炎、败血症。
肾：伴有或没有内耳蜗综合征（鱼鳞病样红皮病）的病人急性肾衰、肾功能不全。
皮肤：红斑痤疮、给药部位水肿。

【禁忌】

对他克莫司或制剂中任何其他成分有过敏史的患者禁用本品。

【注意事项】

在动物研究中持续全身性使用钙调磷酸酶抑制剂以产生持续的免疫抑制，以及移植病人接受全身性给药，均可增加感染、淋巴瘤以及皮肤恶性肿瘤的危险性。这些危险性与免疫抑制的强度和持续时间有关。

基于以上信息以及作用机理，外用钙调磷酸酶抑制剂，包括他克莫司软膏的潜在危险性应引起注意。虽然因果关系并未建立，但有报道接受外用钙调磷酸酶抑制剂，包括他克莫司软膏治疗的病人罕有发生皮肤恶性肿瘤和淋巴瘤的病例。因此：

- 他克莫司软膏不应用于免疫受损的成人和儿童。
- 如果特应性皮炎的症状和体征在6周内未改善，病人应由医疗服务提供者进行再检查，并确认诊断。
- 他克莫司软膏非连续使用一年以上的安全性尚未建立。

一般注意事项

他克莫司软膏应避免用于可能恶化的皮肤病和恶性皮肤病。一些恶性皮肤病，如皮肤T细胞淋巴瘤可能很难以研究。

不推荐皮肤屏障缺陷的患者使用他克莫司软膏，包括但不限于内耳蜗综合征、湿疹鱼鳞病、弥漫性红皮病或皮肤移植抗宿主病，因为可能增加他克莫司的全身性吸收。也不推荐口服。在上市后不良反应中，已有在以上情况下他克莫司血液浓度增加的报告。

外用他克莫司软膏可能会引起局部症状，如皮肤灼热感（灼热感、刺痛、疼痛）或瘙痒。局部症状最常见于使用他克莫司软膏的最初几天，通常会随特应性皮炎受累皮肤好转而消失。应用0.1%他克莫司软膏治疗时，90%的皮肤灼热感持续时间介于2分钟至3小时（中位时间为15分钟）之间，90%的瘙痒症状持续时间介于3分钟至10小时（中位时间为20分钟）之间。

细菌和病毒性皮肤感染

他克莫司软膏在临床上对感染性特应性皮炎的安全性和有效性未进行过评价。在开始使用他克莫司软膏治疗前，应先清除治疗部位的感染灶。

特应性皮炎患者易患浅表皮肤感染，包括病毒性湿疹（Kaposi水痘样疹），使用他克莫司软膏治疗可能会增加带状疱疹病毒感染（水痘或带状疱疹），单纯疱疹病毒感染或病毒性湿疹发生的可能性。

淋巴瘤患者

在临床研究中，13494例病人中有112例报告有淋巴瘤（占0.8%），通常与感染有关（尤其是皮肤感染），在给相应抗生素治疗后缓解。这112例患者中大多数的明确的病因，或最终诊断。接受免疫抑制剂治疗（例如全身性应用他克莫司）的器官移植患者发生淋巴瘤的危险性增加，因此，接受他克莫司软膏治疗并出现淋巴瘤的患者应调查其淋巴瘤的病因。如果没有明确找到淋巴瘤的病因，或患者同时患有急性传染性单核细胞增多症，应考虑中断使用他克莫司软膏。对发生淋巴瘤的患者应进一步监察以确保淋巴瘤消退。

阳光暴露

在治疗过程中，病人应最大限度减少或避免自然或人工日光暴露，即使在皮肤上没有他克莫司时。尚不清楚他克莫司软膏是否干抗皮肤对紫外线损伤的反应。

免疫受损病人

他克莫司软膏对免疫受损病人的疗效和安全性未进行过研究。

肾功能不全

据报告罕有上市后接受他克莫司软膏治疗的病人发生急性肾衰的病例。全身性吸收可能发生在表皮屏障受损的病人，特别是体表大面积应用他克莫司软膏病人。有肾功能不全倾向的病人应引起注意。

患者须知

患者须知关于他克莫司软膏最重要的信息是什么？
长期使用他克莫司软膏的安全性尚不清楚。极少数人在应用他克莫司软膏后发生了癌症（如皮肤癌或淋巴瘤），但是，没有证据表明与他克莫司软膏有关。正因如此，指导病人：

- 不要长期连续应用他克莫司软膏。
- 只在湿疹受累的皮肤区域应用他克莫司软膏。
- 不要将他克莫司软膏用于2岁以下的儿童。

他克莫司软膏有两个规格：

- 0.03%他克莫司软膏只用于两岁及以上的儿童。
- 0.03%或0.1%他克莫司软膏可用于成人。
- 建议患者与医生交流以获得更多信息。

患者应如何使用他克莫司软膏？

建议患者：
• 按照处方准确使用他克莫司软膏。
• 只将他克莫司软膏用于湿疹受累的皮肤区域。
• 短期应用。• 必要时可间断性重复使用。
• 当湿疹的症状和体征，如瘙痒、红肿和皮肤发红消失时或达到医生要求时，停用他克莫司软膏。

• 在用他克莫司软膏治疗后如果出现湿疹复发，请听从医生的建议。
• 下列情况应及时向医生报告：

1. 用他克莫司软膏后症状恶化，
2. 皮肤感染，

• 治疗六周后症状未改善。有时其他皮肤病可能看起来像湿疹。

应用他克莫司软膏：

建议患者：

1. 在应用他克莫司软膏前洗手。
2. 在湿疹受累皮肤区域薄薄一层用他克莫司软膏，一日两次。
3. 使用润肤霜的性状和体征所需的少量他克莫司软膏。
4. 如果是护理人员给病人应用他克莫司软膏，或者是病人自己非手部应用，在应用他克莫司软膏后请用肥皂和水洗手，这样可以消除手上残留的药物。
5. 在刚刚使用他克莫司软膏后不要洗澡、淋浴或游泳，这样可能会冲掉药物。
6. 保湿剂可与他克莫司软膏一起使用。但要首先咨询医生所用产品是否适合于他们。因为湿疹病人的皮肤可能非常干燥，保持良好的皮肤护理是很重要的。如果要用保湿剂，请在用他克莫司软膏后再用。

在使用他克莫司软膏后病人应避免什么？

建议患者：
• 在用他克莫司软膏治疗期间不要用紫外线治疗、日光灯或晒床。
• 在用他克莫司软膏治疗期间要限制阳光暴露，即使皮肤上没有药物。如果病人用药后需要到户外去，可穿件宽松的衣物遮住治疗区，避免接触到阳光。医生应建议病人用适当的保护免受阳光暴露。
• 不要穿吊带、衣领或缚裹包扎治疗区的皮肤。病人可以穿正常的衣物。
• 要避免将他克莫司软膏弄进眼睛嘴巴中。不要吞他克莫司软膏。如果病人吞了他克莫司软膏，应向医生求助。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

致畸作用、妊娠用药分级C
目前还非常有限，尚不足以对其在妊娠期应用的安全性进行评价。
对大鼠和兔进行过全身性应用他克莫司的生殖毒性研究，当母体口服毒性剂量的药物时胎儿产生不良反应。在胚胎器官形成阶段给大鼠口服量为0.32和1.0mg/kg的他克莫司（以体表面积计，分别相当于人用最大推荐剂量的0.4和1.2），对母体产生毒性反应，而且流产率升高。只是在更高剂量组见到有胎儿畸形和发育异常的比例升高。在胚胎器官形成阶段给大鼠口服剂量为3.2mg/kg的他克莫司，对母体产生毒性反应，并导致后期再吸收增加、产活胎数量减少、幼鼠体重和发育能力降低。在过了胚胎器官形成期后以及在哺乳期时，给妊娠大鼠口服1.0和3.2mg/kg以体表面积计，相当于人用最大推荐剂量的0.04和0.12倍）的他克莫司，可导致幼鼠体重下降。

未见对雄性或雌性动物生殖能力降低。
未对妊娠妇女全身性应用他克莫司进行过适当对照的研究。他克莫司可通过胎盘，在妊娠期间全身性应用他克莫司会导致新生儿低血钾和肾功能紊乱。在妊娠期间只有在治疗对母亲的益处大于对胎儿的潜在危害时，才能使用本品。

哺乳期妇女

虽然局部应用本品后他克莫司的全身吸收相对于全身性用药来说极少，但已知他克莫司可分泌至乳汁。由于可能会对哺乳婴儿造成严重不良反应，因此应根据药物治疗对母亲的重要性来决定是停止哺乳或是停止用药。

【儿童用药】

他克莫司软膏不适用于2岁以下的儿童
只有低浓度0.03%的他克莫司软膏推荐用于非免疫受损的、对他外用治疗反应不充分的、或不建议使用这些疗法的2岁或2岁以上中重度特应性皮炎患儿短期或间歇性长期治疗。

他克莫司软膏对正在发育的免疫系统长期安全性和作用尚不清楚。
对总数达4400例的2-15岁的患者进行了4项研究，一项为12周的随机双盲对照的研究，三项为长期-到三年的开放性研究，其中2500例患者年龄为2至6岁。

这些研究中与应用他克莫司软膏有关的最常见的不良反应为皮肤灼热感和瘙痒。与赋形剂相比，接受他克莫司软膏0.03%治疗的患者的发生率高的较不常见的不良事件(<5%)是水疱带状疱疹（多为水疱）及荨麻疹。在开放安全性研究中，不良事件（包括感染）的发

生率并没有随用药时间的延长或用药剂量的增加而增加。在4400例用他克莫司软膏治疗的患者中，24例(0.5%)出现疱疹性水痘。由于2岁以下的儿童患者应用他克莫司软膏的安全性和有效性尚未建立，不推荐此年龄组病人应用他克莫司软膏。

在了一项开放研究中，评价了23例接受0.03%他克莫司软膏治疗的2岁到2岁的中到重度特应性皮炎患者应用23价肺炎球菌多糖疫苗后的免疫应答情况。所有患者均产生了保护性抗体滴度。与在另一项为期七个月、双盲、对照对肺炎球菌血清型C的免疫应答的试验中所见到的结果相似。受试者为2到11岁的中到重度特应性皮炎患者，分为三组，分别为接受0.03%他克莫司软膏治疗组（121例），氯化钙的赋形剂组（111例），正常儿童组(44例)。

【老年用药】

在III期临床试验中，有404例年龄在65岁及以上的患者接受了本品治疗。这些患者发生不良事件的情况与其它成年患者一致。

【药物相互作用】

对本品局部应用与药物相互作用未进行过研究。基于其吸收性，本品不太可能与全身性给药的药物发生相互作用，但是也不能完全排除。皮肤较广泛的患者或大面积患者使用已知的CYP A₁抑制剂时应谨慎，这些药物的例子包括红霉素、伊曲康唑、酮康唑、氟康唑、钙通道阻滞剂和西米替丁等。

【药物过量】

本品不能用于口服。口服本品可出现与全身性应用他克莫司相关的不良反应。一旦误服，应寻求医生帮助。

【临床药理】

药代动力学

综合对49例成年特应性皮炎患者进行的两项药代动力学研究的结果表明，局部