

台灣大昌華嘉股份有限公司 函

地址：台北市內湖區堤頂大道2段407巷22號10樓
傳真：(02) 8752-6100
聯絡方式：(02) 2658-1000 分機：231
聯絡人：趙貞涵
E-MAIL：joanne.chao@dksh.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人

發文日期：民國 110 年 08 月 02 日

發文字號：嘉標字第 110-357 號

附件：原廠公文影本、衛生福利部函影本、中文仿單影本、藥品許可證影本

主旨：本公司代理台灣邁蘭有限公司之品項「Elidel® 1% Cream (醫立妥® 乳膏 1%)」仿單變更預計批號時程通知乙事，如說明段。

說明：

- 一、本公司代理台灣邁蘭有限公司之品項「Elidel® 1% Cream (醫立妥® 乳膏 1%)」適應症與仿單已於 3 月 3 日獲得衛生福利部之同意變更。
- 二、Elidel 醫立妥仿單變更：因應適應症變更，新仿單加入數篇大型臨床文獻之數據提供佐證，證實醫立妥於 3 個月以上患者使用之效用與安全性 (詳細內容請查閱附件仿單)，預計將從底下批號開始進行變更：

品項	批號
醫立妥乳膏 1% (15g 軟管)	325641
醫立妥乳膏 1% (10g 軟管)	325765

- 三、本文僅針對適應症與仿單變更進行通知，健保給付規定尚無新修改條文。
- 四、特此通知，造成不便之處懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

台灣大昌華嘉股份有限公司
負責人：伍安得



聯絡地址：114025 台北市民權東路 6 段 160 號 8 樓之 3
聯絡電話：(O) 02-6603-1688
聯絡人：劉素君

8F-3, No. 160, Sec. 6,
Min Chuan E. Rd. Taipei, Taiwan
Phone 02 6603 1688
F a x 02 2791 0928
W e b www.viatris.com

台灣邁蘭有限公司 函

受文者：全國醫事藥事機構

速別：速件

密等及解密條件：

發文日期：中華民國 110 年 7 月 23 日

發文字號：邁蘭銷字第 1100723-1 號

主旨：Elidel® 1% Cream (醫立妥® 乳膏 1%) 仿單變更預計批號時程通知。

說明：

- 一. 台灣邁蘭有限公司品項 Elidel® 1% Cream (醫立妥® 乳膏 1%) 適應症與仿單已於 3 月 3 日獲得衛生福利部之同意變更。
- 二. Elidel 醫立妥仿單變更：因應適應症變更，新仿單加入數篇大型臨床文獻之數據提供佐證，證實醫立妥於 3 個月以上患者使用之效用與安全性 (詳細內容請查閱附件仿單)，預計將從底下批號開始進行變更：

品項	批號
醫立妥乳膏 1% (15g 軟管)	325641
醫立妥乳膏 1% (10g 軟管)	325765

- 三. 本文僅針對適應症與仿單變更進行通知，健保給付規定尚無新修改條文。

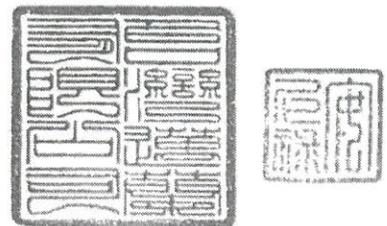
順頌時祺

副本：台灣大昌華嘉股份有限公司

附件 1：藥品許可證

附件 2：中文仿單

台灣邁蘭有限公司
負責人 安尼祿



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
傳 真：(02)2787-7499
聯絡人及電話：黃小姐(02)2787-7421
電子郵件信箱：

114

台北市民權東路6段160號8樓之3

受文者：台灣邁蘭有限公司

發文日期：中華民國110年3月3日

發文字號：衛授食字第1096028893號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本、資料專屬期及國內外臨床試驗資料表各一份

主旨：貴公司申請「醫立妥乳膏1% (ELIDEL 1% CREAM)」(衛署藥輸字第023645號)適應症、用法用量及仿單變更一案(案號：1096028893，本部同意，請於110年5月31日前持本通知來部辦理領證手續，逾期視同自願放棄，請查照。

說明：

- 一、復貴公司109年9月14日邁蘭衛字第1090914-11號變更登記申請書及110年2月9日邁蘭衛字第1090914-11號函。
- 二、核定變更項目：
 - (一)適應症：第二線使用於3個月以上兒童、青少年及成人異位性皮膚炎之短期及間歇性長期治療。
 - (二)用法用量與仿單變更：詳如核定本。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、請備齊下列資料辦理領證手續：申請人私章及公司行號圖章。【請於本函用印，無須攜帶至本部】
- 五、對上述內容如有疑義，請與承辦人沈佩賢聯絡，電話：(02)8170-6000#520，E-mail：psshens533@cde.org.tw。

正本：台灣邁蘭有限公司
副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中



醫立妥® 乳膏 1%

Elidel® 1% Cream

供皮膚外用的非類固醇抗炎製劑

衛署藥輸字第 023645 號

成分

每公克乳膏含有 10 毫克的 pimecrolimus (請詳見“賦形劑”部分)。

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 3 個月以上兒童、青少年及成人異位性皮膚炎之短期及間歇性長期治療。

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，萬一症狀再發，應在一發現時，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。如果疾病消退，應中止治療。

如果在治療 3 週後情況沒有改善或病情惡化，則應停止使用 Elidel 並諮詢醫師。

尚未研究在閉塞性敷料下使用本藥品，因此不建議合併使用閉塞性敷料。

兒童使用

嬰兒(3-23 個月)、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病人，因此無法判定老年人使用 Elidel 1% 乳膏的反應是否與年青病人相同。

禁忌

對 pimecrolimus 或本藥品賦形劑任一成分過敏者禁止使用。(請見“賦形劑”部分)

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)治療之病人中，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，任何年齡層病人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。

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病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病毒感染感染的部位。

如果罹患細菌或病毒性皮膚感染，應使用適當的抗微生物製劑。病人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人的安全性尚未建立。Netherton 症候群或皮膚嚴重發炎性或損害的病人(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人的安全性及有效性尚未確立，因此免疫損害病人不建議使用。

Elidel 1% 乳膏含有蠟醇(cetyl alcohol)和硬脂醇(stearyl alcohol)，它們可能引起局部皮膚反應(例如接觸性皮炎)，而 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)，這可能會引起皮膚刺激。

根據 8 項流行病學研究的結果，在任何族群中，暴露於局部 pimecrolimus 並不表示會增加患淋巴瘤或皮膚癌等癌症的風險。此外，正在進行的 PEER 觀察性註冊表研究尚未提供任何證據顯示 pimecrolimus 會增加全身性惡性腫瘤風險(例如淋巴瘤或皮膚癌)。

臨床試驗中，使用 Elidel 1% 乳膏有 14/1544(0.9%)發生淋巴瘤的病例報告。這些發生淋巴瘤的病例通常和感染有關，且以適當的抗生素治療後症狀消除。在這 14 個病例中，大多數有明確的病因或症狀已消除。使用 Elidel 1% 乳膏及發生淋巴瘤的病人應調查其發生淋巴瘤的病因。對於發生淋巴瘤病人因不明，或有急性感染性單核白血球增多症時，應停用 Elidel 1% 乳膏。病人若發生淋巴瘤時應予以監測以確認其淋巴瘤已消除。

在整個療程中，病人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。



位的反應，使用 Eidel 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, 至<1/100)，罕見(≥1/10000, <1/1000)，極罕見(<1/10000)，包括獨立個案報告。

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、瘙癢、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、皮膚乳頭淋痛、癢、痛)

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，其發生頻率僅能反應其預估值。

免疫系統異常	極罕見	過敏性反應
	罕見	酒精不耐性 1)
	不常見	皮膚及表皮組織異常
	極罕見	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、色素沉著過速)

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 pimicrolinimus 乳膏發生惡性腫瘤的案例報告，包括皮膚及其他型態淋巴瘤和皮膚癌，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 Eidel 1% 乳膏的經驗。

藥效學

非臨床藥理學

Pimicrolinimus 是一具抗發炎作用的囊黴素巨內醣胺(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驅物-細胞素及介質。

Pimicrolinimus 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

藥物交互作用

Eidel 1% 乳膏與其他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 Eidel 1% 乳膏與其他全身性作用藥物之間的相互作用，似乎不太可能發生(請見“藥物動力學”部份)。於一項包括 79 名嬰兒的試驗，以 Eidel 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 Eidel 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 Eidel 1% 乳膏使用於孕婦的經驗仍有限。以動物皮膚使用 Eidel 1% 乳膏的試驗中，並無顯示 Eidel 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 Eidel 1% 乳膏於孕婦時，必須十分小心；然而，由於 pimicrolinimus 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 Eidel 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 pimicrolinimus 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 Eidel 1% 乳膏時必須十分小心。然而，由於局部使用 Eidel 1% 乳膏後(請見“藥物動力學”部份)其主要成份 pimicrolinimus 的吸收率極小，對人體造成的危險性亦有限。

哺乳婦女不應使用於 Eidel 1% 乳膏於乳房上。

生殖力

無 pimicrolinimus 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 Eidel 1% 乳膏會影響駕車及操作器械的能力。

副作用

Eidel 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 臨床試驗的病人中，其中超過 1500 位病人，使用 Eidel 1% 乳膏來治療，而超過 500 位病人係採對照組治療，例如 Eidel 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

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、鞣固酮及皮膚固酮)。根據 pimecrolimus 選擇性抑制 T 細胞及肥大細胞產生及釋放發炎前驅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

在第二和三期研究中已對 2,000 多名病人進行了 Elidel 1% 乳膏的療效及安全評估，其中包括嬰兒(>3 個月)、兒童、青少年和成人。其中有 1,500 餘名病人接受了 Elidel 1% 乳膏之治療，而 500 餘名病人接受了對照組治療，即空白和/或局部皮質類固醇組。

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，賦形劑控制組之臨床試驗，共收納 403 名年齡 2 至 18 歲之小兒科病人。病人每日給予二次 Elidel 1% 乳膏。該兩項研究之資料已收集。

醫師對異位性皮炎的整體評估(即研究者總體評估量表或 IGA 評分)用於評估基期和整個試驗期間的總體疾病嚴重程度。下表列出了 IGA 分數與說明。

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	沒有異位性皮炎的發病灶
1=幾乎清除	極輕度紅斑和可觀察之小型丘疹/浸潤
2=輕度	輕度紅斑及輕度之小型丘疹/浸潤
3=中度	中度紅斑及中度之小型丘疹/浸潤
4=嚴重	嚴重紅斑及嚴重之小型丘疹/浸潤
5=非常嚴重	嚴重紅斑及嚴重之小型丘疹/浸潤伴滲液/結痂

短期試驗的主要療效指標是在第 6 週達到“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)，59% 的病人患有中度疾病(IGA = 3)和 8% 的病人患有嚴重疾病(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炎，影響面部和或頸部區域。在這些研究中，病人每天兩次塗抹 Elidel 1% 乳膏或賦形劑乳膏，長達 6 週。經過 6 週的治療，接受 Elidel 治療的病人中有 34.8% 的病人出現異位性皮炎達到“清除”或“幾乎清除”的狀態，而用賦形劑治療的病人中只有 18.4%。與使用賦形劑病人(33.8

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的生長，且不同於類固醇，本品對鼠科 Langerhans 細胞及人類單核細胞衍生的樹狀細胞的變異、突變、功能及生存不具破壞性，因此顯示其細胞具有選擇性的作用。

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 外用的全身曝曬量較 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炎(ACD)的豬，其與皮膚類固醇 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瘙癢症狀，並使老鼠因鈣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炎急性期。口服 pimecrolimus 抑制大鼠過敏性接觸性皮炎(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，以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 細胞變動物器，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 在皮膚炎方面的治療效果，其在影響全身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。於老鼠皮下注射 cyclosporin A 及 tacrolimus，所產生的移植植物對抗宿主反應分別為 pimecrolimus 的 8 倍及 66 倍。相對於 cyclosporin A 及 tacrolimus，口服給藥予 pimecrolimus 小老鼠，不會引起過敏性接觸性皮炎(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。



%相比，更多的使用 Elidel 病人(56.6%)在 6 週時有輕度或無瘙癢病症。瘙癢的改善在異位性皮炎的表徵和症狀的改善同時發生。

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，與接受賦形劑乳膏組(23.8%)相比，Elidel 治療組(54.5%)異位性皮炎病人中被評估為“清除”或“幾乎清除”的比例明顯更高。此外，與接受賦形劑乳膏組病人(33.3%)相比，有更多接受 Elidel 的病人(72.4%)在 6 週時沒有瘙癢或輕度瘙癢症狀。

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	孩童及青少年		嬰兒	
	Elidel® 1% (N=207)	乳膏基劑 (N=156)	Elidel® 1% (N=122)	乳膏基劑 (N=65)
(IGA)*	34.8%	18.4%	54.5%	23.8%
瘙癢	56.6%	33.8%	72.4%	33.3%
EASI°	-43.6	-0.7	-61.8	+7.35
EASI°	-61.1	+0.6	-74.0	+31.48

* Investigator Global Assessment (IGA) 研究者總體評估

° Eczema Area Severity Index (EASI) 瘙癢疹面積嚴重度指數：體床症狀變化及患部面積的平均值(%), 例如紅斑、浸潤、表皮剝脫, 及苔蘚化。

! P 值以試驗單位分層的 CMH 試驗為依據。

2: 改善的定義: IGA 比基基期時低。

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, 而基基期(第一天的 EASI 為一共變異數(covariate))。

在這三項兒童試驗中, 44%的兒童和青少年病人及 70%的嬰兒之瘙癢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

有兩個長期治療異位性皮炎的雙盲試驗, 共納入了 713 位兒童及青少年的病人(2-17 歲)及 251 位嬰兒病人(3-23 個月大), 評估 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(濕疹面積嚴重指數、研究者總體評估及主觀評估), 瘙癢的症狀在使用 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%), 且無症狀發作的比例。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%乳膏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%乳膏組為 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。

PETITE 試驗

一項為期 5 年, 開放性、隨機、活性對照中的試驗研究在 2418 名 3 個月至 12 個月以下的輕度至中度異位性皮炎(AD)嬰兒中進行。主要目的是比較安全性, 次要目的是證明 Elidel 的長期療效, 治療成功的定義是研究者的總體評估得分為 0(完全清除)或 1(幾乎完全清除)。嬰兒被隨機分為 Elidel 1%乳膏組(n = 1,205; 短期使用局部皮質類固醇 TCS 治療疾病發作)或低中效局部皮質類固醇組(TCS, n = 1,213)。

在研究開始時, 年齡 3 至 12 個月的輕度至中度 AD 病人對 Elidel 1%乳膏的耐受性良好。在兩個治療組中, 不良事件的概況和發生頻率相似。但接受 Elidel 組別在支氣管、膿痂疹、鼻咽喉炎及感染性濕疹的發生率略高於 TCS 治療組。未見全身免疫評估受損, 接受 Elidel 1%乳膏或 TCS 治療的 AD 病人表現出正常的免疫反應成熟, 並且在接受常見疫苗抗原接種後, 皆可發展出相似且正常的抗體效價。

Elidel 1%乳膏和 TCS 組均具有快速起始的作用, 到第 3 週時, 大於 50%的病人獲得了成功的治療, 而 5 年後, 每組分別有大於 85%和 95%的病人獲得了總體和面部上之成功的治療。在兩個治療組中, TBSA 的中位數受基基期時的影響約為 16%, 到第 3 週時降至 5%以下。1.5 年後, TBSA 的中位數受 AD 病人的影響降至 0%, 一直維持在這一水平直到五年期試驗結束。

PEER 註冊或數據 PEER 註冊表是一項持續進行的、前瞻性的、由家長報告的 10 年觀察性註冊表, 用於評估 2 歲至 17 歲的異位性皮炎小兒病人(使用 Elidel 1%乳膏)的全身惡性腫瘤的風險。在 8015 名納入受試者中(男性 3740 名、女性 4275 名), 其中 3675 名具有 60 個月(5 年)的數據, 而 2490 名具有 120 個月(10 年)的數據。截至 2020 年 6 月, 這項研究共累積了 46,271.0 人-年數。數據和安全監事委員會尚未報告任何安全隱患, 並且沒有數據顯示參與該註冊表的研究受試者已出現使用 Elidel 1%乳膏後有惡性腫瘤風險增加的安全隱患。

在英國和美國的數據庫中, 共有 8 項流行病學研究(包括超過 600 萬的 AD 病人)評估了癌症風險, 包括與使用 TCI 相關的淋巴瘤和皮膚癌, 在任何族群中接受局部 pimecrolimus 治療均未發現與淋巴瘤或皮膚癌相關的癌症風險增加。

尚未研究每天兩次以上的使用頻率。

特別研究

耐受性 (tolerability) 研究證實 Eidel 1% 乳膏不會引起刺激感、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 Eidel 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 acetamide 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 Eidel 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 位成人病人每日塗抹 Eidel 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。這些病人異位性皮膚炎 (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，其中有一位病人檢測出最高的 pimecrolimus 血中濃度為 1.4 ng/ml。

40 位患部佔其體表面積之 14-62% 的成人病人，以 Eidel 治療長達 1 年，其中 98% 的病人測出之 pimecrolimus 血中濃度同樣的低，大部份比最低準確測量濃度 (LOQ) 還要低。只有 2 位病人在治療第 6 週時，測出最高的血中濃度 0.8 ng/mL；沒有任何病人的血中 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病人，每日塗抹 Eidel 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 0.91 ng/ml。

假設在局部給藥後，大部份病人血中 pimecrolimus 濃度比最低準確測量濃度 (LOQ) 還低，則此藥品曲線下面積 (AUC) 僅能從少數幾個病人的血中濃度值計算出來。8 位罹患異位性皮膚炎的病人，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_{0-12 小時}) 為 2.5 至 11.4

ng×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% 的兒童病人，曾參與 pimecrolimus 全身性吸收的研究。這些兒童每天使用 Eidel 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 0.5 ng/mL (LOQ)，且 97% 的兒童測出之濃度低於 2mg/mL，只有 2 位 8 個月至 14 歲的兒童，其測出之最高濃度為 2.0 ng/mL。

最小的病人 (3 到 23 個月) 中，有一名病人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 mg/m (1 名病人)。這 5 名病人在這 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 歲兒童病人，其曲線下面積 (AUC_{0-12 小時}) 為 5.4 至 18.8 ng×h/mL。於基值時患部面積 < 40% BSA 的病人，其 AUC 值與患部面積至 40% BSA 的病人相當。

與口服藥動力學資料的比較

乾癬病人給予每天一次每次 5 毫克，至每天兩次每次 30 毫克的 pimecrolimus，連續治療 4 週，證實病人對每種劑量 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病人連續 3 週，每局部塗抹 Eidel 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病人 (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，因此病人在局部使用後，其血中 pimecrolimus 濃度非常低，所以 pimecrolimus 的代謝作用不能局部給藥後推論之。

體外血漿蛋白結合試驗顯示 pimecrolimus 於血漿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，及由氧-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

具放射性的藥物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的 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

會以不同動物進行各種有關 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 Eitidel 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_(0-24, 小時) 為 125 ng·h/mL (相當於臨床試驗中兒童病人所觀察到最高血中濃度的 3.3 倍) 時，亦沒有皮膚或全身致瘤性的作用。一項老鼠皮膚致瘤性的研究，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_(0-24, 小時) 為 1040 (ng×h)/mL (相當於臨床試驗中兒童病人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 Eitidel 1% 乳膏，和塗抹賦型劑的動物比較，劑量高達 10 毫克/公斤或 30 毫克/平方公尺/天，相當於 AUC_(0-24, 小時) 為 2100 (ng×h)/mL 等於臨床試驗中兒童病人最大曝藥量的 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_(0-24, 小時) 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，以外插法得到平均區線下濃度 AUC_(0-24, 小時) 1448 (ng×h)/mL (相當於成人病人最高血中濃度的 63 倍)，母鼠出現了輕微的毒性症狀，發情週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) 發現有發情週期障礙、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。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，雄鼠劑量相當於人類最大建議劑量的 192 倍)，發現雌鼠的睪丸及附睪重量減輕，睪丸精蟲量及活動的精蟲減少，雌鼠有發情週期障礙、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)，未發現對雄鼠生殖力的影響。

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 (相當於成人病人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病人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%，且伴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_(0-24, 小時) 值等於 5059

(ng×h)/mL (相當於臨床試驗中觀察到兒童病人最高血中濃度的 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病人最高血中濃度的 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/天的劑量開始，觀察到與劑量相關的 IRLD (與免疫抑制相關的淋巴增生疾病) 伴隨著淋巴隱伏病毒(LCV) 及其它同機型感染，對應於平均的時間曲線下面積 AUC₍₀₋₂₄₎ 值為 1193 毫克/公斤/天(相當於在臨床試驗的小兒科病人中所觀察到最大暴露量的 31 倍)。在 45 毫克/公斤/天的劑量下，平均的時間曲線下面積 AUC₍₀₋₂₄₎ 值為 3945 毫克/公斤/天(相當於在臨床試驗的小兒科病人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繼續發的死亡率重率、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/或至少出現部分逆轉。一系列體外和體內的基因毒性研究，包括 Ames 分析、小老鼠淋巴瘤 L5178Y 分析，以 V79 中國大類鼠進行染色體橋斷分析及以小老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 cetoatearyl 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 Eitidel 1% 乳膏一起使用。(請見“用法用量”)

貯存

存放於 25°C 以下。

Eitidel 1% 乳膏必須於包裝上所印之有效期限內使用。

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、頸部及皮膚的皺摺處。

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。

不建議合併使用阻塞性敷料。

請按照下列方式使用本藥品：

- 洗淨及弄乾雙手。
- 打開軟膏(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。
- 把蓋子放回軟膏上。

本藥品每天使用兩次，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按照當地法令處理之。

本藥品一旦被打開過，應在一年內使用。

版本：202102V2/CCDS20200819

製造廠：MEDA Manufacturing

廠址：Avenue JF Kennedy 33700 Merignac, France

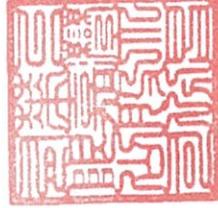
藥商：台灣邁蘭有限公司(美國邁蘭子公司)

地址：台北市內湖區民權東路六段 160 號 8 樓之 3

電話：02-66031688

傳真：02-27910928

 Mylan



行政院衛生署藥品許可證

簽證文件號碼：DHA00202364501

衛生署 藥輸字第

023645

號

中文名稱：醫立妥乳膏 1%

英文名稱：Elidel 1% Cream

類別：本藥須由醫師處方使用

藥商名稱：台灣諾華股份有限公司

劑型：乳膏劑

製造廠名稱：Novartis Pharma GmbH

包裝種類：100公克以下軟管裝

製造廠地址：(P)Oflinger Strasse 44, 79664 Wehr, Germany

處方：

(O)CH-4002, Basle, Switzerland.

Each gm contains:
Pimecrolimus.....10mg



適應症： 2 至 1 歲孩童及青少年異位性皮膚炎之短期及長期間斷治療。

前項藥品經本署審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

行政院衛生署署長

涂醒和

發證日期 玖拾貳年 壹月 貳拾捌日

有效期間 玖拾柒年 壹月 貳拾捌日

核准展延至

0960336142



101504862



1066059438

日 月 年

負責人 變更	負責人蓋章	核准文號	核准日期	負責人蓋章	核准文號	核准日期
其 他	變更事項	核准文號	核准日期	變更事項	核准文號	核准日期
		適應症變更 二歲以上孩童、青少年 及成人異位性皮膚炎 之短期及長期間斷 治療	093032451	108.8.0	製造廠名稱變更為： Novartis Pharma Produktions GmbH 製造廠公司名稱變更為： Novartis Pharma AG Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel	095030380
	適應症變更 第二線使用之歲以上孩童、 青少年及成人異位性皮 膚炎之短期及長期間 斷治療。 代理權移轉 香港商英維達有限公司台灣分公司	0950338729	95.10.23	MEDA Pharma GmbH & Co. KG 61352 Bad Homburg, Germany 行政院衛生署 核對字號 101-1219 101-5055397	1015055397	101.5.11
	申請商移轉 新加坡商美納里尼醫藥有限公司台灣分公司	1025022442	行政院衛生署 核對字號 102.7.05	申請變更項目：產地變更 變更為：MEDA Manufacturing (廠址：Avenue JF Kennedy 33700 Merignac, France)	衛生福利部 食品藥物管理署 核對字號 104.1.16	1036067698

本品係依本署82、7、7號令第8246232號公告
事項八，經本署認定得免除國內臨床試驗
之特殊醫藥製劑之新藥

適應症：第二線使用於3個月以上兒童、青少年及成
人異位性皮膚炎之短期及間歇性長期治療。

110. 3. 03
1096026293

代理權移轉：
台灣邁蘭有限公司

1066019160
106. 4. 20



1096028893

實際證日期 110. 3. 04