核准日期：2012年12月31日
修改日期：2024年07月08日

外

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病灶区域。

本品只能用于成人，不能用于2岁及以上的儿童。

仅供外用于皮肤，不得用于眼睛。

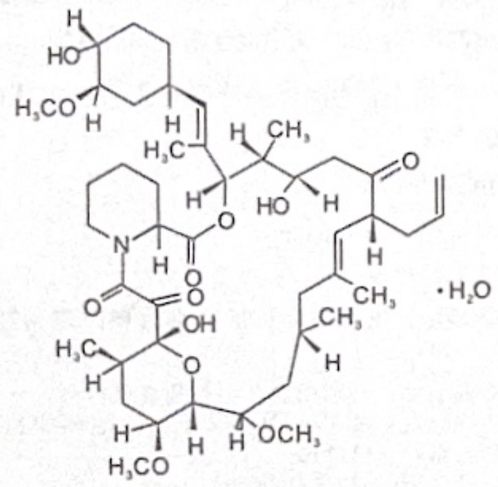
【药品名称】

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，其化学名称为：[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-甲氧环己基)-1-甲乙烯基]-14, 16-二甲氧基-4, 10, 12, 18-四甲基-8-(2-丙烯基)-15, 19-环氧-3H-吡啶并[2, 1-c][1, 4]氧杂氮杂环二十三碳烯-1, 7, 20, 21(4H, 23H)-四酮，一水合物。

其结构式为：



分子式：$C_{44}H_{69}NO_{12}\cdot H_2O$
分子量：822.05

【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。

0.1%浓度的本品只能用于成人，不能用于2岁及以上的儿童。

【规　　格】 0.1%（10g:10mg）

【用法与用量】

成人

0.1%他克莫司软膏在患处皮肤涂上一薄层本品，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】

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

下表列举了三项设计相同、为期12周研究中、赋形剂组、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研究药物有关。

治疗中出现不良事件的发生率

	12周随机、双盲、III期研究 12周经过调整的不良事件发生率（%）					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			儿童		成人	儿童	总计
	赋形剂 (n=212) %	0.03%他克莫司软膏 (n=210)%	0.1%他克莫司软膏 (n=209)%	赋形剂 (n=116) %	0.03%他克莫司软膏 (n=118)%	(n=4682) %	(n=4481) %	(n=9163) %
皮肤灼烧感↑	26	46	58	29	43	28	20	24
瘙痒↑	37	46	46	27	41	25	19	22
流感样症状↑	19	23	31	25	28	22	34	28
过敏反应	8	12	6	8	4	9	13	11
皮肤红斑	20	25	28	13	12	12	7	9
头痛↑	11	20	19	8	5	13	9	11
皮肤感染	11	12	5	14	10	9	16	12
发热	4	4	1	13	21	2	14	8
感染	1	1	2	9	7	6	10	8
咳嗽增加	2	1	1	14	18	3	10	6
哮喘	4	6	4	6	6	4	13	8
单纯疱疹	4	4	4	2	0	4	3	3
疱疹性湿疹	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
脓疱疹	2	3	4	3	2	2	7	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
腹泻	3	3	4	2	5	2	4	3
荨麻疹	3	3	6	1	1	3	4	4
药物作用缺失	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
腹痛	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	3	7	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	2
囊疱诊↑	3	3	2	0	4	2	1	1
淋巴结病	2	2	1	0	3	1	2	1
恶心	4	3	2	0	1	2	1	2
皮肤麻刺感↑	2	3	8	1	2	2	1	1
面部水肿	2	2	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
良性皮肤赘生物 ↕↕	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	2
虚弱	1	2	3	0	0	1	0	1
肺炎	0	1	1	2	0	1	3	2
湿疹	2	2	2	0	0	1	0	1
失眠	3	4	3	1	1	2	0	1
剥脱性皮炎	3	3	1	0	0	0	1	0
癌症	2	4	4	0	0	2	1	1
牙周脓肿	1	0	1	0	0	1	1	1
肌痛↑	0	3	2	0	0	2	1	1
囊肿	0	1	3	0	0	1	0	1
蜂窝组织炎	1	1	1	0	0	1	1	1
未治疗部位恶化	1	0	1	1	0	1	1	1
过程性并发症	1	0	0	1	0	1	1	1
高血压	0	0	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	0	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
泌尿道感染	0	0	1	0	0	2	1	2
耳痛	1	0	1	0	1	0	1	1

↑ 可能与使用本品有关。

↕ 儿童12周研究中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。

↕↕ 通常为疣。

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、秃发、贫血、厌食、焦虑、关节病、胆红素血症、睑炎、骨失调、乳腺良性增生、粘液囊炎、白内障、胸痛、寒战、大肠炎、结膜水肿、便秘、抽筋、皮肤念珠菌病、膀胱炎、脱水、头昏眼花、口干/鼻干、呼吸困难、耳部不适、瘀斑、水肿、鼻出血、眼痛、疖病、胃炎、胃肠不适、疝气、高胆固醇血症、渗透压增高、甲状腺机能减退、关节不适、喉炎、白斑病、肺部异常、不适、偏头痛、念珠菌病、口腔溃疡、指甲不适、颈痛、良性肿瘤、口腔念珠菌病、外耳炎、光敏反应、直肠不适、脂溢性皮炎、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、龋齿、发汗、昏厥、心动过速、味觉异常、意外妊娠、阴道念珠菌病、阴道炎、瓣膜性心脏病、血管扩张、眩晕。

上市后不良反应

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自发报告，尚无法可靠地估计其发生率或者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、败血病。

肾：伴有或没有内塞顿综合症（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。

【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】

据报道，在动物研究中持续全身性使用钙调磷酸酯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时间有关。

基于以上信息以及作用机理，外用钙调磷酸酯酶抑制剂、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酯酶抑制剂、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。

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（见注意事项：一般）

他克莫司软膏非连续使用一年以上的安全性尚未建立。

长期应用他克莫司软膏的安全性尚不清楚。极个别人在应用他克莫司软膏后发生了癌症（如皮肤癌或淋巴癌），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。

只是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两岁以下的儿童。

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细胞淋巴瘤可能很像特应性皮炎。

不推荐使用他克莫司软膏治疗内塞顿综合症或其他皮肤病患者。因为可能会增加他克莫司的全身性吸收。他克莫司软膏对弥漫性红皮病患者治疗的安全性尚未建立。

外用他克莫司软膏可能会引起局部症状，如皮肤烧灼感（灼热痛、刺痛、疼痛）或瘙痒。局部症状最常见于使用本品的最初几天，通常会随着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%的皮肤烧灼感持续时间介于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，（见不良反应）。

细菌和病毒性皮肤感染

本品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。在开始使用本品治疗前，应首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，包括疱疹性湿疹（Kaposi水痘样疹），使用本品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疱疹性湿疹发生的风险。

淋巴结病患者

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

阳光暴露

在治疗过程中病人应最低限度减少或避免自然或人工日光暴露，即使在皮肤上没有本品时，尚不清楚本品是否干扰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，全身性吸收更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者有肾功能不全倾向的病人应引起注意。

患者须知

患者应如何使用他克莫司软膏？

1. 按照处方准确使用本品。
2. 只将本品用于湿疹受累的皮肤区域。
3. 短期应用。必要时可间断性重复使用。
4. 当湿疹的症状和体征，如瘙痒、红斑和皮肤发红消失时或达到医生要求时，停用本品。
5. 在用本品治疗后如果湿疹症状复发，请听从医生的建议。

下列情况应尽快向医生报告：

1. 使用本品后症状恶化；
2. 皮肤感染；
3. 治疗6周后症状未改善，有时其他皮肤病可能看起来像湿疹。

为用好本品，建议病人：

1. 在应用本品前洗手。
2. 在湿疹受累皮肤区域擦一薄层本品，一日两次。
3. 使用控制湿疹的症状和体征所需的最少量他克莫司软膏。
4. 如果是护理人员给病人应用本品，或者是病人自己非手部应用，在应用本品后请用肥皂和水洗手，这样可以清除手上残留的药物。
5. 在刚使用本品后不要洗澡、淋浴或游泳，这样可能会冲掉药物。
6. 保湿剂可与本品一起使用，但要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，请在用本品后再用。

在使用本品后病人应避免什么？

在使用本品治疗期间，患者不要用紫外线治疗、日光灯或晒床。

在用本品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，可穿件宽松的衣服盖住治疗区，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。

不要用绷带、衣服或缚裹包住治疗区的皮肤，病人可以穿正常的衣物。

要避免将本品弄进眼睛或嘴巴中。不要吞咽本品，如果病人吞咽了本品，应向其医生求助。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

致畸作用：妊娠用药分级C

目前还未对妊娠妇女局部应用本品进行过足够的适当对照的研究。本品用于妊娠妇女的经验也非常有限，尚不足以对其在妊娠期间应用的安全性进行评价。

对大鼠和家兔进行过全身性服用他克莫司的生殖毒性研究，当给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家兔口服剂量为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0.04和0.12倍），对母兔产生毒性反应，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，对母鼠产生毒性反应，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间，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。

未见到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，在妊娠期间全身性服用他克莫司会导致新生儿高血钾和肾功能紊乱。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。

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还是停止用药。

【儿童用药】

0.1%浓度的本品不适合用于儿童患者。

【老年用药】

据报道，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】

对本品局部应用的药物相互作用未进行过研究。由于吸收量极少，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。皮炎较广泛的患者和/或红皮病患者合用已知的CYP3A4抑制剂时应当谨慎，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。

【药理毒理】

药理作用

他克莫司治疗特应性皮炎的作用机制还不清楚。虽然对他克莫司的作用机制已有一定了解，但是这些发现与特应性皮炎的临床关系还不明确。他克莫司已被证实可以抑制T淋巴细胞活化，首先与细胞内蛋白FKBP-12结合，形成由他克莫司-FKBP-12、钙、钙调蛋白和钙调磷酸酶构成的复合物，从而抑制钙调磷酸酶的磷酸酶活性，阻止活化T细胞核转录因子（NF-AT）的去磷酸化和易位，NF-AT这种核成分会启动基因转录形成淋巴因子（例如IL-2，γ干扰素）。他克莫司还可以抑制编码IL-3、IL-4、IL-5、GM-CSF和TNF-α的基因的转录，所有这些因子都参与早期阶段的T细胞活化。此外，他克莫司可以抑制皮肤肥大细胞和嗜碱性粒细胞内已合成介质的释放，下调朗格罕细胞表面FCεRI的表达。

毒理作用

在为期26周的大鼠实验和为期28天的家兔实验中，每天外用他克莫司软膏（0.03%-1%）后，在显微镜下观察到皮肤变化（增生、表皮空泡形成、棘层肥厚、浅表炎症）。由于这些皮肤变化与他克莫司浓度不相关，也见于赋形剂组，而空白对照组极少见。因而被认为与赋形剂有关而与他克莫司本身无关。在大鼠中外用高浓度软膏（基本上≥0.3%）观察到全身毒性反应，与经口服或静脉摄入后相似。

在为期52周的尤卡坦微型猪局部实验中，肉眼或显微镜下所见的改变均被认为与外用他克莫司（0.03%-0.3%）无关，因为在赋形剂对照组也观察到同样的改变。

在对豚鼠进行的实验中，他克莫司软膏（0.03%-3%）不诱发接触过敏或光敏化反应，对白化无毛小鼠也不诱发皮肤光毒性。

在对细菌（沙门氏菌和大肠杆菌）或哺乳动物细胞（中国仓鼠肺细胞）进行的体外致突变试验、体外CHO/HGPRT致突变试验、以及对小鼠进行的体内染色体畸变试验中，都未发现他克莫司具有遗传毒性的证据。他克莫司不会引起啮齿类动物肝细胞发生非预期的DNA合成。

对雌性和雄性大鼠以及小鼠进行了他克莫司全身给药的致癌性研究。在对小鼠进行为期80周和对大鼠进行为期104周的试验中，当日剂量分别达到3mg/kg体重（以AUC（药时曲线下面积）计相当于人用最大推荐剂量的9倍）和5mg/kg体重（以AUC计相当于人用最大推荐剂量的3倍）时，发现肿瘤发生率与他克莫司的剂量无关。

对小鼠进行了一项为期104周的外用他克莫司软膏（0.03%-3%）皮肤致癌作用研究，他克莫司的剂量相当于1.1～118mg/kg/天或3.3～354mg/m²/天。在这项研究中，皮肤肿瘤的发生率极低，而且在室内光线条件下局部使用他克莫司软膏不会引起皮肤肿瘤形成。然而，小鼠皮肤致癌作用研究发现，接受高剂量的雄鼠（25/50）和雌鼠（27/50）的多形性淋巴瘤的发生率、以及接受高剂量的雌鼠（13/50）的未分化淋巴瘤的发生率的升高有统计学意义。在小鼠皮肤致癌性试验中，当每日给药剂量为3.5mg/kg（0.1%他克莫司软膏）（以AUC计相当于人用最大推荐剂量的26倍）时观察到淋巴瘤，当每日给药剂量为1.1mg/kg（0.03%他克莫司软膏）（以AUC计相当于人用最大推荐剂量的10倍）时未发现与用药相关的肿瘤。

为期52周的光致癌性研究表明，无毛小鼠外用含量为0.1%及以上的他克莫司软膏，同时接受紫外线照射（给药及照射时间为40周，随后观察12周），其皮肤肿瘤发生的中位时间缩短。

对外用他克莫司未进行过生殖毒理学研究。给雄性和雌性大鼠口服他克莫司进行研究发现，大鼠生殖能力未受损伤。在雄性和雌性大鼠交配前和交配期间、以及母鼠在妊娠和哺乳期间，分别喂服1.0mg/kg他克莫司（以体表面积计，相当于人用最大推荐剂量的0.12倍），结果出现死胎和对雌性大鼠生殖的不良反应，表现为着床胚胎流产率升高、未娩出和产出后不能存活的幼鼠数量增加。当给药剂量为3.2mg/kg（以体表面积计，相当于人用最大推荐剂量的0.43倍）时，他克莫司与母鼠、公鼠的毒性和生殖毒性有关，表现为在发情期、分娩、幼鼠生存能力、幼鼠畸形等方面的不良反应。

【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，局部应用0.1%浓度的本品后，他克莫司会被吸收。单次或多次应用0.1%浓度的本品后，血中他克莫司峰浓度介于检测不出至20ng/ml之间，49例患者中有45例血药峰浓度值低于5ng/ml。对20例儿童特应性皮炎患者（年龄6-13岁）进行的药代动力学研究结果表明，应用0.1%浓度的本品后，所有患者血中他克莫司峰浓度均低于1.6ng/ml。

从血药浓度来看，间歇性局部应用本品长达一年也不会导致他克莫司在全身蓄积。局部应用他克莫司的绝对生物利用度尚不清楚。以静脉注射他克莫司的历史数据作对比，特应性皮炎患者局部应用本品的相对生物利用度低于0.5%。在平均治疗体表面积（BSA）达53%的成人中，局部应用本品后的吸收量（即AUC）约比肾或肝移植患者将他克莫司作为免疫抑制剂口服的吸收量低30倍。能引起全身性作用的他克莫司最低血药浓度目前尚不清楚。

【贮　　藏】 室温保存：允许的温度范围是15-30℃。

【包　　装】 药用聚乙烯/铝/聚乙烯复合软膏管，10g/支。

【有 效 期】 24个月

【执行标准】 YBH04322012

【批准文号】 国药准字H20123430

【上市许可持有人】 四川明欣药业有限责任公司

【上市许可持有人地址】 成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园青啤大道1069号

【生产企业】

企业名称：四川明欣药业有限责任公司
生产地址：成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园青啤大道1069号
邮政编码：611130
电话号码：028-82762664
传真号码：028-82762685
网　　址：Http://www.scmx.cn