

核准日期：2020 年 07 月 29 日

修改日期：2020 年 11 月 24 日；2021 年 02 月 07 日；2021 年 03 月 15 日；2021 年 09 月 18 日

克立硼罗软膏说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：克立硼罗软膏

商品名称：舒坦明®/Staquis®

英文名称：Crisaborole Ointment

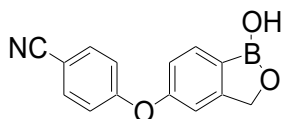
汉语拼音：Kelipengluo Ruangao

【成份】

本品主要成份为：克立硼罗

化学名称：5-（4-氰基苯氧基）-1,3-二氢-1-羟基-[2,1]-苯并氧杂硼杂环戊烯

化学结构式：



分子式：C₁₄H₁₀BNO₃

分子量：251.1

辅料名称：白凡士林、丙二醇、单双硬脂酸甘油酯、石蜡、二丁基羟基甲苯和乙二胺四乙酸钙二钠。

【性状】

本品为白色或类白色的软膏。

【适应症】

舒坦明®适用于 2 岁及以上轻度至中度特应性皮炎患者的局部外用治疗。

【规格】

每克本品含 20 mg 克立硼罗（2%）。

【用法用量】

将一薄层舒坦明®涂于患处，每日两次。舒坦明®仅外用，不宜口服、眼内使用或阴道内给药。

【不良反应】

临床试验经验

由于临床试验在不同的条件下完成，在一种药物的临床试验中观察到的不良反应率不能直接和其他药物的临床试验中的不良反应率相比较，且不一定反映实际应用中的不良反应率。

在两项双盲、赋形剂对照临床试验（试验 1 和试验 2）中，1012 名 2 至 79 岁患有轻度至中度特应性皮炎的受试者接受舒坦明®治疗，每天两次，为期四周。≥1%接受舒坦明®治疗的受试者报告的不良反应列于表 1 中。

表 1：在 4 周特应性皮炎试验中，≥1%的受试者出现了不良反应

不良反应	舒坦明® N=1012 n (%)	赋形剂 N=499 n (%)
给药部位疼痛 ^a	45(4)	6(1)

^a 指皮肤感觉，如灼烧感或刺痛感。

在接受舒坦明®治疗的受试者中，较不常见 (<1%) 的不良反应包括接触性荨麻疹 (参见【**注意事项**】)。

上市后经验

在舒坦明®批准后使用期间，发现以下不良反应。由于这些不良反应由未知规模的人群自愿报告，因此无法可靠地估算这些不良反应的频率，也无法建立其与药物暴露之间的因果关系：

皮肤和皮下：过敏性接触性皮炎

【禁忌】

舒坦明®禁用于已知对克立硼罗或该制剂任何成分过敏的患者。

【注意事项】

过敏反应

曾有患者在接受舒坦明®治疗后出现过敏反应，包括接触性荨麻疹。当给药部位或远处出现严重瘙痒、肿胀和红斑时，应怀疑过敏。如果出现过敏反应的体征和症状，应立即停用舒坦明®并进行适当的治疗。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

风险概要

目前没有关于孕妇使用舒坦明®的相关数据，无法提供与药物相关的主要出生缺陷和流产风险的信息。在动物生殖研究中，在器官形成期间对怀孕大鼠和家兔分别经口给予相当于最大建议人用剂量 (MRHD) 的 3 倍和 2 倍的克立硼罗剂量时未观察到不良发育影响 (参见数据)。

适用人群出现主要出生缺陷和流产的背景风险尚不明确。

数据

动物数据 (参见【**药理毒理**】)

哺乳期

风险概要

目前还没有关于人乳中是否存在舒坦明®对母乳喂养婴儿的影响或局部应用该药对哺乳期妇女产乳的影响的资料。舒坦明®可被全身吸收。

目前缺乏哺乳期的临床数据，故无法确定舒坦明®对母乳喂养婴儿的风险。因此，应考虑母乳喂养的发育和健康益处，以及母亲对舒坦明®的临床需求和舒坦明®或母体基础疾病对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

【儿童用药】

已在 2 岁及以上儿童患者中证明舒坦明®用于局部治疗轻至中度特应性皮炎的安全性和有效性。来自两项 28 天赋形剂对照的安全性和有效性试验 (包括 1313 例 2 岁至 17 岁儿童受试者，其中接受舒坦明®治疗的 874 例) 的数据支持在该年龄组使用舒坦明®。在 2 岁及以上受试者中最常报告的不良反应是给药部位疼痛。(参见【**不**

良反应】和【临床研究】)。

【老年用药】

舒坦明®的临床研究未纳入足够数量的老年患者（满 65 岁），尚不能确定他们与年轻患者对本品的反应是否不同。

【药物相互作用】

药物间相互作用研究

使用人肝微粒体进行的体外研究表明，在临床使用条件下，预计克立硼罗和代谢物 1 不抑制细胞色素 P450（CYP）1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 和 3A4。

代谢物 2 的体外人肝微粒体研究显示，其未抑制 CYP2C19、2D6 和 3A4 的活性；是 CYP1A2 和 2B6 的一种弱抑制剂；以及 CYP2C8 和 2C9 的一种中等抑制剂。最敏感的酶是 CYP2C9，在临床试验中使用华法林作为 CYP2C9 的底物，对其进行了进一步研究。这项研究的结果没有显示药物间相互作用的潜在可能性。

在人肝细胞中进行的体外研究显示，在临床使用条件下，预计克立硼罗及代谢物 1 和 2 不会诱导 CYP 酶。

体外研究表明，克立硼罗与代谢物 1 并未抑制尿苷二磷酸（UDP）葡萄糖醛酸基转移酶（UGT）1A1、1A4、1A6、1A9、2B7 和 2B15 的活性。代谢物 2 不抑制 UGT1A4、1A6、2B7 和 2B15。代谢物 2 对 UGT1A1 存在弱抑制，但是，预计治疗浓度下的克立硼罗（及其代谢产物）与 UGT1A1 底物之间不会出现临床显著的药物间相互作用。代谢物 2 对 UGT1A9 存在中等抑制，可能造成 UGT1A9 敏感底物的浓度出现中等增加。

体外研究表明，在临床使用条件下，预计克立硼罗及其代谢物 1 和 2 与 P-糖蛋白以及有机阴离子或阳离子转运蛋白之间，不产生临床显著的药物间相互作用。预计克立硼罗与代谢物 1 不抑制乳腺癌耐药蛋白（BCRP）；预计治疗浓度下代谢物 2 抑制 BCRP。

【药物过量】

尚无药物过量的报道。

【临床试验】

国外两项多中心、随机、双盲、平行组、赋形剂对照试验（试验 1 和 2）共纳入 1522 例受试者，年龄为 2 至 79 岁（86.3% 的受试者年龄在 2 至 17 岁之间），可治疗体表面积（BSA）为 5% 至 95%。采用研究者静态整体评估量表（ISGA，以 0-4 分评价严重程度）对受试者的特应性皮炎（红斑、硬结/丘疹、渗出/结痂）进行评价，基线时，38.5% 受试者的 ISGA 评分为 2 分（轻度），61.5% 受试者的 ISGA 评分为 3 分（中度）。

在这两项试验中，受试者以 2：1 的比例随机分配接受舒坦明®或赋形剂，每日 2 次，共 28 天。主要疗效终点是比较舒坦明®治疗组和赋形剂治疗组第 29 天获得治疗成功的受试者比例，治疗成功定义为 ISGA 评级为清除（0 分）或几乎清除（1 分），且较基线有 2 级或更高的改善。

两项试验的疗效结果如表 2 所示。

表 2：患有轻度至中度特应性皮炎的受试者在第 29 天的主要疗效结果

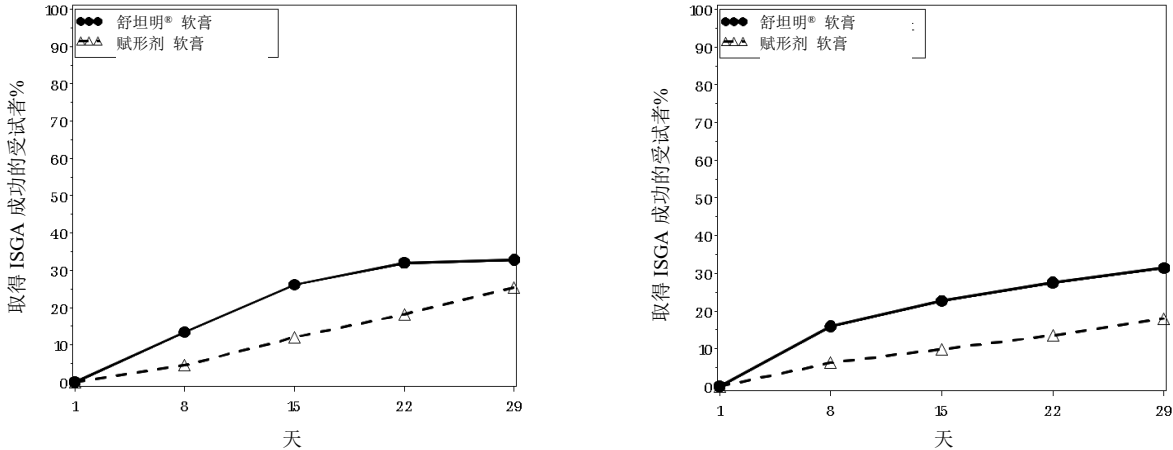
	试验 1		试验 2	
	舒坦明® (N=503)	赋形剂 (N=256)	舒坦明® (N=513)	赋形剂 (N=250)

ISGA 成功^a	32.8%	25.4%	31.4%	18.0%
----------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------

^a 定义为 ISGA 评分为清除 (0) 或几乎清除 (1), 且相对于基线至少改善 2 个等级。

成功率随时间的变化见图 1。

图 1: 随着时间的推移, 取得 ISGA 成功^a 的轻度至中度特应性皮炎患者比例
试验 1 **试验 2**



^a 成功定义为 ISGA 评分为清除 [0] 或几乎清除 [1], 且相对于基线至少改善 2 个等级。

【药理毒理】

药理作用

克立硼罗是一种磷酸二酯酶 4 (PDE-4) 抑制剂。PDE-4 受抑制可导致细胞内环腺苷酸 (cAMP) 水平升高。克立硼罗治疗特应性皮炎的具体作用机制尚不明确。

毒理研究

遗传毒性

克立硼罗在 Ames 试验、人淋巴细胞体外染色体畸变试验和大鼠体内微核试验中结果均为阴性。

生殖毒性

在大鼠生育力和早期胚胎发育性试验中, 经口给予克立硼罗达 600mg/kg/天 (以 AUC 计, 约为临床最大推荐剂量 [MRHD] 的 13 倍), 未见对雌、雄大鼠生育力的影响。

在大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中, 妊娠大鼠于器官生成期经口给予克立硼罗 300mg/kg/天 (以 AUC 计, 约为 MRHD 的 3 倍), 未见对胎仔的不良影响; 经口给予克立硼罗 600mg/kg/天 (以 AUC 计, 约为 MRHD 的 13 倍), 可见与母体毒性相关的胎仔体重下降和骨骼骨化延迟, 未见与克立硼罗给药相关的胎仔畸形。妊娠兔于器官生成期经口给予克立硼罗达 100mg/kg/天 (以 AUC 计, 约为 MRHD 的 2 倍), 未见对胎仔的不良影响。

在围产期毒性试验中, 大鼠自妊娠第 7 天至哺乳期第 20 天经口给予克立硼罗 150、300 和 600mg/kg/天, 在 ≤300mg/kg/天 (以 AUC 计, 约为 MRHD 的 3 倍) 剂量下, 对胎仔发育未见明显影响; 在 600mg/kg/天剂量下, 可见与母体毒性相关的死胎、幼仔死亡和幼仔体重下降。

致癌性

在一项 SD 大鼠经口给药致癌性试验中, 大鼠每天一次经口给予克立硼罗 30、100 和 300mg/kg/天, 在 300mg/kg/天 (以 AUC 计, 约为 MRHD 的 2 倍) 剂量组雌性大鼠中, 可见与克立硼罗给药相关的子宫 (包括子宫颈) 和阴道 (合并) 良性颗粒细胞肿瘤发生率增加。尚不清楚该研究结果的临床相关性。

在 CD-1 小鼠皮肤给药致癌性试验中, 每天一次局部涂抹 2%、5% 和 7% 的克立硼罗软膏 (以 AUC 计, 最高剂量约为 MRHD 的 1 倍), 未见给药相关的肿瘤。

【药代动力学】

吸收

在 33 例 2 至 17 岁患有轻度至中度特应性皮炎且累及 BSA(平均值±标准差(SD))为 49%±20% (范围为 27%至 92%) 的儿童受试者中, 研究了舒坦明®软膏的 PK。在该研究中, 给受试者涂抹约 3 mg/cm² 的舒坦明®软膏 (剂量范围为每次施用约 6 g 至 30 g), 每日 2 次, 连续 8 天。

在所有受试者中血药浓度均可定量。第 8 天, 克立硼罗的最大血浆浓度(C_{max})和给药后 0 至 12 小时的浓度时间曲线下面积(AUC₀₋₁₂) (平均值±SD) 分别为 127±196 ng/mL 和 949±1240 ng·h/mL。到第 8 天, 克立硼罗的全身浓度达到稳态。基于第 8 天和第 1 天之间 AUC₀₋₁₂ 的比值, 克立硼罗的平均累积因子为 1.9。

分布

基于体外研究, 97%的克立硼罗与人血红蛋白结合。

消除

代谢

克立硼罗基本上代谢为无活性代谢物。主要代谢物 5-(4-氰基苯氧基)-2-羟基苯醇 (代谢物 1) 通过水解形成; 该代谢物进一步代谢为下游代谢物, 其中通过氧化形成的 5-(4-氰基苯氧基)-2-羟基苯甲酸 (代谢物 2) 也是主要代谢物。

在上述 PK 研究中对代谢物 1 和 2 的 PK 进行评估, 而且全身浓度到第 8 天达到稳态或接近稳态。基于第 8 天和第 1 天之间 AUC₀₋₁₂ 的比值, 代谢物 1 和 2 的平均蓄积因子分别为 1.7 和 6.3。

排泄

代谢物主要经肾脏排泄消除。

【贮藏】

密封, 25°C 以下保存, 不可冷冻。

【包装】

层压管。2.5g/支, 6 支/盒; 30g/支; 60g/支。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准: JX20200084

【批准文号】

国药准字 HJ20200022

【上市许可持有人】

名称: Anacor Pharmaceuticals, Inc.

注册地址: 500 Arcola Road, Collegeville, PA 19426 United States of America

【生产企业】

企业名称: Pharmacia and Upjohn Company LLC

生产地址: 7000 Portage Road, Kalamazoo, MI 49001 United States of America

【境内联系机构】

名称: 辉瑞投资有限公司

地址: 北京市东城区朝阳门北大街 3-7 号五矿广场 B 座 8-13 层

邮编：100010
联系方式：010-85167000
产品咨询热线：400 910 0055