

h 斥消靈內服液劑 1 公絲/公撮

Rapamune Oral Solution 1mg/ml

衛署藥輸字第 023057 號

斥消靈錠 1 公絲

Rapamune Tablets 1mg

衛署藥輸字第 023363 號

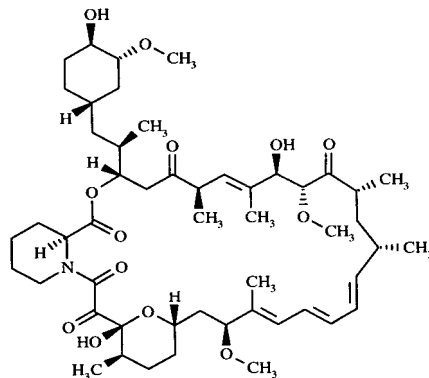
本藥須由醫師處方使用

警 語

接受免疫抑制療法的病人容易受到感染及可能產生淋巴瘤。僅熟悉免疫抑制療法和處理腎臟移植病人的醫師才可使用斥消靈。必須在具有完善實驗室設備及支持性醫療資源的醫療院所內，病人才可以接受斥消靈的治療。負責維持療法的醫師必須具備有關病人後續處理所須的完整資訊。

簡 介

Rapamune® (sirolimus) 是一免疫抑制劑。Sirolimus 是一巨環的 lactone 構造，由 *Streptomyces hygroscopicus* 生成。Sirolimus 又稱為 rapamycin。它的分子式是 $C_{51}H_{79}NO_{13}$ ；分子量是 914.2。化學結構式如下圖所示。



Sirolimus 是白色或灰白色的粉末，不溶於水，但易溶於 benzyl alcohol、氯仿、丙酮和 acetonitrile。

斥消靈內服液劑每一公撮含 1 公絲的 sirolimus，而斥消靈錠劑為白色三角形錠劑，每粒含 1 公絲的 sirolimus。

斥消靈內服液劑的賦形劑包括：Phosal 50 PG® (phosphatidylcholine, propylene glycol, monodiglycerides, ethanol, soy fatty acids, 和 ascorbyl palmitate) 和 polysorbate 80。斥消靈內服液劑含 1.5% - 2.5% 的酒精。

斥消靈錠劑的賦形劑包括：蔗糖、乳糖、polyethylene glycol 8000、硫酸鈣、microcrystalline cellulose、藥用光滑劑、滑石粉、二氧化鈦、硬脂酸鎂、povidone, poloxamer 188, polyethylene glycol 20,000、glyceryl monooleate、carnauba wax, 和其它成分。

臨床藥理學

作用機轉

Sirolimus 藉由不同於其他免疫抑制劑的作用機轉，抑制經由抗原和 cytokine (Interleukin [IL]-2, IL-4 和 IL-5)刺激所引起的 T 淋巴球活化和增生。Sirolimus 亦會抑制抗體的產生。在細胞內，sirolimus 會與 immunophilin(FK Binding Protein-12；FKBP-12)結合，而形成一個抑制免疫力的複合體。Sirolimus：FKBP-12 複合體不會影響 calcineurin 的活性。此複合體會與哺乳類的 Rapamycin 標的 (mammalian Target Of Rapamycin；mTOR) 結合，並抑制 mTOR 的活化。mTOR 是一個關鍵的調節性激活酵素。此種抑制作用會抑制 cytokine 所驅動的 T 淋巴球增生，抑制細胞週期由 G1 相變成 S 相的進行。

動物試驗顯示，在小白鼠、大鼠、豬和/或靈長類動物中，sirolimus 能延長 allograft[同種異體移植](腎臟、心臟、皮膚、胰島、小腸、胰與十二指腸和骨髓)的存活。Sirolimus 能改善大鼠心臟和腎臟同種異體移植所引起的急性排斥作用；而且在預先起敏的(presensitized)大鼠中，sirolimus 能延長同種異體移植的存活。在一些試驗中，停止 sirolimus 治療後，sirolimus 的免疫抑制效果仍可持續六個月。

在齧齒動物自體免疫疾病的模式中，sirolimus 可以抑制與下列疾病相關的免疫反應，包括：全身性紅斑性狼瘡、膠原蛋白引起的關節炎、自體免疫的第一型糖尿病、自體免疫的心肌炎、實驗性過敏性腦脊髓炎、移植物對宿主疾病和自體免疫的葡萄膜視網膜炎。

藥物動力學

已測得健康受試者、小兒透析病人、肝功能不正常病人和腎臟移植病人口服 sirolimus 後的藥物動力學特性。

吸收

口服投與斥消靈內服液劑後，sirolimus 會被快速吸收。在健康受試者，達到最高血中濃度的時間(t_{max})大約是在投與單一劑量後的一小時；而在接受腎臟移植的病人，達到最高血中濃度的時間，大約是在投與多次口服劑量後的二小時。口服投與斥消靈內服液劑後的生體可用率大約是 14%。斥消靈錠劑的 sirolimus 平均生體可用率大約比斥消靈內服液劑高出 27%。Sirolimus 口服錠劑與內服液劑之間不具生體相等性；然而，在 2 公絲的劑量時，二者的臨床效果是相當的(見**臨床試驗和用法用量**)。情況穩定的腎臟移植病人投與斥消靈內服液劑後，在每平方公尺體表面積 3 至 12 公絲(mg/m^2)的劑量範圍內，sirolimus 的血中濃度與投與的劑量成正比關係。

食物影響：二十二位健康受試者服用斥消靈內服液劑的研究顯示，高脂肪的飲食(1.88 大卡，54.7%的脂肪)會改變 sirolimus 的生體可用率特性。其與空腹比較時，sirolimus 的最高血中濃度(C_{max})會降低 34%、達到最高血中濃度的時間(t_{max})會增加 3.5 倍、全身的吸收量(AUC)會增加 35%。二十四位健康受試者同時服用斥消靈錠劑及高脂肪的食物後， C_{max} 、 t_{max} 和 AUC 分別增加 65%、32%和 23%。為使變異性降至最低，服用斥消靈內服液劑和錠劑時，應該一直維持空腹時服用或一直維持與食物併用，不可一下空腹時服用，一下又改為與食物併用(見**用法用量**)。

分佈

在情況穩定的腎臟移植病人中，血液中 sirolimus 濃度與血漿中 sirolimus 濃度的平均(\pm 標準

差)比值是 36(±17.9)，此數值顯示，sirolimus 廣泛分佈於形成血液的成分中。Sirolimus 的平均分佈體積(V_{ss}/F)是 12 ± 7.52 公升/公斤。Sirolimus 會廣泛地與人體血漿蛋白質結合(約佔 92%)。在人類，sirolimus 主要與血清白蛋白(97%)、 α_1 -酸 糖蛋白和脂蛋白結合。

代謝

Sirolimus 是細胞色素 P450 IIIA4(CYP3A4)和 P-糖蛋白的受質。Sirolimus 的主要代謝途徑是 O-去甲基化和/或烴化。從血中已分析出七個主要代謝物，包括烴化、去甲基化及烴化去甲基化的代謝物。其中一些代謝物可以在血漿、糞便及尿液的檢體中測出。在所有的身體組織中，皆未測出本藥與尿甘酸鹽(glucuronide)及硫酸鹽的結合物。在人體血液中的主要成分是 sirolimus，90%以上的免疫抑制作用是由未經代謝的 sirolimus 產生。

排泄

健康受試者投與單一劑量 [¹⁴C] sirolimus 後，大部份(91%)的放射性活性物可由糞便回收，僅有少量(2.2%)由尿液排出。

在腎臟移植病人的藥物動力學

斥消靈內服液劑：腎臟移植病人每天併用斥消靈內服液劑、cyclosporine 和皮質類固醇時，所測得的 sirolimus 藥物動力學參數如下表所列，這些數據主要是根據移植後第 1、3 和 6 個月時所收集到的資料。不同治療組及不同治療期間的藥物動力學參數，並無顯著的不同。

腎臟移植病人的 sirolimus 藥物動力學參數(平均值±標準差)
(多次劑量的斥消靈內服液劑)^{a,b}

人數	劑量	C _{max, ss} ^c (ng/mL)	t _{max, ss} (小時)	AUC _{τ, ss} ^c (ng·小時/mL)	CL/F/WT ^d (mL/小時/公斤)
19	2 公絲	12.2±6.2	3.01±2.40	158±70	182±72
23	5 公絲	37.4±21	1.84±1.30	396±193	221±143

a：服用 cyclosporine 口服溶液(MODIFIED)(例如：Neoral[®] Oral solution)和/或 cyclosporine 膠囊(MODIFIED)(例如：Neoral[®] Soft Gelatin Capsules)後四小時才投與 sirolimus。

b：經由液相層析/Tandem 質譜儀方法(LC/MS/MS)測得。

c：在進行統計學比較前，這些參數會先經過劑量標準化的處理。

d：CL/F/WT = 口服投與時的廓清率。

藉由免疫分析法，測得 2mg/day 治療組和 5mg/day 治療組的 sirolimus 血中低谷(trough)濃度分別為 8.59±4.01 ng/mL (n=226) 和 17.3±7.4 ng/mL (n=219)。利用 LC/MS/MS 方法所測得的 sirolimus 血中低谷濃度與 AUC_{τ, ss} 有顯著的關聯性(r²=0.96)。每天二次、重複投與，且未使用起始劑量的多次劑量試驗中，在治療期間的最初六天內，當達穩定狀態時，此時 sirolimus 的平均血中低谷濃度大約增加二至三倍。當起始劑量(loading dose)是維持劑量(maintenance dose)的三倍時，大部份的病人可在一天內達到近似穩定狀態時的血中濃度。情況穩定的腎臟移植病人，在多次給藥後，sirolimus 的平均末端排除半衰期(t_{1/2}) 估計是 62±16 小時。

斥消靈錠劑：腎臟移植病人每天併用斥消靈錠劑、cyclosporine 和皮質類固醇時，所測得的

sirolimus 藥物動力學參數如下表所列，這些數據主要是根據移植後第 1 和 3 個月時所收集到的資料。

腎臟移植病人的 sirolimus 藥物動力學參數(平均值±標準差)
(多次劑量的斥消靈錠劑)^{a,b}

人數	劑量 (2 公絲/天)	C _{max, ss} ^c (ng/mL)	t _{max, ss} (小時)	AUC _{τ, ss} ^c (ng·小時/mL)	CL/F/WT ^d (mL/小時/公斤)
17	口服溶液	14.4±5.3	2.12±0.84	194±78	173±50
13	錠劑	15.0±4.9	3.46±2.40	230±67	139±63

a：在服用 cyclosporine 口服溶液(MODIFIED)(例如：Neoral[®] Oral Solution)和/或 cyclosporine 膠囊(MODIFIED)(例如：Neoral[®] Soft Gelatin Capsules)後四小時才投與 sirolimus。

b：經由液相層析/Tandem 質譜儀方法(LC/MS/MS)測得。

c：在進行統計學比較前，這些參數會先經過劑量標準化的處理。

d：CL/F/WT = 調整體重後之口服投與時的廓清率。

藉由免疫分析法測得，2mg/day 口服溶液組和 2mg/day 錠劑組在六個月治療期間內的 sirolimus 血中低谷濃度分別為 8.94±4.36 ng/mL (n=172) 和 9.48±3.85 ng/mL (n=179)。利用 LC/MS/MS 方法所測得的 sirolimus 血中低谷濃度與 AUC_{τ, ss} 有顯著的關聯性(r²=0.85)。當起始劑量是維持劑量的三倍時，不論是服用斥消靈內服液劑或錠劑，在服用第一個劑量後的 24 小時內，病人的 sirolimus 平均血中低谷濃度即可達到穩定狀態時的濃度。

特殊族群

肝功能受損：18 位肝功能正常的受試者和 18 位 Child-Pugh 分級為 A 或 B 的肝功能受損病人(肝功能受損可能與潛在的全身性疾病有關或無關)曾服用單一口服劑量的 sirolimus 15 公絲。下表所列為這些受試者投與斥消靈內服液劑後的藥物動力學參數。

18 位健康受試者和 18 位肝功能受損病人的
sirolimus 藥物動力學參數(平均值±標準差)
(單一劑量的斥消靈內服液劑 15 公絲)

族群	C _{max, ss} ^a (ng/mL)	t _{max, ss} (小時)	AUC _{τ, ss} (ng·小時/mL)	CL/F/WT (mL/小時/公斤)
健康受試者	78.2±18.3	0.82±0.17	970±272	215±76
肝功能受損病人	77.9±23.1	0.84±0.17	1567±616	144±62

a：利用 LC/MS/MS 測得

與肝功能正常者比較時，肝功能受損病人有較高的 sirolimus AUC 平均值 (高 61%)及 t_{1/2} 平均值 (高 43%)，而 sirolimus CL/F/WT 平均值則較低(低 33%)。平均半衰期在肝功能正常者為 79±12 小時，而在肝功能受損病人則升高為 113±41 小時。肝臟疾病並不會改變 sirolimus 的吸收速率，這可由 C_{max} 和 t_{max} 的數值證實。然而，不同病因的肝臟疾病可能會產生不同的效果。此外，尚不清楚嚴重肝功能受損病人的 sirolimus 藥物動力學。

輕度至中度肝功能受損的病人建議需要調整劑量(見用法用量)。

腎功能受損：腎功能受損對 sirolimus 藥物動力學的影響尚不清楚。然而，sirolimus 和 sirolimus 的代謝物很少由腎臟排出(僅有 2.2%)。

小兒科：關於小兒科病人的 sirolimus 藥物動力學資料有限。下表所列為從患有慢性腎功能受損、進行透析的小兒科病人所獲得的藥物動力學資料。

進行血液透析或腹膜透析以維持慢性腎衰竭狀態穩定之
小兒科病人的 sirolimus 藥物動力學參數(平均值±標準差)
(單一劑量：1,3,9,15 公絲/平方公尺體表面積)

年齡(歲)	病人數	t _{max} (小時)	t _{1/2} (小時)	CL/F/WT (mL/小時/公斤)
5-11	9	1.1±0.5	71±40	580±450
12-18	11	0.79±0.17	55±18	450±232

老年人：斥消靈的臨床試驗並不包含足夠數目的 65 歲以上病人，以至無法決定 65 歲以上病人與較年輕的病人之間是否有不同的反應。35 位 65 歲以上之腎臟移植病人在投與斥消靈內服液劑後，所測得的 sirolimus 血中低谷濃度與從 18~65 歲之成年人(822 位)所測得的結果相似。12 位 65 歲以上腎臟移植病人投與斥消靈錠劑後，所測得的結果與從 18~65 歲成年人(167 位) 所測得的結果相似。

性別：投與斥消靈內服液劑後，男性的 sirolimus 廓清率比女性低 12%；男性的 sirolimus 半衰期明顯地比女性的半衰期長(72.3 小時對 61.3 小時)。投與斥消靈錠劑後，在性別對 sirolimus 廓清率和半衰期的影響方面，亦觀察到類似的趨勢。不建議根據性別調整劑量。

種族：併用斥消靈內服液劑和 cyclosporine 口服液劑(MODIFIED) (例如：Neoral[®] Oral Solution)和/或 cyclosporine 膠囊(MODIFIED)(例如：Neoral[®] Soft Gelatin Capsules)的大型第三期臨床試驗中，在器官移植後的前六個月期間，投與 2 mg/day 和 5 mg/day 的 sirolimus 劑量時，黑人(139 位)和非黑人(724 位)的 sirolimus 平均血中低谷濃度之間並無顯著的差異。同樣的，在使用斥消靈錠劑(2 mg/day)的第三期臨床試驗中，在六個月治療期間，黑人(51 位)和非黑人(128 位)的 sirolimus 平均血中低谷濃度之間並無顯著的差異。

臨床試驗

斥消靈內服液劑：在二個隨機、雙盲、多中心、對照的臨床試驗中，斥消靈內服液劑作為預防腎臟移植後器官排斥的安全性和有效性已被評估。這些試驗中，比較二種劑量的斥消靈內服液劑(每天一次 2 公絲和 5 公絲)與 azathioprine(試驗一)或安慰劑(試驗二)的情形，各組同時併用 cyclosporine 和皮質類固醇。試驗一是在美國境內的 38 個地方進行。719 位病人進入試驗，並在器官移植後被隨機分組；284 位病人是接受斥消靈內服液劑每天 2 公絲的治療；274 位病人是接受斥消靈內服液劑每天 5 公絲的治療；而有 161 位病人是接受 azathioprine 2-3 公絲/公斤/天的治療。試驗二則是在澳洲、加拿大、歐洲和美國境內的 34 個地方進行。576 位病人進入試驗，並在器官移植前被隨機分組；227 位病人是接受斥消靈內服液劑每天 2 公絲的治療；219 位病人是接受斥消靈內服液劑每天 5 公絲的治療；而有 130 位病人是接受安慰劑。在這二個試驗中，均禁止使用抗淋巴球抗體的誘導療法。在這二個試驗中，主要療效評估指標是器官移植後前六個月的失敗率。失敗率定義為首次發生急性排斥事件(由組織切片確認)，移植失敗、或死亡。

下表所列為這些試驗的主要療效評估指標分析結果。在器官移植後六個月，與 azathioprine 治療組和安慰劑組比較時，每天 2 公絲和每天 5 公絲斥消靈內服液劑治療組會顯著地降低失敗率(具統計意義，p 值<0.025)。

六個月時，主要療效評估指標的發生率(%)：試驗一^a

參數	斥消靈內服液劑	斥消靈內服液劑	Azathioprine
	每天 2 公絲 (n=284)	每天 5 公絲 (n=274)	2-3 公絲/公斤/天 (n=161)
六個月時的失敗率	18.7	16.8	32.3
<i>失敗的原因</i>			
組織切片證實的急性排斥	16.5	11.3	29.2
移植失敗	1.1	2.9	2.5
死亡	0.7	1.8	0
無後續追蹤	0.4	0.7	0.6

a：病人同時併用 cyclosporine 和皮質類固醇。

六個月時，主要療效評估指標的發生率(%)：試驗二^a

參數	斥消靈內服液劑	斥消靈內服液劑	安慰劑
	每天 2 公絲 (n=227)	每天 5 公絲 (n=219)	(n=130)
六個月時的失敗率	30.0	25.6	47.7
<i>失敗的原因</i>			
組織切片證實的急性排斥	24.7	19.2	41.5
移植失敗	3.1	3.7	3.9
死亡	2.2	2.7	2.3
無後續追蹤	0	0	0

a：病人同時併用 cyclosporine 和皮質類固醇。

在一年後，病人和移植體的存活情形亦是共同的主要療效評估指標。下表所列為試驗一和試驗二中，在一年後，病人和移植體的存活情形。移植體和病人的一年存活率在斥消靈治療組和對照組是類似的。

移植體和病人的一年存活率(%)^a

參數	斥消靈內服液劑	斥消靈內服液劑	Azathioprine	安慰劑
	每天 2 公絲 (n=284)	每天 5 公絲 (n=274)	2-3 公絲/公斤/天 (n=161)	
試驗一				
移植體存活率	94.7	92.7	93.8	
病人存活率	97.2	96.0	98.1	
試驗二				(n=130)
移植體存活率	89.9	90.9		87.7
病人存活率	96.5	95.0		94.6

a：病人同時併用 cyclosporine 和皮質類固醇。

與對照組比較時，斥消靈能降低各種嚴重程度的首次急性排斥作用(經組織切片證實)的發生率。

在六個月時，不同種族的失敗率百分比

參數	斥消靈內服液劑 每天 2 公絲	斥消靈內服液劑 每天 5 公絲	Azathioprine 2-3 公絲/公斤/天	安慰劑
試驗一				
黑人(n=166)	34.9(n=63)	18.0(n=61)	33.3(n=42)	
非黑人(n=553)	14.0(n=221)	16.4(n=213)	31.9(n=119)	
試驗二				
黑人(n=66)	30.8(n=26)	33.7(n=27)		38.5(n=13)
非黑人(n=510)	29.9(n=201)	24.5(n=192)		48.7(n=117)

在試驗一，受試者先根據種族進行分層分組；斥消靈內服液劑 2 mg/day 治療組中黑人病患的治療失敗率與 azathioprine 治療組中黑人病患的治療失敗率相似，而斥消靈內服液劑 5mg/day 治療組中黑人病患的治療失敗率則較低。在試驗二，受試者並未先根據種族進行分層分組；二種劑量的斥消靈內服液劑治療組中黑人病患的治療失敗率均與安慰劑組中黑人病患的治療失敗率相似。決定給與黑人病患較高劑量的斥消靈內服液劑時，必須權衡發生與劑量相關的不良反應危險性會增加，這些不良反應曾在使用斥消靈內服液劑 5 mg 時被觀察到(見不良反應)。

在移植 12 個月後，利用 NANKIVELL 方程式所計算出的腎小球濾過速率
(單位：公撮/分鐘)

參數	斥消靈內服液劑 每天 2 公絲	斥消靈內服液劑 每天 5 公絲	Azathioprine 2-3 公絲/公斤/天	安慰劑
試驗一	(n=233)	(n=226)	(n=127)	
平均值(標準誤差)	57.4(1.28)	55.1(1.28)	65.9(1.69)	
試驗二	(n=190)	(n=175)		(n=101)
平均值(標準誤差)	54.9(1.26)	52.9(1.46)		61.7(1.81)

根據試驗一和試驗二中，所有受試者於 12 個月時所測得的血清肌酸酐濃度，利用 NANKIVELL 方程式計算出移植一年後的平均腎小球濾過速率(GFR)。在試驗一和試驗二中，於 12 個月時，併用 cyclosporine 與斥消靈內服液劑之病人的平均腎小球濾過速率比併用 cyclosporine 與 azathioprine 或安慰劑之病人低。

在試驗一和試驗二的每一個治療組中，至少發生一次經組織切片確認為急性排斥之病人，其移植一年後的平均腎小球濾過速率比未曾發生急性排斥之病人低。

對於血清肌酸酐濃度升高的病人，必須監測其腎功能，並且應該考量適當地調整其免疫抑制療法(見注意事項)。

斥消靈錠劑：在一個隨機、雙盲、多中心、對照的臨床試驗中(試驗三)，比較斥消靈內服液劑和斥消靈錠劑作為預防腎臟移植後器官排斥的安全性和有效性。這試驗中，比較每天服用一次斥消靈內服液劑 2 公絲和每天服用一次斥消靈錠劑 2 公絲的情形。各組均併用 cyclosporine 和皮質類固醇。本試驗是在澳洲、加拿大和美國境內的 30 個地方進行。477 位病人進入試驗，並在器官移植前被隨機分組；238 位病人接受斥消靈內服液劑每天 2 公絲的治療；239 位病人接受斥消靈錠劑每天 2 公絲的治療。在這個試驗中，禁止使用抗淋巴球抗體的誘導療法。主要療效評估指標是器官移植後前三個月的失敗率。失敗率定義為首次發生急性排斥(由組織切片確認)，移植失敗、或死亡。

下表所列為本試驗於三個月時，主要療效評估指標的分析結果。斥消靈錠劑治療組的整體失敗率與斥消靈內服液劑治療組相當。

三個月時，主要療效評估指標的發生率(%)：試驗三^a

	斥消靈內服液劑 (n=238)	斥消靈錠劑 (n=239)
三個月時的失敗率	23.5	24.7
失敗的原因		
組織切片證實的急性排斥	18.9	17.6
移植失敗	3.4	6.3
死亡	1.3	0.8

a：病人同時併用 cyclosporine 和皮質類固醇。

下表所列為移植後六個月，主要療效評估指標的分析結果。

六個月時，主要療效評估指標的發生率(%)：試驗三^a

	斥消靈內服液劑 (n=238)	斥消靈錠劑 (n=239)
六個月時的失敗率	26.1	27.2
失敗的原因		
組織切片證實的急性排斥	21.0	19.2
移植物受損	3.4	6.3
死亡	1.7	1.7

a：病人同時併用 cyclosporine 和皮質類固醇

在一年後，病人和移植體的存活情形亦是共同的主要療效評估指標。斥消靈錠劑治療組與斥消靈內服液劑治療組在移植體和病人的存活率方面並無顯著的不同。斥消靈內服液劑治療組與斥消靈錠劑治療組的移植體存活率分別為 92.0%和 88.7%。斥消靈內服液劑治療組與斥消靈錠劑治療組的病人存活率分別為 95.8%和 96.2%。

利用 NANKIVELL 方程式計算出 12 個月時的平均腎小球濾過速率(GFR)，其在斥消靈內服液劑治療組與斥消靈錠劑治療組之間並無顯著的差異。

下表所列為試驗三中所有受試者於 12 個月時所測得的血清肌酸酐濃度，利用 NANKIVELL 方程式計算出移植後一年的平均腎小球濾過速率(GFR)。

在移植 12 個月後，利用 NANKIVELL 方程式所計算出的腎小球濾過速率：
試驗三 (單位：公撮/分鐘)

	斥消靈內服液劑	斥消靈錠劑
平均值(標準誤差)	58.3 (1.64)	58.5(1.44)
	n=166	n=162

適應症

與 cyclosporine 及皮質類固醇合併使用來預防病人腎臟移植後之器官排斥。

禁忌

對 sirolimus 或 sirolimus 衍生物或斥消靈中所含之任何成分過敏的病人禁用斥消靈。

警語

接受免疫抑制療法的病人容易受到感染，並可能產生淋巴瘤和其他惡性腫瘤，尤其是在皮膚部位(見**不良反應**)。過度抑制免疫系統亦會增加罹患包括伺機性感染、致命性感染和敗血症等感染的危險性。僅熟悉免疫抑制療法和熟悉處理腎臟移植病人的醫師才可使用斥消靈。病人必須在具有完善實驗室設備及支持性醫療資源的醫療院所內，才可以接受斥消靈的治療。負責維持療法的醫師必須具備有關病人後續處理所須的完整資訊。

如同對於易罹患皮膚癌之病人的一般建議，病人應該穿著防曬的衣服和使用高防曬係數的防曬油，以避免日光及紫外線的照射。

接受斥消靈治療的病人比接受 azathioprine 或安慰劑對照治療的病人，更會使血清的膽固醇和三酸甘油脂的濃度升高，這可能須要治療(見**注意事項**)。

在第三階段臨床試驗中，與接受 cyclosporine 併用安慰劑或 azathioprine 對照治療的病人比較時，接受斥消靈和 cyclosporine 合併治療之病人的平均血清肌酸酐濃度會增加，而平均腎小球過濾速率則會降低(見**臨床試驗**)。在免疫抑制的維持療法中(包括斥消靈和 cyclosporine 的合併療法)，必須監測病人的腎功能。此外，對於血清肌酸酐濃度升高的病人，必須考慮適當地調整免疫抑制療法。當使用已知會傷害腎功能的藥物時，必須非常小心(見**注意事項**)。

臨床試驗中，斥消靈曾與皮質類固醇及下列所述之 cyclosporine 處方併用：

Sandimmune[®] Injection(cyclosporine 注射劑)、Sandimmune[®] Oral Solution (cyclosporine 口服液劑)、Sandimmune[®] Soft Gelatin Capsules(cyclosporine 膠囊)、Neoral[®] Soft Gelatin Capsules (cyclosporine 膠囊[MODIFIED])、Neoral[®] Oral Solution (cyclosporine 口服液劑[MODIFIED])

有關斥消靈併用其他免疫抑制劑的療效與安全性尚未確立。

注意事項

一般性

斥消靈僅供口服投與使用。

淋巴囊腫是一已知的腎臟移植手術併發症，較常發生在接受斥消靈治療的病人，而且與斥消靈的使用劑量有關。手術後應該考量採取適當的措施以減少此併發症的發生。

脂質

腎臟移植病人使用斥消靈後，血清的膽固醇和三酸甘油脂的濃度會升高，這可能須要治療。在第三階段臨床試驗中，對於試驗前、空腹血清總膽固醇濃度正常(空腹血清膽固醇濃度<200 mg/dL)的重新腎臟移植的病人，其接受斥消靈 2mg 和斥消靈 5mg 治療後比其接受 azathioprine 和安慰劑對照治療後，更容易發生高膽固醇血症(空腹血清膽固醇濃度>240 mg/dL)。

在第三階段臨床試驗中，對於試驗前、空腹血清總三酸甘油脂濃度正常(空腹血清三酸甘油脂濃度<200 mg/dL)的重新腎臟移植的病人，其接受斥消靈 2mg 和斥消靈 5mg 治療後比接受

azathioprine 和安慰劑對照治療後，更容易發生高三酸甘油脂血症(空腹血清三酸甘油脂濃度 >500 mg/dL)。

斥消靈治療組中有 42-52%的病人必須服用降血脂藥治療新發作的高膽固醇血症，而在安慰劑組及 azathioprine 組則分別有 16%及 22%的病人必須服用降血脂藥治療新發作的高膽固醇血症。

在腎臟移植病人中，其具臨床重要性的高脂質血症盛行率較高。因此，對於患有高脂質血症的病人，在開始免疫抑制療法(包括使用斥消靈)之前，必須謹慎評估對病人的危險性及益處。必須監測每一位接受斥消靈治療的病人是否發生高脂質血症，如果偵測到高脂質血症時，應該開始繼起的治療方法例如飲食控制、運動和使用降血脂藥(參見 National Cholesterol Education Program 指導原則)。

在病人為數有限的試驗中，斥消靈併用 HMG-CoA 還原酵素抑制劑和/或 fibrate 類藥品時的耐受性似乎良好。然而接受斥消靈與 cyclosporine 合併療法的病人併用 HMG-CoA 還原酵素抑制劑時，必須監測其是否發生橫紋肌溶解的症狀。

腎功能

與接受 cyclosporine 併用安慰劑或 azathioprine 對照治療的病人比較時，接受斥消靈和 cyclosporine 合併治療之病人的平均血清肌酸酐濃度會較高，而腎小球過濾速率則會較低。在免疫抑制的維持療法中(包括斥消靈和 cyclosporine 的合併療法)，必須監測病人的腎功能。此外，對於血清肌酸酐濃度升高的病人，必須考慮適當地調整免疫抑制療法。當使用會傷害腎功能的藥物(例如 aminoglycosides 和 amphotericin B)時，必須非常小心。

抗微生物預防治療

未接受抗微生物預防治療的病人曾發生肺囊蟲性肺炎(*Pneumocystis carinii* pneumonia)的病例。因此器官移植後的一年內，病人應該接受抗微生物預防治療，以避免罹患肺囊蟲性肺炎。器官移植後的三個月內，建議病人接受巨細胞病毒的預防治療，尤其是易感染巨細胞病毒疾病的高危險群患者。

病患須知

必須教導病人完整的用藥方法(見病患使用說明)。應該告訴可能懷孕的婦女，懷孕期間潛在的危險性，並且告訴她們在開始斥消靈之前、斥消靈治療期間及停止斥消靈治療後的 12 週內，應該採取有效的避孕方法(見**注意事項：懷孕**)。

因為可能會增加罹患皮膚癌的危險性，應此必須告訴病人應穿著防曬的衣服和使用高防曬係數的防曬油，以避免日光及紫外線的暴曬(見**警語**)。

實驗室檢驗

對於可能會改變藥品代謝的病人、年齡 ≤ 13 歲，且體重少於 40 公斤的病人、肝功能不正常的病人和同時併用強力 CYP3A4 誘導劑和抑制劑的病人，應該謹慎的監測這些病人的血中 sirolimus 濃度(見**注意事項：藥品交互作用**)。

藥品交互作用

Sirolimus 是細胞色素 CYP3A4 和 P-醣蛋白的受質。Sirolimus 與同時併用之藥品間的藥物

動力學交互作用如下列所述。有關 sirolimus 與其他非下列所述之藥品間的交互作用試驗，則尚未進行。

Cyclosporine 膠囊 MODIFIED :

斥消靈內服液劑：在單一劑量的藥品交互作用試驗中，24 位健康受試者同時投與或在服用 Neoral® Soft Gelatin Capsules 300 公絲(cyclosporine 膠囊[MODIFIED]) 後四小時，投與 sirolimus 10 公絲。如果同時併用 sirolimus 和 cyclosporine 與單獨服用 sirolimus 時相較，sirolimus 的平均 C_{max} 和 AUC 分別增加 116%和 230%。然而，如果是 Neoral® Soft Gelatin Capsules (cyclosporine 膠囊[MODIFIED])服藥後四小時再給與病人 sirolimus 時，若與單獨服用 sirolimus 時相較，則 sirolimus 的 C_{max} 和 AUC 分別增加 37%和 80%。

同時投與或在服用 Neoral® Soft Gelatin Capsules (cyclosporine 膠囊[MODIFIED]) 後四小時，投與 sirolimus 時，cyclosporine 的平均 C_{max} 和 AUC 並無顯著的影響。然而，在腎臟移植病人，服用 Neoral® 後四小時投與 sirolimus 的多次劑量試驗中，經過 6 個月後，cyclosporine 口服劑量的廓清率會降低，此時必須使用較低劑量的 Neoral® Soft Gelatin Capsules (cyclosporine 膠囊[MODIFIED])，以維持作用部位的 cyclosporine 濃度。

斥消靈錠劑：在單一劑量的藥品交互作用試驗中，24 位健康受試者同時投與或在服用 Neoral® Soft Gelatin Capsules 300 公絲(cyclosporine 膠囊[MODIFIED]) 後四小時，投與 sirolimus 10 公絲(斥消靈錠劑)。如果同時併用 sirolimus 和 cyclosporine 與單獨服用 sirolimus 時相較，sirolimus 的平均 C_{max} 和 AUC 分別增加 512%和 148%。然而，如果是 Neoral® Soft Gelatin Capsules (cyclosporine 膠囊[MODIFIED])服藥後四小時再給與病人 sirolimus 時，若與單獨服用 sirolimus 時相較，則 sirolimus 的 C_{max} 和 AUC 則均僅增加 33%。

因為 cyclosporine 膠囊(MODIFIED)的作用，建議必須在投與 cyclosporine 口服溶液 (MODIFIED)和/或 cyclosporine 膠囊(MODIFIED) 後四小時，才服用 sirolimus(見用法用量)。

Cyclosporine 口服溶液：針對 150 位牛皮癬病人所進行的多次劑量試驗中，sirolimus 0.5、1.5 和 3 mg/m²/day 同時併用 Sandimmune® Oral Solution (cyclosporine 口服溶液) 1.25 mg/kg/day。與單獨服用 sirolimus 而無併用 cyclosporine 時比較，sirolimus 併用 cyclosporine 時的平均 sirolimus 低谷濃度會增加 67%至 86%。

受試者間的 sirolimus 低谷濃度變異性(%變異係數；%CV)從 39.7%至 68.7%。多次劑量的 sirolimus 並不顯著影響投與 Sandimmune® Oral Solution(cyclosporine 口服溶液)後的 cyclosporine 低谷濃度。然而，%CV 比先前試驗所得的結果高(從 85.9%至 165%)。

Sandimmune® Oral Solution(cyclosporine 口服溶液)和 Neoral® Oral Solution (cyclosporine 口服溶液 MODIFIED)不具生體相等性，因此彼此不可以互換使用。現在尚未有已發表的文獻比較 Sandimmune® Oral Solution(cyclosporine 口服溶液) 和 SangCya® Oral Solution (cyclosporine 口服溶液 MODIFIED)，因此兩者不可以互換使用。同樣地，Sandimmune® Soft Gelatin Capsules (cyclosporine 膠囊)和 Neoral® Soft Gelatin Capsules (cyclosporine 膠囊 [MODIFIED]) 不具生體相等性，因此彼此也不可以互換使用。

Diltiazem: 十八位健康受試者同時口服投與 10 公絲 sirolimus 口服溶液及 120 公絲 diltiazem 時，sirolimus 的生體可用率會明顯的受到影響。Sirolimus 的 C_{max} 、 t_{max} 和 AUC 分別會增加 1.4 倍、1.3 倍及 1.6 倍。Sirolimus 不會影響 diltiazem 及其去乙酰代謝物(desacetyldiltiazem) 或去甲基代謝物(desmethyl diltiazem)的藥物動力學性質。若同時投與 diltiazem 時，應監測 sirolimus 血中濃度，必要時，應調整 sirolimus 的劑量。

Ketoconazole : 多次劑量投與 ketoconazole 會明顯地影響 sirolimus 的吸收速率及吸收量，此一作用反映在會使 sirolimus 的 C_{max} 、 t_{max} 及 AUC 分別增加 4.3 倍、38%及 10.9 倍。然而，sirolimus 最終半衰期($t_{1/2}$)並未改變。單一劑量的 sirolimus 並不會影響穩定狀態時十二小時內的血漿 ketoconazole 濃度。建議 sirolimus 內服液劑和錠劑不可與 ketoconazole 併用。

Rifampin : 十四位健康受試者先以每日 600 公絲、多次劑量的 rifampin 治療十四天，之後在服用單一劑量的 sirolimus 20 公絲，受試者的 sirolimus 廓清率會明顯的增加 5.5 倍(範圍是從 2.8 至 10 倍)，此外 AUC 和 C_{max} 平均分別降低 82%和 71%。須要接受 rifampin 治療的病人，應該考量改採其他酵素誘導作用較小的治療藥物。

可與 sirolimus 併用且無需調整劑量的藥品

下列藥品與 sirolimus 併用時，並未觀察到臨床上顯著的藥物動力學交互作用。每一藥品的試驗方式摘要如文所述。Sirolimus 可與這些藥品併用，且無需調整劑量。

Acyclovir : 二十位健康受試者每日服用 acyclovir 200 公絲、為期三天，在第三天時再服用單一劑量的 sirolimus 口服溶液 10 公絲。

Digoxin : 二十四位健康受試者每日服用 digoxin 0.25 公絲、為期八天，在第八天時再服用單一劑量的 sirolimus 口服溶液 10 公絲。

Glyburide : 二十四位健康受試者同時服用單一劑量的 glyburide 5 公絲和單一劑量的 sirolimus 口服溶液 10 公絲。Sirolimus 並不影響 glyburide 的降血糖作用。

Nifedipine : 二十四位健康受試者同時服用單一劑量的 nifedipine 60 公絲和單一劑量的 sirolimus 口服溶液 10 公絲。

Norgestrel/ethinyl estradiol(Lo/Ovral®): 正接受 norgestrel/ethinyl estradiol 治療的二十一位健康女性受試者每日併用 sirolimus 口服溶液 2 公絲，持續七天。

Prednisolone : 藥物動力學資料得自於，二十四位狀態穩定的腎臟移植病人，每日服用 prednisolone 5-20 公絲及併用單一劑量或多次劑量的 sirolimus 口服溶液(每十二小時 0.5-5 mg/m^2)後的結果。

Sulfamethoxazole/trimethoprim (Bactrim®): 十五位每天接受 sirolimus 口服劑量(8 至 25 mg/m^2)的腎臟移植病人，服用單一劑量的 sulfamethoxazole(400 公絲) /trimethoprim(80 公

絲)。

其他藥品交互作用

Sirolimus 主要由腸壁細胞及肝臟細胞內的 CYP3A4 異酵素代謝。因此，sirolimus 的吸收及全身吸收量的排除，可能會受到作用於該異酵素之藥品的影響。CYP3A4 抑制劑可能會降低 sirolimus 的代謝，而增加 sirolimus 的血中濃度；然而，CYP3A4 誘導劑可能會增加 sirolimus 的代謝，而降低 sirolimus 的血中濃度。

可能會增加 sirolimus 血中濃度的藥品包括：

鈣離子通道阻斷劑：nicardipine, verapamil。

抗黴菌藥：clotrimazole, fluconazole, itraconazole。

巨環抗生素：clarithromycin, erythromycin, troleandomycin。

胃腸道蠕動劑：cisapride, metoclopramide。

其他藥品：bromocriptine, cimetidine, danazol, HIV-蛋白酵素〔protease〕抑制劑(例如 ritonavir, indinavir)。

可能會降低 sirolimus 血中濃度的藥品包括：

抗痙攣藥：carbamazepine, phenobarbital, phenytoin。

抗生素：rifabutin, rifapentine。

上述內容並未包括所有可能會對 sirolimus 血中濃度有影響的藥品。

當斥消靈併用其他經由 CYP3A4 代謝的藥物時，必須小心。葡萄柚汁會降低斥消靈的 CYP3A4 代謝率，因此不可使用葡萄柚汁作為稀釋劑(見用法用量)。

接種疫苗

免疫抑制劑可能會影響接種疫苗後的反應。因此，斥消靈治療期間，接種疫苗所產生的效力會降低。必須避免使用活的疫苗；活的疫苗包括麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、德國麻疹疫苗、口服沙賓疫苗、卡介苗、黃熱病疫苗、水痘疫苗和 TY21a 型傷寒疫苗，但不僅限於此。

藥品與實驗室試驗的交互作用

尚無有關 sirolimus 與臨床上常用之實驗室試驗的交互作用研究。

致癌性、突變性及生殖力傷害

在體外細菌逆突變分析試驗、中國倉鼠卵巢細胞染色體變異分析試驗、小白鼠淋巴瘤細胞漸進性突變分析試驗、或是體內小白鼠細胞微核分析試驗結果顯示，sirolimus 不具基因毒性。

本藥曾於小白鼠及大鼠身上進行致癌性的研究。在為期八十六週的雌性小白鼠試驗中，投與 0、12.5、25 及 50 / 6 的劑量(在第三十一週時，由於發生免疫抑制作用所引起的感染，因此將劑量由 50 降低至 6 公絲 / 公斤 / 天)，其結果顯示，相較於對照組而言，所有劑量(依體表面積計算時，大約相當於 16 至 135 倍使用於人類的劑量)皆具統計學意義的增加惡性淋巴瘤的發生率。在第二個小白鼠試驗中，每公斤體重投與 0、1、3 及 6 公絲的劑量(依體表面積計算時，大約相當於 3 至 16 倍使用於人類的劑量)，其結果顯示，斥消靈與肝細胞腺瘤

和腫瘤(雄性)的發生有關。在為期一百零四週的大鼠試驗中，給予 0、0.05、0.1 及 0.2 公絲 / 公斤 / 天的劑量(依體表面積計算時，大約相當於 0.4 至 1 倍使用於人類的劑量)，其結果顯示，在 0.2 公絲 / 公斤 / 天試驗組，會顯著地增加睪丸腺瘤〔testicular adenoma〕的發生率。

投與雌性大鼠 sirolimus 達 0.5 公絲 / 公斤的劑量時(依體表面積計算時，大約相當於 1 至 3 倍使用於人類的劑量)，結果顯示對雌性大鼠的生殖能力無影響。投與雄性大鼠 2 公絲 / 公斤的劑量時(依體表面積計算時，大約相當於 4 至 11 倍使用於人類的劑量)，相較於對照組，雄性大鼠的生殖率並無明顯的不同。當投與大鼠 0.65 公絲 / 公斤(依體表面積計算時，大約相當於 1 至 3 倍使用於人類的劑量)或更高劑量，以及當投與猴子 0.1 公絲 / 公斤(依體表面積計算時，大約相當於 0.4 至 1 倍使用於人類的劑量)或更高的劑量時，可以觀察到睪丸的重量減輕和/或組織學上的病變(如：輸精管萎縮、管狀巨大細胞)。每天投與雄性大鼠 sirolimus 6 公絲 / 公斤的劑量(依體表面積計算時，大約相當於 12 至 32 倍使用於人類的劑量)，為期十三週後，雄性大鼠的精子數目減少，但在停藥後三個月可觀察到改善的現象。

懷孕

懷孕分級 C：

以大鼠為試驗對象的試驗中，在 sirolimus 0.1 公絲 / 公斤的劑量(依體表面積計算時，大約相當於 0.2 至 0.5 倍使用於人類的劑量)或更高劑量時，sirolimus 會產生胚胎/胎兒毒性。

其胚胎 / 胎兒毒性表現在死亡率及胎兒重量減輕(與骨骼骨化之延遲有關)。無論如何，目前並無其無致畸胎的確切證據。相較於單獨服用 sirolimus 的情形，sirolimus 併用 cyclosporine 時，大鼠的胚胎 / 胎兒死亡率會升高。

投與對兔子母體可能造成毒性作用之 0.05 公絲 / 公斤的劑量時(依體表面積計算時，大約相當於 0.3 至 0.8 倍使用於人類的劑量)，並未顯示出會影響兔子的發育。尚未有針對懷孕婦女所進行之適當的對照試驗。在斥消靈治療之前，必須開始採取有效的避孕措施，而且必須持續有效的避孕措施，直至停止斥消靈治療十二週後，方可中止。懷孕期間，僅有在對胚胎 / 胎兒的潛在益處大於潛在危險性時，孕婦才可接受斥消靈的治療。

授乳期間的使用情形

哺乳的大鼠會分泌微量的 sirolimus 至乳汁中。目前尚不知道 sirolimus 是否會分泌至人類的乳汁中。目前尚清楚在嬰兒身上的 sirolimus 藥物動力學性質和安全性資料。由於許多藥會分泌至人類的乳汁中，以及 sirolimus 對哺乳中嬰兒的潛在危險性，因此，應評估本藥對母親之重要性，以決定選擇中止哺乳或中止本藥治療。

小兒科使用

尚不清楚十三歲以下兒童使用斥消靈的安全性和療效。

老年人使用

在斥消靈內服液劑或錠劑的臨床試驗中，並未包含足夠數目之 65 歲及 65 歲以上的病人，以至無法決定是否 sirolimus 在此高齡族群的安全性和療效不同於較年輕的族群。關於 sirolimus 低谷濃度的資料顯示，對於年老腎病病人無須根據年齡調整劑量。

不良反應

斥消靈內服液劑：不良反應的發生率是根據二個隨機、雙盲、多中心的對照試驗結果而決定，在這二個試驗中，共有 499 位腎臟移植病人接受斥消靈內服液劑 2 公絲/天的治療、477 位接受斥消靈內服液劑 5 公絲/天的治療、160 位接受 azathioprine 的治療及 124 位接受安慰劑。所有的病人都併用 cyclosporine 和皮質類固醇。下列表格所列的資料 (移植後十二個月及以上)，是在任一治療組中，發生率 \geq 20%的不良反應。

相較於個別的對照組時，與斥消靈內服液劑相關的特殊不良反應發生率明顯地高出許多。這些會發生在斥消靈內服液劑 2 公絲/天治療組和 5 公絲/天治療組的特殊不良反應包括高膽固醇血症、高血脂症、高血壓和皮疹；發生在斥消靈內服液劑 2 公絲/天治療組的是粉刺；發生在斥消靈內服液劑 5 公絲/天治療組的包括貧血、關節痛、腹瀉、低血鉀症和血小板減少症。三酸甘油脂和膽固醇的升高及血小板和血紅素的降低與服用的斥消靈劑量有關。

相較於斥消靈內服液劑 2 公絲/天治療組時，下列不良反應在斥消靈內服液劑 5 公絲/天治療組的發生率較高，包括：貧血、白血球減少症、血小板減少症、低血鉀症、高血脂症、發燒和腹瀉。

預防急性腎臟排斥的試驗(試驗一及試驗二)中^a，於腎臟移植後十二個月及以上，在任一治療組中，發生率 \geq 20%的不良反應 (單位：%)。

身體系統	斥消靈 內服液劑		斥消靈 內服液劑		Azathioprin e	安慰劑
	-----2 公絲/天-----		-----5 公絲/天-----		2-3 公絲/公斤/天	
	試驗一 (n=281)	試驗二 (n=218)	試驗一 (n=269)	試驗二 (n=208)	試驗一 (n=160)	試驗二 (n=124)
不良反應						
全身性						
腹部疼痛	28	29	30	36	29	30
衰弱	38	22	40	28	37	28
背痛	16	23	26	22	23	20
胸痛	16	18	19	24	16	19
發燒	27	23	33	34	33	35
頭痛	23	34	27	34	21	31
疼痛	24	33	29	29	30	25
心血管系統						
高血壓	43	45	39	49	29	48
消化系統						
便秘	28	36	34	38	37	31
腹瀉	32	25	42	35	28	27
消化不良	17	23	23	25	24	34
噁心	31	25	36	31	39	29
嘔吐	21	19	25	25	31	21
血液及淋巴系統						

貧血	27	23	37	33	29	21
白血球減少症	9	9	15	13	20	8
血小板減少症	13	14	20	30	9	9
代謝及營養						
肌酸酐升高	35	39	37	40	28	38
水腫	24	20	16	18	23	15
高膽固醇血症 (見警語及注意事項)	38	43	42	46	33	23
高血鉀症	15	17	12	14	24	27
高脂血症 (見警語及注意事項)	38	45	44	57	28	23
低血鉀症	17	11	21	17	11	9
血內磷含量過少	20	15	23	19	20	19
周邊水腫	60	54	64	58	58	48
體重增加	21	11	15	8	19	15
肌肉骨骼系統						
關節痛	25	25	27	31	21	18
神經系統						
失眠	14	13	22	14	18	8
震顫	31	21	30	22	28	19
呼吸系統						
呼吸困難	22	24	28	30	23	30
咽炎	17	16	16	21	17	22
上呼吸道感染	20	26	24	23	13	23
皮膚及附屬部位						
粉刺	31	22	20	22	17	19
皮疹	12	10	13	20	6	6
泌尿生殖系統						
尿道感染	20	26	23	33	31	26

a：病人併用 cyclosporine 和皮質類固醇。

在十二個月期間，除了每日接受斥消靈 5 公絲治療的病人，其罹患單純皰疹所引發之黏膜感染的機率比其他兩個對照組大之外，其他具臨床重要性的伺機感染或移植相關之常見感染的發生率，在各組之間並無顯著的差異。

下表摘錄在二個預防急性排斥的對照試驗中，惡性腫瘤的發生率。移植後十二個月，惡性腫瘤的發生率非常低，而且在各治療組之間並無顯著的差異。

預防急性腎臟排斥的試驗中，於腎臟移植後十二個月時^a，惡性腫瘤的發生率(%)

惡性腫瘤	斥消靈	斥消靈	Azathioprine
	內服液劑 2 公絲/天	內服液劑 5 公絲/天	2-3 公絲/公斤/天 安慰劑

	(n=511)	(n=493)	(n=161)	(n=130)
淋巴瘤/類淋巴組織增生的疾病	0.4	1.4	0.6	0
非黑色素瘤的皮膚癌	0.4	1.4	1.2	3.1
其他惡性腫瘤	0.6	0.6	0	0

a：病人併用 cyclosporine 和皮質類固醇。

發生率 $\geq 3\%$ 及 $< 20\%$ 的不良反應中，與斥消靈 2 公絲/天治療組比較時，下列不良反應在斥消靈 5 公絲/天治療組的發生機率較高，包括：鼻出血、淋巴囊腫、失眠、栓塞性血小板減少性紫癍病(溶血性尿毒症症候群)、皮膚潰瘍、乳酸脫氫酵素增加、低血壓、臉部水腫。

下面所列是二個預防急性腎臟排斥的試驗中，於任一斥消靈治療組中，發生率在 $\geq 3\%$ 及 $< 20\%$ 的不良反應，包括：**全身性**：腹部腫大、囊腫、腹水、蜂窩組織炎、發冷、臉部水腫、感冒症候群、全身性水腫、疝脫、帶狀皰疹、淋巴囊腫、身體不適、骨盆疼痛、腹膜炎、敗血症；**心臟血管系統**：心房纖維顫動、鬱血性心臟衰竭、出血、多血症、低血壓、心悸、周邊血管疾病、姿勢性低血壓、昏厥、心搏過速、血栓靜脈炎、栓塞、血管擴張；**消化系統**：厭食、吞嚥困難、打嗝、食道炎、胃腸脹氣、胃炎、腸胃炎、齒齦炎、齒齦增生、腸塞絞痛、肝臟功能檢查結果異常、口腔潰瘍、口腔念珠菌感染、口炎；**內分泌系統**：Cushing 氏症候群、糖尿病、糖尿；**血液淋巴系統**：瘀血、白血球增多、淋巴組織增生、紅血球增多症、栓塞性血小板減少性紫癍病 (溶血性尿毒症症候群)；**代謝營養方面**：酸血症、鹼性磷酸酵素增加、尿素氮增加、肌酸磷酸激活酵素增加、脫水、傷口癒合不正常、高血鈣症、高血糖症、血中磷酸鹽過多、低血鈣症、低血糖症、低血鎂症、低血鈉症、乳酸脫氫酵素增加、轉胺酵素〔SGOT、SGPT〕增加、體重減輕；**肌肉骨骼系統**：關節病、骨骼壞死、腿部痙攣、肌痛、骨質疏鬆症、強直性痙攣；**神經系統**：焦慮、精神紊亂、沮喪、眩暈、精神激動、張力過高、感覺遲鈍、張力過弱、失眠、神經病變、感覺異常、嗜睡；**呼吸系統**：氣喘、肺膨脹不全、支氣管炎、咳嗽增加、鼻出血、氧氣不足、肺水腫、胸肋膜液滲出、肺炎、鼻炎、竇炎；**皮膚及附屬組織**：黴菌性皮膚炎、多毛症、搔癢症、皮膚增生、皮膚潰瘍、流汗；**特殊感覺系統**：視覺異常、青光眼、結膜炎、瞎眼、耳朵疼痛、中耳炎、耳鳴；**泌尿生殖系統**：蛋白尿、膀胱疼痛、排尿困難、血尿、腎盂積水、陽痿、腎臟疼痛、腎小管壞死、夜尿症、少尿、腎盂腎炎、膿尿症、陰囊水腫、睪丸異常、毒性腎病變、頻尿、尿失禁、尿液滯留。

較少見的不良反應包括：分枝桿菌感染、Epstein-Barr 病毒感染和胰臟炎。

斥消靈錠劑：斥消靈錠劑的安全性和斥消靈內服液劑並無不同。在長達十二個月期間所觀察到的不良反應發生率是根據一個隨機、多中心的對照試驗(試驗三)結果而決定，在這個試驗中，共有 229 位腎臟移植病人每天接受斥消靈內服液劑 2 公絲的治療，另有 228 位病人每天接受斥消靈錠劑 2 公絲的治療。所有的病人都併用 cyclosporine 和皮質類固醇。在試驗三，任一治療組中，其發生率 $\geq 20\%$ 的不良反應與在試驗一及試驗二中所觀察到的情形相似。在試驗三，除了斥消靈內服液劑治療組的粉刺發生率較高及斥消靈錠劑治療組(尤其是黑人病患)的震顫發生率較高之外，這二個治療組(內服液劑及錠劑)之間的不良反應發生率並無顯著的不同。

在試驗三，任一治療組中，其發生率 $\geq 3\%$ 及 $< 20\%$ 的不良反應與在試驗一及試驗二中所觀察到的情形相似。在試驗三，除了斥消靈內服液劑治療組的張力過高發生率較高及斥消靈錠劑治療組的糖尿病發生率較高之外，這二個治療組(內服液劑及錠劑)之間的不良反應發生率並無顯著的不同。斥消靈錠劑治療組中的西班牙血統的病人比斥消靈內服液劑治療組中的西班牙血統的病人較容易發生高血糖症。試驗三中，痛經、子宮出血和多尿的發生率在 $\geq 3\%$ 及 $< 20\%$ 。

臨床上重要的伺機性感染或常見的腎臟移植相關的感染在這三個試驗中是相同的，而且這些感染的發生率在這三個試驗中亦是相似的。試驗三中，這些感染的發生率在內服液劑治療組及錠劑治療組之間，並無顯著的不同。

試驗三中(在十二個月期間)，內服液劑治療組有兩個淋巴瘤/淋巴增生病症的病例(0.8%)，而錠劑治療組也有兩個淋巴瘤/淋巴增生病症的病例(0.8%)。這些差異不具統計學上的意義，並且與試驗一和試驗二所觀察到的發生率相似。

其他臨床上的經驗：接受免疫抑制療法(包括接受斥消靈)的病人，曾發生無確定感染病因，且有時是間質性的肺炎病例。某些病例，在停用斥消靈後，肺炎會自行消失。

過 量

目前對於本藥過量的經驗仍有限。臨床試驗期間，有二位病人不小心服用了 120 公絲及 150 公絲的斥消靈。服用 150 公絲斥消靈的病人發生短暫的心房顫動。另一位病人則無任何不良反應。在所有的過量病例，都應給與全身性的支持療法。由於斥消靈水溶性不佳，再加上其對紅血球的高結合率，因此預期無法以透析方法使斥消靈濃度產生明顯的改變。

在小白鼠及大鼠，急性口服致死劑量是大於 800 公絲/公斤。

用法用量

建議斥消靈內服液劑及錠劑須與 cyclosporine 及皮質類固醇併用。斥消靈內服液劑 2 公絲與斥消靈錠劑 2 公絲的臨床效果相當；因此可用相等的劑量互換。然而尚不清楚在較高劑量時，斥消靈內服液劑與斥消靈錠劑的臨床效果是否相當(見**臨床藥理學：吸收**)。每天口服投與斥消靈一次。斥消靈的起始劑量應該在器官移植後儘速投與。對於重新接受移植的病人，應給與是每日維持劑量三倍之起始劑量。對於腎臟移植的病患，建議給與 6 公絲之起始劑量，之後給與每日一次 2 公絲之維持劑量。雖然內服液劑的臨床試驗中，曾使用 15 公絲之起始劑量及每日一次 5 公絲之維持劑量，並且顯示此高劑量是安全及有效的。然而對腎臟移植的病患而言，尚不清楚其療效益處是否超過 2 公絲的劑量。每日接受 2 公絲斥消靈內服液劑治療之病人的整體安全性比每日接受 5 公絲斥消靈內服液劑治療之病人高。

為了降低斥消靈吸收程度的變異，本藥必須固定維持與食物併用或空腹時服用，不可一下空腹時服用，一下子又改為與食物併用。葡萄柚汁會降低 CYP3A4 代謝斥消靈，因此葡萄柚不可與斥消靈併用或作為稀釋劑。

建議必須在投與 cyclosporine 口服溶液(MODIFIED)和/或 cyclosporine 膠囊(MODIFIED) 後四小時，才可服用 sirolimus。

劑量調整

對於年齡小於、等於 13 歲且體重少於 40 公斤的病人，必須依據病人之體表面積，將每日使用劑量調整為每日每平方公尺體表面積給與 1 公絲之劑量〔1 mg / m² / day〕。起始劑量應為每平方公尺體表面積給與 3 公絲〔3 mg / m²〕。

對於肝功能不正常的病人，建議斥消靈的維持劑量應該大約降低三分之一。並不須要改變斥消靈的起始劑量。對於腎功能受損的病人，並不須要調整劑量。

監測血中濃度

對於大部份的病人，不需要例行監測其血中治療藥品的濃度。小兒科病人和腎功能受損的病人，當在併用強的 CYP3A4 誘導劑及抑制劑，和/或明顯降低或停止 cyclosporine 給藥時，則應該監測這些病人血中的 sirolimus 濃度。併用 cyclosporine 的對照臨床試驗中，利用免疫分析法測得的平均 sirolimus 血中低谷濃度，在 2 mg/day 治療組是 9 ng/mL(範圍：4.5-14 ng/mL [10th – 90th percentile])，而在 5 mg/day 治療組是 17 ng/mL(範圍：10-28 ng/mL [10th – 90th percentile])。

其他分析方法所測得的結果可能與免疫分析法不同。一般而言，色層分析法(HPLC UV 或 LC/MS/MS)所測得的血中藥品濃度，大約比免疫分析法所測得的結果低 20%。必須根據所採用之測量 sirolimus 低谷濃度的分析方法，調整所測得的結果。因此，比較文獻上及利用當今分析方法所測得之個別病人的藥品濃度時，必須充分瞭解所採用的分析方法。有關探討不同分析方法的文章請參閱：*Clinical Therapeutics, Volume 22, Supplement B, April 2000*。

斥消靈內服液劑的稀釋及使用說明

瓶裝

必須使用琥珀色的口服量藥注射筒，自瓶中吸取處方所需的斥消靈內服液劑。將注射筒內正確藥量的斥消靈，注入裝有至少 60 公撮水或柳橙汁的玻璃或塑膠容器中。不可使用除了水及柳橙汁以外的溶液稀釋本藥，尤其不可使用葡萄柚汁。劇烈攪拌，並立刻喝完。額外再加至少 120 公撮的水或柳橙汁至該玻璃或塑膠容器中，激烈攪拌，並立刻喝完。

小袋裝

當使用小袋裝之產品時，應將內容物完全擠壓到至少裝有 60 公撮的水或柳橙汁的玻璃或塑膠容器中。不可使用除了水及柳橙汁以外的溶液稀釋本藥，尤其不可使用葡萄柚汁。劇烈攪拌，並立刻喝完。額外再加至少 120 公撮的水或柳橙汁至該玻璃或塑膠容器中，激烈攪拌，並立刻喝完。

操作及處置

因為斥消靈不會經由皮膚吸收，因此不須要特別注意。然而，如果本藥直接接觸皮膚或黏膜時，必須用肥皂及水充分沖洗；眼睛部位則用清水沖洗。

包裝

斥消靈內服液劑：每一公撮含 sirolimus 一公絲。

1. 紙盒：

NDC#0008-1030-06：內含 60 公撮藥品的琥珀色玻璃瓶。

NDC#0008-1030-15：內含 150 公撮藥品的琥珀色玻璃瓶。

除了瓶子外，每一紙盒亦含一個安裝在瓶頸的口服注射筒接合器、足夠量的拋棄式琥珀色口

服量藥注射筒和蓋子、及攜帶盒。

2. 紙盒：

NDC#0008-1030-03：內含 30 個單次使用的鋁箔小袋(1 公撮)。

NDC#0008-1030-07：內含 30 個單次使用的鋁箔小袋(2 公撮)。

NDC#0008-1030-08：內含 30 個單次使用的鋁箔小袋(5 公撮)。

斥消靈錠劑：1 公絲、白色、三角形的錠劑，其中一面刻有” RAPAMUNE 1 mg”。

NDC#0008-1031-05：100 粒瓶裝。

NDC#0008-1031-10, Redipak[®]：100 粒盒裝。

儲存

瓶裝及小袋裝的斥消靈內服液劑必須避光，並冷藏在 2°C 至 8°C 的環境。瓶子一旦開啟，應於一個月內，將其內的藥品用盡。如有需要，病人可將玻璃瓶及小袋，短期(例如：數天，但不可超過 30 天)儲存在 25°C 的室溫環境。

琥珀色注射筒和蓋子是供作給藥使用，存放在注射筒內的藥品最多只能在 25°C 的室溫環境或在 2°C 至 8°C 的環境儲存 24 小時。每次用畢後，應將注射筒丟棄。藥品一經稀釋後，應該立刻使用。

瓶裝的斥消靈內服液劑冷藏時，可能會產生輕微的薄霧。如果產生薄霧的現象時，可將玻璃瓶置於室溫，並且輕輕地搖動瓶子，直到薄霧消失。薄霧的出現並不影響產品的品質。

斥消靈錠劑必須儲存於 20°C 至 25°C 的環境(USP Controlled Room Temperature)。使用紙盒，以避免光線照射到罩板包裝的藥品。將藥品調配置於緊密、避光的容器內(如 USP 所定義的)。

製造廠： Wyeth Laboratories

Division of Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals Inc.

64 Maple Street, Rouse Point ,NY 12979

USA

包裝廠： Wyeth Pharmaceutical Company

State Road No.3,Km 142.1

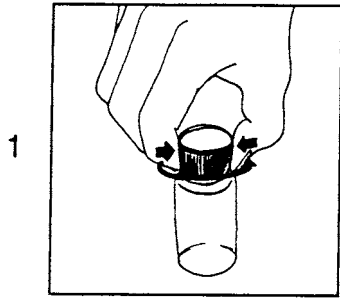
Guyama, Puerto Rico 00784

藥 商： 美商惠氏藥廠(亞洲) 股份有限公司台灣分公司

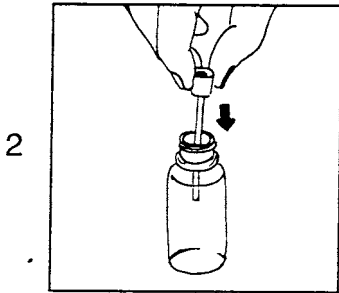
地 址： 台北市建國北路一段 96 號 13 樓

電 話： 25093222

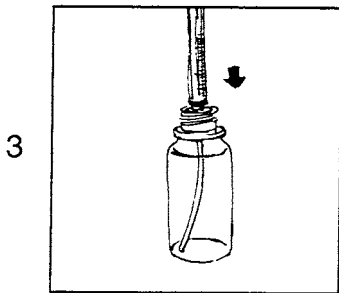
斥消靈內服液劑的使用說明



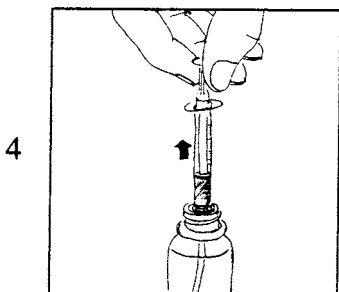
1. 開啟玻璃瓶。擠壓瓶蓋上的標籤並逆時鐘扭轉，以將安全瓶蓋打開。



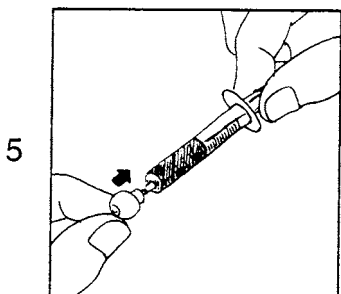
2. 第一次使用時，將接合器(含塞子的塑膠管)緊密地插入瓶內，直到與瓶口齊平。一旦插入後，不要再從瓶子移出接合器。



3. 每次使用時，緊密地將琥珀色注射筒插入，並將注射筒上的推進器推到接合器的開口。

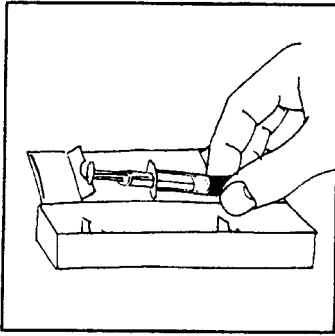


4. 輕輕地拉出注射筒內的推進器，直至推進器底部的黑線與注射筒上相稱的刻度對齊，以吸取處方所開立的斥消靈內服液劑劑量。



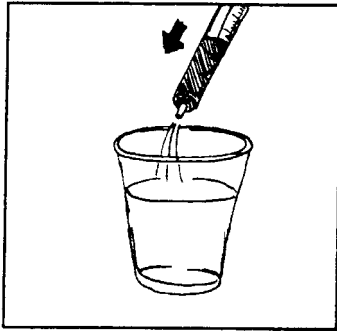
5. 你可能會被指示去攜帶你的藥品。如果須要攜帶已充填好藥品的注射筒時，應該牢固地將蓋子蓋在注射筒上--蓋子必須卡嗒一聲鎖上。

6



6. 之後將已蓋好蓋子的注射筒置於與外界隔絕的攜帶盒內。一旦藥品存放在注射筒時，本藥可儲存於室溫或冷藏，但是必須於 24 小時內使用。應該避免儲存於較極端的溫度(低於 2°C 和高於 30°C)。記得將本藥置於兒童不易取到的地方。

7

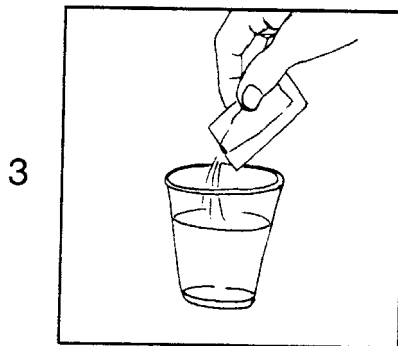
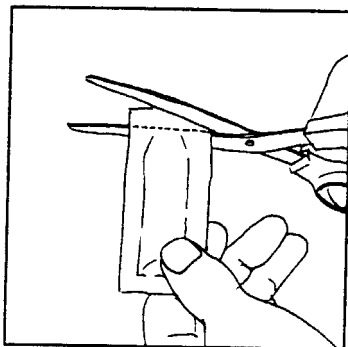
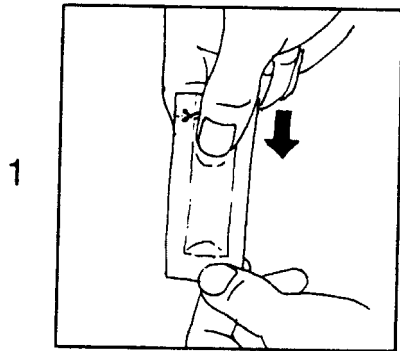


7. 將注射筒內的藥品注入裝有至少 60 公撮水或柳橙汁的玻璃或塑膠杯中。劇烈攪拌一分鐘，並立刻喝完。再加至少 120 公撮的水或柳橙汁至該玻璃或塑膠容器中，再次激烈攪拌，並立刻喝完。不可使用蘋果汁、葡萄柚汁或其他液體。稀釋斥消靈內服液劑時，僅可使用玻璃或塑膠杯。注射筒和蓋子僅能使用一次，使用後必須丟棄。



8. 應該隨時將瓶裝的藥品冷藏於冰箱內。冷藏時，溶液可能會產生輕微的薄霧。如果產生薄霧的現象時，可將玻璃瓶置於室溫，並且搖動瓶子，直到薄霧消失。在將瓶子放回冰箱之前，如果須要擦拭瓶口時，應使用乾布擦拭，以避免將水或其他液體導入瓶內。

斥消靈內服液劑的使用說明



1. 在開啟小袋之前，從袋頸部位擠壓小袋，並將藥品推往小袋的底部。
2. 將標示的部位摺疊，然後用剪刀沿著靠近小袋頂端的標線，小心地剪開小袋。
3. 將內容物完全擠壓到至少裝有 60 公撮的水或柳橙汁的玻璃或塑膠杯中。劇烈攪拌一分鐘，並立刻喝完。再加至少 120 公撮的水或柳橙汁至該玻璃或塑膠容器中，再次激烈攪拌，並立刻喝完。不可使用蘋果汁、葡萄柚汁或其他液體。稀釋斥消靈內服液劑時，僅可使用玻璃或塑膠杯。
4. 尚未使用的小袋，必須冷藏於冰箱中。