核准日期：2007 年 04 月 03 日
修改日期：2007 年 11 月 19 日；2008 年 12 月 16 日；2009 年 12 月 02 日；2011 年 09 月 29 日；2012 年 11 月 20 日；2012 年 12 月 14 日；2013 年 03 月 15 日；2013 年 06 月 20 日；2013 年 08 月 01 日；2013 年 10 月 15 日；2014 年 07 月 28 日；2015 年 01 月 05 日；2015 年 10 月 30 日；2016 年 07 月 05 日；2016 年 11 月 07 日；2017 年 05 月 26 日；2018 年 04 月 27 日；2018 年 07 月 09 日；2019 年 02 月 11 日；2019 年 11 月 08 日；2020 年 03 月 03 日；2020 年 08 月 19 日；2021 年 09 月 14 日；2022 年 11 月 09 日；2023 年 06 月 14 日；2024 年 11 月 12 日；2024 年 11 月 29 日；2025 年 06 月 13 日

西罗莫司片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

警示语：具有免疫抑制作用，不推荐用于肝或肺移植患者

- **由于免疫抑制作用，本品可增加感染机会也可能引发淋巴瘤及其他恶性肿瘤。**

由于免疫抑制作用，本品可增加感染机会也可能引发淋巴瘤。有免疫治疗和管理肾移植经验的医师方可使用本品。使用本品的病人，应在具有一定资质条件的医疗机构内接受管理。负责维持治疗的医师，应该不断完善病人的随访信息。（见【注意事项】）

- **西罗莫司作为免疫抑制剂用于肝移植或肺移植患者的安全性和疗效尚未明确，因此，不推荐在此类患者中使用。（见【注意事项】）**
- **肝移植－死亡率增加、移植物失去功能及肝动脉血栓形成（HAT）**

在一项对新接受肝移植的患者进行的试验中，发现西罗莫司与他克莫司联合使用与死亡率和移植物失去功能增加相关。这些患者中许多在死亡时或临近死亡时有感染的迹象。

在该试验及另一项对新接受肝移植患者进行的试验中，西罗莫司与环孢素或他克莫司联合使用与 HAT 发生率升高相关，大部份 HAT 发生于移植后 30 天内，并且大多导致了移植物失去功能或死亡。（见【注意事项】）

- **肺移植－气管吻合处开裂**

新肺移植患者接受包括西罗莫司在内的免疫抑制治疗，有气管吻合处开裂的病例报道，大部分为致命性。（见【注意事项】）

【药品名称】

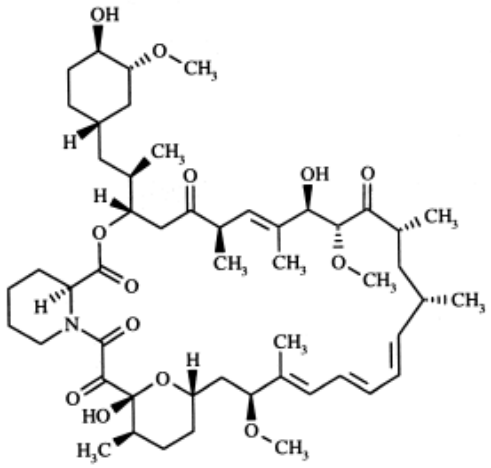
通用名称：西罗莫司片
英文名称：Sirolimus Tablets
汉语拼音：Xiluomosi Pian

【成份】

本品的主要成份为西罗莫司。

化学名称：（3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS）-9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-十六氢-9, 27-二羟基-3-[(1R)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-羟基-3-甲氧环己基]-1-甲基乙基]-10, 21-二甲氧-6, 8, 12, 14, 20, 26-六甲基-23, 27-环氧-3H-吡啶并[2, 1-c][1, 4]氧杂氮杂三十一环烯-1, 5, 11, 28, 29（4H, 6H, 31H）-戊酮

化学结构式：



分子式：$C_{51}H_{79}NO_{13}$

分子量：914.2

本品辅料为：乳糖一水合物，聚乙二醇 8000 粉末，硬脂酸镁，滑石粉，聚乙二醇 20000，单油酸甘油酯（60%），药用釉料（虫胶），无水硫酸钙，微晶纤维素，蔗糖，二氧化钛，泊洛沙姆 188，聚维酮（K29/32），维生素 E（*dl*-*α*-生育酚），巴西棕榈蜡和其他成份。

【性状】

本品为三角形糖衣片，印有“Rapamune 1 mg”红色字样，除去包衣后显类白色。

【适应症】

西罗莫司适用于 13 岁或以上的接受肾移植的患者，预防器官排斥。建议西罗莫司与环孢素和皮质类固醇联合使用。推荐对所有接受西罗莫司治疗的患者进行治疗药物血药浓度监测。

【规格】

1 mg

【用法用量】

西罗莫司仅供对免疫抑制疗法和处理肾移植患者有经验的医师使用。接受此药物的患者应在配备相应的实验室和辅助的医疗设施及人员的机构内进行治疗。负责维持治疗的医师应有患者随访所必备的完整资料。

建议西罗莫司与环孢素和皮质类固醇联合使用。

西罗莫司用于口服，每日 1 次，固定地与或不与食物同服。

因为压碎、咀嚼或切开后的片剂的生物利用度尚未确定，因此不推荐这样的使用方法。应给不能服用片剂的患者处方口服溶液并指导使用方法。

移植后应尽可能早地开始服用西罗莫司。建议西罗莫司的服用应在服用环孢素口服溶液（改进型）和/或环孢素胶囊（改进型）[环孢素微乳剂（改进型）]4 小时后（见**【药物相互作用】**）。

根据不稳定的西罗莫司血药浓度频繁调整西罗莫司剂量有可能导致用药过量或用药不足，因为西罗莫司的半衰期较长。一旦西罗莫司的维持剂量被调整，患者至少应在新的维持剂量下坚持服用 7~14 天，然后再在血药浓度监测下进行进一步的剂量调整。在大部分患者中，剂量调整可以依据简单比例计算：新的西罗莫司剂量＝当前的剂量×（目标血药浓度/当前血药浓度）。当需要大幅度提高西罗莫司的谷浓度时，可考虑在新的维持剂量基础上给予一剂负荷剂量：西罗莫司负荷剂量＝3×（新的维持剂量－当前维持剂量）。西罗莫司的最大给予剂量不可超过 40 mg/日。如果估计西罗莫司一日的服用剂量由于额外的一剂负荷剂量而超过 40 mg，可将负荷剂量在两天以上给予。服用负荷剂量后，西罗莫司的谷浓度至少应在 3～4 天后进行监测。

已证明 2 mg 西罗莫司口服溶液与 2 mg 西罗莫司片临床等价，因此，可以等量互换。但是，更大剂量的西罗莫司口服溶液与更大剂量的片剂的临床等价性尚不可知（见**【临床药理】**）。

为使西罗莫司的吸收差异降至最小，本药应恒定地与食物或不与食物同服。西柚汁可减缓由 CYP3A4 介导的西罗莫司的代谢和潜在加强由 P-糖蛋白（P-gp）介导的西罗莫司从小肠上皮细胞向肠腔的逆转运，因而不可用于送服西罗莫司。

低至中度免疫风险患者

西罗莫司与环孢素合用：对于新肾移植受者，建议西罗莫司与环孢素和皮质类固醇联合使用。首次应服用西罗莫司的负荷量，即维持量的 3 倍剂量。对肾移植患者的建议负荷量为 6 mg，维持量为 2 mg/日。为了使西罗莫司的血药浓度维持在目标范围之内，应监测西罗莫司血药浓度。虽然在临床试验中所用负荷量为 15 mg 和维持量为 5 mg/日是安全有效的，但对于肾移植患者，2 mg 以上的剂量在疗效上的益处尚不明确。每日服用西罗莫司口服溶液 2 mg 的患者，其总体的安全性优于每日服用西罗莫司口服溶液 5 mg 的患者。

血药浓度监测

当改变西罗莫司剂量时，以及在同服 CYP3A4 和/或 P-糖蛋白（P-gp）强诱导剂或抑制剂期间，建议对所有患者，尤其是那些可能出现药物代谢变化、13 岁或以上但体重低于 40 kg 以及肝损伤患者进行西罗莫司谷浓度监测（见**【注意事项】**和**【药物相互作用】**）。

血药浓度监测不应作为调整西罗莫司剂量的唯一依据。应仔细观察临床体征/症状、组织活检和实验室参数。

对于按 1 mg 置换 1 mg 的原则停服口服溶液而改服片剂的患者，建议监测全血谷浓度 1 或 2 周，以保证血谷浓度在推荐的目标范围内。

当与环孢素合用时，西罗莫司血谷浓度应保持在一个目标浓度范围之内（见**【临床试验】**和**【临床药理】**）。

在联合服用环孢素的对照临床试验（试验 1 和 2）中，移植后 12 个月期间的西罗莫司的平均全血谷浓度（以色谱法测定值表示），2 mg/日治疗组约为 7.2 ng/mL（3.6～11.2 ng/mL[10%-90%区间]），5 mg/日治疗组约为 13.6 ng/mL（8.0～22.4 ng/mL[10%～90%区间]）。（所有报道的西罗莫司浓度为色谱法所测值或已经转换为色谱法所测值。）

一项在 24 名中国肾移植后肾功能稳定成年患者中进行的临床药理学研究中，使用西罗莫司 1 mg 片剂进行每日一次个体化治疗剂量给药后，对西罗莫司的稳态药代动力学特征进行了评价。使用色谱法进行测定，西罗莫司标准剂量（2 mg/日）平均稳态血谷浓度大约为 7.1 ng/mL(范围 4.2～9.6 ng/mL[10%～90%]）。

方法学

上述推荐的西罗莫司 24 小时血谷浓度范围监测基于色谱法。有数种方法已经用于检测西罗莫司的全血浓度。对于全血浓度，色谱法（HPLC UV 或者 LC/MS/MS）测得的数据比免疫法测得的数据平均约低 20%。根据目前的临床实践，色谱法和免疫测定法都可用于检测西罗莫司的全血浓度。由于测得的西罗莫司的全血浓度基于不同的使用方法，因此，这些不同的方法测得的浓度值不可互换（见**【注意事项】－ 警告和一般注意事项和【临床药理】**）。应根据所使用的西罗莫司谷浓度测定方法来调整目标浓度范围。关于不同测定方法的一篇讨论登在 Clinical Therapeutics, Volume 22, Supplement B, April 2000。

剂量调整

低体重患者

年龄在 13 岁及以上但体重不超过 40 kg 的患者的起始剂量应根据体表面积调整至 1 mg/m^2/日。负荷剂量应调整至 3 mg/m^2。

肝功能损害患者

建议肝功能损害患者西罗莫司的维持剂量可减少约 1/3 至 1/2。西罗莫司的负荷剂量不需要调整（见**【临床药理】**）。对于肝功能损害患者，建议监测西罗莫司的血谷浓度。

肾功能损害患者

不需要调整西罗莫司的负荷剂量。不需要因为肾功能损害而调整剂量。

儿童用药

在 13 岁以下儿童患者中西罗莫司的安全性和疗效尚未确定。

已经在 13 岁及以上低至中度免疫风险的儿童中进行了西罗莫司的安全性及有效性的研究。在这类 13 岁及以上儿童人群中使用西罗莫司已经得到充分的、对照良好的成人服用西罗莫司口服溶液的临床试验支持。这些试验中特别对儿童肾移植患者的药代动力学数据进行了分析（见**【临床药理】**）。

老年患者用药

不需调整剂量。

【不良反应】

最常见的不良反应（在> 10% 的患者身上出现）为血小板减少、贫血、发热、高血压、低钾血症、低磷血症、尿路感染、高胆固醇血症、高血糖、高甘油三酯血症、腹痛、淋巴囊肿、外周水肿、关节痛、痤疮、腹泻、疼痛、便秘、恶心、头痛、血肌酐升高以及血乳酸脱氢酶升高 (LDH)。

以下列出的不良反应频率包括以西罗莫司为基础治疗的患者报告的不良反应。总的来说，与服用西罗莫司有关的不良事件是剂量/浓度依赖性的。不良反应的发生率可能随西罗莫司血药谷浓度的升高而升高。

下述不良反应基于临床研究和上市后经验。

在各系统器官分类中，将不良反应按发生率（可能出现该不良反应的患者数）高低分类列出，分类标准如下：非常常见(≥ 1/10)；常见(≥ 1/100 至 < 1/10)；不常见(≥ 1/1000 至 < 1/100)；罕见(≥ 1/10,000 至 < 1/1000)；未知（根据可用数据无法评估）。

在每个频率分组中，不良反应以严重程度递减的次序排列。

多数患者都使用免疫抑制方案，该方案包含西罗莫司与其他免疫抑制剂合用。

系统器官分类	**非常常见(≥ 1/10)**	**常见（≥ 1/100 至 < 1/10）**	**不常见（≥ 1/1,000 至 < 1/100）**	**罕见（≥ 1/10,000 至 < 1/1,000）**	**频率未知（从现有数据无法估计）**
感染和侵染	肺炎 真菌感染 病毒感染 细菌性感染 单纯疱疹病毒感染 尿路感染	败血症 肾盂肾炎 巨细胞病毒感染 由水痘带状疱疹病毒引起的带状疱疹	难辨梭菌结肠炎 分枝杆菌感染（包括肺结核） EB 病毒感染		
良性、恶性和性质不明的肿瘤（包括囊肿和息肉）		非黑色素瘤皮肤癌*	淋巴瘤* 恶性黑色素瘤* 移植后淋巴增生性疾病		皮肤神经内分泌癌*（默克尔细胞癌）
血液和淋巴系统异常	血小板减少 贫血 白细胞减少	溶血性尿毒症综合征 中性粒细胞减少症	全血细胞减少症 血栓性血小板减少性紫癜		

系统器官分类	非常常见(≥ 1/10)	常见（≥ 1/100 至 < 1/10）	不常见（≥ 1/1,000 至 < 1/100）	罕见（≥ 1/10,000 至 < 1/1,000）	频率未知（从现有数据无法估计）
免疫系统异常		超敏反应（血管性水肿、速发严重过敏反应和类速发严重过敏反应）			
代谢和营养异常	低钾血症 低磷血症 高脂血症(包括高胆固醇血症) 高血糖 高甘油三酯血症 糖尿病	积液			
神经系统异常	头痛				可逆性后部脑病综合征
心脏异常	心动过速	心包积液			
血管异常	高血压 淋巴囊肿	静脉血栓形成（包括深静脉血栓形成）	淋巴水肿		
呼吸系统、胸及纵隔异常		肺栓塞 非感染性肺炎* 胸腔积液 鼻衄	肺部出血	肺泡蛋白沉积症	
胃肠道异常	腹痛 便秘 腹泻 恶心	胰腺炎 口腔黏膜炎 腹水			
肝胆系统异常	肝功能检查异常（包括丙氨酸氨基转移酶升高和天门冬氨酸氨基转移酶升高）		肝衰竭*		
皮肤和皮下组织异常	皮疹 痤疮	鳞状细胞癌 基底细胞癌	剥脱性皮炎 黑色素瘤	高敏性血管炎	

系统器官分类	非常常见(≥ 1/10)	常见（≥ 1/100 至 < 1/10）	不常见（≥ 1/1,000 至 < 1/100）	罕见（≥ 1/10,000 至 < 1/1,000）	频率未知（从现有数据无法估计）
肌肉骨骼及结缔组织异常	关节痛	骨坏死			
肾脏和泌尿系统异常	蛋白尿		肾病综合征(见【注意事项】) 局灶性节段性肾小球硬化症*		
生殖系统及乳房异常	月经紊乱（包括闭经和月经量过多）	卵巢囊肿			
全身异常和给药部位反应	水肿 外周水肿 发热 疼痛 伤口愈合不良*				
实验室检查	血乳酸脱氢酶升高 血肌酐升高				

*参阅下文部分。

部分不良反应的说明

在肾移植人群的维持治疗方案中，将钙调磷酸酶抑制剂转换为西罗莫司的安全性和疗效尚未明确。一项试验研究，对肾移植维持治疗方案中的钙调磷酸酶抑制剂转换为西罗莫司（目标血药浓度为 12～20ng/mL）的安全性和疗效进行评估。停止入选基线肾小球滤过率小于 40mL/min 的患者（n=90），在这类病人中，一些严重不良事件（包括肺炎、急性排斥、移植物失去功能和死亡）的发生率在西罗莫司治疗组（n=60，肾移植术后中位数时间为 36 个月）较高。

第二项研究评估了肾移植后 3 至 5 个月从他克莫司转换为西罗莫司治疗的安全性和疗效，研究显示，转换为西罗莫司后不良事件、不良事件导致的停药、急性排斥反应和新发糖尿病的发生率升高。转换为西罗莫司后对肾功能也没有益处，且蛋白尿的发生率升高（见**【临床试验】**）。

西罗莫司与钙调磷酸酶抑制剂联合应用，有可能增加钙调磷酸酶抑制剂诱发溶血性尿毒症综合征/血栓形成性血小板减少性紫癜/血栓形成性微血管病（HUS/TTP/TMA）的风险。（见**【注意事项】** -在新肾移植患者中，不使用钙调磷酸酶抑制剂（CNI）的免疫抑制方案）

在移植肾功能延迟恢复的患者中，西罗莫司可能会延迟肾功能的恢复。（见**【注意事项】 – 肾功能**）

曾报告出现局灶性节段性肾小球硬化症。

间质性肺病

接受免疫抑制治疗（包括西罗莫司）的患者有无明确感染原的间质性肺病发生，有些可能是致命的。这类疾病包括非感染性肺炎、闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎（BOOP）（发生频率较低）和肺纤维化。在有些病例中，停用西罗莫司或减少剂量可以消除这种间质性肺病。随着西罗莫司血药谷浓度的升高，患此病的风险也随之升高（见**【注意事项】– 间质性肺病**）。

潜在病毒感染

在接受免疫抑制剂（包括西罗莫司）治疗的患者中，观察到与 BK 病毒相关的肾病和进行性多灶性白质脑病（PML）。这种感染可能与严重或致命的后果相关，包括肾移植物失去功能（见**【注意事项】– 潜在病毒感染**）。

肝毒性

有肝毒性的报道，包括西罗莫司谷浓度升高（即，超过治疗浓度水平）导致的致命性肝坏死。

愈合不良

有移植手术后愈合不良的报道，包括筋膜开裂、切口疝和吻合部位（如伤口、血管、气道、输尿管、胆道等）破裂。

儿童

在高免疫风险的儿童肾移植受者（年龄不足 18 岁）中进行的对照临床试验对西罗莫司的安全性进行了评估，此高免疫风险定义为发生一次或一次以上急性移植排斥反应的病史，和/或存在肾活检证实的慢性移植物肾病（见**【临床试验】**）。与钙调磷酸酶抑制剂为基础的治疗相比，西罗莫司与钙调磷酸酶抑制剂和皮质类固醇类联合应用与肾功能减退（肌酐升高））、血脂异常（包括但不限于血清甘油三酯和胆固醇升高）和尿路感染等高发生率有关。既往临床研究的治疗方案（继续使用西罗莫司和钙调磷酸酶抑制剂）并非适用于成人或儿童患者。

在另外一项针对 20 周岁及以下肾移植患者的研究中，评估了从移植后开始的免疫抑制方案中（包含使用西罗莫司和钙调磷酸酶抑制剂以及巴利昔单抗诱导剂的全剂量的免疫抑制方案）逐步停用皮质类固醇（从移植后的六个月开始）的安全性。在 274 位入选患者中，有 19 (6.9%) 位患者报告出现移植后淋巴增生性疾病(PTLD)。在移植前已知 EBV 血清反应阴性的 89 位患者中，有 13 (15.6%) 位患者出现 PTLD。所有出现 PTLD 的患者都不满 18 周岁。

没有足够的经验可以推荐在儿童和青少年身上使用西罗莫司。

可疑不良反应报告

在药品获得上市许可后实行可疑不良反应报告很重要。这样可以继续监测药品的效益/风险平衡。医务人员应报告任何可疑不良反应。

其它临床经验

在接受西罗莫司 治疗的患者中还有发生精子缺乏的报道，大多数患者停用西罗莫司后会出现好转。

报告出现卵巢囊肿和月经失调（包括闭经和月经量过多。有症状的卵巢囊肿患者应进行进一步评估。绝经前女性的卵巢囊肿发生率可能高于绝经后女性。在某些患者中，停用西罗莫司即可解决卵巢囊肿和月经失调问题。

在接受西罗莫司治疗的患者中已有出现难辨梭状芽孢杆菌小肠结肠炎的报道。

【禁忌】

本品禁用于对西罗莫司、西罗莫司的衍生物或对本品中任何成份过敏的患者。

【注意事项】

警告

增加感染机会和可能引发淋巴瘤

免疫抑制有可能增加对感染的易感性，并有可能增加发生淋巴瘤和其他恶性肿瘤（尤其是皮肤癌）的机会。在试验 1 和试验 2 中，西罗莫司治疗组的患者，淋巴瘤和淋巴组织增生的发生率为 0.7%～3.2%，而硫唑嘌呤和安慰剂对照组的发生率为 0.6%～0.8%。免疫系统过度抑制也会增加感染的易感性，包括机会性感染，如结核病、致命性感染和败血症。西罗莫司仅供对免疫抑制疗法和治疗实体器官移植患者有经验的医师使用。接受此药物的患者应在配备有相应的实验室和辅助医疗设施及人员的机构内进行治疗。负责维持治疗的医师应有患者随访所必备的完整资料。

超敏反应

与服用西罗莫司相关的超敏反应包括速发严重过敏/类速发严重过敏反应、血管性水肿、剥脱性皮炎和高敏性血管炎（见**【不良反应】**）。

肝移植－死亡率增加、移植物失去功能及肝动脉血栓形成（HAT）

在一项对新肝移植患者进行的试验中发现，西罗莫司与他克莫司联合使用与死亡率增加和移植物失去功能相关（22%联合组对比 9%单用他克莫司组）。这些患者中许多在死亡时或临近死亡时有感染的迹象。在该试验及另一项对新肝移植患者进行的试验中，西罗莫司与环孢素或他克莫司联合使用与 HAT 发生率升高相关（7%联合组对比 2%单用他克莫司组），大部份 HAT 发生于移植后 30 天内，并且大多导致了移植物失去功能或死亡。

在肝移植患者中进行了一个临床试验，将在移植后 6～144 个月的患者随机分组为从钙调磷酸酶抑制剂转换为西罗莫司治疗组和继续使用钙调磷酸酶抑制剂（CNI）治疗组。比较发现，在 12 个月时转换组并未显示出 GFR 较基线水平明显改善（肾小球滤过率）方面的优越性（分别为 -4.45 mL/min 和 -3.07 mL/min）。西罗莫司转换组与 CNI 继续组相比，该研究也没有显示出移植物功能失去或死亡率（缺少生存期数据）的非劣效性。该试验证

明，与继续使用钙调磷酸酶抑制剂组相比，虽然该差异无统计学意义，但转换为西罗莫司治疗组患者死亡率增加。在 12 个月时，西罗莫司转换组的研究提前中止、总体不良事件（特别是感染）和活检证明的急性肝移植排斥的比率都明显高于 CNI 继续组。

西罗莫司作为免疫抑制剂用于肝移植或肺移植患者的安全性和有效性尚未明确，因此，不推荐在此类患者中使用。

肺移植－气管吻合处开裂

新肺移植接受者接受包括西罗莫司在内的免疫抑制治疗，有病例报道发生气管吻合处开裂，大部分为致命性的。

与 CYP3A4 和/或 P-gp 的强效抑制剂和诱导剂的相互作用

不推荐西罗莫司与可能使西罗莫司血药浓度升高的 CYP3A4 和/或多药外排泵 P-gp 的强效抑制剂（如：酮康唑、伏立康唑、伊曲康唑、红霉素、泰利霉素和克拉霉素）或 CYP3A4 和/或 P-gp 的强效诱导剂（如：利福平和利福布丁）联合使用（见**【临床药理】－ 代谢**和**【药物相互作用】**）。西罗莫司在肠壁和肝脏中由 CYP3A4 同功酶进行广泛代谢。CYP3A4 的抑制剂可减慢西罗莫司的代谢，使西罗莫司的血药浓度上升。CYP3A4 的诱导剂则加快西罗莫司的代谢，使西罗莫司的血药浓度下降（见**【药物相互作用】**）。

如果无法避免与 CYP3A4 和/或 P-gp 的诱导剂或抑制剂联合使用，建议在与西罗莫司合用期间和停药后监测患者的西罗莫司全血谷浓度和临床状况。可能需要调整西罗莫司的剂量（见**【用法用量】**和**【药物相互作用】**）。

与大麻二酚的药物相互作用

大麻二酚（P-gp 抑制剂）与西罗莫司联合用药时，应密切监测西罗莫司血药浓度是否升高以及是否出现提示西罗莫司毒性的不良反应。西罗莫司与大麻二酚联合用药时，应视需要考虑降低西罗莫司剂量（见**【用法用量】**和**【药物相互作用】**）。

一般注意事项

西罗莫司仅供口服给药。

尚未有充足临床研究证实西罗莫司在具有高免疫风险患者使用，因此不建议在该患者群使用。

血管性水肿

服用西罗莫司与血管性水肿的形成有关。西罗莫司与其他已知能引起血管性水肿的药物合用时，如血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂，可能会增加血管性水肿形成的风险。例如与 CYP3A4 强抑制剂相互作用导致的西罗莫司水平升高（与 ACE 抑制剂合用/单独服用）也可能会引起血管性水肿的发生（见**【药物相互作用】**）。在有些病例中，停用西罗莫司或减少剂量可以消除这种血管性水肿。

伤口愈合不良和积液

在接受西罗莫司治疗的患者中有伤口愈合不良或延迟的报道，包括淋巴囊肿和伤口开裂（见**【不良反应】**）。体外研究显示， 哺乳动物的雷帕霉素靶分子（Mammalian target

of rapamycin, mTOR）抑制剂，如西罗莫司，可抑制某些生长因子的产生，从而影响血管生成、成纤维细胞增生和血管通透性。淋巴囊肿（一种已知的肾移植手术并发症）在接受西罗莫司治疗的患者中更为常见，并与剂量相关（见**【不良反应】**）。应注意手术操作以最大限度减少这一并发症。医学研究资料表明，体重指数（BMI）大于 30Kg/m^2 的患者，发生伤口愈合不良的风险增高。

在接受西罗莫司治疗的患者中还有积液的报道， 包括外周水肿、淋巴水肿、胸腔积液和心包积液（包括在儿童和成人中出现的对血流动力学有显著影响的积液）。

皮肤恶性肿瘤

免疫抑制有可能增加对感染的易感性，并有可能增加发生淋巴瘤和其他恶性肿瘤（尤其是皮肤癌）的机会。因此，服用西罗莫司的患者应通过穿着防护衣和使用宽光谱、高保护系数的防晒霜来限制暴露于阳光和紫外线。

高脂血症

在肾移植患者中的应用西罗莫司有可能引起需要治疗的血清胆固醇和甘油三酯升高。因此，必须对患者监测高脂血症的发生。

在临床试验 1 和 2 中，使用西罗莫司组与使用硫唑嘌呤或安慰剂对照组相比，发生更多的需要治疗的血清总胆固醇值和血清甘油三酯值增加（见**【不良反应】**）。与安慰剂相比，使用西罗莫司组的高胆固醇血症（43%～46%）和高甘油三酯血症（45%～57%）的发生率增加。

有临床意义的高脂血症在肾移植患者中有较高的发生率。因而在开始给予包括西罗莫司在内的免疫抑制治疗前，对已患有高脂血症的患者应仔细地权衡利弊。同样，对于患有严重顽固性高脂血症的患者，应重新评估继续西罗莫司治疗的风险/益处。

所有服用西罗莫司的患者应该用实验室检查监测高脂血症的发生，一旦发生高脂血症，应采取相应的干预治疗，如饮食控制、锻炼和降脂药物（如全美胆固醇教育计划指南所列）。

在接受西罗莫司+环孢素或撤除环孢素后接受西罗莫司患者的临床试验中，高达 90%的患者需要使用降脂药物（如他汀类、贝特类）来治疗高脂血症和高胆固醇血症。尽管进行了降脂治疗，仍然有 50%患者的空腹血清胆固醇水平>240 mg/dL 且甘油三酯水平高于推荐目标水平。同时服用西罗莫司和 HMG-CoA 还原酶抑制剂导致发生不良反应，如 CPK 升高 （3%）, 肌痛（6.7%）和横纹肌溶解（<1%）。在这些临床试验中，患者人数太少，且随访时间太短，无法评价西罗莫司对心血管死亡率的长期影响。

横纹肌溶解症

在临床试验中，西罗莫司和 HMG-CoA 还原酶抑制剂和/或贝特类药物共同服用，耐受良好。对于服用西罗莫司的患者，无论是否与环孢素合用，都应监测血脂的升高，联合服用 HMG-CoA 还原酶抑制剂和/或贝特类药物时，应监测这些药品说明书中所描述的横纹肌溶解症的可能发生以及其他不良反应的发生情况。

肾功能下降

由于长期联合使用环孢素和西罗莫司与肾功能下降相关，故在使用期间，应密切监测肾功能。与环孢素和安慰剂或环孢素和硫唑嘌呤对照组患者相比，环孢素和西罗莫司组患者的血清肌酐值较高，而肾小球滤过率较低（试验 1 和 2）。在这两项试验中，环孢素和西罗莫司组与对照组相比，肾功能下降的程度更大。因此，当联合使用西罗莫司和环孢素时，应监测肾功能。当联合使用西罗莫司片和他克莫司时，也应密切监测患者的肾功能。在血清肌酐水平升高的患者中，应考虑对免疫抑制疗法进行适当调整。包括停用西罗莫司和/或环孢素和/或他克莫司。与继续使用环孢素的患者相比，成功撤除环孢素治疗的患者的血肌酐水平较低，而计算的肾小球过滤率较高，并且恶性肿瘤发生率较低。不建议继续联合使用环孢素和西罗莫司作为维持治疗。在低至中度免疫风险患者中，只有当这种与环孢素联合治疗的利益大于风险时，才能考虑在移植后进行联合治疗 4 个月以上的个体患者中继续这种治疗。在使用已知对肾功能损害的药物（如氨基糖苷类和两性霉素 B）时，应格外小心。

在移植肾功能延迟恢复的患者中，西罗莫司可能会延迟肾功能的恢复。

肾小球滤过率<40ml/min 的患者中转换为西罗莫司治疗

在一项评价肾移植术后 6～120 个月由钙调磷酸酶抑制剂（CNI）转换为西罗莫司作为维持治疗的研究中（见**【临床试验】**），在西罗莫司治疗组的分层研究中发现，肾小球滤过率<40ml/min 的患者，严重不良事件发生率较高，包括肺炎、急性排斥反应、移植物失去功能和死亡。在肾移植维持治疗的患者中从 CNI 转换为西罗莫司的安全性和有效性尚未得到确证。

在新肾移植患者中，不使用钙调磷酸酶抑制剂（CNI）的免疫抑制方案

在新肾移植患者中，使用西罗莫司（不使用钙调磷酸酶抑制剂）的安全性和有效性尚未得到确证。两个多中心临床研究显示，接受西罗莫司、吗替麦考酚酯（MMF）、皮质类固醇和 IL-2 受体拮抗剂治疗的新肾移植患者与接受钙调磷酸酶抑制剂、 MMF、皮质类固醇和 IL-2 受体拮抗剂治疗的患者相比较，急排的发生率明显增高，死亡率也较高。在使用西罗莫司而不使用钙调磷酸酶抑制剂的新肾移植患者中，对肾功能较好的益处并未表现出来。根据后续临床研究的信息，初次肾移植时，不建议将西罗莫司、吗替麦考酚酯和皮质类固醇与 IL-2 受体抗体 (IL2R Ab) 诱导联合使用。另外应该注意的是在其中一个实验中曾短期使用过达克珠单克隆抗体治疗。

西罗莫司与钙调磷酸酶抑制剂联合应用，有可能增加钙调磷酸酶抑制剂诱发溶血性尿毒症综合征/血栓性血小板减少性紫癜/血栓性微血管病(HUS/TTP/TMA)的风险。

蛋白尿

建议定期检测尿蛋白量。在一项评价肾移植后 6～120 个月由钙调磷酸酶抑制剂（CNI）转换为西罗莫司作为维持治疗的患者疗效的临床研究中发现，转换后 6～24 个月，在患者中普遍观察到尿蛋白量增加（与继续使用 CNI 的患者相比较，蛋白尿发生率分别为 23.6%和 12.8%， 见**【不良反应】**和**【临床试验】**）。在转换为西罗莫司治疗的患者，如果转换前就已出现较多蛋白尿（尿蛋白/肌酐≥0.27），转换后尿蛋白的排泄量也明显增加。这项研究报道 2%的患者出现新发的肾病综合症，而 CNI 治疗组为 0.4%。而转换为西罗莫司的患者中出现肾病范围蛋白尿（定义为尿蛋白比肌酐>3.5）的比例为 9.2%，

CNI 组为 3.7%。在某些患者中，停用西罗莫司后尿蛋白排泄减少。在肾移植维持治疗的患者中从 CNI 转换为西罗莫司的安全性和有效性尚未得到确证。

间质性肺病/非感染性肺炎

接受免疫抑制治疗（包括西罗莫司）的患者有无明确感染原的间质性肺病[ILD]发生，有些可能是致命的。这类疾病包括非感染性肺炎、闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎（BOOP）（发生频率较低）和肺纤维化。在一些病例中，有报道间质性肺病伴随肺高血压（包括肺动脉高血压）的次要不良事件。在一些病例中，停用西罗莫司或减少剂量可以消除这种间质性肺病[ILD]。随着西罗莫司血药谷浓度的升高，患此病的风险也随之升高（见**【不良反应】**）。

潜在病毒感染

免疫抑制治疗患者，机会性感染风险增加，包括激活潜在病毒感染。这包括与 BK 病毒相关性肾病（在接受包括西罗莫司在内的免疫抑制剂的患者中，已经发现了该病症）。这种感染可能会导致严重后果，包括肾功能恶化和移植肾失去功能（见**【不良反应】**）。监测患者可能有助于识别存在 BK 病毒相关性肾病风险的患者。对于有 BK 病毒相关性肾病证据的患者，应考虑降低免疫抑制强度。

在接受免疫抑制剂（包括西罗莫司）治疗的患者中，有进行性多灶性白质脑病（PML），有时是致命性的病例报告。PML 通常表现为偏瘫、淡漠、意识模糊、认知障碍和共济失调。PML 的危险因素包括免疫抑制治疗和免疫功能受损。在免疫抑制治疗患者中，报告存在神经症状的患者，临床医师应在诊断中考虑 PML，并按照临床指示，向神经科医师咨询。在出现 PML 的患者中，应该考虑降低免疫抑制剂的用量。在移植患者中，临床医师还应该考虑降低免疫抑制强度对移植物的风险。（见**【不良反应】- 潜在病毒感染**）。

钙调磷酸酶抑制剂诱发的溶血性尿毒症综合征/血栓形成性血小板减少性紫癜/血栓形成性微血管病（HUS/TTP/TMA）

西罗莫司与钙调磷酸酶抑制剂联合应用，有可能增加钙调磷酸酶抑制剂诱发 HUS/TTP/TMA 的风险。

联合使用血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂

联合服用西罗莫司和血管紧张素转化酶抑制剂导致血管神经性水肿型反应。

据观察，联合使用西罗莫司和血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂时经活检证实的急性排斥反应（BCAR） 的发生率升高（见**【临床试验】**）。使用西罗莫司的患者如果联合使用血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂，则应得到密切监测。

预防性抗微生物治疗

在未接受预防性抗微生物治疗的患者中，有卡氏肺囊虫性肺炎病例的报道。因而应在移植后进行为期一年的预防卡氏肺囊虫性肺炎的抗微生物治疗。

建议在移植后进行 3 个月的巨细胞病毒（CMV）预防治疗，尤其是对 CMV 疾病易感的患者。

胚胎-胎儿毒性

基于动物研究和作用机制（见**【药理毒理】**），给予孕妇西罗莫司会对胎儿造成伤害。在动物研究中，在器官形成期，给予母体等于或低于人体推荐最低起始剂量的西罗莫司导致了动物胚胎/胎儿毒性。应告知孕妇孕期服用西罗莫司对于胚胎/胎儿的潜在风险。应告知有生育能力的女性患者在西罗莫司治疗期间以及治疗停止后 12 周内，避免怀孕并采取高效的避孕措施（见**【孕妇及哺乳期妇女用药】**）。

男性不育

可能会观察到无精子症和少精子症 （见**【药理毒理】**）。西罗莫司是一种抗增殖药物，会对生殖细胞等快速分裂细胞产生影响。

西罗莫司血药浓度监测方法

推荐的西罗莫司 24 小时血谷浓度范围检测基于色谱法。目前的临床经验，色谱法和免疫测定法都可用于检测西罗莫司的全血浓度。这些不同的方法测得的浓度值不可互换（见**【用法用量】和【临床药理】**）。

西罗莫司与 CYP3A4 和/或 P-gp 强效抑制和诱导剂药物相互作用

避免西罗莫司与 CYP3A4 和/或 P-gp 的强效抑制剂（如：酮康唑、伏立康唑、伊曲康唑、红霉素、泰利霉素和克拉霉素）或 CYP3A4 和/或 P-gp 的强效诱导剂（如：利福平和利福布丁）联合使用（见**【药物相互作用】**）。

避孕

在西罗莫司治疗开始前、治疗维持期间和治疗停止后 12 周内，应采取有效的避孕措施。

高危患者中的使用

在高危患者中停用环孢素的安全性和疗效未被充分研究，因此不推荐使用。此类患者包括：停用环孢素前发生 Banff 93 III 级急性排斥反应或血管性排斥反应的患者、依赖透析的患者、血清肌酐值>4.5 mg/dL 的患者、黑人患者、再次移植患者、多器官移植患者以及群体反应性抗体水平高的患者。

免疫接种

在西罗莫司治疗期间应避免使用活疫苗；活疫苗可能包括（但不限于）麻疹、流行性腮腺炎、风疹、口服脊髓灰质炎、卡介苗、黄热病、水痘和 TY21a 伤寒疫苗。免疫抑制剂可能影响疫苗接种的疗效。因此在西罗莫司治疗期间接受疫苗接种，疫苗的有效性可能降低。

需告知患者的内容

应将完整的说明书提供给病人。应告知育龄妇女在妊娠期使用西罗莫司的潜在危险，以及在西罗莫司治疗开始前、治疗维持期间和停药后 12 周内，应采取有效的避孕措施（见**【孕妇及哺乳期妇女用药】**）。

实验室检查

对于接受浓度监测下服用西罗莫司的患者，应监测西罗莫司的全血浓度。在下列患者中，必需密切监测西罗莫司血药浓度：药物代谢改变的患者、年龄≥13 岁而体重在 40 公斤以下的患者、肝功能损害患者、以及同时服用强效的 CYP3A4 的诱导剂和抑制剂的患者（见**【药物相互作用】**）。对于肝功能受损严重的患者，建议根据清除率下降情况将维持剂量减少一半（见**【用法用量】**）。由于这些患者的半衰期延长，在负荷剂量或剂量更改后，应延长药品治疗性监测时间，直至达到稳定浓度。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

风险摘要

基于动物研究和作用机制，对妊娠妇女进行西罗莫司给药时，会对胎儿造成伤害（见数据、**【药理毒理】**）。关于妊娠期间西罗莫司使用的数据有限；然而，这些数据不足以表明不良发育结果的药物相关风险。在动物研究中，低治疗剂量的西罗莫司会对大鼠胚胎/胎儿产生毒性（见数据）。请告知有生育能力的女性本品对胎儿有风险。

适应人群主要出生缺陷和流产的估计背景风险尚不明确。在美国一般人群中，主要出生缺陷和经临床诊断为妊娠后流产的估计背景风险分别为 2-4% 和 15-20%。

数据

动物数据

参见**【药理毒理】**。

哺乳期

风险摘要

目前尚不清楚人乳中是否存在西罗莫司。目前还没有关于它对母乳喂养婴儿或产乳影响的数据。西罗莫司在婴儿中的药代动力学和安全特性不明。哺乳期大鼠乳汁中可检测到西罗莫司。基于作用机制，西罗莫司可能会对母乳喂养的婴儿产生严重不良影响 （见**【药理毒理】**）。应当将母乳喂养的发育和健康益处与母亲对西罗莫司的临床医疗需求和西罗莫司对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响一起考虑。

有生育能力的男性和女性

避孕

女性在服用西罗莫司时不应怀孕或计划怀孕。向有生育能力的女性告知，动物研究显示，西罗莫司对发育中的胎儿有害。建议有生育能力的女性采用高效避孕方法。必须在西罗莫司治疗前、治疗中及治疗停止后 12 周内开始使用有效的避孕措施 （见**【注意事项】**）。

不孕

基于临床结果和动物研究结果，西罗莫司治疗可能会损害男性和女性的生育能力 （见**【药理毒理】**）。服用西罗莫司的女性曾报告卵巢囊肿和月经失调（包括闭经和月经量过多）。服用西罗莫司的男性曾报告无精子症，大多数病例中，该症状在停用西罗莫司后逆转。

【儿童用药】

西罗莫司用于 13 岁以下儿童患者的安全性和疗效尚未确定。

已经在 13 岁及以上低至中度免疫风险的儿童中进行了西罗莫司片剂和口服液的安全性及有效性的研究。在这类 13 岁及以上儿童人群中使用西罗莫司片剂和口服液已经得到充分的、对照良好的成人服用西罗莫司口服溶液的临床试验支持。这些试验中特别对儿童移植患者的药代动力学数据进行了分析（见**【临床药理】**）。

在儿童和青少年（年龄不足 18 岁）肾移植受者中进行了一项对照性临床试验，这些受者被认为有高免疫风险，即有发生一次或一次以上急性移植排斥反应的病史，和/或存在肾活检证实的慢性移植物肾病。试验所获得的安全性和疗效信息，不支持西罗莫司口服溶液或片剂与钙调磷酸酶抑制剂和皮质类固醇类长期联合使用，因为与钙调磷酸酶抑制剂相比，这种免疫抑制方案与血清脂类代谢异常和肾功能恶化的发生率增加相关，而在急性排斥、移植物存活以及患者存活方面对患者无额外获益（见**【临床试验】**）。

【老年用药】

在西罗莫司片的临床试验中，未包括足够数量的 65 岁及以上的患者，以判定这一人群的用药安全性和疗效是否与年轻患者有差异。西罗莫司血谷浓度数据提示，对于老年肾移植患者，不需根据年龄来调整剂量。年轻患者和老年患者之间的响应差别没有进行鉴定。总体来说，对于老年患者的剂量选择应谨慎，考虑到老年人肝功能和心功能的减弱或者其他合并症或合用其他药物的发生频率较高，通常从剂量范围的低端开始治疗。

【药物相互作用】

已知西罗莫司是细胞色素 P-450（CYP3A4）和 P-糖蛋白（P-gp）的作用底物。CYP3A4 和 P-gp 的诱导剂可降低西罗莫司的血药浓度，而 CYP3A4 和 P-gp 的抑制剂可增加西罗莫司血药浓度。

环孢素：

环孢素是 CYP3A4 和 P-gp 的作用底物和抑制剂。已证明其在和西罗莫司合用时，能增加西罗莫司的血药浓度。联合服用西罗莫司和环孢素时，应监测横纹肌溶解症的发生情况。基于环孢素胶囊（改进型）的影响，建议应在服用环孢素口服溶液（改进型）和/或环孢素胶囊（改进型）[环孢素微乳剂（改进型）]4 小时后服用西罗莫司（见**【用法用量】**）。

在一项单剂量药物-药物相互作用试验中，24 例健康志愿者同时或在服用新山地明软胶囊（环孢素胶囊[改进型]）300 mg 四小时后服用西罗莫司（西罗莫司片剂）10 mg。与新山地明软胶囊联合服用时，西罗莫司的平均 C_{max} 和 AUC 分别比单独服用西罗莫司上升了 512%和 148%。但在服用新山地明软胶囊（环孢素胶囊[改进型]）4 小时后服用，西罗莫司的 C_{max} 和 AUC 比单独服用西罗莫司均上升了 33%。

在一项多剂量试验（150 例牛皮癣患者）中，西罗莫司按 0.5，1.5 和 3.0 mg/m^2/日服用，同时服用山地明口服溶液（环孢素口服溶液）1.25 mg/kg/日，与单独服用西罗莫司相比，西罗莫司的平均谷浓度增加了 67%～86%。西罗莫司谷浓度的个体间差异（变异系数

CV%）为 39.7%～68.7%。多剂量西罗莫司对服用山地明口服溶液（环孢素口服溶液）后的环孢素谷浓度无明显影响，但 CV%（85.9%～165%）高于以往试验所测数值。

细胞色素 CYP3A4 和 P-糖蛋白（P-gp）的抑制剂和诱导剂

不推荐西罗莫司与 CYP3A4 和/或 P-gp 的强效抑制剂（如：酮康唑、伏立康唑、伊曲康唑、红霉素、泰利霉素和克拉霉素）或 CYP3A4 和/或 P-gp 的强效诱导剂（如：利福平和利福布丁）联合使用（见**【注意事项】 - 警告**）。西罗莫司在肠壁和肝脏中被 CYP3A4 同功酶广泛代谢，并且可被 P-gp 药物流出泵从小肠上皮细胞逆转运至肠腔。西罗莫司在小肠细胞和肠腔间的潜在循环使之可被 CYP3A4 不断代谢。因此，西罗莫司的全身吸收和吸收后的消除可被作用于上述两种蛋白的药物所影响。CYP3A4 和 P-gp 抑制剂可减慢西罗莫司的代谢，使西罗莫司的血药浓度上升；而 CYP3A4 和 P-gp 诱导剂则加快西罗莫司的代谢，使西罗莫司的血药浓度下降。对于需要使用 CYP3A4 的强效抑制剂或强效诱导剂的患者，建议考虑改用对 CYP3A4 抑制或诱导作用较弱的药物。

当西罗莫司与 CYP3A4 底物或者抑制剂和/或诱导剂合用时，需谨慎。可抑制 CYP3A4 而升高西罗莫司血药浓度的物质还包括（但不限于）：

- 钙通道阻滞剂：地尔硫卓、尼卡地平、维拉帕米。
- 抗真菌药：克霉唑、氟康唑、伊曲康唑、酮康唑、伏立康唑。
- 抗生素：克拉霉素、红霉素、泰利霉素、醋竹桃霉素。
- 胃肠道动力调节药：西沙必利、甲氧氯普胺。
- 其它药物：溴隐亭、西咪替丁、环孢素、达那唑、来特莫韦、蛋白酶抑制剂（如抗 HIV 和丙型肝炎药物：利托那韦、茚地那韦、伯赛匹韦、特拉匹韦）。
- 西柚汁

可诱导 CYP3A4 而降低西罗莫司的血药浓度的物质还包括（但不限于）：

- 抗惊厥药：卡马西平、苯巴比妥、苯妥英。
- 抗生素：利福布丁、利福平、利福喷丁。
- 草药制剂：圣约翰草[St. John's Wort]（贯叶连翘，金丝桃素）。

西罗莫司与以下部分药物同时服用时的药代动力学相互作用讨论如下。与以下药物的相互作用进行了研究：

地尔硫卓：地尔硫卓是 CYP3A4 和 P-gp 的底物和抑制剂；如果与地尔硫卓合用，应监测西罗莫司的浓度并在需要时调整剂量。18 例健康志愿者同时口服西罗莫司口服溶液 10 mg 和地尔硫卓 120 mg，西罗莫司的生物利用度明显受影响。西罗莫司的 C_{max}，t_{max} 和 AUC 分别增加 1.4、1.3 和 1.6 倍。西罗莫司不影响地尔硫卓或其衍生物（去乙酰地尔硫卓和去甲基地尔硫卓）的药代动力学。

红霉素：红霉素是 CYP3A4 和 P-gp 的底物和抑制剂，应监测西罗莫司的浓度并考虑对这两种药物适当减少剂量；不推荐西罗莫司片剂与红霉素同时服用（见**【注意事项】 - 警告**）。24 例健康志愿者同时口服西罗莫司口服溶液 2 mg，每日 1 次和红霉素片剂（达稳态浓度）800 mg，每 8 小时 1 次，西罗莫司和红霉素的生物利用度明显受影响。西罗莫司的 C_{max} 和 AUC 分别增加 4.4 和 4.2 倍，而 t_{max} 增加 0.4 小时。红霉素的 C_{max} 和 AUC 分别增加 1.6 和 1.7 倍，而 t_{max} 增加 0.3 小时。

酮康唑：酮康唑是 CYP3A4 和 P-gp 的强效抑制剂；不推荐西罗莫司与酮康唑同时服用（见**【注意事项】 – 警告**）。服用西罗莫司口服溶液后，多剂量服用酮康唑显著影响西罗莫司的吸收速率和程度，反映在西罗莫司的 C_{max}、t_{max} 和 AUC 分别增长了 4.3 倍、38%和 10.9 倍。然而西罗莫司的终末半衰期无变化。单剂量西罗莫司不影响酮康唑 12 小时的稳态血浆浓度。

利福平：利福平是 CYP3A4 和 P-gp 的强效诱导剂；不推荐西罗莫司与利福平同时服用（见**【注意事项】 – 警告**）。给予 14 例健康志愿者多剂量服用利福平 600 mg/日，连续 14 日，接着单剂量服用西罗莫司口服溶液 20 mg，西罗莫司的口服剂量清除率大幅上升了 5.5 倍（范围为 2.8～10），表明 AUC 和 C_{max} 分别平均下降约 82%和 71%。对于需要服用利福平的患者，应考虑改用酶诱导作用较小的治疗药物。

维拉帕米：维拉帕米是 CYP3A4 和 P-gp 的底物和抑制剂；应监测西罗莫司的浓度并考虑对这两种药物适当减少剂量。25 例健康志愿者同时服用西罗莫司口服溶液 2 mg，每日 1 次，和维拉帕米 180 mg，每 12 小时 1 次（达稳态浓度），西罗莫司和维拉帕米的生物利用度明显受影响。西罗莫司的 C_{max} 和 AUC 分别增加 2.3 和 2.2 倍，而 t_{max} 无明显变化。维拉帕米的药理活性 S-对映体的 C_{max} 和 AUC 均增加 1.5 倍，而 t_{max} 减少 1.2 小时。

大麻二酚（P-gp 抑制剂）：已有与大麻二酚合用期间西罗莫司血药浓度升高的报告。在一项健康志愿者研究中，大麻二酚与另一种口服 mTOR 抑制剂联合用药导致 mTOR 抑制剂的 C_{max} 和 AUC 暴露量均增加约 2.5 倍，这是因为大麻二酚抑制了 P-gp 的肠道外排。联合使用大麻二酚和西罗莫司时应谨慎，并密切监测副作用。监测西罗莫司血药浓度并根据需要调整剂量（见**【用法用量】**和**【注意事项】**）。

不需调整剂量即可同时服用的药物

下列药物在研究中未发现有临床意义的药物间药代动力学的相互作用。西罗莫司可与这些药物同时服用，且无需调整剂量。

- 阿昔洛韦
- 阿托伐他汀
- 地高辛
- 格列本脲
- 硝苯地平
- 炔诺孕酮/炔雌醇（Lo/Ovral）
- 泼尼松龙
- 磺胺甲基异噁唑/甲氧苄氨嘧啶（复方新诺明）

其它药物-食物的相互作用

服用西罗莫司片剂后，西罗莫司的生物利用度可因进食而受到影响。为尽可能地减少血药浓度差异，西罗莫司应恒定地与或不与食物同服。

西柚汁可减缓由 CYP3A4 介导的西罗莫司的代谢和潜在加强由 P-gp 介导的西罗莫司从小肠上皮细胞向肠腔的逆转运。这种果汁不可用于送服西罗莫司片剂。

药物-草药的相互作用

St. John's Wort（贯叶连翘）可诱导CYP3A4和P-gp。由于西罗莫司是细胞色素CYP3A4和P-gp的共同底物，因此，在接受西罗莫司治疗的患者中使用St. John's Wort 可导致西罗莫司的血药浓度降低。

HMG-CoA 还原酶抑制剂、贝特类药物

联合服用西罗莫司与 HMG-CoA 还原酶抑制剂和/或贝特类药物时，应监测横纹肌溶解症的发生情况。

钙调磷酸酶抑制剂

在联合服用西罗莫司和钙调磷酸酶抑制剂的患者中，有钙调磷酸酶抑制剂诱发的溶血性尿毒症综合征/血栓形成性血小板减少性紫癜/血栓形成性微血管病（HUS/TTP/TMA）的病例报道。

药物-实验室检查相互作用

未进行西罗莫司与常用临床实验室检查的相互作用方面的试验。

【药物过量】

虽然曾收到西罗莫司服用过量的报道，但这方面的经验仍有限。一般来说， 药物过量所产生的不良反应与**【不良反应】**章节中所列举的相一致。 对所有服用过量的病例，均应采取一般性支持治疗措施。根据西罗莫司水溶性差而与红细胞结合率高的特点，可以预计透析不能有效地排出本药。小鼠和大鼠的急性口服致死剂量超过 800 mg/kg。

【临床药理】

对健康志愿者、儿童患者、肝功能损害患者和肾移植患者进行了口服后的西罗莫司药代动力学测定。

在低至中度免疫风险的肾移植成人患者，每日多剂量给予 2 mg 西罗莫司，与环孢素和皮质类固醇合用，其药代动力学参数总结于下表：

在低至中度免疫风险的肾移植患者中，每日 2 mg 西罗莫司的稳态药代动力学参数（均数±标准差）[a,b]

	口服溶液	片剂
C_{max}(ng/mL)	14.4±5.3	15.0±4.9
t_{max}(hr)	2.1±0.8	3.5±2.4
AUC(ng•h/mL)	194±78	230±67
C_{min}(ng/mL)[C]	7.1±3.5	7.6±3.1
CL/F(mL/h/kg)	173±50	139±63

a: 在服用西罗莫司 4 小时之前，服用环孢素。

b: 基于移植后 1 个月和 3 个月的数据。

c: 6 个月以后的平均 C_{max}。

通过 LC/MS/MS 法测定肾移植患者西罗莫司血药浓度，发现西罗莫司全血谷浓度与 $AUC_{\tau,ss}$ 具有显著相关性。在重复的、每天两次给药和未设起始负荷量的多剂量试验中，平均西罗莫司血谷浓度在起始治疗的 6 天（达到稳态）内增加约 2～3 倍。大部分患者（负荷量为维持剂量的 3 倍时）在给药一天内即达到接近稳态血药浓度（见**【用法用量】**和**【注意事项】**）。

吸收

服用西罗莫司口服溶液后，在健康志愿者中，西罗莫司迅速吸收，单剂量口服后的平均达峰时间约为 1 小时；在肾移植受者中，多剂量口服后的平均达峰时间约为 2 小时。服用西罗莫司口服溶液后的西罗莫司的系统利用度低，约为 14%。与口服溶液相比，服用片剂后西罗莫司的平均生物利用度可提高约 27%。西罗莫司片剂与口服溶液不是生物等价的；但是，在 2 mg 水平被证明是临床等价的（见**【临床试验】**和**【用法用量】**）。在稳定的肾移植患者中，按照 3～12 mg/m^2 服用西罗莫司口服溶液后，西罗莫司的浓度与剂量成比例。

食物的影响：为尽可能地减少西罗莫司血药浓度差异，西罗莫司应恒定地与或不与食物同服（见**【用法用量】**）。在服用西罗莫司的健康志愿者中，与禁食相比，高脂肪餐（861.8 千卡，54.9%的热量来源于脂肪）可使西罗莫司总的暴露量（AUC）从 23%增加至 35%。根据评估的西罗莫司剂型的不同，食物对西罗莫司的 C_{max} 的影响也不同。

西柚汁可减缓由 CYP3A4 介导的西罗莫司的代谢和潜在加强由 P-gp 介导的西罗莫司从小肠上皮细胞向肠腔的逆转运，因而不可用于送服西罗莫司。

分布

在稳定的肾移植受者中，服用西罗莫司口服溶液后西罗莫司的血液/血浆比的平均值（±标准差）为 36±18，表明西罗莫司广泛分布入血液的有形成份中。西罗莫司的分布容积（V_{ss}/F）的平均值为 12±8 L/kg。西罗莫司与人血浆蛋白广泛结合（约 92%）。在男性中，西罗莫司的结合主要与血清白蛋白（97%）、α_1-酸性糖蛋白和脂蛋白有关。

代谢

西罗莫司为CYP3A4和P-gp的作用底物。西罗莫司可被肠壁和肝脏中的CYP3A4同功酶广泛代谢，并且可被P-gp药物流出泵从小肠上皮细胞逆转运至肠腔。CYP3A4和P-gp的抑制剂可增加西罗莫司的浓度。CYP3A4和P-gp的诱导剂可降低西罗莫司的浓度（见**【注意事项】 – 警告**和**【药物相互作用】**）。西罗莫司经O-去甲基化和/或羟化被广泛代谢。在全血中可检测到7个主要代谢物，包括羟基化、去甲基化和羟基去甲基化代谢物。其中一些亦可在血浆、粪便和尿液中检测到。在人的全血中，西罗莫司为主要成份，且其免疫抑制活性达总活性的90%以上。

排泄

健康志愿者中单剂量服用[^{14}C]标记的西罗莫司口服溶液后，放射活性的大部分（91%）出现在粪便中，仅少量（2.2%）经尿排泄。稳定的肾移植患者，多剂量给药后的末端消除半衰期（$t_{1/2}$）的均数±标准差估计为 62±16 小时。

下表为在 III 期临床试验中观察到的西罗莫司血药浓度（色谱法测得的数值）（见**【临床试验】**）

III 期临床试验中肾移植患者的西罗莫司全血谷浓度

患者人群（研究编号）	治疗	第 1 年		第 2 年	
		平均（ng/mL）	10^{th}～90^{th} 百分数（ng/mL）	平均（ng/mL）	10^{th}～90^{th} 百分数（ng/mL）
低至中度风险（试验 1 和 2）	西罗莫司（2 mg/天）+环孢素	7.2	3.6～11	-	-
	西罗莫司（5 mg/天）+环孢素	14	8～22	-	-

特殊人群的药代动力学

肝功能损害：分别给予肝功能正常的志愿者和按 Child-Pugh 分级为 A 型（轻度）、B 型（中度）和 C 型（重度）的肝功能损害患者单剂量西罗莫司。与肝功能正常组的数据相比，轻度、中度和重度肝功能损害组的西罗莫司的 AUC 值，分别高出 43%、94%和 189%， C_{max} 均值没有统计学显著差别。随着肝功能损害的严重程度的增加，西罗莫司的平均半衰期也平稳增加，而西罗莫司的单位体重清除率的平均值降低。

轻至中度肝功能损害患者西罗莫司的维持剂量应减少约 1/3，重度肝功能损害患者减少大约 1/2（见**【用法用量】**）。在轻、中和重度肝功能损害患者中，无需对西罗莫司的负荷剂量进行调整。所有肝功能损害患者均需进行血药浓度监测（见**【用法用量】**）。

肾功能损害：肾功能损害对于西罗莫司的药动学的影响尚不清楚。但在肾功能正常的受试者中，本品或其代谢物从肾脏排泄极少（2.2%）。肾功能损害患者也无需对西罗莫司的负荷量和维持量进行调整（见**【用法用量】**）。

儿童：西罗莫司的药代动力学数据来源于在儿童肾移植患者中进行的浓度监测下给药试验，这些儿童患者同时接受环孢素和皮质类固醇治疗。其中21例服用片剂，1例服用口服溶液，其血谷浓度目标范围分别为10～20 ng/mL和5～15 ng/mL。6～11岁年龄组儿童（8人）服用剂量的均数±标准差为1.75±0.71 mg/日 （0.064±0.018 mg/kg，1.65±0.43 mg/m^2），12～18岁年龄组儿童（14人）服用剂量的均数±标准差为2.79±1.25 mg/日（0.053±0.015 mg/kg，1.86±0.61 mg/m^2）。取血液样本做西罗莫司药代动力学评估时，大部分（80%）儿童患者在每天一次性服用环孢素后16小时服用西罗莫司。见下表。

儿童肾移植患者的西罗莫司（多剂量，浓度监测）的药代动力学参数（均数±标准差）[a,b]

年龄	n	体重	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{max,ss}$ (h)	$C_{min,ss}$ (ng/ml)	$AUC_{\tau,ss}$	CL/F[c]	CL/F[c]

(岁)		(kg)				(ng•h/mL)	(mL/h/kg)	(L/h/m^2)
6～11	8	27±10	22.1±8.9	5.88±4.05	10.6±4.3	356±127	214±129	5.4±2.8
12～18	14	52±15	34.5±12.2	2.7±1.5	14.7±8.6	466±236	136±57	4.7±1.9

a: 西罗莫司与环孢素口服溶液（改进型）（如新山地明口服溶液）和/或胶囊（改进型）（如新山地明软胶囊）联合服用。

b: 以液相色谱/串联质谱测定法（LC/MS/MS）检测。

c: 口服剂量清除率用体重（kg）或体表面积（m^2）修正。

靠血液透析或腹膜透析维持的稳定的慢性肾功能衰竭儿童患者的西罗莫司（单剂量1，3，9，15 mg/m^2）的药代动力学参数（均值±标准差）*

年龄组(岁)	n	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F/WT (mL/h/kg)
5～11	9	1.1 ± 0.5	71 ± 40	580 ± 450
12～18	11	0.79 ± 0.17	55 ± 18	450 ± 232

*所有受试对象服用西罗莫司的口服溶液

老年患者：在西罗莫司的临床试验中，无足够量的资料证明年龄 65 岁以上的患者的反应是否与年轻患者相异。服用西罗莫司口服溶液或者片剂后，年龄 65 岁以上的肾移植患者的西罗莫司谷浓度数值与年龄在 18～65 岁的成人人群的数值相近。

性别：男性西罗莫司清除率比女性低 12%；男性的半衰期明显长于女性，分别为 72.3 小时和 61.3 小时。不需要按性别调整剂量。

种族：在使用西罗莫司口服溶液或片剂和环孢素口服溶液（改进型）（如新山地明口服溶液）和/或环孢素胶囊（改进型）（如新山地明软胶囊）（见**【临床试验】**）III 期临床试验中，在移植后 6 个月内，黑人患者（n=190）与非黑人患者（n=852）之间的平均西罗莫司谷浓度无显著差异。

在一项开放、非随机、多中心、连续性临床研究中对西罗莫司的全血谷浓度进行了评价，该研究在首次接受异体肾移植的中国成年患者中进行，患者在接受 3 个月的西罗莫司联合 CsA 诱导治疗后，进行 CsA 减量（阶段 I）或 CsA 停药（阶段 II）。总疗程长达 12 个月。根据方案，在本研究中对西罗莫司的剂量进行调整，以保持全血谷水平在前 3 个月内保持在 6～12 ng/mL，并对 CsA 的剂量进行调整，使全血谷水平在前 3 个月内保持于 125～250 ng/mL。对西罗莫司的剂量进行调整，使全血谷浓度水平在本研究的阶段 I 及其后维持于 6～12 ng/mL，并在本研究阶段 II 的第 4～6 个月保持于 12～20 ng/mL、第 7～12 个月保持于 10～20 ng/mL。对 CsA 的剂量进行调整，使全血谷水平在研究第 I 阶段第 4 个月结束时保持于 50～100 ng/mL；在研究第 2 阶段中，每周将 CsA 剂量减少约 25%，使其在第 4 个月结束时停用。在研究阶段 I 中，以平均日剂量 2.1 mg 进行给药时观察到的西罗莫司平均全血谷浓度在 1 个月时达到最大值（9.31 ng/mL），此后西罗莫司的平均血谷水平维持于 8.30～8.69 ng/mL 之间。在研究阶段 II 中，以平均剂量 2.8 mg 进行给药时观察到

的西罗莫司平均血谷浓度在 3 个月时达到最大值（10.72 ng/mL），此后西罗莫司的平均血谷水平维持于 8.53～10.33 ng/mL 之间。对本研究中 112 名患者的 804 个西罗莫司血谷浓度数据进行群体药代动力学分析，表观口服清除率和表观分布容积的平均值（%CV）分别估计为 10.1L/h（23.8%）和 3670L（56.7%）。西罗莫司日剂量、西罗莫司血谷浓度和 CsA 血谷浓度的中位值（范围）分别为 2.0 (0.5～6.0) mg、8.25 (1.5～30.6) ng/mL 和 104 (0～508) ng/mL。在本研究中，西罗莫司日剂量、西罗莫司血谷浓度和 CsA 血谷浓度的平均值（± SD）分别为 2.64 ± 1.07 mg、8.83 ± 3.69 ng/mL 和 126 ± 110 ng/mL。

使用西罗莫司 1 mg 片剂对中国稳定异体肾移植成年患者（n=24）进行每日一次个体化治疗剂量（1～4 mg/日）给药后，结果显示与食物或合并用药一起使用或不一起使用时，西罗莫司的稳态药代动力学特征相当。在使用 CsA 作为合并用药的患者中观察到的稳态 CsA 血谷浓度水平范围为约 30 至 110 ng/mL。在本研究中，在合并使用和未合并使用 CsA 治疗的患者中未发现西罗莫司 PK 有明显差异。在所有研究受试者中，观察到的西罗莫司稳态药代动力学结果总结于下表之中。

中国稳定异体肾移植患者中，每日一次个体化口服剂量的西罗莫司给药 [a, b] 后稳态西罗莫司药代动力学结果

	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	**$T_{max,ss}$ (h)**	**$AUC_{\tau,ss}$ (ng·h/mL)**	**CL/F (L/h)**	**$C_{trough,ss}$ (ng/mL)**	**DN-$C_{max,ss}$ (ng/mL)**	**DN-$AUC_{\tau,ss}$ (ng·h/mL)**	**DN-$C_{troug,ssh}$ (ng/mL)**
平均值± SD	14.1 ± 13.4	NR	199 ± 210	10.1 ± 4.4	5.9 ± 6.3	17.4 ± 9.6	240 ± 126	7.1 ± 3.7
中位数 (范围)	10.1 (2.9～55)	2.5 (1.0～12)	136 (61～975)	9.5 (3.0～22)	4.1 (1.7～29)	17 (5.8～54)	210 (89～661)	6.0 (2.3～19)

[a]：西罗莫司片剂

[b]：采用 LC/MS/MS 方法定量西罗莫司浓度

缩写：DN=剂量标准化至 2 mg 剂量；NR=未报告；SD=标准差。

【临床试验】

预防器官排斥

西罗莫司口服溶液：为评估西罗莫司口服溶液对预防肾移植后的器官排斥的疗效和安全性，进行了两项随机、双盲、多中心、对照试验。这两项试验中，在服用环孢素和皮质类固醇的同时，比较两种剂量的西罗莫司口服溶液（2 mg 和 5 mg，每日 1 次）和硫唑嘌呤（试验 1）或安慰剂（试验 2）的效果。试验 1 在美国的 38 个研究单位进行。719 例患者参加，于移植后随机分组：284 例接受西罗莫司口服溶液 2 mg/日，274 例接受西罗莫司口服溶液 5 mg/日，161 例接受硫唑嘌呤 2～3 mg/kg/日。试验 2 在澳大利亚、加拿大、欧洲和美国的 34 个研究单位进行。576 例患者参加，于移植前随机分组：227 例接受西罗莫司口服溶液 2 mg/日，219 例接受西罗莫司口服溶液 5 mg/日，130 例接受安慰剂。在这两项试验中，禁用抗淋巴细胞抗体诱导治疗。在这两项试验中，主要的治疗终点是在移植后最

初 6 个月内的治疗失败率。治疗失败定义为首次发生急性排斥反应（经活检证实），移植物失去功能或死亡。

下表汇总了上述试验的主要治疗分析结果。移植后 6 个月时，与服用硫唑嘌呤和安慰剂相比较，服用西罗莫司口服溶液 2 mg/日或 5 mg/日，显著降低了治疗失败率（统计学显著性<0.025 水平；标称的显著性水平经多种剂量(2)对比而调整）。

试验 1[a,b] 6 个月和 24 个月时的治疗失败率(%)

参数	西罗莫司口服溶液 2 mg/day (n = 284)	西罗莫司口服溶液 5 mg/day (n = 274)	硫唑嘌呤 2~3 mg/kg/day (n = 161)
6 个月时的治疗失败率 [c]	18.7	16.8	32.3
治疗失败的构成因素			
活检证实的急性排斥反应	16.5	11.3	29.2
移植物失去功能	1.1	2.9	2.5
死亡	0.7	1.8	0
失访	0.4	0.7	0.6
24 个月时的治疗失败率	32.8	25.9	36.0
治疗失败的构成因素			
活检证实的急性排斥反应	23.6	17.5	32.3
移植物失去功能	3.9	4.7	3.1
死亡	4.2	3.3	0
失访	1.1	0.4	0.6

a：患者联合服用环孢素和皮质类固醇

b：包括退出研究的患者

c：主要研究终点

试验 2[a,b] 6 个月和 36 个月时的治疗失败率(%)

参数	西罗莫司口服溶液 2 mg/day (n = 227)	西罗莫司口服溶液 5 mg/day (n = 219)	安慰剂 (n = 130)
6 个月时的治疗失败率 [c]	30.0	25.6	47.7
治疗失败的构成因素			
活检证实的急性排斥反应	24.7	19.2	41.5
移植物失去功能	3.1	3.7	3.9
死亡	2.2	2.7	2.3
失访	0	0	0

36 个月时的治疗失败率	44.1	41.6	54.6
治疗失败的构成因素			
活检证实的急性排斥反应	32.2	27.4	43.9
移植物失去功能	6.2	7.3	4.6
死亡	5.7	5.9	5.4
失访	0	0.9	0.8

a：患者联合服用环孢素和皮质类固醇

b：包括退出研究的患者

c：主要研究终点

患者和移植物的 1 年存活率为共同的主要研究终点。下表为试验 1 中移植物和患者的 1 年和 2 年存活率，以及试验 2 中移植物和患者的 1 年和 3 年存活率。接受西罗莫司治疗的患者和对照组患者其移植物和患者存活率相似。

试验 1 移植物和患者的存活率(12 和 24 个月)和
试验 2 移植物和患者的存活率(12 和 36 个月)[a,b]

参数	西罗莫司口服溶液 2 mg/日	西罗莫司口服溶液 5 mg/日	硫唑嘌呤 2～3 mg/kg/日	安慰剂
试验 1	(n = 284)	(n = 274)	(n = 161)	
移植物存活率				
12 个月	94.7	92.7	93.8	
24 个月	85.2	89.1	90.1	
患者存活率				
12 个月	97.2	96.0	98.1	
24 个月	92.6	94.9	96.3	
试验 2	(n = 227)	(n = 219)		(n = 130)
移植物存活率				
12 个月	89.9	90.9		87.7
36 个月	81.1	79.9		80.8
患者存活率				
12 个月	96.5	95.0		94.6
36 个月	90.3	89.5		90.8

a：患者联合服用环孢素和皮质类固醇

b：包括退出研究的患者

接受西罗莫司治疗的患者与对照组相比，首次经活检证实的急性排斥的发生率下降，且各种程度排斥反应的发生均降低。

试验 1 中，在研究中心内前瞻性地按种族分层，黑人患者的治疗失败率在西罗莫司口服溶液 2 mg/kg 组与硫唑嘌呤组相近；而西罗莫司口服溶液 5 mg/kg 组则低于硫唑嘌呤组。试验 2 中，未前瞻性按种族分层，黑人患者的治疗失败率，西罗莫司口服溶液组与安慰剂组相近。在黑人患者中，是否使用高剂量西罗莫司口服溶液，应权衡西罗莫司口服溶液 5 mg 剂量所观察到的剂量依赖性不良反应来决定（见**【不良反应】**）。

6 个月时不同种族的治疗失败率 [a,b]

参数	西罗莫司口服溶液 2 mg/日	西罗莫司口服溶液 5 mg/日	硫唑嘌呤 2～3 mg/kg/日	安慰剂
试验 1				
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)	
试验 2				
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)

a：患者联合服用环孢素和皮质类固醇

b：包括退出研究的患者

在试验 1 中第 12 和 24 个月时，和在试验 2 中第 12 和 36 个月时，用 Nankivell 等式计算移植后的肾小球滤过率（GFR）的平均值。接受环孢素和西罗莫司口服溶液治疗的患者的 GFR 平均值，低于接受环孢素和硫唑嘌呤或环孢素和安慰剂治疗的患者的平均值。

用Nankivell等式计算的移植后的总肾小球滤过率(均数±标准误, cc/min)[a,b]

参数	西罗莫司口服溶液 2 mg/日	西罗莫司口服溶液 5 mg/日	硫唑嘌呤 2～3 mg/kg/日	安慰剂
试验 1				
12 个月	57.4 ± 1.3 (n = 269)	54.6 ± 1.3 (n = 248)	64.1 ± 1.6 (n = 149)	
24 个月	58.4 ± 1.5 (n = 221)	52.6 ± 1.5 (n = 222)	62.4 ± 1.9 (n = 132)	
试验 2				
12 个月	52.4 ± 1.5 (n = 211)	51.5 ± 1.5 (n = 199)		58.0 ± 2.1 (n = 117)
36 个月	48.1 ± 1.8 (n = 183)	46.1 ± 2.0 (n = 177)		53.4 ± 2.7 (n = 102)

a：包括退出研究的患者

b：包括移植物失去功能的患者，GFR 分析时设为 0.0

在试验 1 和 2 的各个治疗组中，发生过至少 1 次经活检证实的急性排斥反应的患者，其移植后 1 年的 GFR 平均值低于未出现排斥反应的患者。

对于血清肌酐水平升高或上升的患者，应监测其肾功能，并考虑适当调整免疫抑制方案（见**【注意事项】**）。

西罗莫司片剂：在随机的、多中心的和对照的临床试验中，已证明西罗莫司片剂在肾移植后预防器官排斥的安全性和疗效与西罗莫司口服溶液临床等价。

为验证西罗莫司片剂对中国肾移植患者预防排斥反应的疗效和安全性，以首次接受肾移植的中国患者为对象，开展了一项非随机、开放性、连续性临床试验。本研究在中国 5 个研究中心进行。共 122 例患者参加，所有患者服用西罗莫司片联合环孢素和皮质类固醇治疗三个月，此后 79 人接受环孢素减量（第Ⅰ阶段，50 例完成 6 个月研究，43 例完成 12 个月研究），43 人逐渐停用环孢素（第Ⅱ阶段，43 例完成 6、12 个月研究），研究时间为 12 个月。在本次研究治疗三个月时，第Ⅰ阶段组西罗莫司全血谷浓度[a]维持在 6.56～9.31 ng/mL，随后维持在 8.51～8.69 ng/mL；三个月时环孢素全血谷浓度[b]维持在 177.17～245.56 ng/mL，随后逐渐降低，第 6、9、12 个月时均数分别为 131.15 ng/mL 、99.10 ng/mL 、77.56 ng/mL 。第Ⅱ阶段组三个月时西罗莫司全血谷浓度[a]维持在 5.22～10.72 ng/mL，随后维持在 8.53～10.33 ng/mL；三个月时环孢素全血谷浓度[b]维持在 170.34～205.43 ng/mL，随后逐渐降低，第 6、9 个月时均数分别为 89.03 ng/mL、44.54 ng/mL，12 个月时全血中检测不到环孢素。在全分析集，第Ⅰ阶段组和第Ⅱ阶段组在 6 个月时急性排斥反应发生率分别为 7.6%和 9.3%，12 个月时分别为 8.9%和 9.3%。第Ⅰ阶段组在 12 个月时的移植肾存活率为 92.4%，患者存活率为 92.4%。第Ⅱ阶段组无移植肾失去功能和患者死亡。肾功能在第Ⅰ阶段组和第Ⅱ阶段组，12 个月时肌酐清除率分别为 72.2mL/min 和 81.7mL/min；血肌酐水平分别为 133.88μmol/L 和 99.17μmol/L。本研究不良事件中高胆固醇血症和高甘油三酯血症发生率较高，大多需要降脂药物治疗。感染的发生率在第Ⅰ阶段组和第Ⅱ阶段组分别为 26.6%和 39.5%。

a：HPLC 法

b：单克隆技术（TDX［Abbott］）或相同技术

在一项开放标签、随机分组、比较性、多中心研究中，在患者接受肾脏移植后的 3 至 5 个月内，将患者从他克莫司治疗转换到西罗莫司治疗或继续接受他克莫司治疗， 2 年后两组患者的肾功能没有显著性差异。与他克莫司治疗组相比，在转换至西罗莫司的治疗组中出现了更多不良事件（99.2% vs. 91.1%, p=0.002*)以及更多因不良事件而导致的终止治疗（26.7% vs. 4.1%, p<0.001*)。与他克莫司治疗组 (2, 1.6%)相比， 2 年内西罗莫司治疗组中的患者 (11, 8.4%) 经由活检证实的急性排斥反应的发生率更高 (p=0.020*)；在西罗莫司治疗组中，大部分的排斥反应严重程度为中等（9 例中出现 8 例 [89%] T 细胞介导的急性排斥反应(BCAR)，4 例中出现 2 例 [50%] 抗体介导的急性排斥反应（BCAR））。在相同活检中，同时出现抗体介导排斥反应和 T 细胞介导排斥反应的患者被记为每种类型各一例。与他克莫司治疗组相比，在转换至西罗莫司的治疗组（18.3% vs 5.6%, p=0.025*）中出现了更多新发的成人型糖尿病（定义为在随机分组后至少 30 天持续使用或至少 25 天不停（不间断）采用任何糖尿病治疗，随机分组后空腹血糖 ≥ 126 mg/dL 或非空腹血糖 ≥ 200 mg/dL）。在西罗莫司治疗组中观察到皮肤鳞状细胞癌的发生率有所降低 (0% vs. 4.9%)。*注：p 值在多项检测中未采用对照。

在从钙调磷酸酶抑制剂转换为西罗莫司的肾移植患者中执行一项雷米普利相比安慰剂用于预防蛋白尿的随机、对照研究，经过 52 周，观察到经活检证实的急性排斥反应 (BCAR) 患者人数具有差异 [分别为 13 (9.5%) 和 5 (3.2%)；p = 0.073]。使用雷米普利 10 mg 的患者的 BCAR 发生率 (15%) 比使用雷米普利 5 mg 的患者 (5%) 高。大多数排斥反应发生于转换后头六个月，且为轻度；研究期间没有移植物失去功能的报告（见**【注意事项】**）。

儿童

对北美 14 个中心的儿童（3 岁以上 18 岁以下）肾移植使用西罗莫司进行了评估。该项试验是多中心、开放、随机、为期 36 个月的对照研究。这些受者被认为有发生慢性移植物肾病的高免疫风险，即有发生一次或一次以上急性移植排斥反应的病史和/或肾活检证实的慢性移植物肾病。78 例受试对象按 2:1 随机分为西罗莫司（以色谱测定法检测的西罗莫司的目标浓度为 5～15ng/mL，n＝53）与钙调磷酸酶抑制剂和皮质类固醇联合治疗组，和继续以钙调磷酸酶抑制剂为基础的免疫抑制方案组（n＝25）。主要研究终点是治疗失败（定义为首次发生经活检证实的急性排斥反应、移植物失去功能或死亡）；试验的设计是为了显示，在一个以钙调磷酸酶抑制剂为基础的免疫抑制方案中加入西罗莫司后，与原方案相比的优越性。36 个月时治疗失败的累计发生率：西罗莫司组为 45.3%，对照组的 44.0%，未显示出优越性。每个试验组各有一例死亡。西罗莫司与钙调磷酸酶抑制剂和皮质类固醇联合应用增加了发生肾功能恶化、血脂异常（包括但并不局限于血清甘油三酯和胆固醇升高）和尿路感染的风险（见**【注意事项】**）。这项研究的结果不支持在儿童肾移植患者这一特殊群体中，将西罗莫司加入到以钙调磷酸酶抑制剂为基础的免疫抑制方案中。

【药理毒理】

药理作用

西罗莫司抑制由抗原和细胞因子（白介素[IL]-2、IL-4 和 IL-15）激发的 T 淋巴细胞的活化和增殖，此作用机制与其它免疫抑制剂不同。西罗莫司亦抑制抗体的产生。在细胞中，西罗莫司与免疫嗜素，即 FK 结合蛋白-12（FKBP-12）结合，生成一个免疫抑制复合物。西罗莫司 FKBP-12 复合物对钙调磷酸酶的活性未见影响。该复合物与哺乳动物的雷帕霉素靶分子（mTOR，一种关键的调节激酶）结合，并抑制其活性。此种抑制阻遏了细胞因子驱动的 T 细胞的增殖，即抑制细胞周期中 G1 期向 S 期的发展。体外研究显示，针对哺乳动物雷帕霉素靶分子（mTOR）的抑制剂，如西罗莫司，可抑制某些可能会影响血管生成、成纤维细胞增殖和血管通透性的生长因子的产生。

模型动物试验结果显示，西罗莫司可延长小鼠、大鼠、猪和/或灵长目动物的同种异体移植物（肾、心、皮肤、胰岛、小肠、胰-十二指肠和骨髓）的存活期。西罗莫司可逆转大鼠的心和肾同种异体移植的急性排斥反应，并延长预致敏化大鼠的移植器官存活期。在一些研究中，西罗莫司的免疫抑制作用可持续至停止治疗后 6 个月，此种免疫耐受性作用具有同种抗原特异性。

在啮齿类动物的自身免疫疾病模型，西罗莫司抑制与下列疾病有关的免疫介导反应：系统性红斑狼疮、胶原蛋白引发的关节炎、自身免疫性 I 型糖尿病、自身免疫性心肌炎、实验性过敏性脑脊髓炎、移植物抗宿主病和自身免疫性眼色素层视网膜炎。

毒理研究

遗传毒性：

西罗莫司 Ames 试验、CHO 细胞染色体畸变试验、小鼠淋巴瘤细胞正向突变试验、小鼠体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：

雌性大鼠经口给予西罗莫司，与未给药的雄性大鼠交配，0.5 mg/kg 剂量组（按体表面积计算，为临床剂量 2 mg 的 2.5 倍）可见因着床数量降低所致的雌鼠生育力降低，卵巢和子宫重量降低，对雌性大鼠生育力影响的未见不良反应剂量（NOAEL）为 0.1 mg/kg（为临床剂量 2 mg 的 0.5 倍）。雄性大鼠经口给予西罗莫司，与未给药的雌性大鼠交配，2 mg/kg 剂量组（按体表面积计算，为临床剂量 2 mg 的 9.7 倍）可见雄鼠生育力降低，睾丸、附睾、前列腺、曲细精管萎缩及精子数量降低，对雄性大鼠生育力影响的 NOAEL 为 0.5 mg/kg（为临床剂量 2 mg 的 2.5 倍）。猴连续 4 周静脉给予西罗莫司 0.1 mg/kg（按体表面积计算，为临床剂量 2 mg 的 1 倍），可见睾丸小管变性。

西罗莫司可透过胎盘对胚胎产生毒性。大鼠胚胎/胎仔发育试验，妊娠大鼠于器官形成期（妊娠第 6 至 15 天）经口给予西罗莫司，0.5 mg/kg 剂量（按体表面积计算，为临床剂量 2 mg 的 2.5 倍）可致胚胎/胎仔死亡，1 mg/kg 剂量（为临床剂量 2 mg 的 5 倍）可致胎仔重量降低，对大鼠胎仔毒性的 NOAEL 为 0.1 mg/kg（为临床剂量 2 mg 的 0.5 倍）；2 mg/kg 剂量（为临床剂量 2 mg 的 10 倍）可见母体毒性（体重降低），对母体毒性的 NOAEL 为 1 mg/kg。大鼠联合给予西罗莫司和环孢素，胚胎/胎仔死亡率比单用西罗莫司高。兔胚胎-胎仔发育试验，妊娠兔于器官形成期（妊娠第 6 至 18 天）经口给予西罗莫司，剂量达 0.05 mg/kg（按体表面积计算，为临床剂量 2 mg 的 0.5 倍），未见对胚胎/胎仔发育的影响，但≥0.05 mg/kg 剂量可见维持成功妊娠的能力受损（即胚胎/胎仔流产或早期吸收），0.05 mg/kg 剂量可见母体毒性（体重降低），对母体毒性的 NOAEL 为 0.025 mg/kg（为临床剂量 2 mg 的 0.25 倍）。

大鼠围产期发育试验，妊娠大鼠自妊娠第 6 天至哺乳期第 20 天给予西罗莫司，0.5 mg/kg 剂量（按体表面积计算，为临床剂量 2 mg 的 2.5 倍）可见幼仔死亡率升高，存活幼仔数量减少；0.1 mg/kg 剂量（为临床剂量 2 mg 的 0.5 倍）未见对子代的不良影响；最高剂量 0.5mg/kg 组未见母体毒性或对存活子代发育（形态发育、运动、学习或生育力评价）的影响。

哺乳期大鼠乳汁中可检测到西罗莫司。

致癌性：

雌性小鼠经口给予西罗莫司剂量达临床剂量（2 mg/天）的 30～120 倍（按体表面积计算），连续给药 86 周，与对照组相比，各剂量组恶性淋巴瘤水平均有统计学意义的增加。小鼠经口给予西罗莫司剂量达临床使用剂量的 3～16 倍（按体表面积计算），与对照组相比，各剂量组雄性小鼠可见与西罗莫司相关的肝细胞癌和肝细胞腺瘤发生。大鼠经口给予西罗莫司等于或者低于临床剂量（按体表面积计算），连续给药 104 周，未见明显异常。

【贮藏】

遮光，密闭，在 25℃以下保存。

【包装】

铝塑包装，10 片/板，10 板/盒。或铝塑包装，10 片/板，3 板/盒。或铝塑包装，10 片/板，1 板/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20180264

【批准文号】

100 片/盒、30 片/盒： 国药准字 HJ20130697
10 片/盒： 国药准字 HJ20130698

【上市许可持有人】

名称：Pfizer Europe MA EEIG
注册地址：Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium

【生产企业】

企业名称：Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
生产地址：Little Connell, Newbridge, Co. Kildare, Ireland
包装厂 1 名称：Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
包装地址：Little Connell, Newbridge, Co. Kildare, Ireland
包装厂 2 名称：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
包装地址：Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany

【境内责任人】

名称：瀚晖制药有限公司
地址：浙江省杭州市富阳区胥口镇海正路 2 号
联系方式：400-6236717