

斥消靈錠 0.5 毫克
Rapamune Tablets 0.5 mg
斥消靈錠 1 毫克
Rapamune Tablets 1 mg

0.5 毫克:衛署藥輸字第 025442 號
1 毫克:衛署藥輸字第 023363 號
本藥須由醫師處方使用

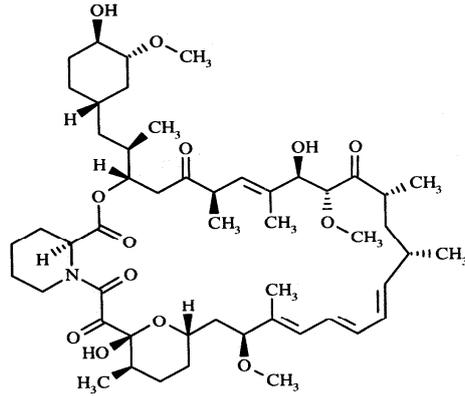
警語:免疫抑制治療用藥，不建議用於肝臟或肺臟移植病人

- 必要增加 0.5 mg 之斥消靈錠時，限制每次給藥劑量只能發配一顆斥消靈錠 0.5 mg 錠劑。
- 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或其他惡性腫瘤。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[見警語/注意事項(5.1.1)]。
- 對肝臟或肺臟移植病人使用斥消靈(sirrolimus)作為免疫抑制治療用藥的安全性與療效尚未確立，因此並不建議用於此類病人[見警語/注意事項(5.1.2, 5.1.3)]。
- 肝臟移植 – 死亡、移植失敗及肝動脈血栓(Hepatic Artery Thrombosis, HAT)的病例增加。
一項針對重新接受肝臟移植手術之病人所進行的研究顯示，將斥消靈與 tacrolimus 合併使用時，死亡及移植失败的病例有增加的現象。這些病人在死亡時或即將死亡時大部份都有感染的現象。
這項研究與另一項針對重新接受肝臟移植手術之病人所進行的研究也顯示，將斥消靈與 cyclosporine 或 tacrolimus 合併使用時，HAT 的發生率有升高的現象；大部份的 HAT 病例都是在移植手術後 30 天內發生，且大部份都會導致移植失敗或死亡[見警語/注意事項(5.1.2)]。
- 肺臟移植-支氣管接合處裂開
在重新接受肺臟移植的病人中，使用斥消靈作為免疫抑制治療的一部份時，曾有發生支氣管接合處裂開的病例報告，且大部份具有致命性[見警語/注意事項(5.1.3)]。

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

斥消靈® (sirolimus)是一種 mTOR 抑制劑的免疫抑制劑。Sirolimus 是一巨環的 lactone 構造，由 *Streptomyces hygroscopicus* 生成。Sirolimus (又稱為 rapamycin) 的化學名稱為(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-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxaazacyclohentacontine-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-pentone。它的分子式是 C₅₁H₇₉NO₁₃；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，但易溶於苯甲醇 (benzyl alcohol)、氯仿 (chloroform)、丙酮 (acetone) 和 acetonitrile。斥消靈錠劑為每粒含 0.5 毫克 sirolimus 的褐色三角形錠劑，或 1 毫克 sirolimus 的白色三角形錠劑。

1.2 賦形劑

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、dl-alpha tocopherol 和其它成分。斥消靈錠 0.5 毫克亦含有 yellow iron (ferric) oxide 及 brown iron (ferric) oxide。

1.3 劑型

糖衣錠。

1.4 藥品外觀

- 0.5 毫克、褐色、三角形錠劑，其中一面刻有「RAPAMUNE 0.5 mg」字樣。
- 1 毫克，白色三角型錠劑，一面刻有「RAPAMUNE 1 mg」字樣。

2. 適應症

2.1 適用於與 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。

說明：

若病人有低度或中度免疫上的危險，於移植後 2 到 4 個月，可以逐步停止使用 cyclosporine 而斥消靈 (sirolimus) 應增加劑量以達到血中建議濃度。

免疫風險較低的移植病人：建議併用斥消靈、cyclosporine 與皮質類固醇開始治療：cyclosporine 在移植 2-4 個月後停藥，並增加斥消靈的劑量以達到建議的血中濃度[見用法用量(3.1)]。目前尚未對於在 cyclosporine 停藥前已發生 Banff 分類第三級之急慢性排斥者或有血管排斥的病人，或必須仰賴洗腎的病人、血清肌酸酐(Serum Creatinine) > 4.5 mg/dL 者、黑人、再次移植者、多器官移植者、高抗體篩選(PRA=panel reactive antibody)等病人進行停用 cyclosporine 的相關研究[見臨床試驗資料(12.2)]。

免疫風險較高的移植病人（指黑人、曾因免疫因素導致腎臟移植失敗的病人、高抗體篩選〔PRA；peak PRA level > 80%〕）：由於尚未進行這類高風險病人接受此合併療法治療一年以上的安全性與療效研究，因此治療一年後，應依病人的臨床狀況來決定是否須調整免疫抑制療法的處方內容。[見臨床試驗資料(12.3)及用法用量(3.1)]。

小兒科病人：目前未滿 13 歲兒童或未滿 18 歲合併有高免疫風險的腎臟移植病人接受斥消靈治療的療效與安全性資料尚未建立[見特殊族群注意事項(6.4)與臨床試驗資料(12.5)]。

2.2 適用於淋巴血管平滑肌增生症 (lymphangiomyomatosis, 簡稱 LAM) 成人病人的治療。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

錠劑不應被壓碎、咀嚼或剝半。不能服用錠劑的病人應處方液劑，並依其指導使用。

有輕微或中度免疫風險的移植病人：建議斥消靈初期須與 cyclosporine 及皮質類固醇併用，且移植後 2 到 4 個月後，可停止使用 cyclosporine，併增加斥消靈的劑量，以達到建議的血中藥物濃度。停用 cyclosporine 目前尚無足夠的資料於 cyclosporine 停藥前即是 Banff 分類第三級之急性排斥者或血管排斥者，或腎衰竭病人、血清肌酸酐(Serum Creatinine) > 4.5 mg/dL 者、黑人、多次移植者、多器官移植者、高抗體篩選(PRA=panel reactive antibody)的病人[見適應症(2)與臨床試驗資料(12.2)]。

斥消靈與 cyclosporine 合併治療：對於重新接受移植的病人，應給予每日維持劑量三倍之起始劑量。對於腎臟移植的病人，建議給與 6 毫克之起始劑量，之後給與每日一次 2 毫克之維持劑量。雖然內服液劑的臨床試驗中，曾使用 15 毫克之起始劑量及每日一次 5 毫克之維持劑量，並且顯示此高劑量是安全及有效的。然而對腎臟移植的病人而言，尚不清楚其療效益處是否超過 2 毫克的劑量。

Cyclosporine 停藥後繼續使用斥消靈治療：考慮 cyclosporine 停藥的病人，初期應先接受斥消靈與 cyclosporine 合併治療，移植後 2 到 4 個月，cyclosporine 於 4 到 8 週期間逐漸停藥，且斥消靈的劑量應調整到血中最低濃度的範圍介於 16-24 ng/mL (色層分析法) 在完成移植手術後的 1 年內。之後使斥消靈的濃度維持在 12-20 ng/mL [見用法用量(3.1)]。藥物監控不該是唯一的斥消靈治療劑量調整基礎，應小心注意臨床徵兆/症狀、組織切片、與實驗室參數。Cyclosporine 會抑制 sirolimus 的代謝與運輸。所以當 Cyclosporine 停藥後，除非提高斥消靈的劑量，否則 sirolimus 濃度將會降低。斥消靈的劑量將需要增加約 4 倍以說明藥物動力學作用的消失（約增加兩倍）與缺乏 cyclosporine 所造成的免疫抑制需求擴大（約增加兩倍）。

高免疫風險的移植病人（指黑人、曾因免疫因素導致腎臟移植失敗的病人、高抗體篩選(PRA；peak PRA level > 80%)）：建議在移植後的第 1 年內併用斥消靈、cyclosporine 與皮質類固醇治療[見臨床試驗資料(12.3)]。由於尚未進行這類高風險病人接受此合併療法治療一年以上的安全性與療效研究，因此治療一年後，應依病人的臨床狀況來決定是否須調整免疫抑制療法的處方內容。

預定接受斥消靈與 cyclosporine 合併療法治療的病人應在移植後的第 1 天給予斥消靈首日劑量 15 mg；第 2 天起，斥消靈的初始維持劑量為每天 5 mg，隨後可視病人狀況調整斥消靈的每日劑量，預定在第 5-7 天內可使最低血中濃度達到建議的範圍內(見監測血中濃度)。

Cyclosporine 的起始每日劑量為 7 mg/kg，分次給予，隨後調整劑量以達到理想的血中最低濃度(見監測血中濃度)。Prednisone 的每日最低劑量為 5 mg。

可視需要使用抗體誘導療法。

斥消靈可應用於各種腎臟移植的病人。斥消靈的起始劑量應該在器官移植後儘速投與。常見的斥消靈劑量調整是根據 sirolimus 的半衰期較長，非穩定狀態之 sirolimus 濃度會導致過量或劑量不足。一旦調整斥消靈的維持劑量，病人應至少維持新的維持劑量達 7 到 14 天，才可依濃度做進一步的劑量調整，大部分病人的劑量調整可依照一簡單的比率：新的斥消靈劑量 = 目前的劑量 × (目標濃度 / 目前濃度)。當需要增加 Sirolimus 最低濃度時，除了新的維持劑量外，也應考慮起始劑量 (loading dose)：斥消靈的起始劑量 = 3 × (新的維持劑量 - 目前的維持劑量)。任何一天的斥消靈最大劑量都不應超過 40 mg。如果加入起始劑量後，所評估的每日劑量超過 40 mg，則此起始劑量應分兩天給予。起始劑量給予後，sirolimus 的最低濃度應至少觀察 3 到 4 天。

斥消靈內服液劑 2 毫克與斥消靈錠劑 2 毫克的臨床效果相當；因此於此劑量下兩者可等量互換。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[見藥物動力學特性(11)]。每天口服投與斥消靈一次。

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 代謝斥消靈和可能增強由 P-gp 引發之藥物從腸細胞至小腸逆向運輸，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。

淋巴血管平滑肌增生症病人的給藥

對於淋巴血管平滑肌增生症病人，斥消靈的起始劑量應為 2 mg /天。應在給藥後 10-20 天內測量 sirolimus 的血中最低濃度，並調整劑量以將濃度維持在 5-15 ng/mL 之間。

在大多數病人中，可以根據簡單的比例進行劑量調整：新的斥消靈劑量 = 目前劑量 × (目標濃度 / 目前濃度)。由於 sirolimus 的半衰期較長，因此根據非穩定狀

態之 sirolimus 濃度頻繁調整斥消靈劑量可能會導致過量或劑量不足。一旦調整斥消靈維持劑量，病人應持續服用新的維持劑量至少 7 至 14 天，然後再以濃度監測進一步劑量調整。一旦達到穩定劑量，應至少每三個月進行一次治療藥物監測。

劑量調整

對於年齡 ≥ 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 毫克之劑量($1 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$)。起始劑量應為每平方公尺體表面積給與 3 毫克($3 \text{ mg}/\text{m}^2$)。

監測血中濃度

進行斥消靈濃度控制治療的病人應監測其血中最低濃度。小兒科病人和肝功能不全的病人，當在併用強的 CYP3A4 與/或 P-glycoprotein 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[見用法用量(3.1)]。

併用 cyclosporine 的對照臨床試驗中（試驗一與二），利用免疫分析法測得移植後 12 個月的平均 sirolimus 血中最低濃度，在 2 mg/day 治療組是 9 ng/mL(範圍：4.5-14 ng/mL [10th – 90th 百分位])，而在 5 mg/day 治療組是 17 ng/mL(範圍：10-28 ng/mL [10th – 90th 百分位])。

在 cyclosporine 的對照臨床試驗中（試驗四），利用免疫分析法測得移植後 4 到 12 個月的平均 sirolimus 血中最低濃度，在斥消靈與 cyclosporine 併用治療組 (n=205) 為 8.6 ng/mL (範圍：5.0-12.7 ng/mL [10th – 90th 百分位])，而在 cyclosporine 停藥後繼續使用斥消靈治療組 (n=201) 是 18.6 ng/mL (範圍：13.6-22.4 ng/mL [10th – 90th 百分位])。第 3 年時，在斥消靈與 cyclosporine 併用治療組的病人(n=135)依然可以穩定維持 sirolimus 的平均血中最低濃度，為 9.1 ng/mL，(範圍：5.4-13.9 ng/mL [10th – 90th 百分位])；然而在 cyclosporine 停藥後繼續使用斥消靈治療組病人(n=140)的 sirolimus 平均血中濃度則減少為 16.3 ng/mL (範圍：11.2-21.9 ng/mL [10th – 90th 百分位])。

在斥消靈藥錠併用 cyclosporine 並視血中濃度調整劑量的臨床試驗中(試驗四)，治療的 12 個月內，高風險的腎臟移植病人 sirolimus 與 cyclosporine 的平均血中最低濃度總結於下表：

藥物	移植手術後的各時期	試驗設定的理想最低藥物血中濃度 C _{min} range (ng/mL)	最低血中濃度 (平均值 \pm 標準差)	最低血中濃度範圍 (10 th – 90 th 百分位)
sirolimus (併用 cyclosporine)	2 週內	10 - 15	15.7 \pm 10.0	5.4 - 27.3
	第 2 - 26 週	10 - 15	11.8 \pm 5.3	6.2 - 16.9
	第 26 - 52 週	10 - 15	11.5 \pm 4.8	6.3 - 17.4
Cyclosporine	2 週內	200 - 300	216.9 \pm 135.4	56.0 - 432.0

藥物	移植手術後的各時期	試驗設定的理想最低藥物血中濃度 C _{min} range (ng/mL)	最低血中濃度 (平均值±標準差)	最低血中濃度範圍 (10 th - 90 th 百分位)
	第 2 - 26 週	150 - 200	173.8 ± 104.7	71.0 - 288.0
	第 26 - 52 週	100 - 150	135.8 ± 109.5	54.5 - 217.5

Sirolimus 是以色層分析法 (HPLC) 分析；cyclosporine 是以單株抗體 TDx 或其他等效的方式分析。

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 最低濃度的分析方法，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*。

醫師為病人處方該藥品時，必須小心監測病人血中之 sirolimus 濃度，其監測方法可用色層分析法或免疫分析法，但該兩種檢測方法不可以直接交替使用，否則會誤導血中 sirolimus 的量，導致病人暴露於不恰當之藥品濃度而承受較高風險。

3.3 特殊族群用法用量

肝功能不全病人

對於輕度或中度肝功能不全的病人和重度肝功能不全的病人，建議應該分別降低大約三分之一和約一半斥消靈的維持劑量。並不需要改變斥消靈的起始劑量 [見特殊族群注意事項(6.6)與藥物動力學特性(11)]。

腎功能不全病人

對於腎功能不全的病人，並不須要調整劑量。

4. 禁忌

對斥消靈過敏的病人禁用斥消靈 [見警語/注意事項(5.1.4)]。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

必要增加 0.5 mg 之斥消靈時，限制每次給藥劑量只能發配一顆斥消靈錠 0.5 mg 錠劑：多顆之斥消靈錠 0.5 mg 不可用於取代斥消靈錠 1 mg 或其他劑量之錠劑。其 C_{max} 結果於生體相等性試驗顯示 0.5 mg 與 1 mg、2 mg、5 mg 不完全相似。因此本品不可使用於取代其他劑量之斥消靈錠。

5.1.1 增加容易受到感染的機率及可能產生淋巴瘤

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。在試驗一和試驗二觀察到接受斥消靈治療病人其淋巴瘤/淋巴增生發生率為 0.7-3.2%，在 azathioprine 和安慰劑組其發生率為 0.6-0.8% [見副作用/不良反應(8.2.1 及 8.2.2)]。過度抑制免疫系統亦會增加罹患包括伺機性感染如結核病、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來預防病人腎臟移植後之器官排斥。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。

5.1.2 肝臟移植-死亡、移植失敗及肝動脈血栓的病例增加

對肝臟移植病人使用斥消靈作為免疫抑制治療用藥的安全性與療效尚未確立；因此並不建議用於此類病人。對接受肝臟移植手術後的病人使用斥消靈曾伴隨發生不良的結果，包括死亡、移植失敗及肝動脈血栓(HAT)的病例增加。

一項針對重新接受肝臟移植手術之病人所進行的研究顯示，將斥消靈與 tacrolimus 合併使用時，死亡及移植失敗的病例有增加的現象(合併治療組中的發生比例為 22%，tacrolimus 單一治療組則為 9%)。這些病人在死亡時或即將死亡時大部份都有感染的現象。

這項研究與另一項針對重新接受肝臟移植手術之病人所進行的研究也顯示，將斥消靈與 cyclosporine 或 tacrolimus 合併使用時，HAT 的發生率有升高的現象(合併治療組為 7%，對照組為 2%)；大部份的 HAT 病例都是在移植手術後 30 天內發生，且大部份都會導致移植失敗或死亡。

一項針對肝臟移植手術後 6-144 個月並接受以 CNI 為主之治療的穩定肝臟移植病人所進行的臨床研究發現，在轉換成以斥消靈為主之治療的病人中，和持續接受以 CNI 為主之治療的病人相比較，死亡病例數有增加的現象，但此差異並不具統計意義(死亡率分別為 3.8%與 1.4%)。

5.1.3 肺臟移植-支氣管接合處裂開

在重新接受肺臟移植的病人中，使用斥消靈作為免疫抑制治療的一部份時，曾有發生支氣管接合處裂開的病例報告，且大部份具有致命性。

對肺臟移植病人使用斥消靈作為免疫抑制治療用藥的安全性與療效尚未確立；因此並不建議用於此類病人。

5.1.4 過敏反應

過敏反應，包括過敏性/類過敏反應、血管水腫、剝落性皮膚炎、和過敏性血管炎，也曾發生於服用斥消靈的病人[見副作用/不良反應(8.3)]。

5.1.5 血管水腫

接受斥消靈治療可能會引起血管水腫。斥消靈與其他可能引起血管水腫的藥物(如：血管收縮素轉換酶[ACE]抑制劑)併用治療時，可能會增加病人出現血管水腫的風險。Sirolimus 濃度升高(有/無併用 ACE 抑制劑)也可能會增強血管水腫[見交互作用(7.2)]。某些病例，在停用斥消靈或減低劑量後，血管水腫會獲得解決。

5.1.6 液體積累與傷口癒合不全

在接受斥消靈治療的病人中曾有傷口癒合不全或延遲的報告，包括淋巴囊腫與傷口裂開[見副作用/不良反應(8.2.1)]。哺乳類 rapamycin 標靶抑制劑 (mTOR) 如 sirolimus 已在體外試驗中證明了會抑制可能影響血管生成、纖維母細胞增殖、與血管滲透性的某些成長因子。淋巴囊腫是一腎移植手術後併發症，通常比較明顯會發生於接受斥消靈治療的病人並與劑量相關[見副作用/不良反應(8.2.1)]。應考慮適當的措施來減少併發症。根據醫療文獻資料，身體質量指數(BMI)高於 30 公斤/平方公尺的病人可能有增加傷口癒合異常之危險性。

在接受斥消靈治療的病人中也曾有液體積累的報告，包括周圍水腫、淋巴水腫、胸膜積水、腹水、與心包膜積水（包括兒童與成人中血流動力學上有意義且須介入治療的積水與填塞現象）。

5.1.7 高脂血症

在試驗一與試驗二中，使用斥消靈的病人相較於使用 azathioprine 或安慰劑，其血清的膽固醇和三酸甘油酯的濃度較高[見副作用/不良反應(8.2.1)]。斥消靈治療後比其接受安慰劑對照治療後，更容易發生高膽固醇血症(43-46%)或高三酸甘油酯血症(45-57%)。因此，對於患有高脂血症的病人，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血症，如果偵測到高脂血症時，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(見 National Cholesterol Education Program 指導原則)。

在針對接受斥消靈加 cyclosporine 治療或於停用 cyclosporine 後使用斥消靈治療之病人所進行的臨床試驗中，有高達 90% 的病人須使用降血脂藥物(如 statins、fibrates)治療高脂血症與高膽固醇血症。在接受降血脂治療的情況下，仍有高達 50% 的病人有空腹血清膽固醇濃度 >240 mg/dL 及三酸甘油酯高於建議目標濃度的現象。斥消靈併用 HMG-CoA 還原酶抑制劑會導致 CPK 升高(3%)、肌痛(6.7%)及橫紋肌溶解(<1%)等不良反應。在這些試驗中，由於病人數太少且追蹤時間太短，因此並無法評估斥消靈對心血管死亡率的長期影響。

不論是否併用 cyclosporine，病人在接受斥消靈治療期間都應監視其是否出現血脂升高的現象，此外，對使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑和/或 fibrate 的病人，根據這些藥物之仿單中的說明，必須監測其是否發生橫紋肌溶解或其它的副作用。

5.1.8 腎功能下降

斥消靈與 cyclosporine 併用時應密切監測腎功能，因為腎功能惡化和此兩藥物長期併用有關。與接受 cyclosporine 併用安慰劑或 azathioprine 控制治療（試驗一與試驗二）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。與控制治療組相比，接受斥消靈和 cyclosporine 合併治療之病人，其腎功能降低速率較高。

對於血清肌酸酐濃度升高或增加的病人，必須考慮適當地調整免疫抑制療法，包括停用斥消靈與/或 cyclosporine。有低度至中度免疫風險的病人，唯有其利益超過合併治療風險時，才可於移植後使用 cyclosporine 合併治療超過 4 個月。在斥消靈和 cyclosporine 的合併療法期間，必須監測病人的腎功能。此外，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。

對移植器官功能恢復速度緩慢的病人，斥消靈可能會延滯其腎功能復原的速度。

5.1.9 蛋白尿

建議定期進行尿蛋白的定量檢測。一項評估病人在移植腎臟 6-120 個月後的維持性治療評估研究中，處方由 calcineurin 抑制劑(CNI)轉換為斥消靈後的 6-24 個月內普遍有尿蛋白增加的現象[見臨床試驗資料(12.4)和副作用/不良反應(8.2.4)]。一般而言，轉換為斥消靈後最可能出現尿蛋白增加的病人是藥物轉換前尿蛋白含量已達最高峰的病人；治療引起新發生的腎病（腎病症候群）的不良反應，斥消靈取代 calcineurin 抑制劑轉換組是 2.2%，calcineurin 抑制劑延續組病人為 0.4%。腎病蛋白尿範圍（定義為尿蛋白與肌酐比值大於 3.5）斥消靈取代 calcineurin 抑制劑轉換組為 9.2%，calcineurin 抑制劑延續組病人為 3.7%。在某些病人中，停用斥消靈後尿蛋白的程度即可獲得改善。目前以斥消靈取代 calcineurin 抑制劑進行腎臟移植維持治療的療效與安全性資料尚未建立。

5.1.10 潛伏性病毒感染

接受免疫抑制療法的病人都有出現包括潛伏性病毒感染在內的伺機性感染風險，這些感染性疾病可能會導致包括腎功能惡化、甚至移植的腎臟壞死的嚴重後果[見副作用/不良反應(8.3)]；曾有腎臟移植病人因接受斥消靈或其他免疫抑制劑治療且感染 BK 病毒而導致腎病變的個案，建議觀察病人的狀況以及早發現是否有感染 BK 病毒及導致腎病變的情形，若病人出現感染 BK 病毒而導致腎病變的跡象時，應考慮調降免疫抑制劑的劑量。

接受免疫抑制劑的病人，包括斥消靈，曾有發生漸進性多病灶腦白質病（Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）的病例報告，有時會致命。PML 通常的表現是偏癱、神情呆滯、精神混亂、認知不足和運動失調。PML 的危險因子包括免疫抑制劑治療和免疫功能的損害。對於免疫力被抑制的病人，醫師在鑑別診斷報告有神經系統症狀的病人時，應考慮 PML，臨床上有需要時，照會神經科醫師。對於發生 PML 的病人，應考慮減少免疫抑制劑的用量。對於移植的病人，醫師也應考慮減少免疫抑制對移植物所代表的風險。

5.1.11 間質性肺臟疾病/非感染性肺炎

有間質性肺炎疾病的病人[包括肺炎、阻塞性細支氣管炎合併器質化肺炎（bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, BOOP）與肺部纖維化]，包含致死個案，無確定病因感染，曾發生在接受免疫抑制療法(包括接受斥消靈)的病人。某些病例，間質性肺臟疾病被報告為肺高血壓（包括肺動脈高血壓

[PAH]) 之次發性事件(secondary event)。某些病例，在停用斥消靈或減低劑量後，間質性肺臟疾病會獲得解決。當最低斥消靈濃度增加時，此風險可能隨之增加[見副作用/不良反應(8.3)]。

5.1.12 重新開始治療但不併用 cyclosporine

目前尚未建立腎臟移植病人重新開始以斥消靈治療且不併用 cyclosporine 的療效與安全性資料。在多中心進行的一項臨床試驗中，重新接受腎臟移植的病人以斥消靈併用 MMF、類固醇及一個 IL-2 受體抑制劑進行治療出現急性排斥的風險明顯高於併用 cyclosporine、MMF、類固醇及 IL-2 受體抑制劑治療的病人，且死亡率亦偏高。雖然重新開始治療的處方中，以斥消靈取代 cyclosporine 有助於改善腎功能，但效果並不顯著。有另一項臨床試驗也獲致了相似的研究結果。

5.1.13 增加發生 Calcineurin 抑制劑誘發性溶血性尿毒症/栓塞性血小板減少性紫斑症/栓塞性微血管病變的風險

斥消靈與 calcineurin 抑制劑的併用可能會增加發生 calcineurin 抑制劑誘發溶血性尿毒症/栓塞性血小板減少性紫斑症/栓塞性微血管症變(HUS/TTP/TMA)的風險[見副作用/不良反應(8.3)]。

5.1.14 抗微生物預防治療

未接受抗微生物預防治療的移植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(Cytomegalovirus, CMV)的預防治療，尤其是易感染巨細胞病毒疾病的高危險群病人。

5.1.15 胚胎胎兒毒性

根據動物試驗及作用機轉 [見藥理特性(10.1)]，Rapamune 用於孕婦時會對胎兒造成危害。動物試驗中，母體暴露量在等於或低於建議最低起始劑量下產生之人體暴露量時，sirolimus 在器官生成期間使用時曾引起胚胎胎兒毒性。請告知孕婦對胎兒具潛在風險。建議具有生育能力的女性病人，避免在使用 Rapamune 期間及治療結束後 12 週內受孕，並實施高度有效的避孕 [見用於特殊族群注意事項(6.1)]。

5.1.16 男性不孕

可能觀察到無精子症或精子減少 [見副作用/不良反應 (8.2.2)、臨床前安全性資料 (10.3.1)]。斥消靈是一種抗增生藥物，並影響快速分裂細胞像生殖細胞。

5.1.17 色層分析法及免疫分析法之間不同的 Sirolimus 血中最低濃度報告

現行的臨床作業是用種種色層分析法或免疫分析法測量血中之 sirolimus 濃度。以不同的分析法測得的病人樣本濃度值不可以互換[見用法用量(3.1)]。

5.1.18 皮膚癌

免疫抑制治療會增加罹患皮膚癌的危險性，因此必須告訴病人應穿著防曬的衣服和使用高防曬係數的廣效域防曬油，以避免日光及紫外線的暴曬[見副作用/不良反應(8.2.1, 8.2.2, 8.3)]。

5.1.19 疫苗接種

使用斥消靈治療期間必須避免使用活性疫苗；活性疫苗包括但不限於以下：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。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。

5.1.20 和 CYP3A4 及/或 P-gp 強效抑制劑或誘導劑併用的交互作用

避免併用斥消靈和 CYP3A4 及/或 P-gp 的強效抑制劑(例如 ketoconazole, voriconazole, itraconazole, erythromycin, telithromycin, or clarithromycin)或 CYP3A4 及/或 P-gp 的強效誘導劑(如 rifampin 或 rifabutin)[見交互作用(7.2)]。

5.1.21 Cannabidiol 藥物交互作用

當 cannabidiol 與斥消靈併用時，請密切監測 sirolimus 血中濃度是否增加以及是否有顯示為 sirolimus 毒性的不良反應。當斥消靈與 cannabidiol 併用時，視需要應考慮調降斥消靈劑量 [見交互作用 (7.5)]。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

根據動物試驗及作用機轉，斥消靈用於孕婦時會對胎兒造成危害 [見資料、藥理特性(10.1)]。懷孕期間使用 sirolimus 的資料有限；然而這些資料不足夠提供資訊以證明不良發育結果的藥物相關風險。在動物試驗中，sirolimus 在未達療效的劑量下對大鼠有胚胎/胎兒毒性 [見資料]。告知孕婦，對胎兒有潛在風險。

有關特定族群發生重大出生缺陷和流產的預估背景風險尚不清楚。在美國一般族群，臨床確認懷孕中發生重大出生缺陷和流產的預估背景風險分別為 2-4% 和 15-20%。

資料

動物資料

Sirolimus 會通過胎盤並對胎體具有毒性。

在大鼠胚胎/胎兒發育試驗中，在器官形成期間對妊娠大鼠施用口服 sirolimus (妊娠第 6-15 天)，Sirolimus 在劑量 0.5 mg/kg (臨床劑量 2 mg 的 2.5 倍，依據體表面積計算) 產生胚胎/胎兒致死，以及在劑量 1 mg/kg (臨床劑量 2 mg 的 5 倍) 造成胎兒體重減少。對於大鼠胎兒毒性無觀察危害反應劑量 (NOAEL) 為 0.1 mg/kg (臨床劑量 2 mg 的 0.5 倍)。在劑量 2 mg/kg (臨床劑量 2 mg 的 10 倍) 下觀察到母體毒性 (體重減少)。母體毒性的 NOAEL

為 1 mg/kg。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。

在兔子胚胎/胎兒發育試驗中，在器官形成期間對妊娠兔子施用口服 sirolimus (妊娠第 6-18 天)，在劑量最高至 0.05 mg/kg (臨床劑量 2 mg 的 0.5 倍，依據體表面積計算) 沒有發現對胚胎/胎兒發育的影響；但是，在劑量 0.05 mg/kg 以上，維持成功懷孕的能力受到影響 (即胚胎/胎兒流產或早期再吸收)。在劑量 0.05 mg/kg 下觀察到母體毒性 (體重減少)。對於母體毒性的 NOAEL 為 0.025 mg/kg (臨床劑量 2 mg 的 0.25 倍)。

在大鼠的產前及產後發育試驗中，在妊娠及哺乳期間對妊娠雌大鼠施用藥品 (妊娠第 6 天直到哺乳第 20 天)，在劑量 0.5 mg/kg (臨床劑量 2 mg/kg 的 2.5 倍，依據體表面積計算)，死亡幼鼠的發生率增加，導致每窩存活的數量減少。在劑量 0.1 mg/kg (臨床劑量 2 mg 的 0.5 倍)，未觀察到對子代的不良影響。在進行試驗的最高劑量 0.5 mg/kg 下，Sirolimus 不會造成母體毒性，或影響存活子代的發育參數 (形態發育、運動活動、學習或生育力評估)。

6.2 哺乳

風險摘要目前尚不知道 sirolimus 是否會分泌至人類的乳汁中。目前沒有 sirolimus 對哺乳的嬰兒或乳汁產生的影響相關資料。Sirolimus 在嬰兒中的藥物動力學和安全性概況尚不清楚。Sirolimus 會分泌至哺乳大鼠的乳汁中。依據作用機轉，sirolimus 對於哺乳的幼鼠可能會有嚴重不良影響 [見藥理特性 (10.1)]。在考量哺乳對於發育與健康的效益時，應顧及母親對於斥消靈的臨床需求，以及斥消靈對於哺乳孩童的任何可能不良影響。

6.3 有生育能力的女性和男性

避孕

女性於接受斥消靈治療期間不應懷孕。應告知有生育能力的女性，在動物試驗中已發現斥消靈會傷害發育中的胎兒。應建議有生育能力的女性使用高度有效的避孕方法。在斥消靈治療之前及治療期間，必須開始採取有效的避孕措施，而且必須持續採取有效的避孕措施直至停止斥消靈治療 12 週後，方可中止 [見警語/注意事項 (5.1.15)、特殊族群注意事項(6.1)]。

不孕

依據臨床及動物試驗的發現結果，男性及女性生育力可能受到斥消靈治療的影響 [見副作用/不良反應 (8.3)、臨床前安全性資料(10.3.1)]。在使用斥消靈的女性中，已經發現卵巢囊腫和月經異常 (包括停經與月經過多)。男性使用斥消靈曾報導發生無精子症，在大多數情況下，停止使用斥消靈後，此情況可恢復。

6.4 小兒

腎臟移植

13 歲以下的病童，其斥消靈的安全性及療效皆尚未建立。

用來預防病人腎臟移植後之器官排斥的斥消靈內服液劑和斥消靈錠劑的安全性及療效已建立於 13 歲或以上，有輕度至中度的免疫風險之兒童。斥消靈內服液劑和斥消靈錠劑使用於群組中 13 歲或以上的病童有適當和良好控制的成人斥消靈內服液劑試驗數據支持，以及腎移植病童的藥動數據所支持[見藥物動力學特性(11)]。

一個有控制組的臨床試驗於高免疫風險的兒童與青少年（18 歲以下）腎移植病人，是指曾有過一次(含)以上的急性異體移植排斥病史，和/或於腎切片中呈現出慢性異體移植腎病，其安全及療效資料並不支持「Rapamune 內服液劑或錠劑+calcineurin 抑制劑和類固醇」長期合併服用。因為，和 calcineurin 抑制劑相比較，這些免疫療程與血脂異常、腎功能惡化的發生率升高有關。移植過程中的急性排斥、移植成功率及病人存活率，也並沒有達到預期的益處[見臨床試驗資料(12.5)]。

淋巴血管平滑肌增生症

18 歲以下的病童，其斥消靈的安全性及療效皆尚未建立。

6.5 老年人

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 最低血中濃度的資料顯示，對於年老腎病病人無須根據年齡調整劑量。目前尚未訂出老年人與較年輕族群之治療反應的差別。一般而言，因為老年人較常見肝臟或心臟功能降低，或伴隨其他疾病或其他藥物治療，應小心選擇老年人的使用劑量，且用較低的起始劑量。

6.6 肝功能不全

在肝功能不全病人中應減少斥消靈維持劑量[見用法用量(3.3)和藥物動力學特性(11)]。

6.7 腎功能不全

在腎功能不全病人其斥消靈劑量無需調整[見用法用量(3.3)和藥物動力學特性(11)]。

7. 交互作用

Sirolimus 是細胞色素 CYP3A4 和 P-gp 的受質。CYP3A4 和 P-gp 的誘導劑可能會降低 sirolimus 濃度，而 CYP3A4 和 P-gp 的抑制劑可能會升高 sirolimus 的濃度。

7.1 併用 cyclosporine

Cyclosporine 是 CYP3A4 和 P-gp 的受質和抑制劑。與 sirolimus 併用時會升高 sirolimus 之濃度。為降低與 cyclosporine 的交互作用，建議服用 cyclosporine 口服液(MODIFIED)或 cyclosporine 膠囊(MODIFIED)的四小時後再服用斥消靈。原以 cyclosporine 和斥消靈合併治療，若停用 cyclosporine 時，必須使用較高劑量的斥消靈以維持建議的 sirolimus 最低濃度[見用法用量(3.1)和藥物動力學特性(11)]。

7.2 CYP3A4 及 P-gp 的強效誘導劑及抑制劑

應避免 sirolimus 和 CYP3A4 及 P-gp 強效誘導劑(e.g., rifampin, rifabutin)及強效抑制劑(e.g., ketoconazole, voriconazole, erythromycin, telithromycin, clarithromycin)。應考慮使用較不會和 sirolimus 產生交互作用的藥品[見警語/注意事項(5.1.20)、藥物動力學特性(11)]。

7.3 葡萄柚汁

因葡萄柚汁會降低 CYP3A4 對 sirolimus 的代謝率，因此不可和斥消靈併用或使用葡萄柚汁作為稀釋劑[見用法用量(3.1)，交互作用(7.3)，藥物動力學特性(11)]。

7.4 弱和中等強度之 CYP3A4 及 P-gp 的誘導劑或抑制劑

當 sirolimus 和其他會調節 CYP3A4 及 P-gp 作用的藥物併用時應小心。斥消靈和下列這些藥物併用時可能需要調整劑量[見藥物動力學特性(11)]。

- 會增加 sirolimus 血中濃度的藥物：Bromocriptine，cimetidine，cisapride，clotrimazole，danazol，diltiazem，fluconazole，letermovir，蛋白酶抑制劑(如用於治療 HIV 與 C 型肝炎的藥物，包括 ritonavir、indinavir、boceprevir 與 telaprevir)，metoclopramide，nicardipine，troleandomycin，verapamil
- 會減少 sirolimus 的血中濃度的藥物：Carbamazepine，phenobarbital，phenytoin，rifapentine，St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)
- 投予斥消靈會增加其血中濃度的藥物：Verapamil

7.5 Cannabidiol

併用 cannabidiol 時，sirolimus 血中濃度可能會增加。當 cannabidiol 與斥消靈併用時，請密切監測 sirolimus 血中濃度是否增加以及是否有顯示為 sirolimus 毒性的不良反應。當斥消靈與 cannabidiol 併用時，視需要應考慮調降斥消靈劑量 [見警語/注意事項 (5.1.21)]。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應將在本說明書的其他段落做進一步的說明：

- 增加發生感染性疾病、淋巴瘤及其他惡性腫瘤的風險[見警語/注意事項(5.1.1)]
- 肝臟移植病人，死亡、移植失敗及肝動脈血栓的病例增加[見警語/注意事項(5.1.2)]
- 肺臟移植病人，支氣管接合處裂開[見警語/注意事項(5.1.3)]
- 過敏反應[見警語/注意事項(5.1.4)]
- 剝落性皮膚炎[見警語/注意事項(5.1.4)]
- 血管水腫[見警語/注意事項(5.1.5)]
- 液體積累與傷口癒合不全[見警語/注意事項(5.1.6)]
- 高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症[見警語/注意事項(5.1.7)]
- 長期併用斥消靈與 cyclosporine 可能導致腎功能衰退[見警語/注意事項(5.1.8)]

- 蛋白尿[見警語/注意事項(5.1.9)]
- 間質性肺部疾病[見警語/注意事項(5.1.11)]
- 增加發生 calcineurin 抑制劑誘發性溶血性尿毒症/栓塞性血小板減少性紫斑症/栓塞性微血管病變(HUS/TTP/TMA)的風險[見警語/注意事項(5.1.13)]
- 胚胎-胎兒毒性 [見警語/注意事項(5.1.15)]
- 男性不孕[見警語/注意事項(5.1.16)]

在臨床試驗中發現接受斥消靈治療來預防病人腎臟移植後之器官排斥最常見的不良反應（發生率 $\geq 30\%$ ）包括周邊水腫、高三酸甘油酯血症、高血壓、高膽固醇血症、肌酸酐上升、便秘、腹痛、腹瀉、頭痛、發燒、泌尿道感染、貧血、噁心、關節痛、疼痛及血小板減少等。

治療 LAM 的臨床試驗中觀察到斥消靈最常見（ $\geq 20\%$ ）的不良反應為：口腔炎、腹瀉、腹痛、噁心、鼻咽炎、痤瘡、胸痛、周邊水腫、上呼吸道感染、頭痛、頭暈、肌痛和高膽固醇血症。

腎臟移植後之器官排斥預防臨床試驗中，曾導致 $>5\%$ 之病人停止接受治療的不良反應包括：肌酸酐上升、高三酸甘油酯血症與栓塞性血小板減少性紫斑症(TTP)。LAM 病人中有 11% 的受試者因不良反應而停藥，有超過一名接受斥消靈治療的病人無任一導致停藥的不良反應。

8.2 臨床試驗經驗

8.2.1 腎移植病人接受預防器官排斥治療之臨床試驗經驗

斥消靈內服液劑用於預防腎臟移植後之器官排斥反應的安全性和有效性乃是根據二個隨機、雙盲、多中心安慰劑對照試驗的評估結果[見臨床試驗資料(12.1)]。此兩試驗之安全性結果相似。

在隨機、雙盲、多中心安慰劑對照試驗(試驗二)中觀察其不良反應發生率，共有 219 位腎臟移植病人接受斥消靈內服液劑 2 毫克/天的治療、208 位接受斥消靈內服液劑 5 毫克/天的治療、124 位接受安慰劑(如表 1)。受試者平均年齡為 46 歲(15-71 歲)，有 67% 為男性，其種族分佈如下:白人(78%)、黑人(11%)、亞洲人(3%)、西班牙裔(2%)、其他(5%)。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)，是在任一斥消靈治療組中，發生率 $\geq 20\%$ 的不良反應。

斥消靈錠劑的安全性表現與斥消靈內服液劑並無明顯差異[見臨床試驗資料(12.1)]。

一般而言，相關於服用斥消靈的不良反應與劑量及濃度有關。就腎臟移植病人而言，雖然以斥消靈內服液劑 5 毫克/天，初始劑量 15mg 顯示安全有效，但並未建立其療效優於斥消靈內服液劑 2 毫克/天治療組。斥消靈內服液劑 2 毫克/天顯示比 5 毫克/天有較佳之安全性。

因為臨床試驗於各種不同的條件下進行，於一個臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不能直接和其他相同或不同藥物之臨床試驗相比較，也可能無法反映實務中的發生率。

表 1：預防急性腎臟排斥的試驗(臨床試驗二)中^a，於腎臟移植後十二個月及以上，在任一斥消靈治療組中，發生率≥20%的不良反應 (單位：%)

不良反應	斥消靈內服液劑		
	2 mg/day (n=218)	5 mg/day (n=208)	安慰劑 (n=124)
周邊水腫	54	58	48
高三酸甘油酯血症	45	57	23
高血壓	45	49	48
高膽固醇血症	43	46	23
肌酸酐上升	39	40	38
便秘	36	38	31
腹部疼痛	29	36	30
腹瀉	25	35	27
頭痛	34	34	31
發燒	23	34	35
尿道感染	26	33	26
貧血	23	33	21
噁心	25	31	29
關節痛	25	31	18
血小板減少症	14	30	9
疼痛	33	29	25
粉刺	22	22	19
紅腫	10	20	6
水腫	20	18	15

a: 所有的病人都併用 cyclosporine 和皮質類固醇。

以下不良反應較少見於報告(發生率介於 3% - 20%之間)：

- **全身性** – 敗血病、淋巴囊腫、帶狀疱疹、單純疱疹
- **心血管系統** – 靜脈血栓性栓塞 (包括肺栓塞、深層靜脈栓塞)、心搏過速
- **消化系統** – 胃炎
- **血液與淋巴系統** – 栓塞性血小板減少性紫斑症/溶血性尿毒症 (TTP/HUS)、白血球減少症
- **代謝/營養系統** – 傷口癒合異常、乳酸脫氫酶 (LDH) 增加、低血鉀、糖尿病
- **骨骼肌肉系統** – 骨頭壞死
- **呼吸系統** – 肺炎、鼻出血
- **皮膚** – 黑色素瘤、鱗狀上皮細胞癌、基底細胞癌
- **泌尿生殖系統** – 腎盂腎炎、長期併用斥消靈與 cyclosporine 導致腎功能減退 (肌酸酐上升) [見警語/注意事項(5.1.8)]、卵巢囊腫、月經異常(包括閉經與月經過多)。

較少發生的不良反應(發生率小於 3%)包括：淋巴瘤或移植後的淋巴增生性疾

病、分枝桿菌感染（包括結核桿菌感染）、胰臟炎、巨大細胞病毒（CMV）及 EB 病毒感染症等。

血清膽固醇及三酸甘油酯增加

腎臟移植病人接受斥消靈治療會使血清的膽固醇和三酸甘油酯的濃度升高，並且可能須要治療。

在試驗一與試驗二中，對於試驗前之空腹血清總膽固醇濃度 < 200 mg/dL 或空腹總血清三酸甘油酯 < 200 mg/dL 的重新接受腎臟移植的病人，其接受斥消靈 2 mg 和斥消靈 5 mg 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)或高三酸甘油酯血症(空腹血清三酸甘油酯 > 500 mg/dL)。

在試驗一與試驗二的斥消靈治療組中，有 42-52% 的病人必須服用降血脂藥治療新發生的高膽固醇血症，而安慰劑組及 azathioprine 組則分別有 16% 及 22% 的病人必須服用降血脂藥治療新發生的高膽固醇血症。在其它的斥消靈腎臟移植研究中，有高達 90% 的病人須使用降血脂藥物(如 statins、fibrates)治療高脂血症與高膽固醇血症。在接受降血脂治療的情況下，仍有高達 50% 的病人有空腹血清膽固醇濃度 > 240 mg/dL 及三酸甘油酯高於建議目標濃度的現象[見警語/注意事項(5.1.7)]。

癒合能力異常

在移植手術後癒合異常的報告，包括筋膜剝離、切口疝、與接合處裂開(例如：傷口、血管、氣道、輸尿管、膽管)。

惡性腫瘤

表 2 摘錄在二個預防急性排斥的對照試驗(試驗一與試驗二 Studies 1 and 2) 中，惡性腫瘤的發生率。

於移植後 24 個月（試驗一）與 36 個月（試驗二）期間，各治療組之間並無顯著的差異。

表 2：試驗一(24 個月)與試驗二(36 個月)中的腎臟移植後惡性腫瘤發生率 (%)^{a, b}

	斥消靈內服液劑 2 毫克/天		斥消靈內服液劑 5 毫克/天		Azathioprine 2-3 毫克/公斤/天 安慰劑	
	試驗一 (n=284)	試驗二 (n=227)	試驗一 (n=274)	試驗二 (n=219)	試驗一 (n=161)	試驗二 (n=130)
惡性腫瘤						
淋巴瘤/ 淋巴增生疾病	0.7	1.8	1.1	3.2	0.6	0.8
皮膚癌						
任何 鱗狀細	0.4	2.7	2.2	0.9	3.8	3.0

胞 ^c						
任何 基底細 胞 ^c	0.7	2.2	1.5	1.8	2.5	5.3
黑色 素細胞 瘤	0.0	0.4	0.0	1.4	0.0	0.0
其他/ 未分類	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.8
總和	1.1	4.4	3.3	4.1	4.3	7.7
其他惡 性腫瘤	1.1	2.2	1.5	1.4	0.6	2.3

a：病人併用 cyclosporine 和皮質類固醇。

b：包括提前停止治療的病人。

c：病人可能因歸屬於一個以上的類別而重複計數。

8.2.2 Cyclosporine 停藥後使用斥消靈治療

在 36 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 215 位腎臟移植病人 Cyclosporine 停藥後繼續接受斥消靈的治療，另有 215 位病人接受斥消靈與 Cyclosporine 合併治療[見臨床試驗資料(12.2)]。所有的病人都接受皮質類固醇治療。在隨機分配 (於 cyclosporine 停藥後開始) 前的安全簡介不良反應與試驗一、二的 2 mg 斥消靈治療組相似。

隨機分配 (在第三個月) 後的 cyclosporine 停藥病人，下列不良反應的發生率明顯較高：肝功能檢查異常 (包括 AST/SGOT、ALT/SGPT 指數增加)、低血鉀症、血小板減少症、傷口癒合異常。相反地，高血壓、cyclosporine 毒性、肌酸酐升高、腎功能異常、毒性腎病變、水腫、高血鉀症、高尿酸血症、與牙齦增生的發生率，於持續服用 cyclosporine 組病人的發生率高於 cyclosporine 停藥組。隨著 Cyclosporine 停藥，平均舒張壓與收縮壓明顯改善。

惡性腫瘤

試驗三[見臨床試驗資料(12.2)]之惡性腫瘤發生率以表 3 表示。

在試驗三中，淋巴瘤/淋巴增生疾病在各個組別的發生率皆相似。斥消靈與 Cyclosporine 合併治療組之整體惡性腫瘤發生率高於 Cyclosporine 停藥後繼續使用斥消靈治療組。但不能就此認定惡性腫瘤的發生率與是否停用 cyclosporine 的因果關係，因為試驗三的試驗目的並不是評估惡性腫瘤危險因子，也不是要對參與的病人進行完整的癌症篩檢。此外，這些被安排接受斥消靈與 cyclosporine 治療的病人在進行移植治療前大多數已有皮膚癌病史。

表 3：試驗三(Cyclosporine 停藥試驗)中的移植 36 個月後的惡性腫瘤發生率 (%)^{a, b}

惡性腫瘤	非隨機分配組	斥消靈與	Cyclosporine 停藥
------	--------	------	-----------------

	(n=95)	Cyclosporine 合併 治療 (n=215)	後繼續使用斥消 靈治療 (n=215)
淋巴瘤/淋巴增 生疾病	1.1	1.4	0.5
皮膚癌			
任何鱗狀細 胞 ^c	3.2	3.3	2.3
任何基底細 胞 ^c	3.2	6.5	2.3
黑色素細胞 瘤	0.0	0.5	0.0
其他/未分類	1.1	0.9	0.0
總和	4.2	7.9	3.7
其他惡性腫瘤	3.2	3.3	1.9

a：病人併用 cyclosporine 和皮質類固醇。

b：包括提前停止治療的病人。

c：病人可能因歸屬於一個以上的類別而重複計數。

8.2.3 高免疫風險腎臟移植病人

在這些使用至少一次併用 sirolimus 與 cyclosporine 劑量治療的 224 位病人安全性評估資料中[見臨床試驗資料(12.3)]，發生不良反應的種類與機率均與之前其他合併斥消靈與 cyclosporine 的臨床試驗相似；12 個月內發生癌症的機率為 1.3%。

8.2.4 Calcineurin 抑制劑轉換至斥消靈於維持治療之腎移植病人族群

Calcineurin 抑制劑轉換至斥消靈的安全性及有效性在維持治療腎移植病人族群尚未證實[見臨床試驗資料(12.4)]。在一個安全性及有效性的研究評估中，將穩定腎移植病人從 calcineurin 抑制劑轉換至斥消靈(sirolimus 的起始目標濃度為 12-20 ng/mL，並調整維持劑量以達到血中濃度在 8-20 ng/mL，以色層分析法檢測)，當腎小球濾過率低於 40 mL/min 的病人達到 87 位時，便停止收納病人。這個斥消靈治療組有較高的嚴重不良反應率，包括肺炎，急性排斥，移植失敗和死亡。

對於腎小球濾過率低於 40 mL/min 的病人在隨機分配後有兩年的觀察期。在此族群中，sirolimus 轉換組和以 calcineurin 抑制劑繼續治療相比，其發生肺炎比率分別為：25.9% (15/58) 與 13.8% (4/29)、移植失敗(不包括功能性移植失敗的死亡病例)為：22.4% (13/58) 與 31.0% (9/29)、死亡為：15.5% (9/58) 與 3.4% (1/29)。

當病人其腎小球濾過率高於 40 mL/min 時，在斥消靈轉換組中顯示沒有改善腎功能的益處，同時也增加蛋白尿的發生率。

在這項試驗中，整體而言，依 2:1 的隨機分配模式計算，sirolimus 治療組 2.0% (11/551) 中的結核病通報率較對照藥物治療組 0.4% (1/273) 增加了 5 倍。

另一項接受腎臟移植 3 到 5 個月後從 tacrolimus 換成 Rapamune 之安全性及療效的評估試驗中，觀察到換成 Rapamune 後之不良事件、因不良事件造成的停藥、急性排斥及新併發的糖尿病，皆有較高的發生率。此外，改用 sirolimus 後在腎功能方面也沒有效益，且觀察到有較高蛋白尿發生率 [見臨床試驗資料(12.4)]。

8.2.5 小兒科腎臟移植病人

安全性評估是藉由具高免疫風險的小於 18 歲腎移植病童，在有控制組的臨床試驗中評估；此高免疫風險是指曾有過一次(含)以上的急性異體移植排斥病史，和/或於腎切片中呈現出慢性異體移植腎病[見臨床試驗資料(12.5)]。和以 calcineurin 抑制劑為主的治療相比較，「斥消靈+calcineurin 抑制劑+類固醇」與腎功能惡化(肌酸酐升高)風險的增加有關，也與血脂不正常(包括但不限於增加血中三酸甘油酯及膽固醇)及泌尿道感染有關。

8.2.6 淋巴血管平滑肌增生症病人

有一項涉及 89 名淋巴血管平滑肌增生症病人的對照試驗評估安全性，其中 46 名病人接受斥消靈治療[見臨床試驗結果(12.6)]。在該試驗中觀察到的藥物不良反應與接受斥消靈之腎臟移植病人的已知安全性資料一致，但另通報發生體重下降，且斥消靈引起體重下降的發生率比安慰劑更高。斥消靈治療組發生頻率 $\geq 20\%$ 且高於安慰劑組的不良反應包括口腔炎、腹瀉、腹痛、噁心、鼻咽炎、瘡瘡、胸痛、周邊水腫、上呼吸道感染、頭痛、頭暈、肌痛和高膽固醇血症。

8.3 上市後經驗

下列不良反應在斥消靈核准上市使用於移植病人後發現。因這些不良反應都是自發性報告自不明確的樣本數，因此無法依此去估計其頻率及建立一個對藥物暴露劑量的關係。

- **全身性** – 淋巴水腫。
- **心血管系統** – 心包膜積水（包括兒童與成人中血流動力學上有意義且須介入治療的積水與填塞現象）及液體積累。
- **消化系統** – 腹水。
- **血液與淋巴系統** – 全血球減少症、白血球減少症。
- **肝膽疾病** – 肝毒性，包括致命的肝壞死，與提高 sirolimus 最低濃度有關。
- **免疫系統** – 過敏反應，包括過敏性/過敏性反應，血管性水腫和過敏性血管炎[見警語/注意事項(5.1.4)]。
- **感染** – 結核病。在接受免疫抑制劑(包括斥消靈)的病人中，曾有感染 BK 病毒並導致腎病變的報告。這種感染可能會導致嚴重的後果，包括日益惡化的腎功能和腎移植失敗。在接受免疫抑制劑(包括斥消靈)的病人中，曾有發生漸進性多病灶腦白質病（Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）的病例報告，有時會致命[見警語/注意事項(5.1.10)]。Clostridium difficile 小腸結腸炎。
- **代謝/營養系統** – 肝功能指數異常, AST/SGOT 增加, ALT/SGPT 增加, 低磷血症, 高血糖, 糖尿病。

- **神經系統** - 可逆性後腦病變症候群。
- **呼吸系統** - 在接受免疫抑制療法(包括斥消靈)的病人中，曾有發生間質性肺疾病(包括肺炎，阻塞性細支氣管炎合併器質化肺炎[BOOP]和肺纖維化)的病例，有些會致命及沒有確定病因。在上述情況下，停止或減少斥消靈之劑量，其間質性肺疾病可以減輕。因為 sirolimus 最低血中濃度增加，可能增加肺出血，胸膜積水，肺泡蛋白沉積症等風險。[見警語/注意事項(5.1.11)]。
- **皮膚** - 皮膚神經內分泌癌(Merkel氏細胞癌)[見警語/注意事項(5.1.18)]，剝落性皮膚炎[見警語/注意事項(5.1.4)]。
- **泌尿生殖系統** - 腎病症候群，蛋白尿，局部段落性腎小球硬化、卵巢囊腫、月經異常(包括閉經與月經過多)。使用斥消靈曾報導發生無精子症，在大多數情況下，停止使用 Rapamune 此情況可逆。

9. 過量

雖然 Rapamune 的過量報告有被收集到，目前對於此經驗仍有限。一般而言，因過量所產生的不良反應與不良反應一節中所提及的內容符合[見副作用/不良反應(8)]。

所有的過量病例都應給予一般性的支持療法。由於 sirolimus 水溶性不佳，再加上其對紅血球和血漿蛋白的高結合率，因此預期無法使 sirolimus 透析至明顯的程度。在小白鼠及大鼠，急性口服致死劑量為大於 800 毫克/公斤。

10. 藥理特性

10.1 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-15) 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 Target of Rapamycin (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。

哺乳類 rapamycin 標靶(mTOR)抑制劑如 sirolimus 已在體外試驗中證明了會經由抑制某些生長因子生成，而可能影響血管新生、纖維母細胞增殖、與血管滲透性。

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，且能延長移植植物在預先敏化(presensitized)的大鼠中的存活。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。此耐受作用有同種抗體(alloantigen)特異性。

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、移植物對宿主疾病與自體免疫的葡萄膜視網膜炎。

淋巴血管平滑肌增生症涉及肺組織被帶有失活的結節性硬化症 (TSC) 基因突變之平滑肌樣細胞 (LAM 細胞) 浸潤。喪失 TSC 基因功能會活化 mTOR 訊息傳遞路徑，導致細胞增生及淋巴管生成生長因子的釋放。Sirolimus 可抑制活化的 mTOR 路徑，從而抑制 LAM 細胞的增生。

10.2 藥效藥理特性

輕度至中度免疫風險的腎臟移植病人，每日分別給予口服斥消靈 2 mg 或 5 mg 或 azathioprine 或安慰劑達 6 個月後，服用斥消靈的病人可顯著降低發生器官排斥的風險[見臨床試驗資料(12.1)]。並無任何確切的證據顯示起始劑量 15 mg 及每日維持劑量 5 mg 的療效優於起始劑量 6 mg 及每日維持劑量 2 mg。必須監控血中藥物濃度，以維持血中 sirolimus 濃度在預期的範圍內[見用法用量(3.1)]。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性及生殖力傷害

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，sirolimus 劑量為 30-120 倍高於每天 2 mg 臨床使用劑量(依體表面積計算)，其結果顯示，相較於對照組而言，所有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(大約相當於 3 至 16 倍使用於人類的劑量依體表面積計算)，其結果顯示，sirolimus 與肝細胞腺瘤和腫瘤(雄性)的發生有關。在 104 週大鼠試驗其劑量相當或低於人體每天使用劑量 2 mg(依體表面積計算)，無其重大發現。

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。

雌性大鼠接受餵食管餵食 sirolimus 治療並與未接受治療的雄性大鼠交配時，在劑量 0.5 mg/kg (臨床劑量 2 mg 的 2.5 倍，依據體表面積計算) 下雌性大鼠生育力降低，因為胚胎著床率下降。此外，觀察到卵巢和子宮的重量減少。對於雌性大鼠生育力的 NOAEL 為 0.1 mg/kg (臨床劑量 2 mg 的 0.5 倍)。

雄性大鼠接受餵食管餵食 sirolimus 治療並與未接受治療的雌性大鼠交配時，在劑量 2 mg/kg (臨床劑量 2 mg 的 9.7 倍，依據體表面積計算) 下雄性大鼠生育力降低。發現睪丸，副睪，前列腺，生精細管萎縮，以及減少精子數量的變化。對於雄性大鼠生育力的 NOAEL 為 0.5 mg/kg (臨床劑量 2 mg 的 2.5 倍)。

在 4 週靜脈投與 sirolimus 劑量 0.1 mg/kg (臨床劑量 2 mg 的 1 倍，依據體表面積計算) 於猴子，也看到睪丸小管退化現象。

11. 藥物動力學特性

已測得健康受試者、小兒病人、肝功能異常病人和腎臟移植病人服 sirolimus 後的藥物動力學特性。

輕度至中度免疫風險的成年腎臟移植病人經多次投予斥消靈 2 mg/day 且併服 cyclosporine 與皮質類固醇後，sirolimus 的藥動學參數摘要如下表 4：

表 4：輕度至中度免疫風險的成年腎臟移植病人經多次投予斥消靈 2 mg/day 後的 sirolimus 藥動學參數（平均值±標準差）^{a,b}

	多次投藥 (每日劑量)	
	斥消靈液劑內服液劑	斥消靈錠劑
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：服用 cyclosporine 4 小時後再服用斥消靈

b：分別在腎臟移植後1個月與3個月後進行相關檢測

c：C_{min}為治療6個月內的平均值

以 LC/MS/MS 等色層分析方法檢測腎臟移植病人的血中 sirolimus 濃度後，發現 sirolimus 的血中最低濃度與 AUC_{t,ss} 有關。一項多次給藥的試驗顯示，如每天服藥二次且不給予起始劑量時，穩定狀態的平均最低血中濃度為服藥初期 6 天內的 2-3 倍；若開始服藥時先給予起始劑量（為維持劑量 3 倍劑量），則大多數病人的血中 sirolimus 濃度在 1 天內即可接近穩定狀態的血中濃度[見用法用量(3.1)、警語/注意事項(5.1.17)]。

吸收

口服投與斥消靈內服液劑後，在健康受試者和腎移植病人，分別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及二小時。口服投與斥消靈內服液劑後的生體可用率低，大約是 14%。在健康受試者，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 毫克的劑量時，二者的臨床效果是相當的。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 毫克(mg/m²)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

為使斥消靈血中濃度變異性降至最低，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[見用法用量(3.1)]。在健康受試者的研究顯示，高脂肪的飲食(861.8 大卡，其中 54.9%來自於脂肪)與於空腹時比較，會增加 sirolimus 的平均全身吸收量(AUC)自 23% 到 35%。食物對平均 sirolimus 最高血中濃度(C_{max})的影響會因服用斥消靈之劑型而有差異。

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(±標準差)比值是 36±18。此數值顯示，sirolimus 廣泛分佈於血液的成分中。Sirolimus 的平均分佈體積(V_{ss}/F)是 12±8 公升/公斤。Sirolimus 會廣泛地與人體血漿蛋白結合(約佔 92%)，sirolimus 主要是與血清白蛋白(97%)、 α_1 -酸醣蛋白及脂蛋白結合。

代謝

Sirolimus 是細胞色素 (CYP3A4)和 P-醣蛋白(P-gp)的受質。Sirolimus 主要是靠腸壁和肝臟代謝，並會從小腸的腸細胞逆運輸到腸腔。CYP3A4 和 P-gp 的抑制物會增加 sirolimus 的濃度。CYP3A4 和 P-gp 的誘導物則會降低 sirolimus 的濃度[見警語/注意事項(5.1.20)，交互作用(7)]。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。其中一些代謝物可以在血漿、糞便及尿液的檢體中測出。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[^{14}C] sirolimus 內服液後，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。情況穩定的腎臟移植病人經多次投予 sirolimus 後，sirolimus 最終的排除半衰期為 62±16 小時(平均值±標準差)。

第三期臨床試驗的色層分析法檢測 sirolimus 濃度

以下有關血中 sirolimus 濃度的資料均引用來自於用來預防病人腎臟移植後之器官排斥的第三期臨床試驗的色層分析法檢測結果[見臨床試驗資料(12)]。

表 5：第三期臨床試驗中腎臟移植病人的 sirolimus 血中最低濃度

病人族群 (臨床試驗代號)	治療方式	第一年		第三年	
		平均值 (ng/mL)	10th-90th 百分 位 (ng/mL)	平均值 (ng/mL)	10th-90th 百分 位 (ng/mL)
輕度至中度免疫風 險病人 (臨床試驗一、 二)	Rapamune (2 mg/day) + CsA	7.2	3.6 – 11	–	–
	Rapamune (5 mg/day) + CsA	14	8 – 22	–	–
輕度至中度免疫風 險病人 (臨床試驗三)	Rapamune + CsA	8.6	5 – 13 ^a	9.1	5.4 – 14
	Rapamune alone	19	14 – 22 ^a	16	11 – 22
高度免疫風險病人 (臨床試驗四)	Rapamune +	15.7	5.4 – 27.3 ^b	–	–
	CsA	11.8	6.2 – 16.9 ^c	–	–
		11.5	6.3 – 17.3 ^d	–	–

- a：治療4-12個月時
- b：治療滿2週時；CsA C_{min}為217（56-432）ng/mL
- c：治療滿2週至26週時；CsA C_{min}為174（71-288）ng/mL
- d：治療滿26週至52週時；CsA C_{min}為136（54.5-218）ng/mL

Cyclosporine 的停藥及 sirolimus 之血中最低濃度的增加達到穩定約需 6 個星期。由於 cyclosporine 停藥會造成 sirolimus 代謝與傳送的抑制作用消失，使得在 cyclosporine 停藥後導致斥消靈需要更大劑量才能在濃度控制期間達到更高的目標血中最低濃度[見用法用量(3.1)及交互作用(7.1)]。

淋巴血管平滑肌增生症

淋巴血管平滑肌增生症病人臨床試驗中，接受 sirolimus 錠劑 2 mg/天劑量 3 週後，sirolimus 的血中最低濃度中位數為 6.8 ng/mL（四分位數範圍為 4.6 至 9.0 ng/mL；n=37）。

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與 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(試驗一與二，見臨床試驗資料(12))。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 毫克	12.2±6.2	3.01±2.40	158±70	182±72
23	5 毫克	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。

藉由色層分析法，測得 2 mg/day 治療組和 5 mg/day 治療組的 sirolimus 血中最低（trough）濃度分別為 6.9±3.2 ng/mL (n=226)和 13.8±5.9 ng/mL (n=219) [見用法用量(3.1)]。利用 LC/MS/MS 方法所測得的 sirolimus 血中最低濃度與 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 的平均血中最低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與 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 毫克/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	內服液劑	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。

藉由色層分析法測得，2 mg/day 內服液劑組和 2 mg/day 錠劑組在六個月治療期間內的 sirolimus 血中最低濃度分別為 7.1±3.5 ng/mL (n=172) 和 7.6±3.1 ng/mL (n=179)[見用法用量(3.1)]。利用 LC/MS/MS 方法所測得的 sirolimus 血中最低濃度與 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 平均血中最低濃度即可達到穩定狀態時的濃度。

腎臟移植病人每日服用斥消靈併用 cyclosporine 以及 cyclosporine 停藥後，並與腎上腺皮質類固醇併用之斥消靈錠的平均劑量與 sirolimus 血中最低濃度(試驗三，見臨床試驗資料(12))總結於下表：

輕度至中度免疫風險的腎臟移植病人服用多次劑量的藥錠後，斥消靈錠的平均劑量與 sirolimus 血中最低濃度(平均值±標準差)

	併用 Cyclosporine 治療的 斥消靈 ^a	Cyclosporine 停藥後的斥 消靈 ^a
斥消靈之劑量 (毫克 /天)		
4-12 個月	2.1±0.7	8.2±4.2
12-24 個月	2.0±0.8	6.4±3.0
24-36 個月	2.0±0.8	5.3±2.5
Sirolimus 之血中最 低濃度 (C _{min, ss} , (ng/mL)) ^b		
4-12 個月	8.6±3.0	18.6±4.0
12-24 個月	9.0±3.3	18.0±3.8
24-36 個月	9.1±3.4	16.3±4.3

a：215 位病人隨機選入每一組

b：以色層分析與等量方式表示

高風險的腎臟移植病人每日服用斥消靈藥錠併用 cyclosporine 與腎上腺皮質類固醇之斥消靈錠的平均劑量與 sirolimus 血中最低濃度(試驗四，見臨床試驗資料(12))總結於下表：

高風險的腎臟移植病人服用多次劑量的藥錠後，斥消靈錠的平均劑量與 sirolimus 血中最低濃度(平均值±標準差)

併用 Cyclosporine 治療的斥消靈	
斥消靈之劑量 (毫克/天)	
3-6 個月	5.1 ± 2.4
6-9 個月	5.1 ± 2.3
9-12 個月	5.0 ± 2.3
Sirolimus 之血中最低濃度 (C _{min} , (ng/mL)) ^a	
3-6 個月 ^b	11.8 ± 4.2
6-9 個月 ^c	11.3 ± 5.2
9-12 個月 ^d	11.2 ± 3.8

a: 以層析法分析

b: n=109

c: n=113

d: n=127

多顆之斥消靈錠 0.5 毫克不可用於取代斥消靈錠 1 毫克或其他劑量之錠劑。其 C_{max} 結果於生體相等性試驗顯示 0.5 毫克與 1 毫克、2 毫克、5 毫克不完全相似。因此本品不可使用於取代其他劑量之斥消靈錠。

特殊族群的藥物動力學

肝功能不全

肝功能正常的受試者和 Child-Pugh 分級為 A (輕度)、B (中度) 或 C (重度) 的肝功能不全病人(肝功能不全為原發性且與潛在的全身性疾病無關)曾服用單一口服劑量的 sirolimus 15 毫克。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 位肝功能不全病人的 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 毫克)**

族群	C _{max, ss} ^a (ng/mL)	t _{max} (小時)	AUC _{0-∞} (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
肝功能不全病人	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，肝功能不全病人有較高的 sirolimus AUC 平均值(61%) 及 t_{1/2} 平均值(43%)，而 sirolimus CL/F/WT 平均值則較低(33%)。平均半衰期在

肝功能正常者為 79±12 小時，而在肝功能不全病人則升高為 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不全病人的 sirolimus 藥物動力學。

肝功能正常的受試者和 Child-Pugh 分級為 A(輕度)、B(中度)、C(重度)的肝功能不全病人曾服用單一、口服劑量的斥消靈。與肝功能正常者比較時，輕度、中度、重度肝功能不全病人分別比肝功能正常者有較高的 sirolimus AUC 平均值(分別高出 43%、94%與 189%)，在平均 C_{max} 上沒有統計上差異。隨著肝功能不全嚴重度增加，則平均 sirolimus t_{1/2} 增加，依體重標準化的平均 sirolimus CL/F/Kg 值則較低。

輕度至中度的肝功能不全病人及重度肝功能不全病人，應分別降低約三分之一和約一半的斥消靈維持劑量[見用法用量(3.3)]。在輕度到重度的肝功能不全病人無需調整斥消靈的起始劑量。建議需要在肝功能不全病人監測斥消靈的治療劑量[見用法用量(3.3)]。

腎功能不全

腎功能不全對 sirolimus 藥物動力學的影響尚不清楚。然而，在健康受試者 sirolimus 和 sirolimus 的代謝物很少由腎臟排出(僅有 2.2%)。在腎功能不全病人其斥消靈的起始及維持劑量不需調整[見用法用量(3.3)]。

小兒科腎移植病人

Sirolimus 的藥動學資料是由一個血中濃度控制試驗中收集而來，受試的腎臟移植病童同時另服用 cyclosporine 和 corticosteroids。21 位服用錠劑的病童，其目標最低血中濃度為 10-20 ng/mL，而另一位服用口服液劑的病童，其目標最低血中濃度為 5-15 ng/mL。病童年齡若為 6-11 歲(n=8)，其接受劑量為 1.75±0.71 mg/day(平均值±標準差)(0.064±0.018 mg/kg，1.65±0.43 mg/m²)；病童年齡若為 12-18 歲(n=14)，其接受劑量為 2.79±1.25 mg/day(平均值±標準差)(0.053±0.0150 mg/kg，1.86±0.61 mg/m²)。大部分病童(80%)是於每日服用 cyclosporine 後 16 小時再服用斥消靈，以此作為藥動學評估的採血取樣時間。見下表 6。

表 6：腎臟移植病童的 sirolimus 藥物動力學參數(平均值±標準差)
(多次劑量，血中濃度控制)^{a,b}

年齡 (歲)	病人 數	體重 (kg)	最高血中濃 度 C _{max, ss} (ng/mL)	t _{max} (小時)	最低血中濃 度 C _{min, ss} (ng/mL)	AUC _{r, ss} (ng•h/mL)	CL/F ^c (mL/小時/ 公斤)	CL/F ^c (公升/小時/ 平方公尺)
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：sirolimus 合併 cyclosporine 口服溶液(MODIFIED)(例如：Neoral[®] Oral Solution)和/或 cyclosporine 膠囊(MODIFIED)(例如：Neoral[®] Soft Gelatin Capsules)。

b：經由液相層析/Tandem 質譜儀方法(LC/MS/MS)測得。

c：口服劑量的清除率的調整，是依據體重(kg)或體表面積(m²)而做調整的。

下表 7 所列為從患有慢性腎功能不全、進行透析的小兒科病人所獲得的藥物動力學資料。

表 7：靠血液透析或腹膜透析維持之末期腎病之
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 毫克/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 (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

*所有的病童皆服用斥消靈口服液劑

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。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 血中最低血中濃度與從 18~65 歲之成年人所測得的結果相似。

性別

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)。不建議根據性別調整劑量。

種族

併用斥消靈內服液劑或錠劑和 cyclosporine 內服液劑(MODIFIED) (例如：Neoral[®] Oral Solution)和/或 cyclosporine 膠囊(MODIFIED)(例如：Neoral[®] Soft Gelatin Capsules) 用來預防病人腎臟移植後之器官排斥的第三期臨床試驗中[見臨床試驗資料(12)]，在器官移植後的前六個月期間，黑人(190 位)和非黑人(852 位)的 sirolimus 平均血中最低血中濃度之間並無顯著的差異。

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：Cyclosporine 是細胞色素 CYP3A4 和 P-醣蛋白的受質及抑制劑。建議服用 cyclosporine 口服液(MODIFIED)和/或 cyclosporine 膠囊(MODIFIED)的 4 小時後再服用 sirolimus。Sirolimus 的濃度會因 cyclosporine 停用而降低，除非斥消靈提高其劑量[見用法用量(3.1)、交互作用(7.1)]。

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 毫克(cyclosporine 膠囊[MODIFIED]) 後四小時，投與 10 毫克斥消靈錠劑。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%。

口服液劑：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 毫克(cyclosporine 膠囊[MODIFIED]) 後四小時，投與 10 毫克斥消靈內服液劑。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 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，若與單獨服用斥消靈時相較，則 sirolimus 的 C_{max} 和 AUC 分別僅增加 37%和 80%。

在單一、交叉的藥品交互作用試驗中，33 位健康受試者分別服用了單獨 5 毫克斥消靈內服液劑和前兩小時或後兩小時服用了 300 毫克 Neoral[®] 軟膠囊 (cyclosporine 膠囊[MODIFIED])。於服用 300 毫克 Neoral[®] 軟膠囊(cyclosporine 膠囊[MODIFIED])的兩小時前服用時，sirolimus 的 C_{max} 及 AUC 和單獨服用 sirolimus 時相當。而兩小時後服用組之平均 sirolimus C_{max} 和 AUC 分別較單獨服用 sirolimus 時增加了 126%和 141%。

同時投與或在服用 Neoral[®] Soft Gelatin Capsules (cyclosporine 膠囊[MODIFIED]) 後四小時，投與斥消靈內服液劑時，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])，以維持預期的 cyclosporine 濃度。

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。與單獨服用斥消靈而無併用 cyclosporine 時比較，sirolimus 併用 cyclosporine 時的平均 sirolimus 最低血中濃度會增加 67%至 86%。受試者間的 sirolimus 最低血中濃度變異性(%變異係數；%CV)範圍從 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 最低血中濃度。然而，%CV 比先前試驗所得的結果高(從 85.9%至 165%)。

Diltiazem : Diltiazem 是 CYP3A4 和 P-gp 的受質及抑制劑；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[見交互作用(7.4)]。十八位健康受試者同時口服投與 10 毫克 sirolimus 內服液劑及 120 毫克 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 或其代謝物(desacetyldiltiazem 與 desmethyl diltiazem)的藥物動力學性質。

紅黴素(Erythromycin) : 紅黴素是 CYP3A4 和 P-gp 的受質及抑制劑；並不建議 sirolimus 內服液/錠劑與紅黴素併用[見警語/注意事項(5.1.20)、交互作用(7.2)]。同時口服給予 24 個健康受試者每天 2 毫克的 sirolimus 內服液劑和每八小時 800 mg 的紅黴素，像 erythromycin ethylsuccinate 錠劑，在穩定狀態時 sirolimus 和紅黴素的生體可用率明顯的受到影響。Sirolimus 的 C_{max} 和 AUC 分別增加了 4.4、4.2 倍，而 t_{max} 增加了 0.4 小時。紅黴素的 C_{max} 和 AUC 也分別增加了 1.6 和 1.7

倍，而 t_{max} 增加了 0.3 小時。

Ketoconazole : Ketoconazole 是強勁的 CYP3A4 和 P-gp 抑制劑；建議 sirolimus 內服液劑和錠劑不可與 ketoconazole 併用[見警語/注意事項(5.1.20)、交互作用(7.2)]。多次劑量投與 ketoconazole 會明顯地影響投與斥消靈後的吸收速率及 sirolimus 的吸收量，此一作用反映在 sirolimus 的 C_{max} 、 t_{max} 及 AUC 上並分別增加了 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。

Rifampin : Rifampin 是強勁的 CYP3A4 和 P-gp 誘導劑；並不建議斥消靈內服液/錠劑與 rifampin 併用。對須使用 rifampin 治療的病人，應考慮改用其它較不具酵素誘導性的藥物[見警語/注意事項(5.1.20)、交互作用(7.2)]。十四位健康受試者先以每日 600 毫克、多次劑量的 rifampin 治療十四天，之後再服用單一劑量的 sirolimus 20 毫克，sirolimus 的 AUC 和 C_{max} 平均分別降低 82%和 71%。

Verapamil: Verapamil 是 CYP3A4 和 P-gp 的受質及抑制劑；應監測 sirolimus 血中濃度，必要時應調整 sirolimus 的劑量[見交互作用(7.4)]。同時口服給予 25 個健康受試者每天 2 毫克的 sirolimus 內服液和 180 mg 每 12 小時的 verapamil，在穩定狀態時，sirolimus 和 verapamil 的生體可用率明顯的受到影響。Sirolimus 的 C_{max} 和 AUC 分別增加了 2.3 和 2.2 倍，而 t_{max} 並無實質的改變。具藥理學活性的 verapamil S(-)鏡像異構物的 C_{max} 和 AUC 都增加了 1.5 倍，而 t_{max} 降低了 1.2 小時。

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。Sirolimus 可與這些藥品併用，且無需調整劑量。

- Acyclovir
- Atorvastatin
- Digoxin
- Glyburide
- Nifedipine
- Norgestrel/ethinyl estradiol (Lo/Ovral®)
- Prednisolone
- Sulfamethoxazole/trimethoprim (Bactrim®)

其他藥品交互作用

並不建議斥消靈與強效的 CYP3A4 和/或 P-gp 抑制劑(如 voriconazole，itraconazole，erythromycin，telithromycin，或 clarithromycin)，或強勁的 CYP3A4 和/或 P-gp 誘導劑(如 rifabutin) 併用[見警語/注意事項(5.1.20)、交互作用(7.2)]。當病人須使用強效的 CYP3A4 抑制劑或誘導劑時，應考慮改用 CYP3A4 抑制或誘導潛力較低的治療藥物。

斥消靈與是 CYP3A4 的受質或 CYP3A4 的抑制劑或誘導劑併用時須小心。

其它可能會增加 sirolimus 血中濃度的藥品包括(但不限於)：

- 鈣離子管道阻斷劑：nicardipine。
- 抗黴菌藥：clotrimazole, fluconazole。
- 抗生素：troleandomycin。
- 胃腸道蠕動劑：cisapride, metoclopramide。
- 其他藥品：bromocriptine, cimetidine, danazol, letermovir, 蛋白酶抑制劑 (例如用於治療 HIV 與 C 型肝炎的藥物，包括 ritonavir、indinavir、boceprevir 與 telaprevir)。

其它可能會降低 sirolimus 血中濃度的藥品包括(但不限於)：

- 抗痙攣藥：carbamazepine, phenobarbital, phenytoin。
- 抗生素：rifapentine。

其他藥品-食物交互作用

葡萄柚汁會降低 CYP3A4 對斥消靈的代謝率，因此不可併用葡萄柚汁或以葡萄柚汁作為斥消靈的稀釋劑[見用法用量(3.1)、交互作用(7.3)]。

藥物-草藥交互作用

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)會誘導 CYP3A4 與 P-gp。因為 sirolimus 是 CYP3A4 與 P-gp 的受質，所以服用斥消靈的病人使用 St. John's Wort 時，可能會有導致 sirolimus 濃度降低的潛在性[見交互作用(7.4)]。

12. 臨床試驗資料

12.1 腎臟移植病人預防器官排斥

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 毫克和 5 毫克)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 位病人被隨機分配接受斥消靈內服液劑每天 2 毫克的治療；274 位病人被隨機分配接受斥消靈內服液劑每天 5 毫克的治療；而有 161 位病人是接受 azathioprine 2-3 毫克/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 位病人被隨機分配接受斥消靈內服液劑每天 2 毫克的治療；219 位病人被隨機接受斥消靈內服液劑每天 5 毫克的治療；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 毫克和每天 5 毫克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;在多個[2]劑量比較修正後公認的有顯著差異的程度)。

表 8：試驗一在 6 個月與 24 個月時的失敗發生率(%)^{a, b}

參數	斥消靈內服液劑 每天 2 毫克 (n=284)	斥消靈內服液劑 每天 5 毫克 (n=274)	Azathioprine 2-3 毫克/公斤/天 (n=161)
6 個月時的失敗率 ^c	18.7	16.8	32.3
失敗的原因			
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
24 個月時的失敗率	32.8	25.9	36.0
失敗的原因			
組織切片證實的急性排斥	23.6	17.5	32.3
移植失敗	3.9	4.7	3.1
死亡	4.2	3.3	0
無後續追蹤	1.1	0.4	0.6

a：病人同時併用 cyclosporine 和皮質類固醇。

b：包括提前停止治療的病人。

c：主要評估指標。

表 9：試驗二在 6 個月與 36 個月時的失敗發生率(%)^{a, b}

參數	斥消靈內服液劑 每天 2 毫克 (n=227)	斥消靈內服液劑 每天 5 毫克 (n=219)	安慰劑 (n=130)
6 個月時的失敗率 ^c	30.0	25.6	47.7
失敗的原因			
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
36 個月時的失敗率	44.1	41.6	54.6
失敗的原因			
組織切片證實的急性排斥	32.2	27.4	43.9
移植失敗	6.2	7.3	4.6
死亡	5.7	5.9	5.4
無後續追蹤	0	0.9	0.8

a：病人同時併用 cyclosporine 和皮質類固醇。

b：包括提前停止治療的病人。

c：主要評估指標。

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。下表所列為試驗一在第一、二年，和試驗二在第一、三年，病人和移植體的存活情形。移植體和病人的存活率在斥消靈治療組和對照組是類似的。

表 10：移植體和病人在試驗一(12 和 24 個月)與試驗二(12 和 36 個月)的存活率(%)^{a, b}

參數	斥消靈內服液劑 每天 2 毫克	斥消靈內服液劑 每天 5 毫克	Azathioprine 2-3 毫克/公斤/天	安慰劑
試驗一	(n=284)	(n=274)	(n=161)	
移植體存活率				
第 12 個月	94.7	92.7	93.8	
第 24 個月	85.2	89.1	90.1	
病人存活率				
第 12 個月	97.2	96.0	98.1	
第 24 個月	92.6	94.9	96.3	
試驗二	(n=227)	(n=219)		(n=130)
移植體存活率				
第 12 個月	89.9	90.9		87.7
第 36 個月	81.1	79.9		80.8
病人存活率				
第 12 個月	96.5	95.0		94.6
第 36 個月	90.3	89.5		90.8

a：病人同時併用 cyclosporine 和皮質類固醇。

b：包括提前停止治療的病人。

使用斥消靈治療的病人與實驗對照組比較時，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 治療組中黑人病人的治療失敗率與 azathioprine 治療組中黑人病人的治療失敗率相似，而斥消靈內服液劑 5 mg/day 治療組中黑人病人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人的治療失敗率均與安慰劑組中黑人病人的治療失敗率相似。決定給予黑人病人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[見副作用/不良反應(8.2.1)]。

表 11：在六個月時，不同種族的失敗率百分比^{a, b}

參數	斥消靈內服液劑 每天 2 毫克	斥消靈內服液劑 每天 5 毫克	Azathioprine 2-3 毫克/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)

a：病人同時併用 cyclosporine 和皮質類固醇。

b：包括提前停止治療的病人。

根據試驗一和試驗二中，所有受試者於 12 個和 24 個月(試驗一)與第 12 和 36 個月(試驗二)時，利用 Nankivell 方程式計算出移植後的平均腎小球濾過速率

(GFR)。其中併用 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。

表 12：在移植後^{a,b}，利用 NANKIVELL 方程式所計算出的腎小球濾過速率 (平均值±測量誤差,毫升/分鐘)

參數	斥消靈內服液劑 每天 2 毫克	斥消靈內服液劑 每天 5 毫克	Azathioprine 2-3 毫克/公斤/天	安慰劑
試驗一				
12 個月	57.4±1.3 (n=269)	54.6±1.3 (n=248)	64.1±1.6 (n=149)	
24 個月	58.4±1.5 (n=221)	52.6±1.5 (n=222)	62.4±1.9 (n=132)	
試驗二				
12 個月	52.4±1.5 (n=211)	51.5±1.5 (n=199)		58.0±2.1 (n=117)
36 個月	48.1±1.8 (n=183)	46.1±2.0 (n=177)		53.4±2.7 (n=102)

a：包括提前停止治療的病人

b：移植失敗病人的 GFR 歸類為 0.0

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或增加的病人，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[見警語/注意事項(5.1.8)]。

斥消靈錠劑

在一個隨機、多中心、對照的臨床試驗中，顯示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具臨床相等性[見藥物動力學特性(11)]。

12.2 腎臟移植病人停止服用 cyclosporine 之臨床試驗

在病人進行腎臟移植 3 到 4 個月後停止服用 cyclosporine，把繼續使用斥消靈作為維持療法的安全性與療效做了評估。試驗三是個隨機、多中心、對照的試驗位於 57 個在澳洲、加拿大、歐洲的國家進行。共計有 525 位病人參與，所有病人皆接受錠劑形式的斥消靈。此試驗把進行移植手術後並連續施予斥消靈、cyclosporine、和皮質類固醇的病人，以及頭三個月(隨機分組前的階段)施予相同藥物治療但之後停用 cyclosporine 的病人做了比較。Cyclosporine 停藥期間，斥消靈的劑量調整至達到預定的血中最低濃度範圍 (16-24 ng/mL 直到第 12 個月，接下來 12-20 ng/mL，以色層分析測定值表示)。在三個月時，430 位病人隨機納入繼續併用斥消靈與 cyclosporine 的治療組或 cyclosporine 停藥後以斥消靈作為維持治療用藥的治療組。

條件符合被隨機分配者，包括在隨機分配前 4 週期間未發生任何 Banff 分類第三級之急性排斥者或血管排斥者、血清肌酸酐(Serum Creatinine) ≤4.5 mg/dL、與具有足夠之腎臟功能可承受 cyclosporine 的停藥者(由試驗主持者判斷)。主要的療效評估指標為移植後 12 個月的移植物存活率。次要的療效評估指標為切片組織證實的急性排斥、病人存活率、移植失敗的發生率（定義為初次發生組織切片證實的急性排斥、移植物受損、或死亡）、與治療失敗（定義為初次發生停藥、急性排斥、移植物受損、或死亡）。

下表概述移植體與病人在此試驗 12、24、與 36 個月時存活的情形，兩組之移植體與病人存活的情形類似。

表 13：移植與病人的存活率 (%)：試驗三^a

參數	斥消靈與 Cyclosporine 合併治療 (n=215)	Cyclosporine 停藥後繼續 使用斥消靈治療 (n=215)
移植體存活率		
12 個月 ^b	95.3 ^c	97.2
24 個月	91.6	94.0
36 個月 ^d	87.0	91.6
病人存活率		
12 個月	97.2	98.1
24 個月	94.4	95.8
36 個月 ^d	91.6	94.0

a：包括提前停止治療的病人

b：主要療效評估指標

c：存活包括無後續追蹤

d：最初計畫試驗進行的期間

下表概述為在 12 與 36 個月時，初次以組織切片證實急性排斥的結果。經由隨機分組後(post-randomization)至第 12 個月的兩個族群之結果有顯著的差異。大部分隨機分組後發生的急性排斥皆出現於頭三個月。

表 14：治療組於 36 個月時初次以組織切片證實急性排斥的發生率 (%)：
試驗三^{a, b}

時期	斥消靈與 Cyclosporine 合併治療 (n=215)	Cyclosporine 停藥後繼續 使用斥消靈治療 (n=215)
隨機分組前 ^c	9.3	10.2
隨機分組後至第 12 個月 ^c	4.2	9.8
隨機分組後的 12 到 36 個月	1.4	0.5
隨機分組後至第 36 個月	5.6	10.2
36 個月之總計	14.9	20.5

a：包括提前停止治療的病人

b：所有服用皮質類固醇的病人

c：於 3 個月±2 星期時隨機分組

腎移植病人並有≥4 的不配對人類白血球抗原 (HLA mismatch) 在 cyclosporine 停藥後隨機分配組會產生急性排斥的比率明顯的比與持續服用 cyclosporine 組較高 (15.3%比 3.0%)。而人類白血球抗原不配對≤3 的腎移植病人會產生急性排斥的比率在兩個治療組中成相近比率 (6.8%比 7.7%)。

下表概述試驗三之平均 GFR 值 (Cyclosporine 停藥試驗)：

表 15：利用 Nankivell 方程式計算出移植後 12、24 與 36 個月之腎小球濾過速率(GFR):實驗三^{a,b,c}

參數	斥消靈與 Cyclosporine 合併治療	Cyclosporine 停藥後繼續使用斥消靈治療
12 個月		
平均值±標準誤差	53.2±1.5 (n=208)	59.3±1.5 (n=203)
24 個月		
平均值±標準誤差	48.4±1.7 (n=203)	58.4±1.6 (n=201)
36 個月		
平均值±標準誤差	47.0±1.8 (n=196)	58.5±1.9 (n=199)

a：包括提前停止治療的病人

b：此分析也包括移植失敗的病人且將之歸類為 GFR=0.0

c：所有病人都服用皮質類固醇

利用 Nankivell 方程式計算移植後 12、24 與 36 個月之 GFR，在 cyclosporine 停藥後繼續使用斥消靈作為維持治療用藥的病人之 GFR 明顯高於斥消靈與 cyclosporine 合併治療組。隨機分組前有急性排斥的病人，在 cyclosporine 停藥後之 GFR 高於斥消靈與 cyclosporine 合併治療組。隨機分組後才發生急性排斥的病人的 GFR，則兩組沒有明顯差異。

接著將原先規劃的 36 個月的實驗時程延長。停止 cyclosporine 治療的病人在移植後 48 個月或 60 個月的療效與移植後 36 個月的療效相當，且 cyclosporine 停藥後繼續使用斥消靈治療的病人中，有 52% (112/215) 病人可維持穩定的腎小球濾過速率(GFR)，均證明有持續性的療效。

12.3 高免疫風險之腎臟移植病人

在一項對高風險病人 (指黑人、曾因免疫因素導致腎臟移植失敗的病人、高抗體篩選(PRA=panel reactive antibody; peak PRA level > 80%)) 進行的一年的臨床試驗中(試驗四)，分別安排病人接受固定濃度斥消靈與校正劑量的 cyclosporine 治療，與皮質類固醇治療 (依地方性慣例)。高風險的腎臟移植病人移植手術後的 12 個月內，調整斥消靈劑量達到預期的血中最低濃度為 10-15 ng/mL (以色層分析法檢測)。在移植手術後的 2 週內、第 2-26 週、第 26-52 週，調整 cyclosporine 的劑量到預期的血中最低濃度為 200-300 ng/mL、150-200 ng/mL、100-150 ng/mL [見藥物動力學特性(11)]。參與試驗的各移植中心可以依其

經驗法則決定是否併用抗體誘導療法；約有 88.4% 的病人接受抗體誘導療法。這項研究是在美國的 35 個器官移植中心進行，共有 224 位病人進入試驗並接受至少一次劑量的 sirolimus 與 cyclosporine 合併治療，其中有 77.2% 的病人是黑人，24.1% 的病人之前曾接受過腎臟移植，13.5% 的病人為高抗體篩選(PRA = panel reactive antibody) 的病人。病人移植 12 個月後的治療失敗(定義為：發生經組織切片確認的首次急性排斥事件、移植失敗、或死亡)、發生首次移植失敗或死亡、與腎功能(利用 Nankivell 方程式計算出移植後的腎小球濾過速率(GFR)) 作為療效評估指標。各項療效指標總結於下表：

表 16：移植 12 個月後的治療失敗、移植失敗、或死亡 及以 Nankivell 方程式計算出的腎小球濾過速率 (GFR；mL/min)：實驗四	
參數	併用斥消靈、cyclosporine 與皮質類固醇 (n=224)
治療失敗 (%)	23.2
移植失敗或死亡 (%)	9.8
腎功能 (平均值±測量誤差) ^{a,b}	52.6±1.6 (n=222)

a: 利用 Nankivell 方程式計算出移植後的平均腎小球濾過速率 (GFR)。

b: 移植失敗病人的 GFR 歸類為 0。

病人移植 12 個月後的存活率為 94.6%，經組織切片確認出現急性排斥事件的發生率為 17.4%，且大部份均為輕微的急性排斥事件。

12.4 以斥消靈取代 Calcineurin 抑制劑作為腎臟移植病人維持治療的主要免疫抑制藥物

在全球包括歐美地區等 111 家醫學中心進行隨機臨床對照的臨床試驗中(試驗五)，針對移植後 6 個月至 10 年內接受維持性治療的腎臟移植病人，評估其免疫抑制藥物的處方由 Calcineurin 抑制劑(CNI) 改以斥消靈接續治療的情形，同時評估移植的腎臟功能。參與受試的 830 位病人依加入時的腎小球濾過速率(glomerular filtration rate；GFR) 介於在 20-40 mL/min 之間及腎小球濾過速率在 40 mL/min 以上等二組，研究結果顯示病人由 Calcineurin 抑制劑轉換為斥消靈後並無助於改善其腎功能，且病人改以斥消靈治療後出現蛋白尿的比例也有偏高的情形；此外，若病人加入臨床試驗時的腎小球濾過速率低於 40 mL/min 時，因出現肺炎、急性排斥反應、移植的腎臟喪失功能(移植失敗) 或死亡等嚴重不良反應的風險偏高，因而提前終止此族群病人的臨床試驗[見副作用/不良反應(8.2.4)]。

這項臨床試驗的對象是以腎臟移植 6 個月後至 120 個月內，藉以評估持續接受 calcineurin 抑制劑或處方由 calcineurin 抑制劑改為斥消靈的臨床療效；病人持續使用中的其他免疫抑制劑包括 mycophenolate mofetil (MMF)、azathioprine (AZA) 及皮質類固醇等。斥消靈的起始劑量為 12-20 毫克，並調整維持劑量以達到 sirolimus 血中最低濃度在 8-20 ng/mL (以色層分析法檢測)。主要評估指標為隨機分組後第 12 個月時的腎小球濾過速率。其他指標包括經組織切片證實的急性排斥反應、移植失敗與死亡等。受試前的腎小球濾過速率超過 40

mL/min 的病人資料摘要如下表（持續接受 calcineurin 抑制劑治療病人有 246 位，轉換為斥消靈治療的病人有 497 位）。相對於參與臨床試驗前的資料，以 Nankivell 方程式換算病人的腎小球濾過速率並沒有顯著的統計差異或臨床實質變化。

表 17：情況穩定且腎小球濾過速率 >40 mL/min 的腎臟移植病人改接受斥消靈治療的情形（臨床試驗五）

參數	改接受斥消靈	持續接受 calcineurin	差異值 (95% CI)
	治療 N=496	抑制劑治療 N=245	
1 年後的腎小球濾過速率 mL/min (以 Nankivell 方程式換算)	59.0	57.7	1.3 (-1.1, 3.7)
2 年後的腎小球濾過速率 mL/min (以 Nankivell 方程式換算)	53.7	52.1	1.6 (-1.4, 4.6)

治療 1 年及 2 年後，其急性器官排斥、移植體喪失、死亡比率相似。治療期間出現的不良反應在剛接受斥消靈前六個月時頻率較高。肺炎發生率在改接受斥消靈治療組中較高。

在參與試驗前，這二組病人尿液中蛋白質與肌酸酐濃度比值的平均值及中位數皆相似，但治療 1 年及 2 年後，在轉換為斥消靈治療的病人不論在尿液中蛋白質排出量的平均值及中位數均明顯高於仍持續接受 calcineurin 抑制劑治療的病人，詳見下表[見警語/注意事項(5.1.9)]。此外，和持續接受 calcineurin 抑制劑治療的病人相比較，處方改為斥消靈治療的病人在 1 年後與 2 年後的尿液中蛋白質與肌酸酐濃度比值超過 1 的病人比例都較高（不論參與臨床試驗前的尿液中蛋白質與肌酸酐濃度比值是否大於或小於 1）。研究結果亦顯示即使收案時已排除掉已有腎性蛋白尿（nephrotic range proteinuria；是指尿液中蛋白質與肌酸酐濃度比值>3.5）的病人，但轉換為斥消靈治療則明顯較接受 calcineurin 抑制劑治療更容易誘發腎性蛋白尿（分別為 46/482 [9.5%]與 9/239 [3.8%]），且若病人在治療前的尿液中蛋白質與肌酸酐濃度比值>1 時，sirolimus 誘發腎性蛋白尿的情形更為顯著（斥消靈為 13/29，Calcineurin 抑制劑為 1/14）。

表 18：腎小球濾過速率>40 mL/min 的各組受試者在治療滿 1 年與滿 2 年時，
尿液中蛋白質與肌酐濃度比

治療期間	改用斥消靈接續治療			繼續接受 Calcineurin 抑制劑治療			p-value
	N	平均值± 標準差	中位數	N	平均值± 標準差	中位數	
治療前	410	0.35 ± 0.76	0.13	207	0.28 ± 0.61	0.11	0.381
治療滿 1 年	423	0.88 ± 1.61	0.31	203	0.37 ± 0.88	0.14	<0.001
治療滿 2 年	373	0.86 ± 1.48	0.32	190	0.47 ± 0.98	0.13	<0.001

目前尚未有足夠的資料證實以斥消靈取代 calcineurin 抑制劑作為情況穩定腎臟移植病人的維持治療藥物是否有助於改善病人的腎功能，但現有的資料顯示可能會使病人尿液中的蛋白質濃度上升，進而誘發尿藥物轉換導致腎性蛋白尿的風險較高；因此欲將這類病人的 Calcineurin 抑制劑轉換為斥消靈時，應將上述風險一併納入藥物轉換的考量，特別是藥物轉換前已經出現蛋白尿癥候的病人。

在一項開放性、隨機、比較性、多中心試驗中，讓腎臟移植病人在接受移植 3 到 5 個月後從 tacrolimus 換成 sirolimus (sirolimus 組) 或繼續使用 tacrolimus 的結果發現，移植後 2 年的腎功能並無顯著差異。整體而言，sirolimus 組內 131 人有 44 人 (33.6%) 停止治療，而 tacrolimus 組內 123 人則有 12 人 (9.8%) 停止治療。兩組相比，sirolimus 組有較多病人通報不良事件 (130/131 [99.2%] 比 112/123 [91.1%])，也有較多病人通報因不良事件而停止治療 (28/131 [21.4%] 比 4/123 [3.3%])。

由切片檢查確認之急性排斥的發生率，直到移植後 2 年都是以 sirolimus 組病人 (11/131, 8.4%) 高於 tacrolimus 組病人 (2/123, 1.6%)。隨機分配後之新併發糖尿病的發生率 (定義為隨機分配後連續使用任何糖尿病治療 30 天 [含] 以上，或不間斷 [無中斷] 使用任何糖尿病治療至少 25 天、空腹血糖值 ≥126 mg/dL 或未空腹血糖值 ≥200 mg/dL)，則是以 sirolimus 組 (15/82, 18.3%) 高於 tacrolimus 組 (4/72, 5.6%)。Sirolimus 組所見的蛋白尿發生率 (19/131, 14.5%) 高於 tacrolimus 組 (2/123, 1.6%)。

12.5 小兒科腎臟移植病人

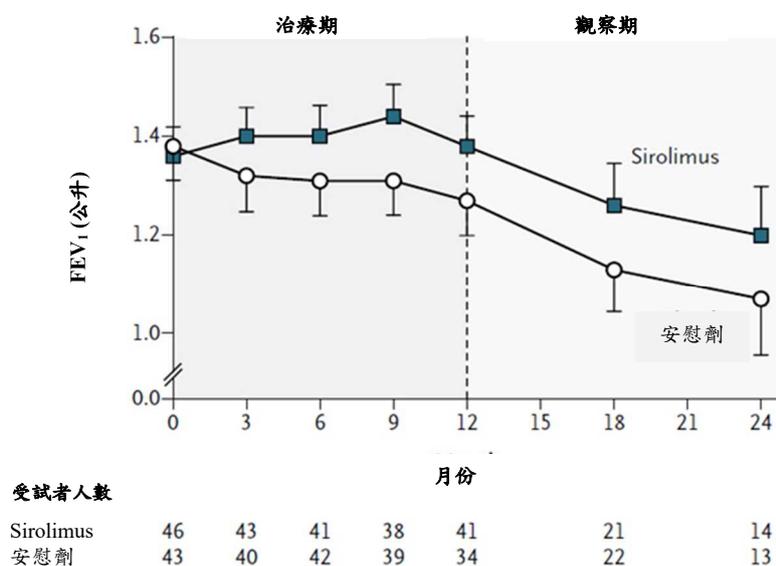
斥消靈的評估，是藉由在 14 個北美研究中心，進行一個為期 36 個月、開放性、隨機、有控制組的臨床試驗來評估；試驗對象為，被認為具發展成慢性異體移植腎病的高免疫風險腎臟移植病童 (3 到 <18 歲)。此風險是指曾有過一次 (含) 以上的急性異體移植排斥病史，和/或於腎切片中呈現出慢性異體移植腎病。78 位病童隨機地以 2:1 的比例，選擇服用「Rapamune+calcineurin 抑制劑+類固醇(Sirolimus 之目標血中濃度為 5-15 ng/mL，將以色層分析法來分析，總數 53 位病童)」，或是持續以「calcineurin 抑制劑為基礎」的免疫療法(總數 25 位病童)。初步的試驗終點是治療失敗，其定義為急性排斥(需經切片證實)、移植失

敗或死亡。此試驗之設計，是為顯示「斥消靈+(calcineurin 抑制劑為基礎)的免疫療法」，比「calcineurin 抑制劑為基礎的療法」還優越。36 個月來累積的治療失敗比率，在斥消靈組是 45.3%，控制組為 44.0%，且並沒有顯示其優越。在兩組中，各有一名病童死亡。「斥消靈+calcineurin 抑制劑+類固醇」與腎功能惡化風險的增加有關，也與血脂不正常(包括但不限於血中三酸甘油酯及膽固醇的增加)及泌尿道感染有關[見警語/注意事項(5.1.8)]。這個試驗並未支持「斥消靈+(calcineurin 抑制劑為基礎)的免疫療法」於此類腎移植病童族群。

12.6 淋巴血管平滑肌增生症病人

一項隨機分配、雙盲、多中心、對照試驗用於評估斥消靈治療淋巴血管平滑肌增生症(LAM)的安全性及療效。該試驗針對斥消靈(調整劑量以維持血中最低濃度介於5-15 ng/mL之間)與安慰劑進行了為期12個月治療期，以及隨後12個月觀察期的比較。共納入八十九(89)名病人；隨機分配其中43名接受安慰劑，46名接受斥消靈。主要評估指標為第一秒用力呼氣量(FEV₁)每月變化率(斜率)的組間差異。治療期間，安慰劑組的FEV₁斜率為每月-12±2 mL，斥消靈組為每月1±2 mL(治療差異=13 mL(95% CI: 7, 18))。為期12個月治療期間，FEV₁平均變化的組間差異絕對值為153 mL，或約為納入時之平均FEV₁的11%。用力呼氣肺活量(FVC)也得到類似的改善。斥消靈停藥後，斥消靈組肺功能再次下降，並達到與安慰劑組相似的程度(見圖一)。

圖一、LAM 病人的試驗治療及觀察期間，第一秒用力呼氣量 (FEV₁) 的變化



為期 12 個月的治療期間，D 型血管內皮生長因子 (Vascular endothelial growth factor-D, 簡稱 VEGF-D, 已證實於 LAM 病人體內濃度升高的一種淋巴血管生成生長因子) 的變化於斥消靈治療組及安慰劑組有明顯不同，每月變化率於斥消靈治療組 -88.0 ± 16.6 pg/mL/月及安慰劑組 -2.42 ± 17.2 pg/mL/月，治療差異為 -86 pg/mL/月 (95% CI: -133, -39)。VEGF-D 平均變化的組間差異以絕對值為 -1017.2 pg/mL，或以相較納入時降低比率的組間差異約為 50%。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

斥消靈錠的劑量規格及包裝規格如下：

- 0.5 毫克，褐色三角形錠劑，一面刻有「RAPAMUNE 0.5 mg」字樣；2-1000 錠瓶裝或盒裝。
- 1 毫克，白色三角型錠劑，一面刻有「RAPAMUNE 1 mg」字樣；4-1000 錠盒裝。

13.2 效期

斥消靈在超過鋁箔片及外盒上所標示的有效日期之後請勿使用。有效日期即為標示月份的最後一天。

13.3 儲存條件

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

15. 其他

參考文獻

Clinical Therapeutics, Volume 22, Supplement B, April 2000 [見用法用量(3.1)]。

版本: USPI 202208-8

製造廠: Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company

地址: Little Connell, Newbridge, Co. Kildare, W12 HX57, Ireland

分裝、包裝廠: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

地址: Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany

藥商: 美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司

地址: 台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓