


**外**

# 西罗莫司凝胶说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

**【药品名称】**

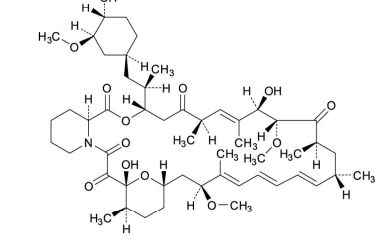
通用名称：西罗莫司凝胶
英文名称：Siroimus Gel
汉语拼音：Xiluomosì Ningjiao

**【成份】**

本品活性成份为西罗莫司。

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-甲氧羰基己基]-1-甲基乙基]-10, 21-二甲氧基-6, 8, 12, 14, 20, 26-六甲基-23, 27-环氧-3H-吡啶并[2, 1-c][1, 4]氧氮杂环三十一烯-1, 5, 11, 28, 29(4H, 6H, 31H)-五酮

化学结构式：



分子式：C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub>

分子量：914.17

辅料：卡波姆、无水乙醇、三乙醇胺、纯化水。

**【性状】**

本品为无色透明的凝胶。

**【适应症】**

用于治疗成人和6岁及以上儿童患者的结节性硬化症相关面部血管纤维瘤。

**【规格】**

0.2%（10g；20mg）

**【用法用量】**

应在有结节性硬化症治疗经验的医生指导下使用本品进行治疗。

在启用本品之前，应按照现行免疫相关指南的建议完成所有适龄疫苗接种【见注意事项6.1】。

将本品涂抹于血管纤维瘤的面部患处皮肤，每日两次，分别于早晨和睡前使用，每日最大推荐剂量为：

对于6-11岁儿童患者，应为600 mg（2 cm）

对于成人和≥12岁的儿童患者，应为800 mg（2.5 cm）

如果治疗12周内症状未改善，则重新评价是否有必要继续使用本品。请勿将本品与封固敷料一起使用。

仅供外用。不可口服、眼内或阴道内使用。

**【不良反应】**

在日本实施的临床试验中，148例中104例（70.3%）发生不良反应，主要不良反应为皮肤干燥45例（30.4%）、外用部位刺激40例（27.0%）、痤疮11例（10.1%）、瘙痒症13例（8.8%）、痤疮样皮炎9例（6.1%）、眼刺激8例（5.4%）等。

可能发生下述不良反应，需要进行充分的观察，如果发生异常，应实施终止给药等适当的对应处理。

分类	频率	> 10%	≤10%以下	频率不明
感染			结膜炎、毛囊炎、疖、口腔疱疹	
代谢及营养类疾病			高甘油三酯血症	
各类神经系统疾病			异常感觉	
眼器官疾病			眼睛红红、眼刺激、眼充血	
血管及淋巴管类疾病			潮热	
呼吸系统			鼻腔不适	
胃肺功能疾病			急性胰腺炎、口腔黏膜炎	
皮肤及皮下组织类疾病		皮肤干燥症（30.4%）、痤疮（10.1%）	毛囊炎/疖、皮炎、痤疮样皮炎、接触性皮炎、湿疹、红斑、荨麻疹、皮疹、皮疹痒疹、脂溢性皮炎、皮肤刺激、荨麻疹、皮肤干燥症、皮肤湿疹症、皮肤出血	
肾脏及泌尿系统疾病			蛋白尿	
生殖系统				精子数减少
全身类疾病及给药部位各种反应		外用部位刺激（27.0%）		外用部位疼痛
各类检查			血小板数增加	
各类损伤及手术			皮肤损伤	

**【禁忌】**

对西罗莫司或本品的任何其他成分有过敏史的患者。对西罗莫司的超敏反应包括速发严重过敏反应和类过敏反应、血管性水肿、剥脱性皮炎和高敏性血管炎。【见注意事项1.】。

**【注意事项】**
**1. 过敏反应**

西罗莫司口服给药可导致发生过敏反应，包括速发严重过敏反应和类过敏反应、血管性水肿、剥脱性皮炎和高敏性血管炎。本品与其他已知会引起血管性水肿的药物（如血管紧张素转换酶[ACE]抑制剂）合用可能增加发生血管性水肿的风险。西罗莫司水平升高（服用或未服用ACE抑制剂）还可能增加加重血管性水肿。如果发生超敏反应症状，应立即停用本品。

**2. 严重感染**

口服西罗莫司后曾报告发生严重感染，包括机会性感染，接受西罗莫司口服给药的患者曾报告发生进行性多灶性脑白质病(PML)的病例，有时可致死。如果发生感染症状，应立即停用本品。

**3. 恶性肿瘤及光线过敏**

口服西罗莫司后曾观察到淋巴瘤和其他恶性肿瘤，尤其是皮肤，同时本品可能发生光线过敏。使用本品时，患者应尽量减少或避免暴露于自然或人工日光(日光浴床、日晒灯或UVA-B治疗)。如果患者在使用本品时需要 outdoors，则应穿着防晒衣，并与其医生探讨其他防晒措施。

**4. 高血脂**

口服西罗莫司后曾观察到需要治疗的血脂胆固醇和甘油三酯升高现象。在本品治疗期间应注意监测血脂含量。

**5. 间质性肺炎病/非感染性肺炎**

在接受西罗莫司口服给药的患者中发生了间质性肺炎病(ILD)的病例（包括肺炎症、闭塞性细支气管炎伴纤维化性肺炎[BOOP]和肺纤维化），其中部分可致死，但未发现传染性病因。在部分情况下，口服西罗莫司停药或减少剂量后，ILD消退。如果发生ILD症状，应立即停用本品。

**6. 预防接种**

在本品治疗期间，疫苗接种可能会降低有效性。在启用本品的治疗之前，应按照现行免疫相关指南的建议完成所有适龄疫苗接种。本品使用期间，应避免与活疫苗一起使用。

**7. 胚胎-胎儿毒性**

根据动物研究的结果及作用机制，孕妇口服西罗莫司可能会对胎儿造成伤害。在动物研究中，在器官形成期，给予母体口服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。本品局部给药后有极微量剂量的西罗莫司被全身吸收，可能导致胎儿暴露。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避孕。应在本品治疗前、治疗期间和末次给药后12周内采取有效的避孕措施。

**8. 男性不育**

口服西罗莫司后观察到无精子症或精液缺乏。西罗莫司是一种抗增殖药物，可影响快速分裂的细胞，如生殖细胞。应告知男性患者本品可能损害生育力。

**【孕妇及哺乳期妇女用药】**
**妊娠**

根据动物研究结果及作用机制，孕妇口服西罗莫司可能会对胎儿造成伤害。本品局部给药后有极微量剂量的西罗莫司被全身吸收，可能导致胎儿暴露。妊娠女性使用本品的病例报告中获得的数据不足以评价重大出生缺陷、流产或死产或胎儿结局等药物相关风险。尚未开展本品的动物生殖研究。在一项动物生殖试验中，在器官形成期，经口给予妊娠大鼠0.5 mg/kg/天西罗莫司导致胚胎-胎仔死亡。现有数据无法对动物研究中观察到的西罗莫司全身暴露量与局部使用本品后预期人体全身暴露量之间的相关性进行比较。适用人群出现严重出生缺陷和流产的背景风险尚不明确。所有妊娠均存在出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。

**哺乳**

没有关于人乳中是否存在西罗莫司及其对母乳喂养婴儿或产乳量影响的数据。哺乳大鼠直接接受西罗莫司经口给药后，发现乳汁中出现西罗莫司，因为可能对母乳喂养的婴儿产生潜在严重不良反应，因此在本品治疗期间不建议进行母乳喂养。
**有生育能力的女性和男性**

**避孕**

根据西罗莫司经口给药的动物研究结果，孕妇使用本品可能会对胎儿造成伤害。建议有生育能力的女性使用有效的避孕方法并避免怀孕。应在本品治疗前、本品的整个治疗期间和末次给药后12周内采取有效的避孕措施。

**生育力**

根据临床结果和动物研究结果，西罗莫司治疗可能会损伤男性和女性的生育力。在口服西罗莫司的女性患者中出现卵巢囊肿和月经不调(包括闭经和月经过多)的报告。在口服西罗莫司的男性中曾有无精子症的报告。在大多数情况下，在停用西罗莫司后可逆转。

**【儿童用药】**

本品局部给药用于治疗6岁及以上结节性硬化症相关面部血管纤维瘤儿童患者的安全性和有效性已得到证实。一项为期12周的随机、安慰剂对照、双盲试验的数据以及一项为期104周的开放标签安全性试验的额外有效性和长期安全性数据支持本品在该年龄组中的使用。在I1期临床试验中，共有13例6岁至18岁的儿童受试者接受了本品，在为期104周的开放标签安全性试验中，共有5例5岁至18岁的儿童受试者接受了本品。不良反应在成人和儿童受试者中的发生率相似。

**【老年用药】**

本品的临床试验中没有足够数量的65岁及以上受试者，无法确定他们与年轻受试者对本品的反应是否相同。其他报告的临床经验中未发现老年患者的反应与年轻患者存在差异。

**【药物相互作用】**
**其他药物对本品的影响**

CYP3A4抑制剂对本品的影响：本品与CYP3A4抑制剂合用有可能增加西罗莫司的全身暴露量，增加本品不良反应的风险。需密切监测本品的不良反应。

**本品对其他药物等的影响**

对于同时为CYP3A4底物和抑制剂的药物，联用本品后可增加前者的全身暴露量。应监测此类联用药物的不良反应。

PUNA疗法等紫外线疗法，使用本品可能会增强光敏性，可能发生光线过敏反应。

**【临床药理】**
**作用机制**

结节性硬化症(TSC)是由TSC1或TSC2基因突变导致的哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)激活引起的疾病。西罗莫司凝胶通过抑制mTOR激活，对因TSC1或TSC2基因突变引起的TSC皮肤损害发挥疗效。

**药效学**

在结节性硬化症的颞颥模型中，每周3次局部使用西罗莫司软膏(0.4%或0.8%)，在第29天与给予仅含溶剂的对照组相比，显著抑制了瘤块体积的增长(0.4%；P<0.0014，0.8%；P<0.0001 vs 溶剂组)。

**药代动力学**
**吸收**

在I期试验中，成人和6岁及以上儿童受试者接受本品治疗12周，在本品多次给药后，检测西罗莫司的血药浓度范围均在0.50 ng/ml以下。在52周试验中定期采集了血样，成人受试者试验期间的最大西罗莫司血药浓度为3.27 ng/ml，儿童受试者试验期间的大西罗莫司血药浓度为1.80 ng/ml。

**分布**

血液浓度的证据表明在结节性硬化症患者局部使用西罗莫司长达年后不会出现全身蓄积。

**消除**
**代谢**

尚未开展过本品的代谢研究。

西罗莫司是CYP3A4和P-gp的底物。西罗莫司口服给药后在肝脏和肾脏中广泛代谢，并从小肠上皮细胞转运至肠腔。CYP3A4和P-gp抑制剂可增加西罗莫司的浓度。CYP3A4和P-gp诱导剂可降低西罗莫司的浓度。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种主要代谢物，包括羟基化、去甲基化和羟基去甲基化代谢物。其中部分也可在血浆、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活性的90%以上。

**排泄**

尚未开展过本品的排泄研究。

健康志愿者接受<sup>14</sup>C西罗莫司口服溶液单次给药后，大部分(91%)放射性从粪便中回收，仅少量(2.2%)经尿液排泄。肾移植后病情稳定的患者在接受西罗莫司多次给药后，最终清除半衰期(t½)均值±SD估计为62±16小时。

**特殊人群的药代动力学**

未进行相关研究。

**遗传药理学**

未进行相关研究。

**【临床试验】**

一项在日本开展的随机、双盲、安慰剂对照、多中心、III期临床试验中，评价本品用于成人和6岁及以上儿童结节性硬化症相关面部血管纤维瘤患者的治疗(NCT02635789)。本试验共入组了62例面部有3处或以上血管纤维瘤(直径≥2 mm, 均有发红)的日本受试者。28例受试者为男性(45%)，34例受试者为女性(55%)，共25例（40%）受试者的年龄在6-17岁之间。在本项试验中，受试者每日两次在面部血管纤维瘤患处皮肤上涂抹本品或安慰剂，持续12周。主要评价指标即给12周后血管纤维瘤改善度（中央阅片判定）的分布如下表所示。本组别的主要评价指标显著优于安慰剂组（Wilcoxon秩和检验；P<0.001，显著性水平双侧5%）。

		改善度例数%						
表1 第12周时6岁及以上患者中结节性硬化症相关面部血管纤维瘤的改善度（中央阅片判定）	组(例数)	显著改善	改善	略有改善	不变	略有恶化	恶化	无法评价
本品(30例)	5 (16.7)	13 (43.3)	11 (36.7)	1 (3.3)	0	0	0	0
安慰剂(32例)	0	0	5 (15.6)	26 (81.3)	0	0	0	1 (3.1)

**【药理作用】**

在裸小鼠结节性硬化症模型中，西罗莫司经皮给药(局部涂药用具)具有抑制肿瘤生长的作用。

**毒理研究**
**遗传毒性**

西罗莫司AmeS试验、CHO细胞染色体体畸变试验、小鼠淋巴瘤细胞基因突变试验、小鼠体内微核试验结果均为阴性。

**生殖毒性**

雄性和雌性大鼠分别经口给予西罗莫司剂量达临床剂量2mg/日的2倍或10倍(按体表面积计算)，可见生育力降低；雌性大鼠可见卵巢、附睾、前列腺和输精管萎缩及精子数量减少；雌性大鼠可见卵巢和子宫减小；在一项试验，停止给药后，精子数量减少是可逆的。猕猴胎龄给予西罗莫司剂量相当于临床剂量，给药4周，可见睾丸小管变性。大鼠0.1mg/kg及以上剂量组(按体表面积计算，为临床剂量的0.2–0.5倍)，可见胚胎和胎仔体重减轻(同时伴有骨骼化延迟)。大鼠经口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。雌兔经口给予西罗莫司0.05 mg/kg(按体表面积计算，为临床剂量的0.3–0.8倍)，未见对胎仔发育的影响。

**致癌性**

小鼠单次经皮给予DMBA（7,12-二甲苯基并[a]蒽）作为致癌物引发。随后每天经皮给予西罗莫司凝胶最大浓度0.8%，临床最大浓度0.2%，连续给药19周，未见给药相关的增生病变或肿瘤发生。

**其他毒性**

动物试验显示，西罗莫司凝胶具有光过敏性。

**【贮藏】**

遮光，密封，2–8℃保存。

请注意远离火源。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

**【包装】**

铝质药用软管管包装，1支/盒。

**【有效期】**

15个月。

开封后最长使用期限为1个月，且不应超出本品的有效期。

**【执行标准】** 国家药品监督管理局药品注册标准YBH14032025

**【批准文号】** 国药准字H20254997

**【上市许可持有人】**

名称：华东医药（西安）博华制药有限公司
注册地址：西安市经济技术开发区凤城一路与未央路十字东北角
万科金城华府4层436号
邮政编码：710021
电话号码：0913-4359077
传真号码：0913-4359037
网 址：http://www.bohua.com

**【生产企业】**

企业名称：华东医药（西安）博华制药有限公司

生产地址：陕西省西安市建设西路

邮政编码：714203

电话号码：0913-4359077

传真号码：0913-4359037

网 址：http://www.bohua.com