



中美华东

赛莫司

核准日期: 2007年03月28日
修改日期: 2007年12月05日
2015年06月08日
2018年04月02日
2020年10月30日

西罗莫司口服溶液说明书

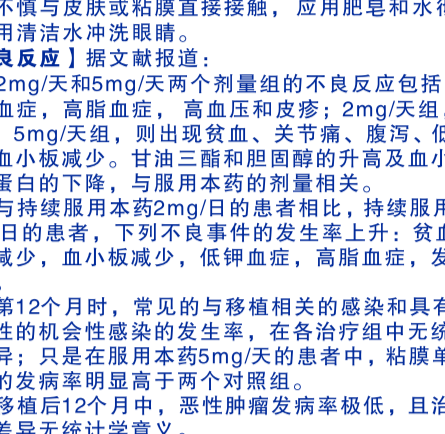
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告语: 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。有免疫治疗和管理实体脏器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。

【药品名称】

通用名称: 西罗莫司口服溶液
商品名称: 赛莫司
英文名称: Sirolimus Oral Solution
汉语拼音: Xiluo mosi Koufu Rongye
【成份】
本品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-[[1(1S, 3R, 4R)-4-羟基-3-甲氧环己基]-1-甲基乙基]-10, 21-二甲氧基-6, 8, 12, 14, 20, 26-六甲氧基-23, 27-环氧-3H-吡啶并[2, 1-c][1, 4]氮杂杂三十一烯-1, 5, 11, 28, 29(4H, 6H, 31H)-戊酮。
化学结构式:



分子式: C₅₁H₇₄NO₁₃
分子量: 914.2
【性状】本品为淡黄色至黄色澄清粘稠液体。
【适应症】适用于接受肾移植的患者, 预防器官排斥。
【规格】50ml:50mg; 30ml:30mg
【用法用量】

建议西罗莫司口服溶液与环孢素和皮质类固醇联合使用。首次负荷剂量单剂6mg, 2周内2mg/天(出现不良反应可减量), 2周后1-2mg/天。
为使药物的吸收差异减小, 本药应恒定的与或不食物同服。西柚汁可减缓至CYP3A4调节的西罗莫司的代谢, 因而不可用于送服或稀释西罗莫司口服溶液。建议服用环孢素口服溶液(微乳)和/或环孢素胶囊(微乳)4小时后服用西罗莫司口服溶液。

剂量调整
年龄在13岁以上但体重不超过40kg的患者起始剂量应根据体表面积, 按1mg/m²/天调整, 负荷量剂量应为3mg/m²。
建议肝肾功能损伤患者的本药维持量减少约1/3, 但不需调整负荷剂量。未在严重肝功能损伤患者中进行西罗莫司药代动力学研究。
肾功能损害患者的剂量不需调整。

血液浓度监测
大多数患者不需要进行常规的治疗药物水平监测。下列患者需监测西罗莫司的血药浓度: 儿童, 肝功能受损者, 同时服用强效的CYP3A4和P糖蛋白诱导剂和抑制剂者, 和/或环孢素剂量显著减少或停用者。在同时服用环孢素的对照临床试验中, 用免疫测定法检测的平均西罗莫司的全谷谷浓度, 2mg/天组为9ng/ml, 5mg/天组为17ng/ml。其它测定法所得结果与免疫测定法的结果可能有差异。
稀释和服法指导
应使用口服给药器从瓶中吸取本药口服溶液的处方量。将给药器中准确量的本药注入一装有至少四分之一杯(约60ml)水或橙汁的玻璃或塑料容器中(不可用其它液体, 特别是西柚汁来稀释)。充分搅拌, 立即饮毕。另取水或橙汁至少二分之一杯(约120ml), 加至同一容器内冲洗, 并立即全部饮用。

处置和弃置
由于本药不经皮肤吸收, 因而无特殊的注意事项。但如不慎与皮肤或粘膜直接接触, 应用肥皂和水彻底清洗; 用清洁水冲洗眼睛。
【不良反应】据文献报道:
2mg/天和5mg/天两个剂量组的不良反应包括: 高血压、高胆固醇血症、高脂血症、高血钾和皮疹; 2mg/天组, 还有痤疮; 5mg/天组, 则出现贫血、关节痛、腹泻、低钾血症和血小板减少。甘油三酯和胆固醇的升高及血小板和白蛋白的下降, 与服用本药的剂量相关。
与持续服用本药2mg/日的患者相比, 持续服用本药5mg/日的患者, 下列不良反应的发生率上升: 贫血、白细胞减少, 血小板减少, 低钾血症, 高脂血症, 发烧和腹泻。

第12个月时, 常见的与移植相关的感染和具有临床重要性的机会性感染的发生率, 在各治疗组中无统计学的差异; 只是在服用本药5mg/天的患者中, 粘膜单纯性疱疹的发病率明显高于两个对照组。
移植后12个月中, 恶性肿瘤发病率极低, 且治疗组间的差异无统计学意义。
发生率在3%以上、20%以下的不良事件中, 与持续服用本药2mg/天的患者相比, 持续服用本药5mg/天的患者, 其下列不良事件更为显著: 鼻出血, 囊状淋巴管瘤, 失眠, 血栓形成性血小板减少性紫癜(溶血尿毒综合征), 皮肤溃疡, LDH上升, 低血压和面部浮肿。
在两项预防急性排斥的对照性试验中, 所有本药治疗组的两组, 下列不良事件的发生率均为3%以上、20%以下:

- 全身: 腹胀, 水肿, 腹水, 蜂窝织炎, 寒战, 面部浮肿, 感冒综合征, 全身浮肿, 疝, 感染, 囊状淋巴管瘤, 不适, 骨疼痛, 腹痛, 脓毒症。
- 心血管系统: 心悸, 充血性心力衰竭, 出血, 血容量过多, 低血压, 心绞痛, 外周血管病, 体位性低血压, 晕厥, 心动过速, 血栓性静脉炎, 血栓形成, 血管舒张。
- 消化系统: 厌食、吞咽困难、打嗝、食道炎、胃气胀、胃炎、口腔溃疡、牙龈增生、牙龈增生、口腔溃疡。肝功能试验异常。
- 内分泌系统: 柯兴综合征、糖尿病、糖尿。
- 血液和淋巴系统: 瘀斑、白细胞增多、淋巴瘤、红细胞增多、血栓形成性血小板减少性紫癜(溶血尿毒综合征)。
- 代谢和营养: 酸中毒、碱性磷酸酶升高, 血液尿素氮上升, 肌酐磷酸酶上升, 脱水, 愈合异常, 高钙血症, 高血糖, 高尿酸血症, 低钙血症, 低钠血症, 低镁血症, 低钾血症, 乳酸脱氢酶升高, SGOT上升, SGPT上升, 体重减轻。
- 骨骼肌肉系统: 关节痛、骨坏死、腿部痉挛、肌痛、骨质疏松、手足抽搦。
- 神经系统: 焦虑、神经错乱、抑郁、头晕、情绪不稳定、精神压力过大、感觉迟钝、压力过低、失眠、神经痛、感觉异常、嗜睡。
- 呼吸系统: 哮喘、肺不张、支气管炎、咳嗽增加、鼻出血、缺氧、气肿、胸膜积液、肺炎、鼻炎、鼻窦炎。
- 皮肤和附属器官: 真菌性皮炎, 多毛, 瘙痒, 皮肤增生, 皮肤溃疡, 多汗。
- 感觉器官: 视觉异常, 白内障, 结膜炎, 耳聋, 耳痛, 中耳炎, 耳鸣。
- 泌尿生殖系统: 蛋白尿, 膀胱痛, 排尿困难, 尿尿, 肾盂积水, 阳痿, 肾痛, 肾小管坏死, 夜尿, 少尿, 尿尿, 阴囊肿大, 睾丸炎, 肾毒病, 尿频, 尿失禁, 尿潴留。

其他不良反应还包括:
真菌, 病毒及细菌感染, 胰腺炎, 血细胞减少症, 局限性肺炎, 肾盂肾炎。
间质性肺炎
接受免疫抑制治疗(包括西罗莫司)的患者会发生无明确感染源的间质性肺炎(有些可能是致命的), 这些疾病包括局限性肺炎, 闭塞性细支气管炎肺炎(BOOP)和肺纤维化(这两种较少发生)。停药或减少西罗莫司的剂量可以消除这些疾病; 随着西罗莫司血药浓度的升高, 患病的风险也随之升高。

肝毒性
有报导西罗莫司具有肝毒性, 包括伴随西罗莫司血药浓度升高的致命性肝坏死。
愈合异常
已经有报导移植手术后伤口愈合异常, 包括筋膜开裂和吻合口破裂(比如伤口, 血管, 气管, 输尿管, 胆管等吻合口)。
【禁忌】
禁用于对西罗莫司、西罗莫司的衍生物、或西罗莫司口服溶液中任何成份过敏的患者。
【注意事项】
警告:
免疫抑制可能增加对感染的易感性(见不良反应)。淋巴瘤和其他恶性肿瘤, 尤其是皮肤癌(并有不良反应)。免疫系统过度抑制也会增加机会性感染, 败血症及致命性感染的易感性。本药仅用于接受免疫抑制治疗和肾移植患者相应的实验室和辅助的医疗设施及人员的机构内进行进行治疗。负责维持治疗的医师应有患者随访所必备的完整资料。

一般注意事项
仅用于口服。
二囊状淋巴管瘤(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。应考虑采取合适的术后治疗方法以最大限度减少这一并发症。
皮肤癌
免疫抑制增加了发生淋巴瘤和其他恶性肿瘤的易感性, 尤其是皮肤癌。因此, 服用西罗莫司的患者应该减少在阳光和紫外线接触, 可以通过穿防护服, 使用高保护系数的防晒用品来达到此目的。
血脂
西罗莫司在肾移植患者中的使用, 会发生可能需要治疗的血清胆固醇和甘油三酯升高, 因而在开始进行包括西罗莫司在内的免疫抑制治疗前, 对已有高脂血症的患者应仔细地进行权衡利弊。所有服用西罗莫司的患者应用实验室检查监测血脂的发生, 一旦发生高血脂, 应采取相应的干预措施, 如节食、锻炼和降脂药物。

横纹肌溶解
在参加试验的患者中, 西罗莫司与HMG-CoA还原酶抑制剂和/或贝特类同时服用, 耐受良好。对于同时服用西罗莫司和环孢素的患者, 应监测横纹肌溶解的发生情况以及是否发生了这些药品说明书中所描述的其他不良反应。
肾功能
在进行包括合并使用环孢素和西罗莫司口服溶液的免疫抑制维持治疗期间, 应监测肾功能。对血清肌酐水平升高的患者应考虑适当调整治疗方案。在使用已知对肾功能有破坏作用的药物(如氨基糖苷类和两性霉素B)时, 应格外小心。

预防性抗微生物治疗
在接受预防性抗微生物治疗的患者中, 有卡氏肺囊虫肺炎病例的报道, 因而应在移植后进行为期一年的预防卡氏肺囊虫肺炎的抗微生物治疗。
建议在移植后进行3个月的巨噬细胞病毒(CMV)的预防治疗, 特别是对CMV疾病的易感患者。
接受本药治疗的患者发生需要治疗的血清胆固醇和甘油三酯上升的机会, 多于接受唑来膦酸或安慰剂的患者(见注意事项)。

在临床试验中, 与接受环孢素加安慰剂或环孢素加唑来膦酸治疗的对照组患者比较, 接受本药或环孢素治疗的患者, 其平均血清胆固醇值上升, 平均肾小球滤过率下降。在包括合并使用环孢素和本药的免疫抑制的维持治疗期间, 应监测肾功能; 当患者血清肌酐值升高时, 应考虑适当调整免疫抑制治疗方案。在使用已知对肾功能有损伤的药物时应小心(见注意事项)。
在临床试验中, 本药与下列药物同时给药: 各种剂型的环孢素和皮质类固醇类。
本药与其它免疫抑制剂合并使用的疗效和安全性未经确定。

关于肝移植 - 死亡率, 移植患者丢失及肝动脉血栓(HAT)增加: 在一项对新接受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, 移植物丢失相关。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, 并且大多数导致了移植物丢失或死亡。西罗莫司作为免疫抑制剂用于此类患者的安全性和疗效尚未明确, 因此, 不推荐用于这些患者中使用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
尚未在孕妇中进行充分且良好对照的临床试验。在西罗莫司口服溶液的治疗开始前, 治疗期间和停止后12周内, 应采取有效的避孕措施。在妊娠期间, 仅在使用西罗莫司口服溶液的潜在益处超过对胚胎/胎儿的潜在危险时才可使用。
哺乳期用药
尚不清楚西罗莫司是否在人乳中有分泌。西罗莫司在婴儿中的药代动力学和安全性的情况亦不明确。考虑到许多药物在人乳中有分泌, 以及西罗莫司对于哺乳期婴儿潜在的不良反应, 应根据此药物对母亲的重要性来决定是否哺乳或终止用药。
【儿童用药】
西罗莫司口服溶液用于13岁以下儿科病人的安全性和疗效尚未确定。13岁以下儿科病人使用时, 应进行血药谷浓度监测。
【老年用药】
未有充分病例数的65岁及以上年龄的患者, 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。有关的西罗莫司的谷浓度的数据表明此药对于老年肾病患者, 不需根据年龄来调整剂量。

【药物相互作用】
已知西罗莫司是细胞色素CYP3A4和P-糖蛋白的作用底物, 西罗莫司与部分药物同时服用时其药代动力学相互作用如下。
环孢素微乳胶囊
在单剂量药物相互作用试验中, 24例健康志愿者同时或在服用环孢素300mg 4小时后服用西罗莫司口服溶液10mg。在同时服用时, 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116%和230%, 但在服用环孢素4小时后服用, 西罗莫司的C_{max}和AUC比单独服用西罗莫司分别上升了37%和80%。当同时或服用环孢素4小时后服用西罗莫司口服溶液, 环孢素的平均C_{max}和AUC未受明显影响。但患者在肾移植后6个月内, 多剂量的口服西罗莫司口服溶液(服用环孢素后4小时), 使环孢素的口服药物清除率下降, 需较小环孢素的剂量, 便足以维持环孢素的目标浓度。
基于环孢素胶囊(微乳)的影响, 建议在服用环孢素口服溶液(微乳)和/或环孢素胶囊(微乳)后4小时, 服用西罗莫司(见用法用量)。

环孢素口服溶液
在一项多剂量试验(150例牛皮癣患者)中, 西罗莫司口服溶液按0.5、1.5和3.0 mg/m²/d服用, 同时服用环孢素口服溶液1.25mg/kg/d, 西罗莫司的平均谷浓度比单独服用西罗莫司增加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%, 多剂量西罗莫司对环孢素口服溶液的谷浓度无明显影响, 但CV%(85.9%-165%)高于以前试验的值。
环孢素口服溶液与环孢素微乳胶囊或口服溶液为非生物等效, 因而不能交换使用。
地尔硫卓
18例健康志愿者同时口服西罗莫司口服溶液10mg和地尔硫卓120mg, 明显影响西罗莫司的生物利用度; 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。如服用地尔硫卓, 则应监测西罗莫司, 必要时调整剂量。

酮康唑
多剂量服用酮康唑显著影响西罗莫司口服溶液的吸收速率和程度, 以及西罗莫司的吸收总量, 反映在吸收速率的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稳态12小时的血浆浓度, 故建议西罗莫司不应与酮康唑同时服用。
利福平
14例健康志愿者, 多剂量服用利福平600mg/日, 连续14日, 接着单剂量服用西罗莫司口服溶液20mg, 西罗莫司的口服清除率大幅上升了5.5倍(范围在2.8-10), 表明平均AUC和C_{max}分别下降约82%和71%。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。
不需调整剂量即可同时服用的药物:
下列药物在试验中未见有临床意义的药代动力学的药物间相互作用。西罗莫司可与这些药物同时使用, 且无需调整剂量。
阿昔洛韦: 20例健康志愿者, 服用阿昔洛韦200 mg, 一日一次, 连续3日, 接着单剂量服用西罗莫司口服溶液10mg。
地高辛: 24例健康志愿者, 服用地高辛0.25mg, 一日一次, 连续8日, 第8日服用单剂量西罗莫司口服溶液10mg。
格列本脲: 24例健康志愿者, 单剂量服用格列本脲5mg和西罗莫司口服溶液10mg, 西罗莫司不影响格列本脲的确血糖作用。
硝苯吡啶: 24例健康志愿者, 单剂量服用硝苯吡啶60mg和西罗莫司口服溶液10mg。
炔诺酮/雌二醇: 21例使用炔诺酮/雌二醇的女性健康志愿者, 每日服用西罗莫司口服溶液2mg, 连续7日。
泼尼松龙: 42例稳定的肾移植患者, 每日服用泼尼松龙5-20mg, 且同时服用单或多剂量西罗莫司口服溶液0.5-5mg/m², 每12小时一次。

磺胺甲异恶唑/甲氧苄氨嘧啶: 15例肾移植患者, 单剂量服用磺胺甲异恶唑(400 mg)/甲氧苄氨嘧啶(80mg), 同时每日口服西罗莫司口服溶液8-25mg/m²。
其它药物相互作用:
西罗莫司在肠壁和肝脏中被CYP3A4的同转运广泛代谢, 并受小肠的肠腔p和胆汁中药物排出泵的反转运作用影响, 因而西罗莫司的吸收和全身吸收的消除, 可受到作用于此同转运药物的影响。CYP3A4的抑制剂可使西罗莫司的代谢减慢, 西罗莫司的血药水平上升。而CYP3A4的诱导剂则使西罗莫司的代谢加快, 血液水平下降。在一些病例中, 有必要调整和监测西罗莫司的剂量。西罗莫司与CYP3A4的强抑制剂和诱导剂同时服用应特别小心。
可升高西罗莫司的血药浓度的药物包括但不限于:
钙通道阻滞剂: 尼卡地平, 维拉帕米, 地尔硫卓
抗真菌药: 克霉唑, 氟康唑, 伊曲康唑, 酮康唑
大环内酯抗生素: 克拉霉素, 红霉素, 三乙酰霉素
胃肠道动力调节药: 西沙必利, 甲氧氯普胺
其它药物: 澳隐亭, 西咪替丁, 达那唑(炔萘醇), HIV-蛋白酶抑制剂(如利托那韦, 茚地那韦)
西柚汁
可降低西罗莫司水平的药物包括但不限于:
抗惊厥药: 卡马西平, 苯巴比妥, 苯妥英
化疗剂: 利福布汀, 利福喷丁, 利福平
草药制剂: St. John's Wort(金丝桃属perforatum, 金丝桃素)
通过CYP3A4代谢的药物与西罗莫司同时服用时应格外小心。西柚汁可减缓CYP3A4调节的西罗莫司的代谢, 故不可用以稀释(见用法用量)。
疫苗
免疫抑制剂可能影响疫苗接种的反应。因而在西罗莫司治疗期间, 疫苗的效应可能减小。应避免使用活疫苗, 活疫苗包括但不限于麻疹、流行性腮腺炎、风疹、口服脊髓灰质炎、卡介苗、黄热病、霍乱和TY21a伤寒。
P-糖蛋白底物
西罗莫司是小肠中的P-糖蛋白(多种药物排出泵)的一种底物, 因此西罗莫司的吸收和消除可能会被那些影响P-糖蛋白的药物所影响。
实验室检查
在下列患者中, 应密切监测血液西罗莫司水平: 可能改变药物代谢者, 体重不超过40 kg而年龄不小于13岁者和肝功能受损者, 以及同时服用有效的CYP3A4的诱导剂和抑制剂者(见注意事项、药物相互作用)。
药物-实验室检查相互作用
未进行西罗莫司与常用的临床实验室检查的相互作用的试验。
【药物过量】未进行该项实验且无可靠参考文献。
【药理毒理】
药理作用
西罗莫司是一种免疫抑制剂, 通过抑制T淋巴细胞对抗原和细胞因子(IL-2, IL-4和IL-15)刺激的应答反应, 而抑制T淋巴细胞的活化和增殖。这一作用机制不同于其它免疫抑制剂。另外, 西罗莫司可抑制抗体的产生。在细胞内, 西罗莫司与亲免疫因子FK结合蛋白-12(FKBP-12)结合而形成免疫抑制性复合物, 但该复合物并不影响神经钙蛋白的活性。该复合物可与哺乳动物的西罗莫司靶蛋白(一个关键的调控蛋白)结合并抑制其激活, 从而抑制了细胞因子引发的T淋巴细胞增殖, 抑制细胞周期从G₁期进入到S期。
动物试验显示, 西罗莫司可延长同种异体移植(肾脏、心脏、皮肤、胰岛、小肠、胰十二指肠及骨髓)小鼠和大鼠、猪、和成年大鼠的生存(期); 一些研究心脏和肾脏同种异体移植大鼠的急性排斥反应; 上述研究表明, 在终止治疗后, 西罗莫司的免疫抑制作用可持续6个月。此免疫耐受性作用是针对同种抗原的。
在预防齿类自身免疫性疾病模型上, 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、胶原内白所致关节炎、反身免疫性1型糖尿病、自身免疫性心肌炎、试验变态反应性脑脊髓炎、移植宿主宿主毒及自身免疫性色素层视网膜炎。
毒理研究
遗传毒性:
体外细菌恢复突变试验、中国仓鼠卵母细胞染色体畸变实验、小鼠淋巴瘤试验和正向突变实验或体内小鼠微核实验中, 西罗莫司均未显示有遗传毒性。
生殖毒性:
雌性大鼠给予西罗莫司达0.5mg/kg(按体表面积折算, 约为临床剂量的1到3倍), 对生育力没有影响; 雄性大鼠给予2mg/kg西罗莫司(按体表面积折算, 约为临床剂量的4到11倍), 结果对其生育力也无明显影响。大鼠在0.65mg/kg及其以上剂量按体表面积折算, 约为临床剂量的1到3倍, 猴0.14mg/kg及其以上剂量按体表面积折算, 约为临床剂量的0.4到1倍时, 发现试验动物的睾丸重量减轻和/或有组织学损伤(如管状萎缩及管状巨细胞)。雄性大鼠连续13周给予西罗莫司6mg/kg(按体表面积折算, 约为临床剂量的12到32倍), 出现精子数量下降, 但停药3个月后可有所恢复。
给予大鼠0.1mg/kg及其以上剂量时(按体表面积折算, 约为临床剂量的0.2到0.5倍), 西罗莫司显示有胚胎延迟毒性作用, 表现为胎仔死亡及体重降低(与骨骼骨化延迟有关)。但尚无西罗莫司致畸作用的证据。与西罗莫司单独使用相比, 西罗莫司与环孢素合用出现大鼠胚胎胎仔的死亡率增加。母体毒性剂量0.05 mg/kg(按体表面积折算, 约为临床剂量的0.3倍到0.8倍)时对家兔发育没有影响。
致毒性:
一项为期86周, 剂量0、12.5、25和50/6mg/kg/d(由于免疫抑制引发的继发性感染, 31周时, 剂量由50降低到6mg/kg/d)(按体表面积折算, 约为临床剂量的16到135倍)的雌性小鼠研究中, 各剂量组恶性肿瘤发生率比对照组的显著升高。另一项小鼠研究中, 西罗莫司剂量为0、1、3和6mg/kg(按体表面积折算, 约为临床剂量的3到16倍)时, 肝细胞腺瘤和癌(雄性)的发生被认为与西罗莫司有关。在为期104周, 剂量0、0.05、0.1、0.2mg/kg/d(按体表面积折算, 约为临床剂量的0.4、0.4、2倍)的大鼠研究中, 0.2mg/kg/d组大鼠的睾丸腺瘤发生率显著升高。
【药代动力学】据文献报道:
在健康志愿者、儿童透析患者、肝功能损伤患者和肾移植患者中测定了口服后的西罗莫司药代动力学。
吸收
西罗莫司口服后, 迅速吸收; 在健康志愿者中, 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。西罗莫司的系统利用度(F估计)约为14%。在稳定的肾移植患者中, 西罗莫司的浓度与剂量成正比, 为3-12mg/m²。
食物的影响在22例健康志愿者中, 高脂早餐(1.88千卡, 54.7%脂肪)改变了西罗莫司口服溶液的生物利用度特性: 与禁食相比, 西罗莫司血药浓度(C_{max})下降了34%, 达峰时间(t_{max})增加了3.5倍, 总的摄入量(AUC)增加35%。为尽可能地减少差异, 西罗莫司口服溶液应恒定的与或不食物同服(见用法与用量)。
分布
在稳定的肾移植受者中, 西罗莫司的血药/血浆比值的平均值为36(±17.9), 表明西罗莫司广泛分布入血液的有形成分中。西罗莫司的分布容积(V_{ss})的平均值为12±7.52 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(92%), α-酸性糖蛋白和脂蛋白有关。
代谢
西罗莫司为细胞色素P45011A4(CYP3A4)和P-糖蛋白的作用底物。西罗莫司经甲基化或/或水解成广泛代谢。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。其中一些亦可存在于尿液、粪便和尿液中检测到。在所有的生物基质中, 不存在葡萄糖醛酸和硫酸的结合物。在全血中, 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[¹⁴C]标记的西罗莫司口服溶液后, 放射活性的绝大部分(91%)在粪便中发现, 仅少量(2.2%)经尿排泄。
肾移植患者中的药代动力学
肾移植患者, 每日与环孢素和皮质类固醇类同时服用西罗莫司口服溶液, 各治疗组间或各月间的所有药理学参数无统计学意义的差异。
西罗莫司的全血谷(最低)浓度(均值为1.33)±2.4 mg/d剂量组为8.59±4.01, 5 mg/d剂量组为17.5D; 与AUC_{0-12h}显著相关(r²=0.96)。在多剂量试验中, 无首剂负荷量, 每日给药2次, 在连续6日达到稳态之后西罗莫司的平均谷浓度增加了约2-3倍, 一次给予3倍于维持量的负荷量, 在多剂量患者中可在1日内接近稳态。在稳定的肾移植患者中, 多剂量给药后, 终末清除半衰期(t_{1/2})的特征性药代动力学:
特殊人群的药代动力学:
肝功能损伤 西罗莫司口服溶液15 mg单剂量给予18例肝功能正常的志愿者, 和18例按Child-Pugh分类为A型或B型肝功能损伤, 但无其它与之有关的全身体疾病患者。服用西罗莫司口服溶液后, 其药理学与肝功能正常组的数据相比, 肝功能损伤组的数据与肝功能正常组的数据分别高出61%和43%, 而CL/F/WT的均值则低了33%。肝功能正常组的半衰期均值为79±12小时, 而肝功能损伤组则增至113±41小时。由C_{max}和t_{max}可知, 西罗莫司的吸收率不因肝病而改变。但病因不同的肝病可能影响各异, 且西罗莫司在患严重肝功能障碍的患者上的药理学尚不清楚。对于轻至中度肝功能损伤的患者, 推荐调整剂量(见用法用量)。
肾功能损伤 尚不清楚肾功能损伤对于西罗莫司的药理学的影响。因此药物的药代学数据有限。
儿童 儿科患者的药代动力学数据有限。由慢性肾功能损伤的儿童透析患者所得的药理学数据如下(以西罗莫司口服溶液维持稳定的慢性肾衰1, 3, 9, 15 mg/m²): 5-11岁年龄组(9人): t_{max}: 1.1±0.5 h; 半衰期: 71±40 h; CL/F/WT: 580±450 mL/h/kg。12-18岁年龄组(11人): t_{max}: 0.79±0.17 h; 半衰期: 55±18 h; CL/F/WT: 450±232 mL/h/kg。
老年人 在本药的临床试验中, 未有足量的年龄超过65岁的患者, 以测定他们的反应是否与年轻患者有差异。35例年龄超过65岁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(n=82)的谷浓度相近。
性别 西罗莫司口服溶液的人群(除=82%)的性别: 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, 药代动力学的这些差异不需按性别调整剂量。
【贮藏】
瓶装口服溶液应避光保存于2-8℃的冰箱内。药瓶一旦开封, 药物应在1月内用完。如必要, 患者可将药瓶置于室温下(最高为25℃)短期贮存(如数日), 但最长不超过30日。药物稀释后应立即服用。
瓶装西罗莫司口服溶液在冷藏时可能会产生轻度浑浊。如有浑浊出现, 可将本品置于室温中, 轻轻振荡直至浑浊消失。出现浑浊并不影响本品的质量。
【包装】棕色玻璃瓶包装, 1瓶/盒, 内附过滤器及盖帽等。
【有效期】暂定18个月
【执行标准】YBH14502005-2015Z
【批准文号】国药准字H20051081
【药品上市许可持有人】杭州中美华东制药有限公司
注册地址: 杭州市莫干山路866号祥符桥
【生产企业】
企业名称: 杭州中美华东制药有限公司
企业地址: 杭州市莫干山路866号祥符桥
邮政编码: 310011
电话号码: 0571-89903388(总机), 8008571016, 4009057136
传真号码: 0571-89903366
网 址: www.eastchinapharm.com