



多顆之斥消靈較0.5毫克不可用於取代斥消靈較1毫克或其他劑量之錠劑。其C<sub>max</sub>結果於主體等性試驗顯示0.5毫克與1毫克、2毫克、5毫克不完全相似。因此此藥不可用於取代其他劑量之斥消靈錠劑。

**特殊族群的藥物動力學**

**肾功能受损**

肾功能受损的受试者和Child-Pugh分級為A (輕度)、B (中度)、C (重度)的肾功能受损病人(肾功能受损原因为原发且与服用在全女性疾病病案)曾用口服單一劑量的sirolimus 15毫克。下表所列為這些受試者投與斥消靈口服錠劑後的藥物動力學參數。

族群	18位健康受試者和18位肾功能受损病人的sirolimus藥物動力學參數(平均值±標準差)(單一劑量的斥消靈口服液劑150毫克)			
	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng·小時/mL)	CL/FWT (公升/小時/公斤)
健康受試者	78.2±18.3	0.82±0.17	970±272	215±76
肾功能受损病人	77.9±23.1	0.84±0.17	1506±616	144±62

a：利用LC/MS/MS測得

與肾功能正常者比較時，肾功能受损病人有較高的sirolimus AUC平均值(61%)及t<sub>1/2</sub>平均值(43%)。而sirolimus CL/FWT平均值則較低(33%)。平均半衰期在肾功能正常者為79±12小時，而在肾功能受损病人則升高為113±41小時。肝臟疾病並不會改變sirolimus的口服吸收率。這可由C<sub>max</sub>和t<sub>1/2</sub>數值證實。然而，不同病期的肝臟疾病可能會產生不同的效果。此外，不清楚嚴重肝臟功能受損病人的sirolimus藥物動力學。

肾功能正常的受試者和Child-Pugh分級為A (輕度)、B (中度)、C (重度)的肾功能受损病人曾用單一、口服劑量的斥消靈。與肾功能正常者比較時，輕度、中度、重度肾功能受损病人分別比肾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<sub>max</sub>上沒有統計上差異。隨著肝功能受損嚴重度增加，則平均sirolimus t<sub>1/2</sub>增加，依嚴重程度化的平均sirolimus CL/FWT則較低。輕度至中度的肾功能受损病人及重度肝臟功能受損病人，應分別降低約三分之一和一半的斥消靈劑量(見用法用量[2])。在輕度到重度的肾功能受损病人無需調整斥消靈的起始劑量。建議需要在肾功能受損病人監測斥消靈的治療劑量[見用法用量(2)]。

**肾功能受损**

肾功能受損對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%)。在肾功能受損病人斥消靈的起始劑量時並未調整[見用法用量(2)]。

**小兒移植族群**

Sirolimus的藥物學資料是由一個血中濃度控制試驗中收集而來，受試的腎臟最低劑量時另服用cyclosporine口服液劑。21位服用劑量的病童，其目標最低血液濃度為10-20 ng/mL，而另一位服用口服劑量的病童，其目標最低血液濃度為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/m<sup>2</sup>。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/mL。大部分病童(80%)是於服用服用cyclosporine後16小時再服用斥消靈，以此作為藥物學評估的極量取樣時間。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) <sup>a,b</sup>									
年齡 (歲)	病人數	體重 (kg)	t <sub>max</sub> (小時)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	最低血中濃度 (ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng·小時/mL)	CL/F <sup>c</sup> (公升/小時)	CL/F <sup>c</sup> (公升/小時/公斤)	CL/F <sup>c</sup> (公升/小時/平方公尺)
6-11	8	27.4±10.2	24.1±8.9	5.88±4.05	10.6±4.3	356±127	214±129	5.4±2.8	4.7±1.9
12-18	14	52±15	35.5±12.2	2.7±1.5	14.7±8.6	466±236	136±57	4.2±1.9	4.7±1.9
a：sirolimus合併cyclosporine口服液劑(MODIFIED)(例如：Neoral <sup>®</sup> Oral Solution)和/或cyclosporine膠囊(MODIFIED)(例如：Neoral <sup>®</sup> Soft Gelatin Capsules)。									
b：經由血相層析/Tandem質譜儀分析法(LC/MS/MS)測得。									
c：口服劑量的清除率的調整，是依據體表面積(m <sup>2</sup> )而做調整的。下表7所列為患有慢性腎功能受損、進行透腎的小兒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) <sup>a</sup>				
年齡 (歲)	病人數	t <sub>max</sub> (小時)	t <sub>1/2</sub> (小時)	CL/F (mL/小時/公斤)
5-11	9	1.1±0.5	71±40	580±450
12-18	8	0.79±0.17	55±18	450±232

<sup>a</sup>所有的病童皆服用斥消靈口服液劑。

斥消靈的臨床試驗並不包含足夠目的病童以上病人，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若投與斥消靈口服錠劑後，則測得的sirolimus血中最低血中濃度與18-65歲之成年人所測得的結果相似。

女性病人的sirolimus血清半衰期是12%，男性病人的sirolimus半衰期明顯地比女性的半衰期長(123小時對61.3小時)。不建議根據性別調整劑量。

**種族**

作用斥消靈口服液劑或錠劑和cyclosporine口服液劑(MODIFIED)(例如：Neoral<sup>®</sup> Oral Solution)和/或cyclosporine膠囊(MODIFIED)(例如：Neoral<sup>®</sup> 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[4]**，在器官移植後的前六個月期間，黑人(19位)和非黑人(852位)的sirolimus平均血中最低血中濃度之間沒有顯著的差異。

**藥品交互作用**

Sirolimus是細胞色素CYP3A4和P-糖蛋白的受質。Sirolimus與同時併用的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-糖蛋白的受質及抑制劑。建議服用cyclosporine口服液劑(MODIFIED)和/或cyclosporine膠囊(MODIFIED)的小兒後再服用sirolimus。Sirolimus的濃度會因cyclosporine服用而降低，除非斥消靈或高劑量[見用法用量(2)]。 **藥物交互作用(7.1)**

在第三期預防病人器官排斥作用試驗中，24位健康受試者同時投與或服用Neoral<sup>®</sup> 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與cyclosporine與單獨服用sirolimus時相較，sirolimus的平均C<sub>max</sub>和AUC分別增加512%和148%。然而，如果是Neoral<sup>®</sup> Soft Gelatin Capsules (cyclosporine膠囊(MODIFIED))服藥後四小時再給與病人sirolimus時，若單獨服用sirolimus時相較，則sirolimus的C<sub>max</sub>和AUC均僅增加33%。

**口服液劑** : 在單一劑量的藥品交互作用試驗中，33位健康受試者分別服用單5毫克斥消靈口服液劑和前兩小時或後兩小時服用了300毫克Neoral<sup>®</sup> 軟膠囊(cyclosporine膠囊(MODIFIED))。於服用300毫克Neoral<sup>®</sup> 軟膠囊(cyclosporine膠囊(MODIFIED))的兩小時前服用時，sirolimus的C<sub>max</sub>和AUC和單獨服用sirolimus時相當。而兩小時後服用組之平均sirolimus C<sub>max</sub>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<sup>®</sup> Soft Gelatin Capsules (cyclosporine膠囊(MODIFIED))後四小時，投與斥消靈口服液劑時，cyclosporine的平均C<sub>max</sub>和AUC並無顯著的影響。然而，在單獨移植病人，服用Neoral<sup>®</sup> 後四小時投與sirolimus時多次劑量試驗中，經過6個月後，cyclosporine口服劑量的清除率會降低，此時必須使用較劑量的Neoral<sup>®</sup> Soft Gelatin Capsules (cyclosporine膠囊(MODIFIED))，以維持預期的cyclosporine濃度。

針對150位皮膚病病人所進行的多次劑量試驗中，sirolimus 0.5、1.5和3 mg/m<sup>2</sup>/day同時併用Sandimmune<sup>®</sup> Oral Solution (cyclosporine口服液劑) 1.25 mg/kg/day。與單獨服用斥消靈無併用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：<sup>a</sup>%CV)範圍則為39.7%至68.7%。多次劑量的sirolimus並不會顯著影響與Sandimmune<sup>®</sup> Oral Solution (cyclosporine口服液劑)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[見藥物交互作用(7.4)]。十八位健康受試者同時口服投與10毫克sirolimus口服液劑及120毫克diltiazem時，sirolimus的生體可用率會明顯的受到影響。Sirolimus的C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>和AUC分別會增加1.4倍、1.3倍及1.6倍。Sirolimus的清除率會受diltiazem或其代謝物(desacetyl diltiazem (desmethyl diltiazem))的藥物動力學性影響。

**紅黴素(Erythromycin)** : 紅黴素是CYP3A4和P-gp的受質及抑制劑，並不建議sirolimus口服液劑與紅黴素併用[見**臨床及注意事項(5.20)**、**藥物交互作用(7.2)**]。同時口服給予24位健康受試者每天2毫克的sirolimus口服液劑和每天小劑量8mg的紅黴素，使erythromycin ethylsuccinate併用時sirolimus和紅黴素的生體可用率明顯的受到影響。Sirolimus的C<sub>max</sub>和AUC分別增加了4.4、4.2倍，而t<sub>max</sub>增加了0.4小時。紅黴素的C<sub>max</sub>和AUC分別增加71.6和17.6倍，而t<sub>max</sub>增加了70.3小時。Conazole、Ketconazole是抑制CYP3A4和P-gp抑制劑。建議sirolimus口服液劑與錠劑不可與ketconazole併用[見**臨床及注意事項(5.20)**、**藥物交互作用(7.2)**]。多次劑量投與ketconazole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<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>及AUC上並分別增加74.3%、38%及10.9倍。然而，sirolimus最終半衰期(t<sub>1/2</sub>)並未改變。單一劑量的sirolimus並不會顯著改變注射時二小時內的血液ketconazole濃度。

**Rifampin** : Rifampin是強力的CYP3A4和P-gp誘導劑；並不建議斥消靈口服液劑與rifampin併用。若同時服用rifampin時，應考慮改用其他不具誘導作用的藥品[見**臨床及注意事項(5.20)**、**藥物交互作用(7.2)**]。十四位健康受試者以每日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<sub>max</sub>平均分別降低82%和71%。

**Verapamil** : Verapami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**藥物交互作用(7.4)**]。同時口服給予25位健康受試者每天2毫克的sirolimus口服液劑和180毫克每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<sub>max</sub>和AUC分別增加7.3和2.2倍，而C<sub>min</sub>並無實質的改變。具顯著活性的verapamil(S-)鏡像異構物的C<sub>max</sub>和AUC都增加了1.5倍，而t<sub>max</sub>降低了12小時。

**可與sirolimus併用且無顯著劑量的藥品**

下列藥品與sirolimus併用時，並未觀察到臨床上升著的藥物動力學交互作用。

- Sirolimus可與這些藥品併用，且無顯著劑量。
  - Aceclovir
  - Atorvastatin
  - Digoxin
  - Glibenclamide
  - Nifedipine
  - Norgestrel/ethinyl estradiol (Lo/Ovral<sup>®</sup>)
  - Prednisolone
  - Sulfamethoxazole/trimethoprim (Bactrim<sup>®</sup>)

**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telithromycin)，或強力的CYP3A4和/或P-gp誘導劑(如rifampin)併用[見**臨床及注意事項(5.20)**、**藥物交互作用(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抑制劑或誘導劑力較低的治療藥物。

斥消靈與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)：

- 鈣離子通道阻斷劑：nicardipine。
- 抗酸劑：clostrimazole，fluconazole。
- 抗生藥：itraconazole。
- 胃腸蠕動劑：cisapride，metoclopramide。
- 其他藥品：bromocriptine，cimetidine，danazol，蛋白質抑制劑(例如用於治療HIV與C型肝炎的藥物，包括ritonavir，indinavir，boceprevir與telaprevir)。

其它可能降低sirolimus血中濃度的藥品包括(但不限於)：

- 抗生藥：carbamazepine，phenobarbital，phenytoin。
- 抗生藥：rifampentine。
- 利尿藥：furosemide。

葡萄柚汁會降低CYP3A4服用劑量的代謝率，因此不可併用葡萄柚汁或葡萄柚汁作為斥消靈的稀釋劑[見用法用量(2)]。 **藥物交互作用(7.3)**。

**藥物－藥理交互作用**

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，可能有導致sirolimus濃度降低的潛在性[見**藥物交互作用(7.4)**]。

### 13 非臨床藥理學

在藥效學小白鼠及大鼠身上進行致敏性的研究。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(依體重來計算)，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急性淋巴瘤的發生率。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重來計算)，其結果顯示，sirolimus與鉀鉍硫和體酸(酸性)的發生有關。在104週大鼠試驗其劑量相當於人類每天使用劑量2 mg (依體重來計算)，無異常發現。

在體內相當於低劑量試驗、中國食鼠卵細胞染色體變異分析試驗、小白鼠淋巴細胞染色体變異分析試驗、或是體內小白鼠骨髓微核分析試驗結果顯示，sirolimus不具基因毒性。

雌性大鼠接受低劑量sirolimus治療並未與接受治療的雌性大鼠交配時，在劑量0.5 mg/kg (臨床劑量2 mg)的2.5倍，依體重和子宮的計算)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)。

雄性大鼠接受低劑量sirolimus治療並未與接受治療的雄性大鼠交配時，在劑量2 mg/kg (臨床劑量2 mg)的9.7倍，依體重和子宮的計算)下雄性大鼠生育力降低，因為胚胎著床率下降。此外，主精管萎縮，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週母體投與sirolimus劑量0.1 mg/kg (臨床劑量2 mg)的1倍，依體重來面計算)於數子，也看到睾丸小管退化現象。

### 14 臨床試驗

#### 14.1 腎臟移植病人預防器官排斥

**斥消靈口服液劑**

在三個隨機、雙盲、多中心、對照的臨床試驗中，斥消靈口服液劑為預防腎臟移植後器官排斥的安全性性和有效性已被評估。這些試驗中，比較二種劑量的斥消靈口服液劑(每天一次2毫克和5毫克)與azathioprine (試驗一)或環孢菌素[試驗二]的情形，各組同時併用cyclosporine和皮質類固醇。試驗一是在美國進行的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配：284位病人被隨機分配接受斥消靈口服液劑每天2毫克的治療；274位病人被隨機分配接受斥消靈口服液劑每天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口服液劑每天2毫克

的治療；121位病人被隨機接受斥消靈口服液劑每天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，均禁止使用肌淋巴球細胞的誘導療法。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毫克斥消靈口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]劑量比較修正後公佈的有顯著差異的程度)。

表8：試驗一在六個月與24個月時的失敗發生率(%) <sup>a,b</sup>				
參數	斥消靈口服液劑 每天2毫克 (n=84)	斥消靈口服液劑 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 <sup>c</sup>	18.7	16.8	32.3	
<b>失敗的原因</b>				
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	
<b>失敗的原因</b>				
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：試驗二在六個月與36個月時的失敗發生率(%) <sup>a,b</sup>				
參數	斥消靈口服液劑 每天2毫克 (n=227)	斥消靈口服液劑 每天5毫克 (n=219)	Azathioprine 2-3毫克/公斤/天 (n=130)	
6個月時的失敗率 <sup>c</sup>	30.0	25.6	47.7	
<b>失敗的原因</b>				
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	
<b>失敗的原因</b>				
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	4.4	
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。移植體和病人存活率在斥消靈治療組和對照組之間。

**表10：移植體和病人在試驗二(12和24個月)與試驗二(12和36個月)的存活率(%)<sup>a,b</sup>**

參數	斥消靈口服液劑 每天2毫克 (n=284)	斥消靈口服液劑 每天5毫克 (n=274)	Azathioprine 2-3毫克/公斤/天 (n=161)	
試驗一				
移植體存活率	94.7	92.7	93.8	
第12個月	85.2	89.1	90.1	
病人存活率	97.2	96.0	98.1	
第24個月	92.6	94.9	96.3	
試驗二				
移植體存活率	89.9	90.9	87.7	
第12個月	81.1	79.9	80.8	
病人存活率	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，受試者先根據透腎分析分層分組；斥消靈口服液劑2 mg/day治療組中病人的治療失敗率與azathioprine治療組中病人的治療失敗率相似，而斥消靈口服液劑5 mg/day治療組中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；二種劑量的斥消靈口服液劑治療組中病人的治療失敗率均與安慰劑組中病人的治療失敗率相似。決定給予病人多大劑量的斥消靈口服液劑時，必須謹慎評估與體量相關的不良反應危險性會增加，這些不良反應會在服用斥消靈口服液劑5 mg時被觀察到[見不良反應(6.1)]。

表11：在六個月時，不同種族的失敗率百分比				
參數	斥消靈口服液劑 每天2毫克	斥消靈口服液劑 每天5毫克	Azathioprine 2-3毫克/公斤/天	安慰劑
試驗一				
黑人	34.9 (n=166)	18.0 (n=63)	33.3 (n=41)	
非黑人	14.0 (n=553)	16.4 (n=221)	31.9 (n=119)	
試驗二				
黑人	30.8 (n=66)	33.7 (n=26)	38.5 (n=13)	
非黑人	29.9 (n=510)	24.5 (n=201)	48.7 (n=192)	

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

在試驗一和試驗二中，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與斥消靈口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 <sup>a,b</sup> ，利用NANKIVELL方程式所計算出的腎小球濾過速率(平均±標準差) <sup>a,b</sup> ，變異(升/分鐘)				
參數	斥消靈口服液劑 每天2毫克	斥消靈口服液劑 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=146)	
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

在試驗一和試驗二中的每一個治療組中，至少發生一次經組織切片確認為急性排斥病人，其移植一年後後的平均腎小球濾過速率比未曾發生急性排斥的病人低。對於血液尿酸濃度並非急性排斥的指標。必須謹慎評估腎功能，並且應該考慮當地調整其免疫抑制療法[見**臨床及注意事項(5.8)**]。

#### 斥消靈錠劑

在一個隨機、多中心、對照的臨床試驗中，顯示斥消靈口服液劑和斥消靈錠劑作為預防腎臟移植器官排斥的安全性和有效性具**臨床藥理學(12.3)**。

#### 14.2 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到7個月後停止服用cyclosporine，把繼續使用斥消靈作為維持排斥的安全性與療效的評估。試驗二在多中心、對照的臨床試驗中576病人在澳洲、加拿大、歐洲的國家進行。共有325位病人參與，所有病人皆接受錠劑形式的斥消靈。此試驗被進行移植手術後並維持給予斥消靈、cyclosporine、和皮質類固醇的病人，以及頭三個月(隨機分組前的階段)給予相同治療但之後併用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血液濃度範圍(16-24 mg/mL直到第12個月，接下來12-20 mg/mL，以色層分析測定值表示)。在三個月中，430位病人隨機加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。腎臟移植後隨機分配者，包括隨機分配