

核准日期：2006 年 10 月 16 日
修改日期：2007 年 11 月 07 日
2008 年 01 月 22 日
2008 年 12 月 15 日
2009 年 12 月 14 日
2010 年 01 月 18 日
2011 年 09 月 14 日
2012 年 07 月 16 日
2013 年 05 月 08 日
2014 年 10 月 24 日
2015 年 12 月 01 日
2016 年 06 月 03 日
2016 年 11 月 11 日
2018 年 02 月 01 日
2018 年 08 月 08 日
2018 年 11 月 27 日

吗替麦考酚酯胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告

免疫抑制剂会增加感染的易感性，可能促进淋巴瘤和其他肿瘤的发生。只有对免疫抑制治疗和对接受器官移植的患者有经验的专科医师才可以使用本品，患者应在配备相应的医疗设备和实验室人员及可支持的医疗条件下接受本品的治疗。负责病人长期随访的医师应掌握病人的全面信息以便对患者进行必要的随访。

使用本品的育龄妇女必须采用避孕措施。在妊娠期间使用本品可能增加流产、先天性畸形等风险。

【药品名称】

通用名称：吗替麦考酚酯胶囊

商品名称：骁悉[®]

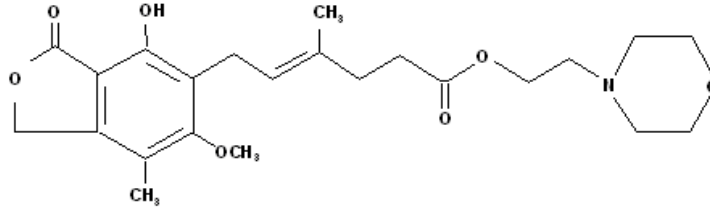
英文名称: Mycophenolate Mofetil Capsules

汉语拼音: Matimaikaofenzhi Jiaonang

【成份】

化学名称: (E)-6-(4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯酸 2-(吗啉-4-基)乙酯

化学结构式:



分子式: $C_{23}H_{31}NO_7$

分子量: 433.49

【性状】

本品为橙色与蓝色的双色胶囊，内容为白色或类白色块状物或（和）粉末。

【适应症】

本品与皮质类固醇以及环孢素或他克莫司同时应用，适用于治疗：

- 接受同种异体肾脏移植的患者中预防器官的排斥反应。
- 接受同种异体肝脏移植的患者中预防器官的排斥反应。

【规格】

0.25 g

【用法用量】

已经证明吗替麦考酚酯具有致畸性作用，因此禁止打开吗替麦考酚酯胶囊或压碎胶囊。对于胶囊中的粉末，避免吸入或者直接接触皮肤或粘膜。如果发生接触，用肥皂和清水彻底清洗，并用清水冲洗眼睛。

对于和本品同时使用的皮质类固醇及环孢素或他克莫司，请参阅相应的完整处方信息。

肾脏移植：

成人：对肾脏移植受者，推荐口服剂量为每次 1g，每日 2 次（日剂量为 2g）。虽然在临床试验中用过每次 1.5g，每日 2 次（日剂量 3g），且是安全和有效的，但在肾脏移植中并

没有效果上的优势。每天接受 2 g 吗替麦考酚酯的患者在总的安全性上比接受 3 g 的患者要好。

肝脏移植：

成人肝脏移植受者推荐口服剂量为每次 0.5~1 g，每日 2 次（每天剂量 1~2 g）。

在肾脏、心脏或肝脏移植后应尽早开始口服吗替麦考酚酯治疗。食物对 MPA AUC 无影响，但使 MPA C_{max} 下降 40%。因此推荐吗替麦考酚酯空腹服用。但是对稳定的肾脏移植受者，如果需要吗替麦考酚酯可以和食物同服。

*肝功能异常的患者：*伴有严重肝实质病变的肾脏移植受者不需要做剂量调整。但是，其他原因的肝脏疾病是否需要做剂量调整不清楚（见【药理毒理】和【药代动力学】）。

对伴有严重肝实质病变的心脏移植受者尚无数据。

*老年人：*合适的肾脏移植受者推荐剂量为每日 1g，每日 2 次，肝脏移植受者为每日 0.5~1 g，每日 2 次（见【老年用药】）。

剂量调整：

对于有严重慢性肾功能损害（肾小球滤过率小于 25ml/min/1.73m²）的肾移植受者，在渡过了术后早期后，应避免使用大于每次 1g，每日 2 次的剂量。而且这些患者需要严密观察。肾移植后移植物功能延迟恢复的患者，无需调整剂量（见【药理毒理】、【药代动力学】和【注意事项】）。

严重慢性肾功能不全的患者同时接受心脏或肝脏移植的资料暂缺。如果潜在的益处大于潜在的危害，严重慢性肾功能不全的患者同时接受心脏或肝脏移植后可以使用吗替麦考酚酯。

如果出现中性粒细胞减少（绝对中性粒细胞计数 $<1.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ ），吗替麦考酚酯应暂停或减量，进行相应的诊断性检查和适当的治疗（见【注意事项】和【不良反应】）。

【不良反应】

与免疫抑制剂使用有关的不良反应特征经常难以建立，一方面是因为基础疾病的存在，另一方面是因为其它多种药物的联合应用。

临床试验

在预防急性器官排斥的关键临床试验中，估计共有 1557 例患者接受本品治疗。其中 991 例患者被纳入到汇总肾脏移植研究 ICM1866、MYC022 和 MYC023 中，277 例患者被纳

入到肝脏移植研究 MYC2646 中，以及 289 例患者被纳入到心脏移植研究 MYC1864 中。所有研究组的患者还接受环孢素和皮质类固醇治疗。

腹泻、白细胞减少症、脓毒症以及呕吐是关键试验中与本品给药相关的最常见和/或严重药物不良反应。

还有证据表明特定类型感染的发生频率较高，例如，机会性感染等（见【注意事项】）。

在预防肾脏移植排斥反应的 3 项关键试验中，接受每日 2 g 本品治疗患者的安全性特征，在总体上优于接受 3 g 本品治疗的患者。使用本品治疗难治性肾脏移植排斥反应的患者安全性特征，与预防肾脏移植排斥反应的关键试验中观察到的特征相似，在该项试验中，使用的剂量为每日 3 g。与接受静注皮质类固醇药物治疗的患者相比，在接受本品治疗的患者中，报告频率较高的主要不良事件包括腹泻和白细胞减少症，其次为贫血、恶心、腹痛、脓毒症、恶心、呕吐、及消化不良。

研究显示，与本品静脉注射给药有关的不良反应特征与在口服给药中观察到的相似。

临床试验的药物不良反应汇总表

按照 MedDRA 系统器官分类及其发生率列出了临床试验中的药物不良反应。各药物不良反应的相应频率分类是基于下述惯例：十分常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）；偶见（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ ）；十分罕见（ $< 1/10,000$ ）。由于观察到不同移植适应症的某些 ADR 频率存在巨大差异，因此单独列出了肾脏、肝脏和心脏移植受者的药物不良反应频率。

关键临床试验中接受本品治疗的患者的药物不良反应汇总

药物不良反应 (MedDRA) 系统器官分类	肾脏移植 n = 991		肝脏移植 n = 277		心脏移植 n = 289	
	发生率(%)	频率	发生率(%)	频率	发生率(%)	频率
感染及侵染类疾病						
各种细菌感染	39.9	十分常见	27.4	十分常见	19.0	十分常见
各种真菌感染	9.2	常见	10.1	十分常见	13.1	十分常见
各种病毒感染	16.3	十分常见	14.1	十分常见	31.1	十分常见
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）						
良性皮肤肿瘤	4.4	常见	3.2	常见	8.3	常见
肿瘤	1.6	常见	2.2	常见	4.2	常见

皮肤癌	3.2	常见	0.7	偶见	8.0	常见
血液及淋巴系统疾病						
贫血	20.0	十分常见	43.0	十分常见	45.0	十分常见
瘀斑	3.6	常见	8.7	常见	20.1	十分常见
白细胞增多症	7.6	常见	22.4	十分常见	42.6	十分常见
白细胞减少症	28.6	十分常见	45.8	十分常见	34.3	十分常见
全血细胞减少症	1.0	常见	3.2	常见	0.7	偶见
假性淋巴瘤	0.6	偶见	0.4	偶见	1.0	常见
血小板减少症	8.6	常见	38.3	十分常见	24.2	十分常见
代谢及营养类疾病						
酸中毒	3.4	常见	6.5	常见	14.9	十分常见
高胆固醇血症	11.0	十分常见	4.7	常见	46.0	十分常见
高血糖症	9.0	常见	43.7	十分常见	48.4	十分常见
高钾血症	7.3	常见	22.0	十分常见	16.3	十分常见
高脂血症	7.6	常见	8.7	常见	13.8	十分常见
低钙血症	3.2	常见	30.0	十分常见	8.0	常见
低钾血症	7.8	常见	37.2	十分常见	32.5	十分常见
低镁血症	1.8	常见	39.0	十分常见	20.1	十分常见
低磷酸血症	10.8	十分常见	14.4	十分常见	8.7	常见
体重降低	1.0	常见	4.7	常见	6.2	常见
精神病类						
意识模糊状态	1.4	常见	17.3	十分常见	14.2	十分常见
抑郁	3.7	常见	17.3	十分常见	20.1	十分常见
失眠	8.4	常见	52.3	十分常见	43.3	十分常见
各类神经系统疾病						
头晕	7.8	常见	16.2	十分常见	34.3	十分常见
头痛	14.8	十分常见	53.8	十分常见	58.5	十分常见
高张力	3.3	常见	7.6	常见	17.3	十分常见
感觉错乱	6.3	常见	15.2	十分常见	15.6	十分常见
嗜睡	2.6	常见	7.9	常见	12.8	十分常见
震颤	9.2	常见	33.9	十分常见	26.3	十分常见
心脏器官疾病						
心动过速	4.3	常见	22.0	十分常见	22.8	十分常见
血管与淋巴管类疾病						
高血压	27.5	十分常见	62.1	十分常见	78.9	十分常见
低血压	4.9	常见	18.4	十分常见	34.3	十分常见
静脉血栓形成*	4.4	常见	2.5	常见	2.4	常见
呼吸系统、胸及纵隔疾病						
咳嗽	11.4	十分常见	15.9	十分常见	40.5	十分常见
呼吸困难	12.2	十分常见	31.0	十分常见	44.3	十分常见
胸腔积液	2.2	常见	34.3	十分常见	18.0	十分常见
胃肠系统疾病						
腹痛	22.4	十分常见	62.5	十分常见	41.9	十分常见

结肠炎	1.6	常见	2.9	常见	2.8	常见
便秘	18.0	十分常见	37.9	十分常见	43.6	十分常见
食欲下降	4.7	常见	25.3	十分常见	14.2	十分常见
腹泻	30.4	十分常见	51.3	十分常见	52.6	十分常见
消化不良	13.0	十分常见	22.4	十分常见	22.1	十分常见
食管炎	4.9	常见	4.3	常见	9.0	常见
肠胃气胀	6.4	常见	18.8	十分常见	18.0	十分常见
胃炎	4.4	常见	4.0	常见	9.3	常见
胃肠出血	2.7	常见	8.3	常见	7.6	常见
胃肠溃疡	3.1	常见	4.7	常见	3.8	常见
肠梗阻	2.4	常见	3.6	常见	2.4	常见
恶心	18.4	十分常见	54.5	十分常见	56.1	十分常见
口腔黏膜炎	1.4	常见	1.4	常见	3.5	常见
呕吐	10.6	十分常见	32.9	十分常见	39.1	十分常见
肝胆系统疾病						
血碱性磷酸酶升高	5.2	常见	5.4	常见	9.3	常见
血乳酸脱氢酶升高	5.8	常见	0.7	偶见	23.5	十分常见
肝酶升高	5.6	常见	24.9	十分常见	17.3	十分常见
肝炎	2.2	常见	13.0	十分常见	0.3	偶见
皮肤及皮下组织类疾病						
脱发	2.2	常见	2.2	常见	2.1	常见
皮疹	6.4	常见	17.7	十分常见	26.0	十分常见
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病						
关节痛	6.4	常见	6.1	常见	10.0	十分常见
肌无力	3.0	常见	4.0	常见	13.8	十分常见
肾脏及泌尿系统疾病						
血肌酐升高	8.2	常见	19.9	十分常见	42.2	十分常见
血尿素升高	0.8	偶见	10.1	十分常见	36.7	十分常见
血尿	10.0	十分常见	5.1	常见	5.2	常见
全身性疾病及给药部位各种反应						
乏力	10.8	十分常见	35.4	十分常见	49.1	十分常见
寒战	2.0	常见	10.8	十分常见	13.5	十分常见
水肿	21.0	十分常见	48.4	十分常见	67.5	十分常见
疝气	4.5	常见	11.6	十分常见	12.1	十分常见
不适	2.4	常见	5.1	常见	9.0	常见
疼痛	9.8	常见	46.6	十分常见	42.2	十分常见
发热	18.6	十分常见	52.3	十分常见	56.4	十分常见

*静脉给药后报告的不良事件。

选定的药物不良反应描述

机会性感染

所有接受免疫抑制剂治疗患者的细菌、病毒和真菌感染（其中一些可能导致致死性结局）风险增加，包含由机会性感染药物和潜伏病毒再活化导致的感染（见【注意事项】）。风险随免疫抑制负荷增加而加大（见【注意事项】）。最严重的感染为脓毒症和腹膜炎。接受本品和其他免疫抑制剂联合治疗患者的最常见机会性感染是皮肤黏膜念珠菌病，巨细胞病毒血症/综合征和单纯疱疹病毒感染。其中巨细胞病毒血症/综合征的患者比例占 13.5%。

恶性肿瘤

接受本品和其他免疫抑制剂联合治疗的患者，发生淋巴瘤和其他恶性肿瘤的危险性增加，尤其是发生皮肤恶性肿瘤的危险性增加（见【注意事项】）。

在肾脏和心脏移植受者的 3 年安全性数据中，恶性肿瘤的发生率与 1 年的数据相比，并没有发现任何非预期的改变。在肝脏移植受者均随访了 1 年以上，3 年以下。

在治疗难治性肾移植排斥反应的支持性临床试验中，平均随访为期 42 个月的淋巴瘤发生率为 3.9%。

血液和淋巴系统疾病

包括白细胞减少症、贫血、血小板减少症和全血细胞减少症在内的血细胞减少症是麦考酚酯相关的已知风险，可能导致或促使感染和出血的发生（见【注意事项】）。

胃肠系统疾病

最严重的胃肠系统疾病是溃疡和出血，这是本品相关的已知风险。在关键临床试验中，常报告口腔、食管、胃、十二指肠和肠溃疡通常并发出血、以及呕血、黑粪症、出血性胃炎和结肠炎。但最常见的胃肠系统疾病为腹泻、恶心和呕吐。对本品相关腹泻患者进行内窥镜检发现个别肠道绒毛萎缩病例（见【注意事项】）。

全身性疾病及给药部位各种反应

关键试验中报告的十分常见的不良反应为水肿，包括外周、面部和阴囊水肿。已报告的包含诸如肌痛和颈背痛在内的肌肉骨骼疼痛也是十分常见的不良反应。

特殊人群

儿童（年龄在 3 个月到 18 周岁之间）

在对 100 名 3 个月到 18 周岁之间的儿科患者进行的临床研究中，给予 600 mg/m² 吗替麦考酚酯每日两次口服以后，出现的不良药物反应的类型和频率，在整体上与给予 1 克本品每日两次口服的成人患者中观察到的不良反应都是相似的。但是，以下在儿童当中出现

的频率≥10%的治疗相关不良事件，与成人中出现的频率相比，在儿科人群特别是在 6 周岁以下的儿童当中更加常见，包括：腹泻，白细胞减少症，败血症，感染以及贫血。

老年患者 (≥65 周岁)

同年轻人相比，老年人，尤其是接受本品作为联合免疫抑制方案一部分的患者，某些感染（包括巨细胞病毒组织侵袭病）、可能的胃肠出血和肺水肿的危险增加（见【注意事项】）。

上市后经验

按照 MedDRA 中的系统器官分类列出药物不良反应，且各药物不良反应的相应频率分类估计是基于下述惯例：十分常见 (≥1/10)；常见 (≥1/100 至 <1/10)；偶见 (≥1/1,000 至 <1/100)；罕见 (≥1/10,000 至 <1/1,000)；十分罕见 (<1/10,000)。

上市后经验中确定的药物不良反应

药物不良反应 (MedDRA) 系统器官分类	发生率(%)	频率分类
感染及侵染类疾病		
原虫感染	N/A	偶见 ²
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）		
淋巴肿瘤	N/A	偶见 ²
淋巴增生疾病	N/A	偶见 ²
血液及淋巴系统疾病		
单纯红细胞再生障碍性贫血	N/A	偶见 ²
骨髓功能衰竭	N/A	偶见 ²
胃肠系统疾病		
胰腺炎	1.80 ¹	常见
免疫系统疾病		
超敏反应	3.10 ¹	常见
低丙球蛋白血症	0.40 ¹	偶见
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
支气管扩张	N/A	偶见 ²
间质性肺病	0.20 ¹	偶见
肺纤维化	0.40 ¹	偶见
血管与淋巴管类疾病		
淋巴囊肿	N/A	偶见 ²

¹在关键临床试验期间观察到的最高发生率

² 仅在上市后环境中观察到的 ADR 的频率分类被定义为基于关键试验中暴露于本品的患者总数计算的 95% 置信区间上限。

感染:

严重的威胁生命的感染，例如脑膜炎和感染性心内膜炎偶有报道，有证据表明一定类型的感染如结核和非典型分枝杆菌感染有较高的发生率。

在使用本品治疗的患者中报告的进行性多灶性白质脑病（PML）和 BK 病毒性肾病（见【注意事项】）。

先天性疾病和妊娠期、产褥期及围产期:

见（【孕妇及哺乳期妇女用药】）获取进一步信息。

【禁忌】

本药的过敏反应已被观察到，因此本品禁用于对于吗替麦考酚酯、麦考酚酸或药物中的其他成分有超敏反应的患者。本品静脉制剂禁用于对聚山梨酯 80 有超敏反应的患者。孕妇用药信息以及避孕要求参见【孕妇及哺乳期妇女用药】。

本品禁用于孕妇，因其可能致突变和致畸（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

本品禁用于未使用高效避孕方法的育龄期妇女（见【注意事项】）。

本品禁用于哺乳期妇女（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【注意事项】

注意：禁止将本品注射液通过静脉快速注射或推注给药。

淋巴瘤及其他肿瘤:

接受免疫抑制剂治疗的患者，包括联合用药，接受本品作为部分免疫抑制治疗，发生淋巴瘤及其它恶性肿瘤的危险性增加，尤其是皮肤（见【不良反应】）。危险性与免疫抑制的强度和疗程有关，而与特定的免疫抑制剂无关。

由于患者发生皮肤癌的危险性增加，应通过穿防护衣或含高防护因子的防晒霜来减少暴露于阳光和紫外线下。

感染:

免疫系统的过度抑制可增加对感染的易感性，包括条件机会性感染，致死感染和败血症。这种感染包括潜伏病毒的再激活，如乙肝或丙肝病毒的再激活，或多瘤病毒引起的感染。已有使用免疫抑制剂治疗的肝炎病毒携带者因乙肝或丙肝病毒再激活引发肝炎的病例报道。

使用本品治疗的患者中，有发生与 JC 病毒相关的进行性多灶性白质脑病（PML）病例中报道，且部分病例为致死性病例，PML 通常表现为轻偏瘫、冷淡、意识模糊、认知障碍和共济失调。报告的病例一般具有 PML 的危险因素，包括免疫抑制剂疗法和免疫功能缺损。对于免疫抑制患者，医生应考虑对报告有神经症状的患者采取 PML 鉴别诊断，还应请神经病学家给予专科专家意见。

在肾移植后使用本品治疗的患者中有 BK 病毒相关性肾病的报道，这种感染可能造成严重的后果，有时候可能导致肾移植失败。对病人进行监测有助于发现其罹患 BK 病毒相关性肾病的风险。有确诊 BK 病毒相关性肾病迹象的患者应考虑降低其免疫抑制剂的用量。

血液及免疫系统：

在每日接受 3g 本品治疗的肾移植受者、心脏移植受者、和肝移植受者中，分别有 2.0%、2.8%、3.6% 患者出现严重中性粒细胞减少症[中性粒细胞计数（ANC） $<0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$]。患者在接受本品治疗的第一个月内，应每周完成一次全血细胞计数检验；在治疗的第二个月和第三个月内，应每月完成两次检验；然后至一年时，应每月完成一次检验。应特别监测中性粒细胞减少症的出现情况（见【注意事项】：实验室检验）。中性粒细胞减少症的出现可能与本品有关，也可能与合用药物、病毒感染或综合原因等有关。如果出现中性粒细胞减少症（ANC $<1.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ ），应中断本品给药，或降低剂量并密切观察（见【用法用量】）。观察到预防肾移植、心脏移植、或肝移植排异反应患者最常出现中性粒细胞减少症的时间是移植后 31~180 天。

在接受本品联合其他免疫抑制剂治疗的患者中，有报道发生单纯红细胞再生障碍（PRCA）。本品导致 PRCA 的机理尚不清楚；其他免疫抑制剂作为联合应用药物在免疫抑制治疗中引起 PRCA 的相关作用也尚不清楚。在一些病例中，随着本品剂量的减小或中止，发现 PRCA 是可逆的。然而，对于移植受者，降低免疫抑制作用可能使移植物遭受排斥风险增大。

应告知接受本品治疗的患者，在出现任何感染症状、意外瘀肿、出血或其他骨髓抑制表征时应立即汇报。

患者在治疗期间以及本品停药后至少 6 周内不应献血。

患者应被告知在本品治疗中进行疫苗接种可能效果欠佳。而且应当避免使用减毒活疫苗（见【药物相互作用】）。流感疫苗接种是有益的。流感疫苗接种时，处方者应当参考

国家指南。

消化系统:

本品同消化系统不良反应的发生率增高有关，包括罕见的胃肠道溃疡、出血、穿孔，所以本品应慎用于有活动性消化系统疾病的患者。

理论上讲，因为本品是次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶（IMPDH）抑制剂，应避免用于有罕见的次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶（HGPRT）遗传缺陷的患者，如莱-尼综合征和 Kelley-Seegmiller 综合征。

相互作用:

含有本品的联合免疫抑制方案转换时需谨慎，因为部分药物可以影响 MPA 肝肠循环，例如将环孢素转换为他克莫司、西罗莫司或贝拉西普，则可以避免干扰 MPA 的肝肠循环；或者反之，则可能导致MPA暴露的变化。其他可以干扰MPA肝肠循环的药物，例如消胆胺，抗生素，由于其可能会降低本品的血浆水平和有效性，也应慎用（见【药物相互作用】）。

当转换联合治疗时（例如，从环孢素转换为他克莫司，或反之亦然），或者为了确保高免疫风险患者（例如，排斥风险，抗生素治疗，新增或移除相互作用药物）获得充分的免疫抑制时，可能需要对 MPA 进行治疗药物监测。

不推荐本品和硫唑嘌呤联合使用，因为两者都可能引起骨髓抑制，联合给药没有进行临床研究。

特殊人群用药:

严重慢性肾功能损伤的肾移植受者应避免使用大于每次 1g，每日 2 次的剂量，且需严密观察。

出现移植物功能延迟的患者中并不需要进行剂量调整，但患者应被密切监测。没有严重肾功能衰竭的心脏或者肝脏移植受者数据。

与年轻人相比，老年患者发生不良事件的风险更高，例如某些感染（包括巨细胞病毒组织侵袭性疾病），和可能的胃肠道出血和肺水肿（见【不良反应】）。

本品禁用于孕妇和哺乳期妇女（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

本品口服混悬液含有阿司帕坦，可产生苯基丙氨酸（每 5 mL 口服混悬液 2.78 mg）。因此，苯丙酮尿症的患者应慎用本品口服混悬液。

男性患者在治疗期间以及停用本品后 90 天内不得捐精。

对驾驶和机器操作能力的影响：

本品可对驾驶和机器操作能力产生中度影响。

如果患者在接受本品治疗期间出现嗜睡、意识模糊、头晕、震颤或低血压等药物不良反应，应建议患者在驾驶或操作机器时慎用本品（见【不良反应】）。

具有生育能力的女性和男性：

生育力

本品禁止用于未使用高效避孕方法的育龄期妇女（见【禁忌】）。接受吗替麦考酚酯经口给药的雌性大鼠的第一代子代出现畸形（包括无眼、无颌和脑积水），但未出现母体毒性。未观察到对接受吗替麦考酚酯给药的雄性大鼠的生育力产生影响。

妊娠试验

具有生育能力的女性患者在开始使用本品进行治疗之前，必须有两次血清或尿液妊娠试验检测阴性结果，且灵敏度至少为 25 mIU/mL；第二次检测应在首次检测后 8~10 天，且于即将开始使用本品治疗之前进行。患者在常规随访过程中，应重复进行妊娠试验检测。医生应就所有妊娠试验结果与患者进行讨论。患者应充分知悉，怀孕后需立即咨询医生。

避孕

- 女性

本品禁止用于未使用高效避孕方法的育龄期妇女（见【禁忌】）。

具有生育能力的女性患者在开始使用本品进行治疗前，必须充分知悉本品会增加妊娠丢失和先天性畸形的风险，必须向医生咨询关于避孕和怀孕的建议。建议有生育能力的女性患者在开始使用本品进行治疗之前，治疗期间及治疗终止后 6 周内，应同时采用两种可靠的避孕措施，其中至少包含一种高效方法，或是选择禁欲作为避孕措施。这也包括有不育症病史的患者，已行子宫切除术的患者无需避孕。

- 男性

目前关于父亲暴露于本品的临床数据有限。这些数据未提示父亲暴露于麦考酚酯后畸形或流产的风险增加。

非临床数据表明，通过精液转移至可能妊娠伴侣的麦考酚酯剂量是动物中无致畸作用浓度的 1/30，是动物中最低致畸浓度的 1/200。因此，认为通过精液导致损害的风险可忽略不计。但是，在暴露量大约为人体治疗暴露量的 2.5 倍的动物研究中，观察到遗传毒性效

应。因此，不能完全排除对精子细胞产生遗传毒性效应的风险。

因数据不足，无法排除父亲治疗期间或治疗之后对受孕胎儿产生伤害的风险，建议采取以下预防措施：

建议性活跃的男性患者在治疗期间及治疗终止后至少 90 天内使用避孕套进行避孕。避孕套既适用于具有生殖能力的男性患者，也适用于输精管结扎术后的男性患者，因为输精管结扎术后的男性患者也可能存在致孕的相关风险。此外，建议男性患者的女性伴侣在其治疗期间及最后一剂本品给药后至少 90 天内采取高效的避孕方法。

患者信息：

- 为患者出示完整给药说明，同时告知患者淋巴增生性疾病和某些其他恶性肿瘤的风险可能增加。
- 告知患者，在接受本品治疗期间，需要患者反复接受实验室检验。
- 告知育龄妇女，当在怀孕期间使用本品时，可能在前 3 个月内增加流产风险，还增加出生缺陷风险，他们必须采取有效避孕措施。
- 与育龄女性患者商讨怀孕计划。
 - ◆ 在开始接受本品前 4 周内，育龄妇女必须采取高效避孕措施（同时采取两种措施），当本品停止治疗后 6 周内，还必须继续采取避孕措施（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。
 - ◆ 计划怀孕患者不应接受本品治疗，除非采用其他免疫抑制剂不能成功治疗。

实验室检验：

在治疗的第一个月，应每周完成一次全血细胞计数，在治疗的第二个月和第三个月内，应每月完成两次检验，然后至一年时每月完成一次检验。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

生育力、妊娠试验和避孕见【注意事项】。

致畸效应：妊娠分类 D（FDA 分类）

动物研究表明本品具有生殖毒性。在动物生殖毒理学研究中，当无母体毒性情况下，胎儿吸收和畸形的发生率升高。根据体表面积转换，雌性大鼠和雌性兔子接受的吗替麦考酚酯（MMF）剂量相当于肾移植和心脏移植受者所接受人用剂量的 0.02~0.9 倍。在大鼠子

代中发生的畸形包括无眼、无下颌和脑积水。在兔子子代中发生的畸形包括心脏异位、肾脏异位、膈疝和脐疝。

孕妇

由于本品具有致突变和致畸的可能性，妊娠期内禁止使用本品（见【禁忌】）。本品为人体致畸物，会增加自然流产风险（主要是妊娠早期），而且如果在妊娠期内发生母体暴露会导致先天畸形（见【上市后经验】）。根据医学文献报道，在使用吗替麦考酚酯治疗的妊娠患者中，自然流产的报告率为45~49%；而在使用其他免疫抑制剂治疗的实体器官移植受者中，自然流产的报告率为12~33%。

根据已发表文献报道，在使用吗替麦考酚酯治疗的妊娠患者中，活产胎儿先天畸形率（包括个别新生儿的多发畸形）为23~27%。在总人群中，活产胎儿畸形率为2%；在使用吗替麦考酚酯之外的其他免疫抑制剂治疗的实体器官移植受者中，活产胎儿畸形率约为4~5%。

上市后已经报道了妊娠期内接受吗替麦考酚酯和其他免疫抑制剂联合治疗的患者的子女中，出现先天性畸形，包括多发畸形的情况。

最常报道的畸形相关的不良事件，如下所述：

- 面部畸形，（例如唇裂、上腭裂、下颌畸形和眼距增宽）
- 耳部异常，（例如外耳/中耳发育异常或缺如）和眼部异常（例如眼组织缺损、小眼症）
- 手指畸形，（例如多指畸形、并指、短指、短趾）
- 心脏畸形，（例如房间隔缺损、室间隔缺损）
- 食管畸形，（例如食管闭锁）
- 神经系统畸形，（例如脊柱裂）

上述结果与大鼠和家兔致畸性研究的结果一致，在这些研究中，发生了胚胎吸收和畸形，但未发生母体毒性。

分娩：尚未确定本品在分娩期间使用的安全性。

哺乳期妇女

对大鼠的研究发现本药可从乳汁中分泌。但尚不知在人类中本药是否会分泌到母乳中。由于本品可能会导致哺乳期婴儿发生严重不良反应，所以本品禁用于哺乳期妇女（见

【禁忌】）。

【儿童用药】

根据肾脏移植后儿童的药代动力学和安全性数据，推荐剂量是吗替麦考酚酯口服每次 600 mg/m²，每日 2 次（最大至每次 1g，每日 2 次）（参见【药理毒理】、【临床试验】、【不良反应】和【用法用量】）。

在接受心脏或肝脏同种异体移植的儿童患者的安全性和有效性尚未确定。

【老年用药】

吗替麦考酚酯的临床试验中未包括足够的 65 岁或以上的老年人，不能确定老年人的效果是否与年轻人不同。其他报道的临床经验也没有确定老年人和年轻人的效果差异。总的来说，老年人的剂量选择要慎重，因为老年人的肾脏、心脏和肝脏功能下降和合并应用其他药物的情况较年轻人更多。与年轻人相比，老年人的不良反应可能更多见。

【药物相互作用】

阿昔洛韦：同时服用吗替麦考酚酯和阿昔洛韦，MPAG 和阿昔洛韦的血浆浓度均较单独用药时有所升高。由于肾功能不全时，MPAG 血浆浓度升高，阿昔洛韦浓度也升高，所以两种药物竞争从肾小管分泌的潜在性的存在，使两种药物的血浆浓度可能进一步升高。

抗酸药和质子泵抑制剂 (PPI)：同时服用本品和抗酸药（如氢氧化镁和氢氧化铝）或质子泵抑制剂（包括兰索拉唑和泮托拉唑）时，可以观察到吗替麦考酚酯（MPA）暴露量降低。但对比同时服用质子泵抑制剂的患者和未同时服用质子泵抑制剂的患者，其移植排斥率或移植物丢失率无显著差异。基于这些数据，可将这一结果外推至所有抗酸药，因为在同时服用本品和氢氧化镁或氢氧化铝时，MPA 暴露量的降低比同时服用本品和 PPI 时轻微很多。

消胆胺：正常健康受试者，预先服用消胆胺 4 天，每次 4g，每日 3 次，单剂给药吗替麦考酚酯 1.5 g，MPA 的 AUC 下降约 40%。本品与影响肝肠循环的药物合用时需慎重。

环孢菌素 A：环孢菌素 A (CsA) 的药代动力学不受吗替麦考酚酯的影响。但在肾移植受者中，与联合使用西罗莫司或贝拉西普类似剂量本品的患者相比，合并使用本品和环孢菌素 A，因为环孢素 A 干扰 MPA 的肝肠循环，可将 MPA 降低 30~50%。相反地，患者从环孢素 A 转为不干扰 MPA 肝肠循环的免疫抑制剂时，预期 MPA 的暴露量会发生变化。

影响葡萄糖苷酸化的药物：合用可抑制 MPA 葡萄糖苷酸化的药物可能会增加 MPA 暴露量（例如，合用艾沙康唑时，MPA AUC_{0-∞} 增加 35%）。因此，此类药物与本品合用时应

谨慎。

替米沙坦: 与替米沙坦联用, 本品可使 MPA 的浓度降低大约 30%。替米沙坦可以改变 MPA 的消除, 是通过提高 PPAR γ 表达 (过氧化物酶体增殖物活化受体 γ), 然后导致 UGT1A9 表达和活性的增加。将给予本品联用替米沙坦及不联用替米沙坦患者的移植排斥的发生率、移植物丢失的发生率或者不良反应进行对比, 没有观察到药代动力学药物相互作用 (DDI) 的临床结果。

更昔洛韦: 根据推荐剂量的单剂口服麦考酚酯和静注更昔洛韦的研究结果, 和已知肾损伤对吗替麦考酚酯 (见【药代动力学】和【注意事项】) 与更昔洛韦药代动力学的影响, 预计这些试剂的联合给药 (竞争肾小管分泌的机制) 将导致 MPAG 和更昔洛韦浓度的增加。预计 MPA 药代动力学没有实质性改变, 也无需调整吗替麦考酚酯的剂量。在肾损伤的患者当中, 吗替麦考酚酯与更昔洛韦或者它的前药, 如缙更昔洛韦联合给药时, 应对其进行密切监视。

口服避孕药: 口服避孕药的药代动力学不受同服本品的影响。18 例银屑病的妇女超过 3 个月经周期的研究表明, 吗替麦考酚酯 (每次 1g, 每日 2 次) 与含有乙炔雌醇 (0.02~0.04 mg) 和左炔诺孕酮 (0.05~0.20 mg), 去氧孕烯 (0.15 mg) 或孕二烯酮 (0.05~0.10 mg) 的复方口服避孕药联合给药, 血清黄体酮、LH 和 FSH 水平无显著影响, 暗示吗替麦考酚酯对口服避孕药的卵巢抑制功能可能无影响。

利福平: 经过剂量校正以后, 在单心肺移植的患者合并利福平给药时观察到 MPA 的暴露 (AUC_{0-12h}) 下降了 70%。因此建议在合并使用此药的时候, 对 MPA 的暴露水平进行监测, 并相应地调整本品的剂量, 以维持临床疗效。

他克莫司: 在接受肝脏移植的患者中, 合并使用他克莫司和本品对 MPA 的 AUC 或 C_{max} 没有影响。最近在肾移植受者中进行的一项研究也观察到了类似结果。

在肾移植受者中发现, 本品不会改变他克莫司的浓度。

但是在肝脏移植受者中, 给予他克莫司服用者多剂本品 (每次 1.5 g, 每日 2 次) 后, 他克莫司的 AUC 大约增加 20%。

小肠内清除产 β -葡萄糖醛酸酶细菌的抗生素 (如: 氨基糖苷、头孢菌素、氟喹诺酮和青霉素类) 可能会干扰 MPAG/MPA 肠肝循环, 进一步导致 MPA 全身暴露减少。

有关下述抗生素的可用信息:

环丙沙星或阿莫西林克拉维酸：据报道，肾脏移植受者口服环丙沙星或阿莫西林克拉维酸后，MPA 初始剂量浓度（谷值）在服药当天随即降低 54%。持续服用抗生素，这一作用有减弱的趋势，停药后该作用消失。初始剂量水平的改变可能并不能准确反映 MPA 的全身暴露量，因此尚不清楚这些观察结果的临床相关性。

诺氟沙星和甲硝唑：单次给予本品后，联合使用诺氟沙星和甲硝唑导致 MPA 的 AUC₀₋₄₈ 降低 30%。将本品与其中任何一种抗生素单独联合使用不会对 MPA 全身暴露产生影响。

甲氧苄啶/磺胺甲基异噁唑：联合使用甲氧苄啶/磺胺甲基异噁唑时，对 MPA（AUC，C_{max}）的全身暴露量无影响。

其它相互作用：吗替麦考酚酯与丙磺舒合用，在猴子试验中可使血浆 MPAG AUC 升高 3 倍。因此，其他已知从肾小管分泌的药物都可能与 MPAG 竞争，因此可使 MPAG 和其他通过肾小管分泌的药物血浆浓度升高。

在成人和儿童患者中，合并使用司维拉姆和本品可以使 MPA 的 C_{max} 和 AUC₀₋₁₂ 分别降低 30% 和 25%。这些数据表明，应在服用本品后 2 小时应用司维拉姆和其他钙游离磷酸盐结合剂，从而将其对 MPA 吸收的影响降至最低。

活疫苗：免疫反应损伤的患者不应当使用活疫苗。对其他疫苗的抗体反应也可能会减少。

【药物过量】

临床试验及上市后经验中已有吗替麦考酚酯过量的报告。其中许多病例没有不良事件。在报告了不良事件的药物过量病例中，不良事件属于药物已知的安全性范围特征。

估计吗替麦考酚酯过量可能会导致免疫系统的过度抑制，增加感染和骨髓抑制的易感性（见【注意事项】）。如果出现中性粒细胞降低，请停用本品或减少剂量（见【注意事项】）。

血液透析不能清除 MPA。但是，如果 MPAG 血浆浓度较高（大于 100 μg/ml），则可以清除少量 MPAG。另外，通过增加药物的分泌，MPA 可被胆酸结合剂消除，如消胆胺（见【药代动力学】）。

【临床试验】

多个随机双盲多中心的试验研究了 吗替麦考酚酯和强的松、环孢素 A 联合应用对移植器官排斥反应的安全性和有效性，其中肾移植试验 3 个、心脏移植试验 1 个和成人肝移植试验 1 个。一个随机开放多中心的注册试验研究了 吗替麦考酚酯和强的松、他克莫司合用

预防肝移植器官排斥反应的安全性和有效性。

肾脏移植

3 个试验中比较了 2 个剂量（每次 1g，每日 2 次和每次 1.5g，每日 2 次）的口服吗替麦考酚酯与硫唑嘌呤对预防急性排斥事件的作用，均与环孢素 A 和强的松联合应用。其中 1 个试验应用抗胸腺球蛋白治疗。这些试验在不同的单位进行，1 个包括美国的 14 研究单位，1 个包括了欧洲的 20 个研究单位，1 个包括欧洲、加拿大和澳大利亚的 21 个研究单位。

主要的疗效指标是移植后最初 6 月内治疗失败的每个治疗组的患者比例，治疗失败定义为活检证实的急性排斥反应、发生死亡、移植失败或无活检证实排斥反应但因其他任何原因提前中断研究的情况。吗替麦考酚酯与抗胸腺球蛋白治疗（1 个试验）和环孢素 A/强的松（所有 3 个试验）联合方案与下列治疗方案进行了比较：1. 抗胸腺球蛋白/硫唑嘌呤/环孢素 A/强的松，2. 硫唑嘌呤/环孢素 A/强的松，3. 环孢素 A/强的松。

吗替麦考酚酯和环孢素 A/强的松联合方案能降低移植后最初 6 个月内的治疗失败的发生率。下表总结了这些试验的结果。这些表格显示了治疗失败患者的比例，活检证实的发生急性排斥反应患者的比例，除死亡和移植失败且无活检证实排斥反应外的由于其他任何原因提前中断研究的患者比例。提前中断研究的患者要随访死亡和移植失败情况，累积死亡和移植失败发生率单独总结。提前中断研究的患者不随访终止研究后的排斥反应的发生情况。吗替麦考酚酯治疗组除死亡和移植失败且无活检证实排斥反应外的由于其他任何原因提前中断研究的患者比例高于对照组，在吗替麦考酚酯 3 g/d 组最高。因此急性排斥反应的比例可能会被低估，尤其在吗替麦考酚酯 3 g/d 组。

肾脏移植试验治疗失败的发生率

（活检证实的排斥反应或因其他任何原因早期中断研究）

美国试验 ^a (n=499)	吗替麦考酚酯 2 g/d (n=167)	吗替麦考酚酯 3 g/d (n=166)	硫唑嘌呤 1~2 mg/kg/d (n=166)
所有治疗失败	31.1%	31.3%	47.6%
无急性排斥反应的 早期中断研究 ^b	9.6%	12.7%	6.0%
活检证实的排斥反 应	19.8%	17.5%	38.0%

欧洲/加拿大/澳大利亚试验 ^c (n=503)	吗替麦考酚酯 2 g/d (n=173)	吗替麦考酚酯 3 g/d (n=164)	硫唑嘌呤 100~150 mg /d (n=166)
所有治疗失败	38.2%	34.8%	50.0%
无急性排斥反应的 早期中断研究	13.9%	15.2%	10.2%
活检证实的排斥反 应	19.7%	15.9%	35.5%

欧洲试验 ^d (n=491)	吗替麦考酚酯 2 g/d (n=165)	吗替麦考酚酯 3 g/d (n=160)	安慰剂 (n=166)
所有治疗失败	30.3%	38.8%	56.0%
无急性排斥反应的 早期中断研究	11.5%	22.5%	7.2%
活检证实的排斥反 应	17.0%	13.8%	46.4%

^a 抗胸腺球蛋白/吗替麦考酚酯或硫唑嘌呤/环孢素 A/强的松

^b 不包括因死亡或移植失败而早期终止研究的病例

^c 吗替麦考酚酯或硫唑嘌呤/环孢素 A/强的松

^d 吗替麦考酚酯或安慰剂/环孢素 A/强的松

12 月时累积移植物丢失或死亡发生率总结如下：尚未发现吗替麦考酚酯治疗在移植失败或患者死亡方面的优势。在数据上，3 个试验均表明吗替麦考酚酯 2 g/d 或 3 g/d 治疗组的患者临床结果好于对照组，3 个试验中的 2 个表明吗替麦考酚酯 2 g/d 治疗组的患者临床结果好于 3 g/d 治疗组。所有治疗组中提前终止吗替麦考酚酯治疗的患者在移植物丢失和 1 年死亡率方面均较差。

肾脏移植试验

累积移植物丢失和 12 月时患者死亡率

试验	吗替麦考酚酯 2 g/d	吗替麦考酚酯 3 g/d	硫唑嘌呤 或安慰剂
美国	8.5%	11.5%	12.2%
欧洲/加拿大/澳大利亚	11.7%	11.0%	13.6%

欧洲	8.5%	10.0%	11.5%
----	------	-------	-------

儿童

一项开放的安全性和药代动力学研究在美国（9 个中心）、欧洲（5 个中心）和澳大利亚（1 个中心）完成，100 例儿童（3 月~18 岁）服用吗替麦考酚酯口服混悬液每次 600 mg/m²，每日 2 次（最大至每次 1g，每日 2 次）和环孢素 A/强的松预防肾脏的同种异体肾移植的排斥反应。儿童患者可很好耐受吗替麦考酚酯（见【不良反应】），药代动力学方面与成人口服吗替麦考酚酯胶囊每次 1g，每日 2 次相类似（见【药代动力学】）。各年龄组（3 月~6 岁、6~12 岁和 12~18 岁组）的活检证实的排斥反应相类似。6 月时总的活检证实的排斥反应比例与成人相类似。移植后 12 月时移植物丢失（5%）或死亡发生率（2%）与成人肾脏移植受者相似。

心脏移植

一项关于心脏移植受者的双盲随机平行对照的多中心试验在美国的 20 个中心、加拿大的 1 个中心、欧洲的 5 个中心和澳大利亚的 2 个中心完成。总共入组 650 例患者，其中 72 例未服用研究药物，578 例服用了研究药物。患者服用吗替麦考酚酯每次 1.5g，每日 2 次（n=289）或硫唑嘌呤 1.5~3.0 mg/kg/d（n=289），同时联合应用环孢素 A/强的松作为维持性免疫抑制治疗。2 个主要的疗效指标是：1. 移植后最初的 6 月内至少有一次心脏内膜心肌活检证实的排斥反应同时合并有血液动力学障碍、再次移植或死亡的患者比例；2. 移植后最初 12 月内死亡或再次移植的患者比例。提前退出治疗的患者要随访 6 月内的同种移植排斥发生率和 12 月内的死亡率。

1. 排斥反应：有活检证实同时合并有血液动力学障碍的排斥反应在吗替麦考酚酯治疗组和硫唑嘌呤治疗组之间无差别。

2. 生存率：在入组所有患者中，12 月内死亡或再次移植方面本品治疗组与硫唑嘌呤治疗组无统计学差异。在接受治疗的患者中，死亡或再次移植的 97.5% 置信区间的下限为 0.9 时，本品治疗组优于硫唑嘌呤治疗组。（见下表）

6 月内的排斥反应/12 月内的死亡或再次移植

	所有患者		接受治疗的患者	
	硫唑嘌呤 N=323	吗替麦考酚酯 N=327	硫唑嘌呤 N=289	吗替麦考酚酯 N=289
6 月内有活检	121 (38%)	120 (37%)	100 (35%)	92 (32%)

证实同时合并有血液动力学障碍的排斥反应*				
12 月内死亡或再次移植	49 (15.2%)	42 (12.8%)	33 (11.4%)	18 (6.2%)

*符合下列任何标准即认为有血液动力学障碍：肺毛细血管楔压 ≥ 20 mm 或升高 25%；心脏指数 <2.0 L/min/m²或降低 25%；心脏射血分数 $\leq 30\%$ ；肺动脉血氧饱和度 $\leq 60\%$ 或降低 25%；新出现的收缩期第 3 心音奔马律；分数缩短 $\leq 20\%$ 或下降 25%；需强心治疗维持临床稳定。

肝脏移植

一项关于肝脏移植受者的双盲随机平行对照的多中心试验在美国的 16 个中心、加拿大的 2 个中心、欧洲的 4 个中心和澳大利亚的 1 个中心完成。总共入组 565 例患者。根据试验方案，患者先接受静脉吗替麦考酚酯每次 1g，每日 2 次至 14 天，然后接受口服吗替麦考酚酯每次 1.5g，每日 2 次，或先接受静脉硫唑嘌呤 1~2 mg/kg/d，然后口服硫唑嘌呤 1~2 mg/kg/d，同时联合应用环孢素 A/强的松作为维持性免疫抑制治疗，实际上试验中最初口服硫唑嘌呤的中位值是 1.5 mg/kg/d（范围为 0.3~3.8 mg/kg/d），1 年时的口服硫唑嘌呤的中位值是 1.26 mg/kg/d（范围为 0.3~3.8 mg/kg/d）。两个主要的疗效指标是：1. 移植后最初的 6 月内有一次或多次活检证实并需要治疗的排斥反应、死亡或再次移植的患者比例；2. 移植后最初 12 月内移植失败的患者比例。提前退出治疗的患者要随访 12 月内的同种移植排斥发生率和移植失败（死亡或再次移植）的发生率。

结果：在 ITT 人群，与环孢素 A/强的松联合应用，吗替麦考酚酯较硫唑嘌呤更能降低 6 个月内的急性排斥反应发生率，而 1 年时的死亡和再移植的发生率相似。

6 个月内的排斥反应/12 月内的死亡或再次移植

	硫唑嘌呤 N=287	吗替麦考酚酯 N=278
6 月内活检证实需要治疗的移植反应（包括死亡和再移植）	137 (47.7%)	107 (38.5%)
1 年时死亡和再移植	42 (14.6%)	41 (14.7%)

一项关于肝脏移植受者的随机、多中心、开放注册试验在中国的 9 个中心完成。总共入组 64 例平均年龄 46 岁的良性终末期肝病接受首次肝移植的患者。根据伯明翰大学外科 130 名肝移植病人临床接受两种不同的免疫抑制方案（吗替麦考酚酯+低剂量他克莫司+糖皮质激素和他克莫司+糖皮质激素）的回顾性研究（论证了以他克莫司为基础方案增加吗替麦考酚酯能明显减少同种异体肝移植急性排斥反应的发生率：吗替麦考酚酯+低剂量他克莫司+糖皮质激素组：26.0%，他克莫司+糖皮质激素组：45.0%，并且能明显减少他克莫司的剂量，以及能减少肾毒性的发生）的基础上，设计本试验方案，治疗组患者 31 例接受吗替麦考酚酯片剂 0.5~1.0 g，每日 2 次，同时联合应用他克莫司/强的松作为维持性免疫抑制治疗（剂量的选择，按照中国人群的临床要求）；对照组患者 33 例联合应用他克莫司/强的松作为维持性免疫抑制治疗。两个主要的疗效指标是：1. 评价以他克莫司为基础方案增加本品（0.5~1.0 g，每日 2 次，空腹，口服至 12 周）预防急性排斥的疗效；2. 观察肝移植后 12 周内急性排斥反应的发生率、程度。两个次要的疗效指标是：1. 急性排斥反应中使用 OKT₃、ATG、ALG 治疗的患者人数；2. 在研究过程中活检证实为急性排斥反应的次数。在 12 周研究过程中出现的急性排斥反应数 5 例，占 9.6%，均经活检证实，其中治疗组 1 例，属轻度急排，占 3.6%，对照组 4 例，2 例属轻度急排，1 例中度急排，1 例重度急排，占 16.7%。5 例急排中 4 例在甲基强的松龙冲击，1 例在增大他克莫司剂量的治疗后得到缓解或控制。

结果：

1. 吗替麦考酚酯对肝移植术后急性排斥反应的预防有效：整个试验入选 64 例患者，出现的急性排斥反应数 5 例，对照组的急排发生率是治疗组的 4.6 倍。
2. 吗替麦考酚酯没有明显的肝、肾毒性：在不良事件中，转氨酶升高 4 例，治疗组与对照组各 2 例，3 例与他克莫司有关，4 例均与吗替麦考酚酯无关；治疗组在术后 4 周转氨酶水平显著低于对照组，两组的其他治疗没有差别；说明吗替麦考酚酯对肝脏无明显毒性，具有良好地保护术后早期移植肝的作用。两组从血肌酐、尿素氮水平看，在各个时间段均无显著性差异，也就是说，增加吗替麦考酚酯后，不增加肾损害。
3. 吗替麦考酚酯可引起肝移植术后部分患者消化系统症状，但停药后可消失：本试验 64 人中 24 人出现消化系统症状和体征（恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻、食欲不振、体重减轻、胆道并发症），其中与药物可能有关的主要为恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻、食欲不振。这些症状在停用吗替麦考酚酯或不需处理后均缓解，无严重的后果。

4. 未发现吗替麦考酚酯有致命性的副作用。

【药理毒理】

药理作用

吗替麦考酚酯（简称 MMF）是麦考酚酸（MPA）的 2-乙基酯类衍生物。MPA 是高效、选择性、非竞争性、可逆性的次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶（IMPDH）抑制剂，可抑制鸟嘌呤核苷酸的经典合成途径，抑制有丝分裂原和同种特异性刺激物引起的 T 和 B 淋巴细胞增殖，还可抑制 B 淋巴细胞产生抗体，抑制淋巴细胞和单核细胞糖蛋白的糖基化，因此可抑制白细胞进入炎症和移植物排斥反应的部位。吗替麦考酚酯不能抑制外周血单核细胞活化的早期反应，如白介素-1 和白介素-2 的产生等，但可以抑制这些早期反应所导致的 DNA 合成和增殖反应。

毒理研究

遗传毒性：

吗替麦考酚酯小鼠淋巴瘤/胸腺嘧啶激酶试验和小鼠体内微核试验结果阳性，微生物突变分析、酵母菌基因转化分析和中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验结果阴性。

生殖毒性：

吗替麦考酚酯在 20mg/kg/d 时对雄性大鼠的生育力未见明显影响，根据体表面积推算，为临床推荐用于肾脏移植剂量的 0.1 倍，心脏移植剂量的 0.07 倍。在雌性大鼠的生殖和生育试验，吗替麦考酚酯剂量为 4.5mg/kg/d 时未见母鼠出现毒性反应，F1 代可见畸形（主要为头和眼），为临床推荐用于肾脏移植剂量的 0.02 倍，心脏移植剂量的 0.01 倍。未见对 F1 代或后代生育力的明显影响。

致癌性：

小鼠经口给予吗替麦考酚酯 104 周，剂量达 180mg/kg/日，未见致癌性，为临床推荐用于肾脏移植剂量（2g/d）的 0.5 倍，心脏移植剂量（3g/d）的 0.3 倍。大鼠经口给予 104 周，剂量达 15mg/kg/日，未见致癌性，为临床推荐用于肾脏移植剂量的 0.08 倍，心脏移植剂量的 0.05 倍。

【药代动力学】

口服或静脉给药后，吗替麦考酚酯迅速并完全代谢为活性代谢产物 MPA。药物口服吸收迅速和基本完全吸收。MPA 代谢为酚化葡萄糖醛麦考酚酸（MPAG）的形式，后者无药理活性。原药吗替麦考酚酯在静脉注射的过程中在身体中可以检测到，注射停止或口服后很

短时间（大约 5 分钟）吗替麦考酚酯的浓度低于可定量的下限（0.4 $\mu\text{g/ml}$ ）。

吸收：在 12 例健康志愿者中口服吗替麦考酚酯的平均绝对生物利用度相当于静注的 94%（根据 MPA 的 AUC）。在肾移植受者中多次给药至每天 3 g 时，MPA 血浆浓度时间曲线下面积（AUC）表现为与剂量成比例的增高（见下述药代动力学参数表）。

在肾移植受者每天用药每次 1.5g，每日 2 次时，食物（27 克脂肪，650 大卡热量）对吸收的程度无影响（根据 MPA 的 AUC）。但食物使 MPA 的 C_{max} 降低 40%（见【用法用量】）。

分布：在 12 例健康志愿者中静脉注射和口服的 MPA 的平均（ \pm 标准差）表观分布容积分别为 3.6（ \pm 1.5）和 4.0（ \pm 1.2）L/kg。在与临床相应的浓度，97%的 MPA 与血浆白蛋白结合。在稳定期肾移植受者中 MPAG 正常浓度下，82%的 MPAG 与血浆白蛋白结合；但 MPAG 的浓度升高时（见于肾功能异常和肾移植术后移植物功能延迟的患者），因为 MPAG 和 MPA 竞争与白蛋白结合，MPA 与白蛋白的结合下降。血和血浆的放射性浓度的平均比值约为 0.6，说明了 MPA 和 MPAG 没有广泛分布到血液的细胞成分。

在体外研究中评价了其他试剂对 MPA 与血清白蛋白或血浆蛋白结合的影响，水杨酸（在血清白蛋白中 25 mg/dL 时）和 MPAG（在血浆蛋白中 $\geq 460 \mu\text{g/mL}$ 时）可以增加游离 MPA 的比例。在超过临床中能遇到的浓度时，环孢素 A、地高辛、萘普生、强的松、心得安、免疫抑制剂、茶碱、甲苯磺丁脲和华法令均不增加游离 MPA 的比例。MPA 的浓度高达 100 $\mu\text{g/mL}$ 时对华法令、地高辛和心得安与蛋白结合无影响，但使茶碱的结合由 53%降低到 45%，使苯妥英钠的结合由 90%降低到 87%。

代谢：口服或静脉给药后吗替麦考酚酯完全代谢为活性产物 MPA。口服给药后在全身吸收前就代谢为 MPA。MPA 主要通过葡萄糖醛酸转化酶形成酚化葡萄糖醛麦考酚酸（MPAG），后者不是药理学上的活性成份。在体内，MPAG 通过肝肠循环被转化成 MPA。在健康志愿者口服吗替麦考酚酯后尿中也可检测到下列 2-羟基乙基吗啉成分：N-(2-羧基乙基)-吗啉、N-(2-羟基乙基)-吗啉和 N 端氧化的 N-(2-羟基乙基)-吗啉。

在服药后 6~12 小时后可观察到血浆 MPA 浓度的第二个峰值。同时服用消胆胺（4 g，每日 3 次），可以使 MPA 的 AUC 大约降低 40%（主要降低了 AUC 曲线的终末部分的药物浓度）。这个现象提示了肝肠循环提高了 MPA 的血浆浓度。

肾功能不全患者的吗替麦考酚酯的代谢物血浆浓度升高，MPA 提高 50%和 MPAG 提高 3

到 6 倍。

清除: 只有少量以 MPA 形式从尿液中排出 (不足剂量的 1%, 可忽略)。口服放射标记的吗替麦考酚酯后, 原有放射剂量可以完全回收, 服用剂量的 93% 在尿中回收, 6% 在粪便中回收。大多数 (约 87%) 药量以 MPAG 的形式从尿液中排出。在临床应用的浓度下, MPA 和 MPAG 通常不能通过血液透析清除。但是 MPAG 的血浆浓度升高 (>100 $\mu\text{g/mL}$) 时少量 MPAG 可通过血液透析清除。胆酸结合剂, 如消胆胺, 通过影响药物的肝肠循环可以降低 MPA 的曲线下面积 (见【药物过量】)。

MPA 的半衰期和血浆清除率的平均值 (\pm 标准差) 在口服给药分别为 17.9 (± 6.5) 小时和 193 (± 48) mL/min , 在静脉给药分别为 16.6 (± 5.8) 小时和 177 (± 31) mL/min 。

健康志愿者、肾脏移植、心脏移植和肝脏移植受者的药代动力学: 下面用平均值 (\pm 标准差) 来表明 MPA 的药代动力学参数, 包括健康志愿者吗替麦考酚酯一次给药的参数和肾脏移植、心脏移植和肝脏移植受者多次给药的参数。肾脏移植、心脏移植和肝脏移植受者在移植后的早期 (移植后 40 天内) 较移植后晚期 (移植后 3~6 月) 的 MPA AUC 大约低 20~41%, 平均 C_{max} 低 32~44%。

在肾脏移植受者刚移植后静脉给予吗替麦考酚酯 (每次 1g, 2 小时输完, 每日 2 次, 连用 5 天) 的 MPA AUC 较口服同样剂量者高约 24%。在肝脏移植受者中静脉给予吗替麦考酚酯每次 1g, 每日 2 次, 随后给予口服每次 1.5g, 每日 2 次的 MPA AUC 的平均值与肾脏移植后给予每次 1g, 每日 2 次相似。

健康志愿者 (单次剂量)、肾脏移植、心脏移植和肝脏移植受者 (多次给药)

给予吗替麦考酚酯后的药代动力学参数

给药方案	剂量和途径	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	总 AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
健康志愿者 (单次给药)	1g/口服	0.80 (± 0.36) (n=129)	24.5 (± 9.5) (n=129)	63.9 (± 16.2) (n=117)
肾脏移植受者 (每天二次给药) 移植后时间	剂量和途径	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	二次剂量间期的 AUC ($0\sim 12\text{h}$) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
5 天	1g/静脉	1.58 (± 0.46) (n=31)	12.0 (± 3.82) (n=31)	40.8 (± 11.4) (n=31)

6 天	1g/口服	1.33 (±1.05) (n=31)	10.7 (±4.83) (n=31)	32.9 (±15.0) (n=31)
早期 (40 天内)	1g/口服	1.31 (±0.76) (n=25)	8.16 (±4.50) (n=25)	27.3 (±10.9) (n=25)
早期 (40 天内)	1.5g/口服	1.21 (±0.81) (n=27)	13.5 (±8.18) (n=27)	38.4 (±15.4) (n=27)
晚期 (>3 月)	1.5g/口服	0.90 (±0.24) (n=23)	24.1 (±12.1) (n=23)	65.3 (±35.4) (n=23)
心脏移植受者 (每天二次给药) 移植后时间	剂量和途径	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	二次剂量间期的 AUC _(0~12h) (µg·h/mL)
早期 (出院前)	1.5g/口服	1.8 (±1.3) (n=11)	11.5 (±6.8) (n=11)	43.3 (±20.8) (n=9)
晚期 (>6 月)	1.5g/口服	1.1 (±0.7) (n=52)	20.0 (±9.4) (n=52)	54.1 (±20.4) (n=49)
肝脏移植受者 (每天二次给药) 移植后时间	剂量和途径	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	二次剂量间期的 AUC _(0~12h) (µg·h/mL)
4~9 天	1g/静脉	1.50 (±0.517) (n=22)	17.0 (±12.7) (n=22)	34.0 (±17.4) (n=22)
早期 (5~8 天)	1.5g/口服	1.15 (±0.432) (n=20)	13.1 (±6.76) (n=20)	29.2 (±11.9) (n=20)
晚期 (>6 月)	1.5g/口服	1.54 (±0.51) (n=6)	19.3 (±11.7) (n=6)	49.3 (±14.8) (n=6)

AUC_(0~12h) 的数值是从 4 小时取样的数据中推断得到的, 2 片 500 mg 的片剂与 4 片 250 mg 的片剂生物等效。

特殊人群的药代动力学: 下面用平均值 (±标准差) 来表明在肾功能或肝功能异常的

非移植受者单次口服吗替麦考酚酯的 MPA 的药代动力学参数。

肾功能异常 (患者例数)	剂量	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _(0~96h) (µg·h/mL)
健康志愿者 GFR>80mL/min/1.73m ² (n=6)	1g	0.75 (±0.27)	25.3 (±7.99)	45.0 (±22.6)
轻度肾功能异常 GFR50~80mL/min/1.73m ² (n=6)	1g	0.75 (±0.27)	26.0 (±3.82)	59.9 (±12.9)
中度肾功能异常 GFR25~49mL/min/1.73m ² (n=6)	1g	0.75 (±0.27)	19.0 (±13.2)	52.9 (±25.5)
重度肾功能异常 GFR<25mL/min/1.73m ² (n=7)	1g	1.00 (±0.41)	16.3 (±10.8)	78.6 (±46.4)
肝功能异常 (患者例数)	剂量	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _(0~48h) (µg·h/mL)
健康志愿者 (n=6)	1g	0.63 (±0.14)	24.3 (±5.73)	29.0 (±5.78)
酒精性肝纤维化 (n=18)	1g	0.85 (±0.58)	22.4 (±10.1)	29.8 (±10.7)

肾功能不全的患者

在一个单剂研究中（每组 6 人），严重慢性肾功能不全的志愿受试者（肾小球滤过率（GFR）小于 25ml/min/1.73m²）的血浆 MPA 的 AUC 比正常健康志愿者及肾功能轻度受损的志愿者（GFR>80mL/min/1.73m²）高 28~75%。而且单次服用后，严重肾功能不全的志愿受试者 MPAG 的 AUC 比正常健康志愿者高 3~6 倍，这与我们已知的 MPAG 由肾脏消除一致。MPAG 长期增高的安全性尚无数据。

严重慢性肾功能不全者（GFR 小于 25ml/min/1.73m²）单次静脉给药 1g 的血浆 MPA AUC 为 62.4（±19.3）µg·h/mL（n=4）。对严重慢性肾功能不全患者，多剂量吗替麦考酚酯的代谢情况尚未研究（见【注意事项】和【用法用量】）。

肾移植术后移植物功能延迟的患者平均 MPA 的 AUC_(0~12h) 与那些移植物功能正常的术后患者相类似。在出现移植物功能延迟的患者中有可能出现短暂的血浆 MPA 游离比例增高

或浓度升高，但在出现移植物功能延迟的患者中并不需要进行剂量调整。肾移植术后移植物功能延迟的患者平均 MPAG 的 AUC_(0~12h) 与那些移植物功能正常的术后患者相比高 2~3 倍（见【注意事项】和【用法用量】）。

在 8 例肾移植后原发性移植物无功能的患者中，28 天多次给药后血浆 MPAG 的浓度累积到 6~8 倍，MPA 的浓度累积到 1~2 倍。

吗替麦考酚酯的药代动力学并不因血液透析而改变。血液透析通常不能清除 MPA 和 MPAG。但是 MPAG 的血浆浓度升高 (>100µg/mL) 时少量 MPAG 可通过血液透析

肝功能不全患者

18 例酒精性肝硬化和 6 例健康志愿者参加了单次剂量（1g 口服）的研究，结果表明健康志愿者和酒精性肝硬化者的药代动力学参数相似，提示了肝脏对 MPA 的葡萄糖醛酸化过程相对不受肝实质疾病的影响。但是要注意到不知因何原因本试验中健康志愿者的 AUC 较其他试验的健康志愿者低 50%，这样使健康志愿者和酒精性肝硬化者之间很难比较。其他原因的肝脏疾病如原发胆汁性肝硬化可能产生不同效果。6 例因酒精性肝硬化而重度肝功能异常（氨基比林呼吸实验小于剂量的 0.2%）患者给予单次剂量（1 g 静脉给药），MMF 可以迅速转换为 MPA。MPA AUC 为 44.1（±15.5）µg·h/mL。

儿童（年龄≤18 岁）

在同种异体移植后接受了吗替麦考酚酯口服每次 600mg/m²，每日 2 次治疗的 55 例儿童（1~18 岁）中评价了 MPA 和 MPAG 的药代动力学参数。MPA 的药代动力学参数见下表。

不同年龄和同种异体移植后不同时间的 MPA 的药代动力学参数（平均值±标准差）

年龄（例数）	时间	峰值时间 (h)	剂量校正后 ^a 的 C _{max} (µg/mL)	剂量校正后 ^a 的 AUC _(0~12h) (µg·h/mL)
1~2 岁 (6) ^d	早期 (7 天)	3.03 (4.70)	10.3 (5.80)	22.5 (6.66)
1~6 岁 (17)		1.63 (2.85)	13.2 (7.16)	27.4 (9.54)
6~12 岁 (16)		0.94 (0.546)	13.1 (6.30)	33.2 (12.1)
12~18 岁 (21)		1.16 (0.830)	11.7 (10.7)	26.3 (9.14) ^b
1~2 岁 (4) ^d	晚期 (3 月)	0.725 (0.276)	23.8 (13.4)	47.4 (14.7)
1~6 岁 (15)		0.989 (0.511)	22.7 (10.1)	49.7 (18.2)
6~12 岁 (14)		1.21 (0.532)	27.8 (14.3)	61.9 (19.6)
12~18 岁 (17)		0.978 (0.484)	17.9 (9.57)	53.6 (20.3) ^c
1~2 岁 (4) ^d	晚期 (9 月)	0.604 (0.208)	25.6 (4.25)	55.8 (11.6)

1~6 岁 (12)		0.869 (0.479)	30.4 (9.16)	61.0 (10.7)
6~12 岁 (11)		1.12 (0.462)	29.2 (12.6)	66.8 (21.2)
12~18 岁 (14)		1.09 (0.518)	18.1 (7.29)	56.7 (14.0)

^a 剂量调整为相当于 600 mg/m²

^b n=20

^c n=16

^d 一个亚组为 1~6 岁

儿童服用吗替麦考酚酯混悬液每次 600mg/m²，每日 2 次（最大每次 1g，每日 2 次）的平均 MPA AUC 值与成人肾移植后早期服用吗替麦考酚酯胶囊每次 1g，每日 2 次相似。数据的变异率很大。在成人中观察到移植后早期的 MPA AUC 值是移植后晚期（>3 月）的 45%~53%。在 1~18 岁间的儿童，移植后早期和晚期的 MPA AUC 值相似。

性别

从几个试验的数据汇总来观察 MPA 的药代动力学有无差别（剂量调整为相当于 1 g/m²）。男性和女性的 MPA AUC_(1~12h) 值分别为 32.0±14.5 (n=79) 和 36.5±18.8 μg·h/mL (n=4)；男性和女性的 MPA C_{max} 分别为 9.96±6.19 和 10.6±5.64 μg/mL。差异无临床意义。

老人

与年轻移植受者相比，尚未发现老年移植受者的吗替麦考酚酯及其代谢物的药代动力学发生变化。

【贮藏】

本品应在 15~30℃干燥处保存。在包装上标明的有效期后不能再服用。

药品请存放于小孩接触不到处。

【包装】

铝塑包装

40 粒/盒

100 粒/盒

【有效期】

36 个月

【执行标准】

YBH08542003-2014Z

《中华人民共和国药典》2015 年版二部

【批准文号】

国药准字 H20031240

【生产企业】

企业名称：上海罗氏制药有限公司

生产地址：上海市浦东新区龙东大道 1100 号

邮政编码：201203

电话号码：021-28922888（总机）

传真号码：021-50801800

网址：<http://www.roche.com.cn>

骁悉®与 CellCept®为瑞士巴塞尔豪夫迈·罗氏有限公司的注册商标

由于说明书更新较快，如需参阅最新批准的中文说明书，请访问罗氏中国网站：

<http://www.roche.com.cn>

免费咨询电话：800-820-8780（固话）或 400-820-8780（手机）（人工接听时间周一至周五 9:00-18:00）