

核准日期：2011年01月24日  
修改日期：2013年05月29日  
2014年09月13日  
2015年09月28日  
2015年12月18日  
2018年02月12日  
2019年01月17日  
2020年01月13日  
2020年08月17日  
2022年03月04日  
2022年09月01日  
2023年06月01日

## 他克莫司缓释胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

警示语：免疫抑制可能导致感染易感性增加和淋巴瘤的发生。本品应由有免疫抑制治疗和器官移植病人管理经验的医师处方。服用本品的患者应由配备足够实验室设备和医护人员的医疗机构进行随访。负责维持治疗的医师应掌握进行随访所需的全部信息。

### 【药品名称】

通用名称：他克莫司缓释胶囊

英文名称：Tacrolimus Sustained-release Capsules

汉语拼音：Takemosi Huanshi Jiaonang

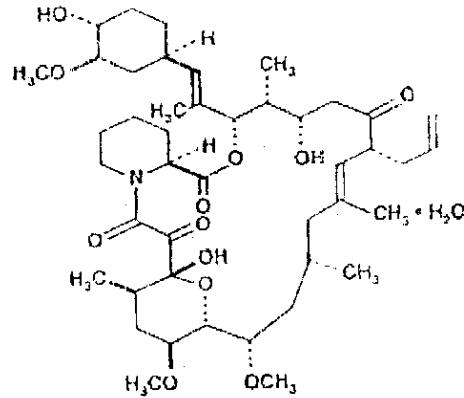
### 【成份】

主要成份为他克莫司。

化学名称：

[3S-[3R\*[E(1S\*,3S\*,4S\*)], 4S\*,5R\*,8S\*,9E,12R\*,14R\*,15S\*,16R\*,18S\*,19S\*,26aR\*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26a-十六氢-5,19-二羟基-3-[2-(4-羟基-3-甲氧环己基)-1-甲基乙烯基]-14,16-二甲氧-4,10,12,18-四甲基-8-(2-丙烯基)-15,19-环氧-3H-吡啶并[2,1-c][1,4]氧杂氮杂环二十三碳烯-1,7,20,21(4H,23H)-四酮，一水合物。

化学结构式:



分子式:  $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$

分子量: 822.03

辅料: 羟丙基甲基纤维素, 乙基纤维素, 一水乳糖, 硬脂酸镁, 硬质明胶胶囊

#### 【性状】

本品为硬胶囊, 内容物为白色粉末。

#### 【适应症】

预防肾脏移植术后的移植物排斥反应。预防肝脏移植术后维持期的移植物排斥反应。治疗肾脏或肝脏移植术后应用其他免疫抑制药物无法控制的移植物排斥反应。

#### 【规格】

(1) 0.5mg (2) 1mg

#### 【用法用量】

##### 给药方法

口服, 一日一次, 清晨服用。应空腹或至少在饭前1小时或饭后2~3小时服药。本品从泡罩包装取出后应立即用水送服。若清晨忘记服药, 应当天迅速补服, 不要在第二天同时服用两倍剂量。

不慎、无意或不在监督的情况下, 他克莫司胶囊或缓释制剂之间转换治疗是不安全的。这将导致移植物排斥或增加不良反应发生, 包括他克莫司全身暴露量差异而导致的过低或过度免疫抑制。患者应当保持他克莫司单一剂型及相应的日剂量方案进行治疗。如需改变剂型或治疗方案, 应当在专业医师密切监督下进行。在剂型任何转换后, 均要对治疗药物实施监测和剂量调整, 以确保他克莫司全身暴露量前后一致。

##### 用药时限

为抑制移植物排斥反应, 患者需长期服用免疫抑制剂, 因此本品口服给药期限不能设定。

## 给药剂量

下面推荐的起始剂量仅供参考。本品在移植术后与其他免疫抑制剂合并给药，作为常规用药途径。给药剂量依赖于免疫抑制方案有不同的选择。通常应对患者进行血药监测，评估患者临床移植排斥症状和对药物耐受性，基于评估结果确定本品个体给药剂量。如果排斥反应的临床症状很明显，则要考虑改变免疫抑制方案。

稳定的患者，由他克莫司胶囊（一日2次）转换本品给药（一日1次），则日总剂量比为1:1(mg:mg)，依照全身他克莫司暴露量（AUC<sub>0-24</sub>），本品大约比他克莫司胶囊低约10%。比较本品与他克莫司胶囊两种剂型，他克莫司血药谷浓度（C<sub>24</sub>）与全身暴露量（AUC<sub>0-24</sub>）的关系是相似的。由他克莫司胶囊转换为本品治疗时，应在转换前或转换后对他克莫司血药谷浓度进行监测，并持续到转换后的两周内，为保持全身暴露量的一致性则要做剂量调整。

初次肾脏和肝脏移植的患者，本品与他克莫司胶囊相同剂量比较，其AUC<sub>0-24</sub>值在第一天和第三天分别低约30%和50%。第四天，无论是肾移植或肝移植的患者，两种剂型的AUC<sub>0-24</sub>值（血药谷浓度测定）相似。在移植后给予本品的头两周推荐定期严密监测血药谷浓度，以确保在移植后体内药物浓度迅速达到预期水平。他克莫司是低清除率的药物，在达到稳态血药浓度前需要几天时间进行本品的剂量方案调整。

本品应在术后数小时内立即给药，如患者无条件立即口服，则应用他克莫司注射液静脉给药，剂量大约为推荐口服剂量的1/5。

### 成人术后接受本品治疗推荐起始剂量

肾移植患者，预防排斥起始剂量为按体重每日0.15~0.3mg/kg，每天清晨口服，于手术后24小时内开始给药。

### 移植术后的剂量调整

通常在肾移植或肝移植术后阶段降低本品给药剂量，某些情况下可行的办法为撤除联合的免疫抑制剂，只保留本品单独治疗。移植后病人的情况改善，可能改变他克莫司的药代动力学，则须对剂量做调整。

### 他克莫司胶囊治疗的病人转换为本品治疗的推荐剂量

以他克莫司胶囊治疗（1日2次给药）的患者转换为本品治疗（1日1次给药），必须按日总剂量1:1（mg:mg）转换。转换药物后，应监测他克莫司的血药谷浓度，如有需要应进行剂量调整，以确保相似的全身血药水平。

### 维持治疗

多种方案均可用于控制排斥反应，如增加本品剂量、补充激素治疗、介入短期的单克隆或多克隆抗体。如果毒性症状很显著（见不良反应部分）则本品的剂量需进行减量。

### 肾脏或肝脏移植

状况稳定的患者由其他的免疫抑制剂转换为本品治疗时，肾移植患者推荐的起始剂量为每日 0.06~0.16mg/kg,全血谷浓度维持范围为 5~10ng/ml；肝移植患者推荐的起始剂量为每日 0.03~0.11mg/kg,全血谷浓度维持范围为 2~10ng/ml。

#### 特殊患者的剂量调整

肝功能损害的患者：严重肝功能损害的病人必须降低给药剂量，以保持血药谷浓度在推荐的目标范围内。

肾功能损害的患者：他克莫司的药代动力学不受肾功能的影响，因此不需进行剂量的调整。然而由于他克莫司潜在的肾毒性，推荐进行详细肾功能监测（包括血清肌酐值、肌酐清除率计算、尿量监测）。

环孢素转换为本品治疗的患者：以环孢素为基础治疗的患者转换为本品治疗时，要特别注意，转换前需考虑病人的环孢素血药浓度和临床条件。如果环孢素血浓度呈上升趋势则要延迟转换，一般转换为本品治疗应当在中断环孢素给药后的 12~24h 后，对环孢素血药浓度监测也应在转换后继续进行，因环孢素的清除可能受到影响。

性别差异：在给药剂量相同的条件下，男性和女性的血药谷浓度无差异。

#### 推荐的全血谷浓度监测

临床上用药主要基于对每个患者移植物排斥和耐受性的临床评估，辅助以他克莫司全血谷浓度监测。

目前有几种免疫法用于测定他克莫司全血浓度以优化给药剂量。应当将临床测得的浓度值与文献发表的浓度值进行比较，来评估所选的测定方法。在目前的临床实践中，采用免疫测定法监测全血浓度。

本品和他克莫司胶囊两种剂型，他克莫司血药谷浓度（ $C_{24}$ ）和全身暴露量（ $AUC_{0-24}$ ）的关系是相似的。

移植后阶段应监测他克莫司血药谷浓度，每个给药间隔的 24h 后测定本品的血药谷浓度。推荐在移植术后最初 2 周频繁监测血药谷浓度，在维持治疗阶段定期的进行血药监测。当由他克莫司胶囊转换为本品时、剂量调整、免疫抑制方案变化、合并给药等可能改变他克莫司全血浓度的情况，均应监测他克莫司血药谷浓度，血药浓度监测的频率应基于临床的需要。因本品是低清除率的药物，在血药浓度达稳态前，要用几天时间对本品剂量方案调整。

临床研究分析表明，他克莫司血药谷浓度保持低于 20ng/ml 的条件下，大多数患者均能够达到治疗目的。因此当说明全血浓度时，要充分考虑患者个体的临床条件。

结合临床试验结果及文献报道，建议肝移植患者移植术后早期血药谷浓度范围为 6~15ng/ml，维持治疗阶段血药谷浓度范围为 2~10ng/ml。肾移植患者移植术后早期血药谷浓度范围为 10~15ng/ml，维持治疗阶段血药谷浓度范围为 5~10ng/ml。

## 【不良反应】

由于患者严重的基础疾病且经常并用多种药物，与免疫抑制剂相关的不良反应通常很难确立。

最常见的不良反应（发生率>10%）有震颤、肾功能损害、高血糖、糖尿病、高钾血症、感染、高血压和失眠。

不良反应出现频率定义如下：十分常见（≥10%）、常见（1%~10%，含1%）、偶见（0.1%~1%，含0.1%）、罕见（0.01%~0.1%，含0.01%）、十分罕见（<0.01%）、未知（已有的数据不能进行统计）。在每个发生频率内，不良反应发生频率按降序排列。

### **心脏器官疾病**

常见：缺血性冠状动脉疾病、心动过速。

偶见：心力衰竭、室性心律失常和心搏停止、室上性心律不齐、心肌病、心室肥厚、心悸。

罕见：心包积液。

十分罕见：尖端扭转型室速。

### **血液及淋巴系统疾病**

常见：贫血、血小板减少症、白细胞减少症、红细胞分析异常、白细胞增多症。

偶见：凝血功能障碍、全血细胞减少症、中性粒细胞减少症、凝血和出血分析异常、血栓性微血管病。

罕见：血栓性血小板减少性紫癜、低凝血酶原血症。

未知：单纯红细胞再生障碍性贫血、粒细胞缺乏症、溶血性贫血、发热性中性粒细胞减少症。

### **各类神经系统疾病**

十分常见：头痛、震颤。

常见：神经系统疾病、惊厥发作、意识障碍、外周神经类疾病、头晕、感觉异常和感觉迟钝、书写障碍。

偶见：脑病、中枢神经系统出血及脑血管意外、昏迷、言语功能异常、瘫痪和轻瘫、失忆症。

罕见：肌张力亢进。

十分罕见：肌无力。

未知：可逆性后部脑病综合征（PRES）

### **眼器官疾病**

常见：眼器官疾病、视物模糊、畏光。

偶见：白内障。

罕见：失明。

未知：视神经病。

### **耳及迷路类疾病**

常见：耳鸣。

偶见：听觉减退。

罕见：感音神经性聋。

十分罕见：听力受损。

### **呼吸系统、胸及纵隔疾病**

常见：实质性肺疾病、呼吸困难、胸腔积液、咳嗽、咽炎、鼻充血和炎症。

偶见：呼吸衰竭、呼吸道疾病、哮喘。

罕见：急性呼吸窘迫综合征。

### **胃肠系统疾病**

十分常见：腹泻、恶心。

常见：胃肠道症状和体征、呕吐、胃肠道和腹部疼痛、胃肠系统炎症、胃肠出血、胃肠溃疡及穿孔、腹水、口腔黏膜炎和溃疡、便秘、消化不良症状和体征、肠胃胀气、气胀和膨胀、松软便。

偶见：急性及慢性胰腺炎、腹膜炎、麻痹性肠梗阻、胃食管反流病、胃排空障碍。

罕见：胰腺假性囊肿、不完全肠梗阻。

### **肾脏及泌尿系统疾病**

十分常见：肾功能损害。

常见：肾衰、急性肾衰竭、中毒性肾病、肾小管坏死、泌尿系统障碍、少尿、膀胱和尿道症状。

偶见：溶血性尿毒症综合征、无尿。

十分罕见：肾病、出血性膀胱炎。

### **皮肤及皮下组织类疾病**

常见：皮疹、瘙痒症、脱发、痤疮、多汗。

偶见：皮炎、光敏性反应。

罕见：中毒性表皮坏死松解症（Lyell's 综合征）。

十分罕见：史蒂文斯-约翰逊综合征。

### **各种肌肉骨骼及结缔组织疾病**

常见：关节痛、背痛、肌痉挛、肢体疼痛。

偶见：关节类疾病。

罕见：活动性降低。

### **内分泌系统疾病**

罕见：多毛症。

### **代谢及营养类疾病**

十分常见：糖尿病、高血糖、高钾血症。

常见：代谢性酸中毒、其它电解质异常、低钠血症、体液过多、高尿酸血症、低镁血症、低钾血症、低钙血症、食欲减退、高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三脂血症、低磷酸血症。

偶见：脱水、低血糖、低蛋白血症、高磷酸血症。

### **感染及侵染类疾病**

如同其他免疫抑制剂，患者使用本品后不断地增加感染（病毒、细菌、真菌和原虫）的风险。已有的感染性疾病可能还会加重，既有全身感染也有局部感染。

在使用包括本品在内的免疫抑制剂患者中，已报道 CMV 感染、与 BK 病毒有关的肾病，以及 JC 病毒有关的进行性多灶性脑白质病（PML）。

### **各类损伤、中毒及手术并发症**

常见：原发性移植物功能障碍。

已观察到有用药错误，包括不慎、无意或不在监督的情况下，擅自在他克莫司胶囊或本品之间转换，这会导致移植物排斥反应发生，已见一些相关的报道（从已得到的数据无法进行发生频率的评估）。

### **良性、恶性及性质不明的肿瘤**

接受免疫抑制治疗的病人其发展为恶性肿瘤的风险增加。已报道与他克莫司治疗相关的良性和恶性肿瘤包括 EBV 相关的淋巴增生疾病和皮肤恶性肿瘤。

### **血管与淋巴管类疾病**

十分常见：高血压。

常见：血栓栓塞和缺血、血管低血压疾病、出血、周围血管疾病。

偶见：肢体深静脉血栓形成、休克、梗死。

### **全身性疾病及给药部位各种反应**

常见：发热、疼痛和不适、虚弱状态、水肿、体温感觉障碍。

偶见：流感样疾病、紧张不安、感觉异常、多器官衰竭、胸部压迫感、寒热不耐受。

罕见：跌倒、溃疡、胸闷、口渴。

十分罕见：脂肪组织增加。

### **免疫系统疾病**

服用他克莫司的患者观察到过敏和类速发过敏反应。

### **肝胆系统疾病**

常见：胆道系统疾病、肝细胞损伤及肝炎、胆汁淤积及黄疸。

罕见：静脉闭塞性肝病、肝动脉血栓形成。

十分罕见：肝衰竭。

### **生殖系统及乳腺疾病**

偶见：痛经和子宫出血。

### **精神病类**

十分常见：失眠。

常见：精神混乱和定向障碍、抑郁、焦虑症状、幻觉、精神障碍、心境抑郁、心境障碍和混乱、梦魇。

偶见：精神病性障碍。

### **各类检查**

十分常见：肝功能检查异常。

常见：血液碱性磷酸酶升高、体重增加。

偶见：淀粉酶升高、心电图异常、心率和脉搏异常、体重下降、血乳酸脱氢酶升高。

十分罕见：超声心动图异常、心电图 QT 间期延长。

### **描述所选不良反应**

在许多已发表的病例报告中，肢体疼痛被描述为神经钙蛋白抑制剂疼痛综合征（CIPS）的一部分。通常表现为双侧对称的严重的、下肢上行性疼痛，并且可能与超治疗水平的他克莫司有关。该综合征可能对他克莫司剂量减少有反应。在某些情况下，有必要改用替代性免疫抑制。

### **【禁忌】**

对本品中任何辅料过敏者禁用。

对他克莫司或其他大环内酯类药物过敏者禁用。

### **【注意事项】**

本品治疗应在医学人员及精密的实验设备监测下进行。本品仅是处方药，免疫抑制治疗方案的任何调整均应由有免疫抑制治疗经验及对器官移植患者有管理经验的医师进行。已观察到有给药错误，包括不慎、无意或不在监督的情况下，在他克莫司胶囊或缓释制剂之间转换用药。这会导致严重的不良反应，包括移植物排斥或其他的可能导致体内他克莫司浓度过高或过低的不良反应。患者应当保持以他克莫司单剂型给药及相应的日剂量。如果要进行剂



型或给药方案的任何改变，均应在移植专家的严密监督下进行。

由于安全性和/或有效性资料有限，不推荐 18 岁以下儿童和青少年使用本品。

对治疗由其他免疫抑制剂产生耐受的移植排斥，本品还没有相关的临床数据证实。

对成年患者心脏移植后排斥预防，本品还没有相关的临床数据证实。

在移植术后初期，对下列参数应作常规监测：血压、心电图、神经和视力、空腹血糖浓度、电解质（特别是血钾）浓度、肝功能和肾功能检查、血液学参数、凝血值、血浆蛋白。若上述参数发生了有临床意义的变化，应重新调整本品的剂量。

#### 有潜在相互作用的药物

由于 CYP3A4 抑制剂或诱导剂与他克莫司联合使用可能产生药物相互作用，从而导致严重不良反应（包括排斥反应或毒性），因此仅应在咨询移植专家后才可合用此类药物（见【药物相互作用】项下）。

#### CYP3A4 抑制剂

与 CYP3A4 抑制剂同时使用可能会增加他克莫司的血药浓度，从而导致严重不良反应，包括肾毒性、神经毒性和 QT 间期延长。建议避免他克莫司与强效 CYP3A4 抑制剂联合使用（如利托那韦、科比司他、酮康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、伏立康唑、泰利霉素、克拉霉素或交沙霉素）。如果无法避免联用，应从联合用药的最初几天开始，在移植专家的监督下，频繁监测他克莫司的血药浓度，并适当调整他克莫司的剂量，以维持相似的他克莫司暴露量。同时应密切监测肾功能、心电图（包括 QT 间期）和患者的临床状况。

根据每例患者的个体情况调整剂量。可能需要在治疗开始时立即降低剂量（见【药物相互作用】项下）。

同样，停用 CYP3A4 抑制剂可能会影响他克莫司的代谢率，从而导致他克莫司的血药浓度低于治疗浓度，因此需要移植专家的密切监测和监督。

#### CYP3A4 诱导剂

与 CYP3A4 诱导剂联合使用可能降低他克莫司的血药浓度，从而可能增加移植排斥的风险。建议避免他克莫司与强效 CYP3A4 诱导剂联合使用（如利福平、苯妥英、卡马西平）。如果无法避免联用，应从联合用药的最初几天开始，在移植专家的监督下，频繁监测他克莫司的血药浓度，并适当调整他克莫司的剂量，以维持相似的他克莫司暴露量。同时应密切监测移植功能（见【药物相互作用】项下）。

同样，停用 CYP3A4 诱导剂可能会影响他克莫司的代谢率，从而导致他克莫司的血药浓度超过治疗浓度，因此需要移植专家的密切监测和监督。

#### P-糖蛋白

他克莫司与抑制 P-糖蛋白的药物联合用药时应谨慎，因为他克莫司血药浓度可能会升高。

应密切监测他克莫司全血水平和患者的临床情况。可能需要调整他克莫司的剂量（见【药物相互作用】项下）。

含有圣约翰草（*Hypericum perforatum*）的植物制剂或其他中药制剂，可降低他克莫司血浓度和临床效果，或增加他克莫司血浓度及中毒风险，应避免与本品同服。

本品不能与环孢素合用。要特别留意前期给予环孢素后转换为本品的患者。

应避免高钾摄入或摄入保钾利尿剂。

他克莫司和已知具有肾毒性或神经毒性的药物合用时，可增强发生此类作用的风险。

接种疫苗

免疫抑制剂可影响疫苗的免疫应答，在他克莫司治疗期间接种疫苗可降低疫苗作用。应避免接种减毒活疫苗。

### 肾毒性

他克莫司可导致移植后患者肾功能损害。急性肾功能损害如不积极干预可能进展为慢性肾功能损害。应密切监测肾功能损害患者，因为可能需要降低他克莫司的剂量。他克莫司与可引起肾毒性的药物联合用药可能增加肾毒性风险（参见【药物相互作用】）。应避免他克莫司与已知有肾毒性的药物联合用药。如果无法避免联合用药，应在联合用药开始时、整个联合用药期间和停止联合用药时，密切监测他克莫司的全血谷浓度和肾功能；如果出现肾毒性，应考虑降低剂量。

### 胃肠道系统疾病

曾有报道，应用他克莫司治疗的患者出现胃肠穿孔。由于胃肠穿孔是医学上的重大事件，可能导致生命危险或严重后果。因此，当出现疑似症状或体征时，应考虑立即采取充分的治疗。

由于在腹泻事件期间血液中他克莫司的水平可能发生显著变化，因此建议在腹泻发作期间额外监测他克莫司浓度。

### 心脏器官疾病

在以他克莫司胶囊治疗者中观测到心室肥厚或室间隔肥厚、报道为心肌病的情况，但均较罕见，这点对本品也应相同。在他克莫司血药谷浓度比推荐最大值还高的条件下发生的上述症状，剂量降低后大多数病例可恢复。观察到增加临床风险的其他因素包括原先存在的心脏疾病、皮质类固醇的使用、高血压、肾或肝功能障碍、感染、体液过多、水肿。相应地，必须对接受免疫抑制剂高风险患者进行监测，其流程如下：在移植前和移植后使用超声波心动描记或 ECG（例如，起初在 3 个月，然后在 9~12 个月）。如果有不正常情况发生，应降低本品治疗剂量，或者是考虑使用其他的免疫抑制剂进行治疗。他克莫司可能延长 QT 间期，并可能引起尖端扭转型室速。应留意存在 QT 间期延长风险因素的患者，包括有 QT 间期延

长病史或家族史的患者、充血性心力衰竭、缓慢型心律失常以及电解质异常的患者。当患者被确诊或疑似患有先天性 QT 间期延长综合征、获得性 QT 间期延长；合并使用可导致 QT 间期延长、电解质异常、增加他克莫司全身暴露的药物时，也应予以特别留意。

#### 淋巴细胞增生性疾病和恶性肿瘤

有报道以他克莫司治疗的病人可发展为淋巴增生疾病有关的爱泼斯坦-巴尔病毒（EBV）。合用免疫抑制剂，如与抗淋巴细胞抗体（如巴利昔单抗、达利珠单抗）同时服用，可增加 EBV 相关的淋巴细胞增生性疾病风险。对 EBV-病毒壳体抗原（VCA）反应阴性的病人，有报道认为其发展为淋巴细胞增生性疾病的风险增加。因此，对于这类病人，在应用本品治疗前先进行 EBV-VCA 血清学确证。而治疗阶段推荐进行 EBV-PCR 密切监测。EBV-PCR 阳性可持续数月，其本身并非淋巴细胞增生性疾病或淋巴瘤的指征。

与其他的免疫抑制剂一样，具有潜在的皮肤恶性肿瘤的风险，患者应穿上保护性的衣物，涂抹防晒因子高的护肤品，以限制阳光和紫外光暴晒。

与其他潜在的免疫抑制剂一样，发生继发性肿瘤的风险还不可知。

#### 感染（含机会感染）

以免疫抑制剂（包括本品）治疗的患者，发生感染（含机会性感染：细菌、真菌、病毒、原虫感染）的风险增加，例如：CMV 感染、BK 病毒相关肾病和 JC 病毒相关的进行性多灶性脑白质病（PML）。患者感染病毒性肝炎的风险也会增加，例如：乙型、丙型的再激活和新发感染，戊型肝炎可能成为慢性感染。这些感染通常与高剂量的免疫抑制剂使用相关，能导致严重的或致命的不良反应（包括移植物排斥），因此医生应当考虑对免疫抑制治疗的患者施行鉴别诊断，以发现可能的肝功能、肾功能或神经系统恶化，及遵照合适的临床指导采取相应的预防及管理措施。

#### 可逆性后部脑病综合征（PRES）

以免疫抑制剂治疗的患者包括本品，也有报道发展为可逆性后部脑病综合征（PRES）。如果服用他克莫司的患者表现有 PRES 的症状，例如，头痛、精神状态改变、惊厥发作、视觉障碍，应立即通过检查（如 MRI）确认。如果诊断为 PRES，则建议充分进行血压和惊厥发作的控制，以及立即中断药物治疗等措施。大多数患者在采用合适的治疗措施后能够完全恢复。

#### 眼器官疾病

据报道，在接受本品治疗的患者中，有的眼器官疾病会发展为失明。一些个案病例报告了改用替代免疫抑制剂的解决方法。应建议患者报告视力的变化、色觉的变化、视物模糊或视野缺损。对于出现上述情况的患者建议到眼科专科就诊进行评估。

#### 血栓性微血管病（TMA）（包括溶血性尿毒症综合征（HUS）和血栓性血小板减少性紫

## 癜 (TTP))

对于出现溶血性贫血、血小板减少症、疲劳、神经系统功能紊乱、肾功能损害和发热的患者，应考虑诊断是否属于 TMA，包括血栓性血小板减少性紫癜 (TTP) 和溶血性尿毒症综合征 (HUS)，有时会导致肾衰竭或致命后果。如果确诊为 TMA，则需要及时治疗，并应根据主治医生的判断考虑停用他克莫司。

他克莫司与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂 (如西罗莫司、依维莫司) 联合用药可能增加血栓性微血管病 (包括溶血性尿毒症综合征和血栓性血小板减少性紫癜) 的风险。

### 单纯红细胞再生障碍性贫血

应用他克莫司治疗的患者中，已有单纯红细胞再生障碍性贫血 (PRCA) 病例的报告。所有患者报告的 PRCA 风险因素如细小病毒 B19 感染、基础疾病或 PRCA 相关药物合用。

### 特殊人群

对非高加索人种患者和免疫风险升高 (如再移植、面反应性抗体显著 PRA) 患者的用药经验有限。

对于严重肝功能损害患者，降低用药剂量可能是必要的。

### 赋形剂

本品含有乳糖。患有罕见遗传性半乳糖不耐受症、Lapp 乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收障碍的患者不应服用本品。用来标记本品的印刷油墨含有大豆卵磷脂。对花生和大豆过敏的患者，应权衡过敏的危险和严重性以及服用本品的获益。

### **对驾驶和操作机械的影响**

他克莫司可引起视觉和神经紊乱。如与酒精合用，该作用可被加强。因此服用本品的患者不应驾车或操作危险机械。

本品应远离儿童保存。提醒患者勿误食干燥剂。

### **处置及其他处理的特殊注意事项**

由于他克莫司有免疫抑制作用，对于含他克莫司的注射剂、粉末或颗粒产品，在制备过程中应避免吸入或直接接触皮肤或粘膜。如果发生接触，请清洗皮肤或冲洗眼睛。

## **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

### 孕妇用药

人体试验数据表明，他克莫司能穿透入胎盘。有限的器官移植患者数据表明，与其他免疫抑制剂相比，没有证据显示他克莫司能增加妊娠期和妊娠结果不良反应发生的风险。然而，

已有自然流产的病例报告。到目前为止，没有其他相关的流行病学资料可用。只有当对母亲的潜在受益大于对胎儿的潜在危险时，才可以在妊娠期间使用本品。当妊娠期间应用本品治疗，推荐在胎儿娩出后监测他克莫司对新生儿潜在的不良事件（特别是对肾脏的影响）。妊娠期间使用本品有引起早产（<37周）（123名新生儿中有66名，即53.7%；然而，数据显示，大部分新生儿出生体重正常，符合胎龄）和新生儿高血钾症（111名新生儿有8名，即7.2%）的风险，这种情况能自发地恢复正常。

在大鼠和兔的动物试验中，在给予对母系有毒性的剂量下他克莫司对胚胎产生毒性。

#### 哺乳期妇女用药

人体试验数据表明，他克莫司能分泌入乳汁中。因对新生儿的危害性不能排除，服用本品的妇女要停止哺乳。

#### 生殖能力

他克莫司能降低雄性大鼠精子的计数和活动性，影响生殖能力。

#### **【儿童用药】**

本品在18岁以下儿童和青少年中的安全性和有效性尚未确立。数据有限，无法推荐给药剂量的。

#### **【老年用药】**

目前还没有证据表明老年患者需进行剂量调整。

#### **【药物相互作用】**

吸收入血的他克莫司经肝脏 CYP3A4 酶代谢。也有证据表明肠壁的 CYP3A4 酶使他克莫司在胃肠道代谢。如果同时服用其他已知抑制或诱导 CYP3A4 酶活性的药物或草药，可能会影响他克莫司的代谢，增加或降低他克莫司的血药浓度。同样，停用这类药物或草药可能会影响他克莫司的代谢率，从而影响他克莫司的血药水平。

药代动力学研究表明，与 CYP3A4 抑制剂联合用药时，他克莫司血药浓度增加主要是由于抑制胃肠道代谢而导致他克莫司的口服生物利用度增加所致。对肝脏清除率的影响不太明显。

在同时使用其他具有潜在改变 CYP3A4 代谢的药物时，强烈建议在移植专家的监督下，推荐密切监测他克莫司血药浓度、移植物功能、QT 间期延长（ECG）、肾功能及不良反应（包括神经毒性），并根据实际情况中断治疗或调整他克莫司的剂量以便保持相似的他克莫司全身暴露量。同样，当他克莫司与多种影响 CYP3A4 的物质同时使用时，由于可能增强或抵消对他克莫司暴露量的影响，应密切监测患者。

对他克莫司有影响的药品列于下表。下表并未全面涵盖药物相互作用的所有示例，因此，应查阅与他克莫司合用的每种药品的说明书，从而获得与代谢途径、相互作用途径、潜在风

险和针对联合用药应采取的具体措施相关的信息。

对他克莫司有影响的药品

药物/物质类别或名称	药物相互作用	关于联合用药的建议
葡萄柚或葡萄柚汁	可能增加他克莫司全血谷浓度并增加严重不良反应（例如：神经毒性、QT 间期延长）的风险（见【注意事项】项下）。	应避免食用葡萄柚或葡萄柚汁。
环孢素	可能增加他克莫司全血谷浓度。此外，可能产生协同/叠加肾毒性作用。	应避免同时使用环孢素和他克莫司（见【注意事项】项下）。
已知有肾毒性或神经毒性作用的药品： 氨基糖苷类、促旋酶抑制剂、万古霉素、磺胺甲噁唑+甲氧苄啶、非甾体抗炎药 [NSAID]、更昔洛韦、阿昔洛韦、两性霉素 B、布洛芬、西多福韦、膦甲酸	可能增强他克莫司的肾毒性或神经毒性作用。	应避免他克莫司与已知有肾毒性的药物联合用药。无法避免联合用药时，监测肾功能和其他不良反应，并在需要时调整他克莫司的剂量（见【注意事项】项下）。
强效 CYP3A4 抑制剂： 抗真菌药物（例如，酮康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、伏立康唑），大环内酯类抗生素（例如，泰利霉素、醋竹桃霉素、克拉霉素、交沙霉素），HIV 蛋白酶抑制剂（例如，利托那韦、奈非那韦、沙奎那韦），HCV 蛋白酶抑制剂（例如，特拉匹韦、波普瑞韦、在有或没有达塞布韦的情况下联合使用奥比他韦、帕立瑞韦和利托那韦），萘法唑酮，药代动力学增强剂科比司他和激酶抑制剂艾代拉里斯、塞瑞替尼。 与大环内酯类抗生素红霉素之间也存在较强的相互作用。	可能增加他克莫司全血谷浓度并增加严重不良反应（例如：肾毒性、神经毒性、QT 间期延长）的风险，需要进行密切监测（见【注意事项】项下）。 尽管立即降低了他克莫司剂量，但早在联合用药后 1-3 天内就可能发生他克莫司浓度的快速、急剧升高。 他克莫司总体暴露量可能增加>5 倍。联合使用利托那韦时，他克莫司暴露量可能增加>50 倍。 几乎所有患者均可能需要降低他克莫司剂量，也可能需要暂时中断他克莫司治疗。 联合用药后，对他克莫司血药浓度的影响可能持续数天。	建议避免联合用药。如果无法避免联合使用强效 CYP3A4 抑制剂，考虑在开始强效 CYP3A4 抑制剂治疗当天不进行他克莫司给药。次日根据他克莫司的血药浓度，以降低的剂量重新开始他克莫司治疗。他克莫司剂量和/或给药频率的变化应遵循个体化原则，必要时根据他克莫司谷浓度进行调整；应在治疗开始时评估他克莫司谷浓度，在整个治疗过程中进行频繁监测（从最初几天内开始），并在 CYP3A4 抑制剂治疗完成时和完成后进行重新评价。CYP3A4 抑制剂治疗完成后，应根据他克莫司的血药浓度适当调整他克莫司的剂量和给药频率。密切监测肾功能、心电图 QT 间期延长和其他不良反应。

药物/物质类别或名称	药物相互作用	关于联合用药的建议
<p>中效或弱效 CYP3A4 抑制剂： 抗真菌药物（例如，氟康唑、艾沙康唑、克霉唑、咪康唑），大环内酯类抗生素（例如，阿奇霉素），钙通道阻滞剂（例如，硝苯地平、尼卡地平、地尔硫卓、维拉帕米），胺碘酮，达那唑，炔雌醇，兰索拉唑，奥美拉唑，HCV 抗病毒药物 艾尔巴韦/格拉瑞韦和格卡瑞韦/哌仑他韦，CMV 抗病毒药来特莫韦，酪氨酸激酶抑制剂尼洛替尼、克唑替尼、伊马替尼和含有华中五味子提取物的（中）草药</p>	<p>可能增加他克莫司全血谷浓度并增加严重不良反应（例如：神经毒性、QT 间期延长）的风险（见【注意事项】项下）。他克莫司浓度可能会迅速升高。</p>	<p>从联合给药的最初几天开始，频繁监测他克莫司的全血谷浓度。必要时降低他克莫司的剂量（见【用法用量】项下）。密切监测肾功能、心电图 QT 间期延长和其他不良反应。</p>
<p>体外研究显示以下药物为他克莫司代谢的潜在抑制剂： 溴隐亭、可的松、氨苯砜、麦角胺、孕二烯酮、利多卡因、美芬妥英、咪达唑仑、尼伐地平、炔诺酮、奎尼丁、他莫昔芬</p>	<p>可能增加他克莫司全血谷浓度并增加严重不良反应（例如：神经毒性、QT 间期延长）的风险（见【注意事项】项下）。</p>	<p>监测他克莫司全血谷浓度，必要时降低他克莫司的剂量（见【用法用量】项下）。密切监测肾功能、心电图 QT 间期延长和其他不良反应。</p>
<p>强效 CYP3A4 诱导剂： 利福平、苯妥英、卡马西平、阿帕他胺、恩扎卢胺、米托坦或圣约翰草（贯叶连翘）</p>	<p>可能降低他克莫司全血谷浓度并增加排斥风险（见【注意事项】项下）。 联合用药后 1-2 周，对他克莫司血药浓度的影响可能达到最大。治疗完成后，此影响可能仍持续 1-2 周。</p>	<p>建议避免联合用药。如果无法避免，患者可能需要增加他克莫司的剂量。他克莫司剂量的变化应遵循个体化原则，必要时根据他克莫司谷浓度进行调整；应在治疗开始时评估他克莫司谷浓度，在整个治疗过程中进行频繁监测（从最初几天内开始），并在 CYP3A4 诱导剂治疗完成时和完成后进行重新评价。在停止使用 CYP3A4 诱导剂后，可能需要逐步调整他克莫司的剂量。密切监测移植物功能。</p>
<p>中效 CYP3A4 诱导剂： 安乃近、苯巴比妥、异烟肼、利福布汀、依非韦伦、依曲韦林、奈韦拉平；弱效 CYP3A4 诱导剂：氟氯西林</p>	<p>可能降低他克莫司全血谷浓度并增加排斥风险（见【注意事项】项下）。</p>	<p>监测他克莫司全血谷浓度，必要时增加他克莫司的剂量（见【用法用量】项下）。密切监测移植物功能。</p>

药物/物质类别或名称	药物相互作用	关于联合用药的建议
卡泊芬净	可能降低他克莫司全血谷浓度，增加排斥反应的风险。相互作用的机制尚未得到证实。	监测他克莫司全血谷浓度，必要时增加他克莫司的剂量（见【用法用量】项下）。密切监测移植植物功能。
大麻二酚（P-糖蛋白抑制剂）	已有他克莫司与大麻二酚联合用药期间他克莫司血药浓度升高的报告。这可能是由于抑制肠道 P-糖蛋白，导致他克莫司的生物利用度增加。	应谨慎联合用药他克莫司和大麻二酚，密切监测不良反应。监测他克莫司全血谷浓度，必要时调整他克莫司的剂量（见【注意事项】项下）。
已知对血浆蛋白具有高亲和力的药品，例如：非甾体抗炎药[NSAID]、口服抗凝血剂、口服降血糖药	他克莫司与血浆蛋白广泛结合。应考虑与其他已知对血浆蛋白具有高亲和力药物的潜在相互作用。	监测他克莫司全血谷浓度，必要时调整他克莫司的剂量（见【用法用量】项下）。
胃肠促动力药：甲氧氯普胺、西咪替丁和氢氧化铝镁	可能增加他克莫司全血谷浓度并增加严重不良反应（例如，神经毒性、QT 间期延长）的风险。	监测他克莫司全血谷浓度，必要时降低他克莫司的剂量（见【用法用量】项下）。密切监测肾功能、心电图 QT 间期延长和其他不良反应。
维持剂量的皮质类固醇	可能降低他克莫司全血谷浓度并增加排斥风险（见【注意事项】项下）。	监测他克莫司全血谷浓度，必要时增加他克莫司的剂量（见【用法用量】项下）。密切监测移植植物功能。
大剂量泼尼松龙或甲泼尼龙	在用于治疗急性排斥反应时，可能影响他克莫司的血药浓度（升高或降低）。	监测他克莫司全血谷浓度，必要时调整他克莫司的剂量。
直接抗病毒药物（DAA）治疗	在 DAA 治疗期间的肝功能变化（与肝炎病毒清除相关），可能影响他克莫司的药代动力学。可能降低他克莫司血药浓度。然而，某些 DAA 的潜在 CYP3A4 抑制作用可能会抵消该影响或导致他克莫司血药浓度升高。	监测他克莫司全血谷浓度，必要时调整他克莫司的剂量以确保持续有效性和安全性。

他克莫司与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）抑制剂（例如西罗莫司、依维莫司）联合用药可能增加血栓性微血管病（包括溶血性尿毒症综合征和血栓性血小板减少性紫癜）的风险（见【注意事项】项下）。

由于他克莫司治疗可能引起高钾血症，或使原有的高钾血症加重，应避免钾摄入量过高或使用保钾利尿剂（如阿米洛利、氨苯蝶啶或螺内酯）（见【注意事项】项下）。他克莫司与



其他可增加血钾水平的药物（如甲氧苄啶和复方新诺明[甲氧苄啶/磺胺甲噁唑]）联合使用时应谨慎，因为甲氧苄啶被认为是与阿米洛利类似的保钾利尿剂。建议密切监测血钾水平。

#### 他克莫司对其他药物代谢的影响

他克莫司是已知的 CYP3A4 代谢酶抑制剂，将他克莫司与其他 CYP3A4 酶代谢的药物同服，则会影响这类药物的代谢。

如果将环孢素与他克莫司同服，则会延长环孢素的半衰期。此外，也可能加重肾脏毒性。由于上述原因，不推荐环孢素与他克莫司联合用药。同时当病人由环孢素治疗转换为本品治疗初期，要特别注意。

有证据表明他克莫司能增加苯妥英的血药浓度。

由于他克莫司能降低甾体类避孕药的清除，导致体内激素水平升高，因此在选择避孕途径的时候要特别留意。

他克莫司和他汀类药物相互作用的知识有限。临床数据表明在与他克莫司同时给药时，他汀类药物的药代动力学不发生大的变化。

动物试验表明，他克莫司能潜在地降低苯巴比妥和安替比林的清除率，增加其半衰期。

霉酚酸：环孢素可干扰霉酚酸肝肠循环，当从环孢素切换到他克莫司（无干扰霉酚酸肝肠循环的作用）时应谨慎，因为这可能导致霉酚酸暴露量的改变。干扰霉酚酸肝肠循环的药物有可能降低霉酚酸血药浓度和疗效。当从环孢素切换到他克莫司或从他克莫司切换到环孢素时，对霉酚酸的治疗药物监测可能是适当的。

免疫抑制剂可影响疫苗的应答，他克莫司治疗期间接种疫苗可能是无效的，同时要避免使用减毒活疫苗。

#### **【药物过量】**

药物过量方面的经验有限。他克莫司报道较多的是偶然药物过量。药物过量的症状包括震颤、头痛、恶心和呕吐、感染、荨麻疹、困倦和血尿素氮增加、血清肌酐浓度升高以及丙氨酸转氨酶升高。

本品尚无特定的解毒剂，若发生药物过量，应采用一般支持疗法及对症治疗。

基于他克莫司高分子量，水溶性差，与血浆蛋白和红细胞广泛结合，本品不能通过血液透析而清除。对于个别血浆浓度极高的患者，有报道渗透及透析能显著降低他克莫司的血浓度。对于口服过量者，如果在短期内进行洗胃及使用吸附剂（如活性炭）可能会有帮助。

#### **【临床药理】**

药代动力学

#### 吸收

他克莫司在人体内能经胃肠道迅速吸收。本品属他克莫司的缓释制剂，在体内有缓慢的

口服吸收过程，平均最大血药浓度（C<sub>max</sub>）达峰时间（t<sub>max</sub>）约为 2 小时。

他克莫司的吸收有较大个体差异，平均口服生物利用度（以他克莫司胶囊进行测定）范围为 20%~25%（个别成年患者的范围为 6%~43%）。如在餐后给药，本品的口服生物利用度将会降低。如果与食物一起服用，则本品的吸收率和吸收程度均会下降。

胆汁不会影响他克莫司的吸收，本品可以口服给药开始。

本品的 AUC 值和达稳态全血谷浓度有很强的相关性，因此监测全血谷浓度即对全身吸收作很好的评估。

### 分布

人体内静脉滴注，他克莫司的分布可描述为二室模型。在全身循环中，他克莫司与红细胞紧密结合，全血/血浆浓度比大约为 20:1。在血浆中，他克莫司与血浆蛋白高度结合（>98.8%），主要为血清白蛋白和 α-1-酸性糖蛋白。

他克莫司广泛分布于体内。基于血浆浓度，稳态下分布容积大约为 1300 升（健康受试者）。根据全血浓度值，平均分布容积为 47.6 升。

### 代谢

他克莫司普遍在肝脏代谢，主要代谢酶为细胞色素 P450-3A4（CYP3A4）和细胞色素 P450-3A5（CYP3A5）。也有认为他克莫司会在肠壁代谢。他克莫司有多种代谢产物。只有一种代谢产物体外实验证实有与他克莫司相似的免疫抑制活性。其他的代谢产物只有微弱的或没有免疫抑制活性。全身循环中只有一种无活性的代谢产物以低浓度存在。因此，他克莫司的药理活性与其代谢产物无关。

### 排泄

他克莫司是低清除率的药物。根据全血浓度，健康受试者平均总体清除率大约为 2.25 升/小时，在成人肝、肾和心脏移植患者体内，总体清除率分别为 4.1 升/小时、6.7 升/小时、3.9 升/小时。低血细胞比容和蛋白水平导致他克莫司未结合部分增加，或者是激素药物诱导代谢增加，这些因素均可认为是一些移植后观察到高清除率的原因。

他克莫司半衰期长，差异大。健康志愿者平均半衰期大约为 43 小时。

C14 标记的他克莫司进行静脉和口服给药，大多数放射性物质经粪便排泄。大约 2% 的放射性物质经尿排泄。小于 1% 的他克莫司原型药物在尿和粪便中检出，表明他克莫司在排泄前几乎完全代谢，胆汁是排泄的主要途径。

## **【临床试验】**

国外 III 期临床试验

肝移植

471例初次肝移植患者分别接受本品与他克莫司胶囊（两组都合用激素给药），比较二者的有效性和安全性。在术后的前24周内通过组织活检证实的急排发生率，本品组（N=237）为32.6%，他克莫司胶囊组为29.3%（N=234），两组相差3.3%（95%置信区间[-5.7%, 12.3%]）。本品组患者12个月存活率为89.2%，他克莫司胶囊组为90.8%；本品组有25例患者死亡（14例女性，11例男性），他克莫司胶囊组有24例患者死亡（5例女性，19例男性）。本品组移植物12个月存活率为85.3%，他克莫司胶囊组为85.6%。

### 肾移植

667名初次肾移植患者分别接受本品和他克莫司胶囊（两组都合用吗替麦考酚酯（MMF）和激素），比较二者的有效性和安全性。在术后的前24周内通过组织活检证实的急排发生率,本品组（N=331）为18.6%，他克莫司胶囊组为14.9%（N=336），两组差为3.8%（95%置信区间[-2.1%, 9.6%]）。本品组12个月患者存活率为96.9%，他克莫司胶囊组为97.5%；本品组有10例患者死亡（女性3例，男性7例），他克莫司胶囊组有8例患者死亡（女性3例，男性5例）。本品组12个月移植物存活率为91.5%，他克莫司胶囊组为92.8%。

638名初次肾移植患者分别接受本品、他克莫司胶囊、环孢素（三组都合用巴利昔单抗诱导剂加MMF和激素治疗），比较三者用药后的有效性和安全性。本品组（N=214）12个月治疗失败率（定义为死亡，移植物丧失，活检证实急性排斥或患者失访）为14.0%,他克莫司胶囊组（N=212）为15.1%，环孢素组为17.0%（N=212）。本品组与环孢素组相差-3.0%（95.2% 置信区间 [-9.9%， 4.0%]）；他克莫司胶囊组与环孢素组相差-1.9%（95.2% 置信区间[-8.9%, 5.2%]）。本品组12个月患者存活率为98.6%，他克莫司胶囊组为95.7%，环孢素组为97.6%。本品组中有3名患者死亡（均为男性），他克莫司胶囊组中有10名患者死亡（3名女性，7名男性），环孢素组有6名患者死亡（3名男性，3名女性）。本品组12个月移植物存活率为96.7%，他克莫司胶囊组为92.9%，环孢素组为95.7%。

### 国内临床试验

#### 健康志愿者药代动力学研究

20例健康男性志愿者参加单剂量口服本品（他克莫司缓释胶囊）和他克莫司胶囊的随机、开放、双周期交叉（清洗期2周）的人体药代动力学实验。主要结果如下：

#### 他克莫司的主要药代动力学参数（算术平均值±标准差）

参数	本品组	他克莫司胶囊组
Cmax(ng/ml)	5.29 ± 2.40	11.7 ± 5.0
Tmax(h)	2.25 ± 1.12	1.50 ± 0.51
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/ml)	108 ± 53	122 ± 73
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/ml)	125 ± 59	140 ± 82
T <sub>1/2</sub> (h)	43.0 ± 6.2	44.8 ± 8.8
F(%)	98.8 ± 37.2	

### 药代动力学参数统计结果

参数	几何均数比值 (本品/他克莫司胶囊, %)	90%置信区间
AUC <sub>0-t</sub>	92.8	80.6%~106.9%
AUC <sub>0-∞</sub>	94.2	82.2%~108.0%
C <sub>max</sub>	44.2	36.7%~53.2%

以上结果表明单次口服本品后，达峰时间较他克莫司胶囊延迟，峰浓度降低 55.8%，两者的全身暴露量则无明显差别，说明本品具有明显的缓释特征。

#### 肝移植

172 名稳定肝移植患者参加比较本品（他克莫司缓释胶囊）和他克莫司胶囊预防肝移植术后急性排斥反应的疗效和安全性的多中心、随机开放、平行对照试验，以证明本品的疗效和安全性非劣效于他克莫司胶囊，同时进行了相关的药代动力学研究。试验观察周期为 84 天（3 个月），其中有 83 例（男 70 例，女 13 例）在试验第 0 天，第 1 天和第 84 天（±5 天）进行三次 24 小时的药代动力学研究。进入 FAS 集共 168 例，本品组 83 例，他克莫司胶囊组 85 例；PPS 集 167 例，本品组 82 例，他克莫司胶囊组 85 例。

有效性结果：发生急性排斥反应患者百分率在 FAS 集中本品组和他克莫司胶囊组分别为 1.21% 和 1.18%，在 PPS 集中分别为 1.22% 和 1.18%，95% 置信区间分别为（-3.25%， 3.31%）和（-3.26%， 3.34%），置信区间上限均低于 10% 的非劣效标准。两组急排发生次数均为 1 次，患者和移植物存活率均为 100%。

安全性结果：不良事件：本品组 27 人发生（31.8%）40 次，他克莫司胶囊组 25 人（29.1%）40 次，两组主要的不良事件为肝胆系统疾病、胃肠系统疾病、全身性疾病、呼吸系统疾病、代谢及营养类疾病和皮肤及皮下组织类疾病；与试验药物相关的不良事件：本品组 15 人（17.7%）发生 16 次，他克莫司胶囊组 10 人 10 次（11.6%），两组与试验药物相关的不良事件主要为肝胆系统疾病、胃肠系统疾病、呼吸系统疾病及代谢及营养类疾病。严重不良事件共有 9 人 10 次，本品组 5 人 6 次（5.9%），他克莫司胶囊组 4 人 4 次（4.7%）。两组患者均为男性。所有与药物相关的严重不良事件，本品组 4 次（4.7%），他克莫司胶囊组 2 次（2.3%）。

#### 药代动力学结果：

AUC<sub>0-24</sub> 与 C<sub>24</sub> 相关性分析：第 0 天（他克莫司胶囊）、第 1 天（本品）和第 84 天（本品）AUC<sub>0-24</sub> 与 C<sub>24</sub> 的相关系数 r 分别为 0.930、0.936 和 0.903。服用本品时 AUC<sub>0-24</sub> 与 C<sub>24</sub> 的相关性与服用他克莫司缓释胶囊时相似。

#### 他克莫司的药代动力学参数

参数	第 0 天 (n = 83)	第 1 天 (n = 83)	第 84 天 (n = 81)
T <sub>max</sub> (h)	1.7 ± 1.1	2.8 ± 2.7	2.4 ± 1.0
C <sub>max</sub> (ng/ml)	11.3 ± 6.2	10.4 ± 5.4	8.96 ± 4.31
C <sub>24</sub> (ng/ml)	4.26 ± 1.96	3.72 ± 1.67	3.31 ± 1.47
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/ml)	136 ± 59	130 ± 59	113 ± 44
0.1mg/kg_AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/ml)	259 ± 146	246 ± 139	201 ± 193
DF (%)	114 ± 56	122 ± 55	118 ± 51

药代动力学比较:

#### 主要药代动力学参数比值及其 90%置信区间

参数	第 84 天/第 0 天 本品/他克莫司胶囊	90%置信区间
AUC <sub>0-24</sub>	83%	77%~90%
C <sub>max</sub>	81%	74%~90%
C <sub>24</sub>	78%	72%~85%
0.1 mg/kg_AUC <sub>0-24</sub>	72%	66%~79%
参数	第 1 天/第 0 天 本品/他克莫司胶囊	90%置信区间
AUC <sub>0-24</sub>	95%	92%~97%
C <sub>max</sub>	92%	87%~98%
C <sub>24</sub>	87%	83%~91%
0.1 mg/kg_AUC <sub>0-24</sub>	95%	92%~97%

以上结果表明预防肝移植术后急性排斥反应发生方面本品非劣效于他克莫司胶囊且安全特征类似, 药代动力学研究表明按 1: 1 剂量由他克莫司胶囊转换至本品是合理的, 给药剂量应根据血药浓度监测结果进行调整。

#### 肾移植

241 例肾移植患者参加比较本品 (他克莫司缓释胶囊) 和他克莫司胶囊联合吗替麦考酚酯 (MMF)、激素预防肾移植术后急性排斥反应疗效和安全性的多中心、随机开放、平行对照临床试验。其中, 有 32 例 (本品组 17 例, 他克莫司胶囊组 15 例) 患者在给药后 56 天 (±5 天) 参加了药代动力学实验。试验观察期从移植术当天至术后 3 个月。进入 FAS 集共 236 例, 本品组 117 例, 他克莫司胶囊组 119 例; 进入 PPS 集 223 例, 本品组 111 例, 他克莫司胶囊

组 112 例；进入 SFS 集 237 例，本品组 117 例，他克莫司胶囊组 120 例。

有效性结果：患者出现急性排斥反应的百分率在 FAS 集中本品组 14 例（11.97%），他克莫司胶囊组 14 例（11.76%，15 次）；在 PPS 集中本品组 12 例（10.81%），他克莫司胶囊组 12 例（10.71%）。在 FAS 集和 PPS 集中，两组百分率差分别为 0.20% 和 0.10%，95% 置信区间分别为（-8.05，8.45）和（-8.04，8.23），置信区间上限均低于 10% 的非劣效标准。本品组和他克莫司胶囊组的移植物存活率分别为 99.15% 和 99.16%，患者存活率分别为 100% 和 99.16%。

安全性结果：根据 SS 集分析结果，两组在不良事件及与试验药物相关的不良事件、严重不良事件及与试验药物相关的严重不良事件的发生率均相似，发生情况大致相同，均为高血糖、高脂血症及高血压（加重），均符合他克莫司的药物安全特征。本试验共发生不良事件 93 人 226 次，本品组 48 人 111 次（41.0%），他克莫司胶囊组 45 人 115 次（37.5%）；与试验药物有关的不良事件共 73 人 120 次，本品组 37 人 62 次（31.6%），他克莫司胶囊组 36 人 58 次（30.0%）；严重不良事件 13 人 15 次，本品组 7 人 8 次（5.98%），他克莫司胶囊组 6 人 7 次（5%）；与试验药物有关的严重不良事件共 2 例，本品组（0.85%）和他克莫司胶囊组（0.83%）各 1 例男性。

药代动力学结果：

AUC<sub>0-24</sub> 与 C<sub>24</sub> 相关性分析：本品组 AUC<sub>0-24</sub> 与 C<sub>24</sub> 具有良好的相关性，相关系数 R = 0.867；他克莫司胶囊组 AUC<sub>0-24</sub> 与 C<sub>24</sub> 的相关系数 R = 0.624。

#### 他克莫司的药动力学参数

参数	算术平均值±标准差		比值%(90%CI) 本品/他克莫司胶囊
	本品	他克莫司胶囊	
T <sub>max</sub> (h)	3.1 ± 3.0	1.8 ± 0.9	
C <sub>max</sub> (ng/ml)	13.2 ± 4.2	11.8 ± 3.8	110.3%(89.4%~136.2%)
C <sub>24</sub> (ng/ml)	4.39 ± 1.28	4.46 ± 1.22	99.1%(83.1%~118.3%)
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/ml)	172 ± 50	145 ± 29	116.1%(99.0%~136.2%)
0.1mg/kg_AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/ml)	166 ± 64	204 ± 125	90.2%(66.6%~122.1%)
DF (%)	121 ± 36	113 ± 56	

以上结果表明预防初次肾移植术后急性排斥反应发生方面他克莫司缓释胶囊非劣效于他克莫司胶囊，与他克莫司胶囊的安全特征类似，没有证据显示需要额外关注或改变两者 1: 1 剂量的转换，且他克莫司缓释胶囊谷浓度值与 AUC<sub>0-24</sub> 具有良好的相关性，他克莫司胶囊的血药浓度监测方法同样也适用于本品。

#### 【药理毒理】

药物治疗学分类：免疫抑制剂，钙调神经磷酸酶抑制剂，ATC代码：L04A D02

#### 作用机制

在分子水平，本品作用是由细胞质内与之结合的蛋白 FKBP12 介导的，FKBP12 使得他克莫司进入细胞内并与其形成复合物。该复合物竞争性地与钙调神经磷酸酶特异性结合并抑制该酶，导致 T 细胞内一钙依赖型信号转导通道被抑制，从而阻止一系列淋巴因子基因转录。

经体内和体外实验证实，他克莫司是一种强效的免疫抑制剂。

特别是本品抑制造成移植排斥反应之细胞毒淋巴细胞的生成。本品抑制 T 细胞活化及 T 辅助细胞依赖型 B 细胞的增殖作用，以及抑制淋巴因子的生成（如白细胞介素 2、白细胞介素 3 及  $\gamma$  干扰素），以及白细胞介素 2 受体的表达。

#### 临床前安全性数据

大鼠和狒狒实验证实，他克莫司主要的毒性靶器官为肾脏和胰脏。大鼠体内他克莫司可能对神经系统和眼睛产生毒性。静脉给予他克莫司，兔体内观察到可逆的心脏毒性。

只有以对母体动物产生显著毒性的剂量下，才会对胚胎产生毒性。雌性大鼠生殖力，包括分娩，在毒性剂量下均受到损伤，子代表现为体重、生育力和生长下降。

他克莫司可能降低雄性大鼠精子的计数和活动性，影响生殖能力。

#### **【贮藏】**

本品应保持完整包装，室温（15~30℃）、干燥处保存。

#### **【包装】**

透明的 PVC/PVDC 铝塑泡罩并加带干燥剂，包装在铝箔袋内。50 粒/盒。

#### **【有效期】**

完整包装有效期为 36 个月。打开铝箔袋后应在 12 个月内用完。

#### **【执行标准】**

JX20170305

#### **【批准文号】**

进口药品注册证号：H20150030(0.5mg)；H20150032 (1mg)

批准文号：国药准字 J20150055(0.5mg)；国药准字 J20150056 (1mg)

#### **【上市许可持有人】**

名称：Astellas Pharma Europe B.V.

注册地址：Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, The Netherlands

#### **【生产企业】**

企业名称：Astellas Ireland Co., Ltd.

生产地址：Killorglin, Co Kerry, V93 FC86, Ireland

电话号码：353-66-9761029

传真号码：353-66-9761061

**【分装企业】**

企业名称：安斯泰来制药（中国）有限公司

分装地址：沈阳经济技术开发区 10 号路 6 甲 3 号。

邮政编码：110027

电话号码：(024) 25814488

传真号码：(024) 25815211

**【境内联系人】**

企业名称：安斯泰来（中国）投资有限公司

注册地址：北京市朝阳区建国门外大街8号楼27层2302单元27010室

邮政编码：100022

电话号码：400-0856-799（产品咨询）

传真号码：(010) 85214900