

核准日期：2007年2月14日  
修改日期：2007年11月6日  
2008年1月22日  
2009年12月14日  
2010年1月18日

## 吗替麦考酚酯片说明书

请仔细阅读说明书并在医生指导下使用

### 警示语：

由于免疫抑制作用，本品可增加感染机会，也可引发淋巴瘤。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。

可能生育的女性患者使用本品必须采取避孕措施。妊娠期使用本品可能增加流产和先天性畸形的风险。

### 【药品名称】

通用名称：吗替麦考酚酯片

商品名称：骁悉® CellCept®

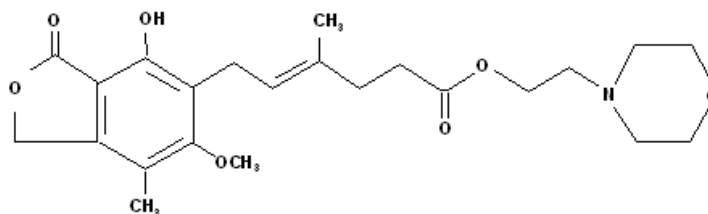
英文名称：Mycophenolate Mofetil Tablets

汉语拼音：Matimaikaofenzhi Pian

### 【成份】

化学名称：2-吗啉代乙基(E)-6-(1,3-二氢-4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-5-异苯并呋喃基)-4-甲基-4-己烯盐

化学结构式：



分子式：C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>

分子量：433.48

### 【性状】

本品为淡紫色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

## 【适应症】

吗替麦考酚酯适用于接受同种异体肾脏或肝脏移植的患者中预防器官的排斥反应。吗替麦考酚酯应该与环孢素 A 或他克莫司和皮质类固醇同时应用。

## 【规格】

0.5 g

## 【用法用量】

### 肾脏移植

*成人*：对肾移植患者，推荐口服剂量为 1 g，bid（日剂量为 2 g）。虽然在临床试验中用过每次 1.5 g，bid（日剂量 3 g），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**：成人肝脏移植患者推荐口服剂量为 0.5-1 g bid（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<sub>max</sub> 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患者，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患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患者尚无数据。

*老年人*：合适的推荐剂量肾脏移植患者为 1 g bid，肝脏移植患者为 0.5-1 g bid（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/1.73m<sup>2</sup>）的肾移植患者，在渡过了术后早期后，应避免使用大于每次 1 g，bid 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

在预防性肾脏，心脏和肝脏移植的排斥治疗反应过程中，使用骁悉联合环孢霉素和皮质类固醇激素的主要不良反应包括腹泻、白细胞减少症、败血症以及呕吐，而且有迹象表明存在着高频率的某种类型的感染，例如，条件致病菌感染等（见【注意事项】）。研究显示，与骁悉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。

使用骁悉治疗难治性肾脏移植的排斥反应的安全性特征与在三组对照中的，每日 3 g、预防肾脏排斥反应的试验中观察到的特征相同。同接受静注皮质类固醇激素治疗的患者相比，腹泻和白细胞减少症，伴随贫血、恶心、腹痛、败血症、恶心和呕吐、消化不良等不良反应是主要的报道较多的不良事件。

### 恶性肿瘤

接受免疫抑制方案的患者，包括合并药物的患者，接受骁悉作为部分免疫抑制的患者，发生淋巴瘤和恶性肿瘤的危险性增加，尤其是皮肤发生的危险性增加（见【注意事项】）。

在对肾脏，心脏和肝脏移植随访至少 1 年的患者进行的对照临床试验当中，接受骁悉治疗（2 g 或者 3 g 每日）联合其它免疫抑制剂治疗的患者，有 0.4% 到 1% 发生淋巴增殖性疾病或者淋巴瘤。1.6% 到 3.2% 的患者出现非黑色素瘤型皮肤癌；0.7% 到 2.1% 的患者出现其它类型的恶性肿瘤。在肾脏和心脏移植的患者的 3 年安全性资料当中，恶性肿瘤的发病率与 1 年的资料相比，并没有发现任何意外改变。肝脏移植患者均随访了 1 年以上，3 年以下。

在治疗难治性肾移植的对照试验中，平均随访为期 42 个月的淋巴瘤发生率为 3.9%。

### 条件致病菌感染

所有移植患者的条件致病菌感染的风险都增高，风险随免疫抑制负荷增加而加大（见【注意事项】）。在接受骁悉（2 g 或者 3 g 每日）与接受其它免疫抑制剂治疗且至少随访 1 年的肾脏（2 g 数据），心脏和肝脏移植患者当中进行了对照临床试验，最常见的条件致病菌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%。

### 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/m<sup>2</sup> 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 克骁悉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（包括巨细胞病毒属组织侵入病）、可能的胃肠出血和肺水肿的危险增加（见【注意事项】）。

#### 下列为骁悉口服给药的安全性特征

在一项预防肾脏移植排斥的对照试验，一项对照心脏移植试验，和一项对照肝脏移植试验（3 项试验，2 g 和 3 g 的数据）中，用骁悉治疗的患者 ≥10% 和 3 - < 10 % 报告的不良事件如下表所示。

#### 下列为骁悉静脉内注射给药的安全性特征

研究显示与骁悉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特征相似。由于周围静脉输液引起的不良事件主要是静脉炎和血栓形成，用静注骁悉治疗的患者观察到两者的发生率都是 4%。

#### 成人骁悉治疗临床试验中与环孢霉素和皮质类固醇激素并用时 ≥10% 和 3 - < 10% 患者报告的不良事件

身体系统		肾脏移植的患者报告的不良事件 (n = 991) *	心脏移植的患者报告的不良事件 (n = 289) **	肝脏移植的患者报告的不良事件 (n = 277) ***
全身情况	≥10%	虚弱无力、发热、头痛，感染、疼痛（包括腹部、背部、和胸部）、水肿、败血症	虚弱无力、发热、寒战、头痛、感染、疼痛（包括腹部、背部、和胸部）、水肿、败血症	腹水、虚弱无力、寒战、腹胀、发热、头痛、疝气、感染、疼痛（包括腹部、背部和胸部）、水肿、腹膜炎、败血症
	3 - < 10%	囊肿（包括淋巴囊肿和积水）、腹胀、面部水肿、流感样综合征、出血、疝气、全身乏力、盆腔疼痛	蜂窝织炎、囊肿（包括淋巴囊肿和积水）、腹胀、面部水肿、流感样综合征、出血、疝气、全身乏力、颈部疼痛、皮肤苍白、盆腔疼痛	脓肿、蜂窝织炎、囊肿（包括淋巴囊肿和积水）、流感样综合征、出血、全身乏力、颈部疼痛

身体系统		肾脏移植的患者报告的不良事件 (n = 991) *	心脏移植的患者报告的不良事件 (n = 289) **	肝脏移植的患者报告的不良事件 (n = 277) ***
血液和淋巴系统	≥10%	贫血（包括低色素性贫血）、白细胞增多症、白细胞减少症、血小板减少症	贫血（包括低色素性贫血）、瘀斑、白细胞增多症、白细胞减少症、血小板减少症	贫血（包括低色素性贫血）、白细胞增多症、白细胞减少症、血小板减少症
	3 - < 10%	瘀斑、红细胞增多症	瘀点、凝血酶原时间延长、凝血活酶时间延长	瘀斑、全血细胞减少、凝血酶原时间延长
泌尿系统	≥10%	血尿、肾小管坏死、泌尿道感染	肾功能异常（肾功能下降、血清肌酐升高）、少尿、泌尿道感染	肾功能异常（肾功能下降、血清肌酐升高）、少尿、泌尿道感染
	3 - < 10%	蛋白尿、排尿困难、肾盂积水、阳痿、肾盂肾炎、尿频	排尿困难、血尿、阳痿、夜尿增多、肾功能衰竭、尿频、尿失禁、尿潴留	急性肾功能衰竭、排尿困难、血尿 肾功能衰竭、阴囊水肿、尿频、尿失禁
心血管系统	≥10%	高血压	心律失常、心动过缓、心力衰竭、高血压、低血压、心包积液	高血压、低血压、心动过速
	3 - < 10%	心绞痛、房颤、低血压、体位性低血压、心动过速、血栓形成、血管扩张	心绞痛、心律失常（包括室上性和室性期前收缩、房扑、室上性和室性心动过速）、房颤、心脏停搏、充血性心力衰竭、体位性低血压、肺动脉高压、晕厥、血管痉挛、静脉压升高	动脉血栓形成、房颤、心律失常、心动过缓、血管扩张、晕厥

身体系统		肾脏移植的患者报告的不良事件 (n = 991) *	心脏移植的患者报告的不良事件 (n = 289) **	肝脏移植的患者报告的不良事件 (n = 277) ***
代谢/营养	≥10%	高胆固醇血症、高血糖血症、高钾血症、低钾血症、低磷酸血症	酸中毒（代谢或者呼吸）、胆红素血症、BUN 升高、肌酐升高、酶水平升高（乳酸脱氢酶、AST 和 ALT）、高胆固醇血症、高血糖血症、高钾血症、高脂血症、高尿酸血症、循环血量增加、低钾血症、低镁血症、低钠血症、体重增加	胆红素血症、BUN 升高、肌酐升高、愈合异常、高血糖血症、高钾血症、低钙血症、低钾血症、低血糖血症、低镁血症、低磷酸血症、低蛋白血症
	3 - < 10%	酸中毒（代谢或者呼吸）、碱性磷酸酶升高、脱水、酶水平升高（γ-谷氨酰转肽酶、乳酸脱氢酶、AST 和 ALT）、肌酐升高、高钙血症、高脂血症、循环血量增加、低钙血症、低血糖血症、低蛋白血症、高尿酸血症、体重增加	愈合异常、碱性磷酸酶升高、碱中毒、脱水、痛风、低钙血症、低氯血症、低血糖血症、低蛋白血症、低磷酸血症、循环血量减少、缺氧、呼吸性酸中毒、口渴、体重减轻	酸中毒（代谢或者呼吸）、碱性磷酸酶升高、脱水、酶水平升高（AST 和 ALT）、高胆固醇血症、高脂血症、高磷酸血症、循环血量增加、低钠血症、缺氧、循环血量减少、体重增加、体重减轻
胃肠道	≥10%	便秘、腹泻、消化不良、恶心和呕吐、口腔念珠菌病	便秘、腹泻、消化不良、胀气、恶心和呕吐、口腔念珠菌病	肝功能检查值升高（包括 AST、ALT）、食欲不振、胆管炎、胆汁淤积性黄疸、便秘、腹泻、消化不良、胀气、肝炎、恶心和呕吐、口腔念珠菌病

身体系统		肾脏移植的患者报告的不良事件 (n = 991) *	心脏移植的患者报告的不良事件 (n = 289) **	肝脏移植的患者报告的不良事件 (n = 277) ***
	3 - < 10%	肝功能检查值升高 (包括 AST、ALT)、食欲不振、胀气、胃肠炎、胃肠道出血、胃肠道念珠菌病、牙龈炎、牙龈增生、肝炎、肠梗阻、食管炎、口炎	肝功能检查值升高 (包括 AST、ALT)、食欲不振、吞咽困难、胃肠炎、牙龈炎、牙龈增生、黄疸、黑便、食管炎、口炎	吞咽困难、胃炎、胃肠道出血、肠梗阻、黄疸、黑便、口腔溃疡、食管炎、直肠疾病、胃溃疡
呼吸	≥10%	咳嗽增多、呼吸困难、咽炎、肺炎、支气管炎	哮喘、咳嗽增多、呼吸困难、咽炎、胸腔积液、肺炎、鼻炎、鼻窦炎	肺不张、咳嗽增多、呼吸困难、咽炎、胸腔积液、肺炎、鼻窦炎
	3 - < 10%	哮喘、胸腔积液、肺水肿、鼻炎、鼻窦炎	窒息、肺不张、支气管炎、鼻衄、咯血、打嗝、肿瘤、气胸、肺水肿、痰液增多、声音嘶哑	哮喘、支气管炎、鼻衄、过度通气、气胸、肺水肿、呼吸念珠菌病、鼻炎
皮肤和附件	≥10%	痤疮、单纯疱疹	痤疮、单纯疱疹、带状疱疹、皮疹	瘙痒、皮疹、出汗
	3 - < 10%	脱发、皮肤的良性肿瘤、真菌性皮炎、带状疱疹、多毛症、瘙痒、皮肤癌、皮肤增生(包括光化性角化病)、出汗、皮肤溃疡、皮疹	皮肤的良性肿瘤、真菌性皮炎、出血、瘙痒、皮肤癌、皮肤增生、皮肤溃疡、出汗	痤疮、真菌性皮炎、出血、单纯疱疹、带状疱疹、多毛症、皮肤良性肿瘤、皮肤溃疡、大疱性皮疹
神经	≥10%	头晕、失眠、震颤	兴奋、焦虑、意识模糊、抑郁、头晕、张力亢进、失眠、感觉异常、嗜睡、震颤	焦虑、意识模糊、抑郁、头晕、失眠、感觉异常、震颤
	3 - < 10%	焦虑、抑郁、张力亢进、感觉异常、嗜睡	抽搐、情绪不稳定、幻觉、神经病、思维异常、眩晕	兴奋、抽搐、谵妄、口干、张力亢进、无力、神经病、精神病、嗜睡、思维异常

身体系统		肾脏移植的患者报告 的不良事件 (n = 991) *	心脏移植的患者报告 的不良事件 (n = 289) **	肝脏移植的患者报告 的不良事件 (n = 277) ***
肌肉骨骼	≥10%	—	腿部抽搐、肌肉疼痛、肌肉无力	—
	3 – < 10%	关节痛、腿部抽搐、肌肉疼痛、肌肉无力	关节痛	关节痛、腿部抽搐、肌肉疼痛、肌肉无力 骨质疏松
特殊感觉	≥10%	—	弱视	—
	3 – < 10%	弱视、白内障、结膜炎	视觉异常、结膜炎、耳聋、眼睛疼痛、眼睛出血、耳鸣	视觉异常、弱视、结膜炎、耳聋
内分泌	≥10%	—	—	—
	3 – < 10%	糖尿病、甲状旁腺功能障碍 (PTH 水平升高)	糖尿病、Cushing 综合征、甲状腺功能亢进	糖尿病

\* (总计 n=1,483) \*\* (总计 n=578) \*\*\* (总计 n=564)

在上述研究肾脏移植排斥反应的预防的三组对照试验当中、接受 2 克每日骁悉治疗的患者安全性特征在总体上优于接受 3 克骁悉治疗的患者。

### 上市后经验

**消化系统：**结肠炎（有时由巨细胞病毒属引起）、胰腺炎、小肠绒毛萎缩的个别病例。

**免疫抑制紊乱：**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。

在使用骁悉治疗的患者中报告的进行性多灶性白质脑病（PML）病例中有患者死亡，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。

在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，有时可致肾移植丢失。**

在接受骁悉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性贫血（PRCA）。

**先天性疾病：**在怀孕期间联合应用吗替麦考酚酸酯和其它免疫抑制剂的孕妇的新生儿上有先天性畸形包括耳畸形的报道。

骁悉上市后的其他不良反应同在对照的肾脏，心脏和肝脏移植研究中的不良反应相似。

## 【禁忌】

本药的过敏反应已被观察到，因此吗替麦考酚酯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。吗替麦考酚酯静脉制剂禁用于对聚山梨醇酯 80（吐温）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】。

## 【注意事项】

接受免疫抑制剂治疗的患者，包括联合用药，接受吗替麦考酚酯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。

应告知接受骁悉治疗的患者，在出现任何感染症状，意外青肿，出血或其他骨髓抑制表征时立即汇报。

免疫系统的过度抑制可增加对感染的易感性，包括条件致病菌感染，致死感染和败血症。

这种感染包括潜伏病毒如多瘤病毒的再激活。

在使用骁悉治疗的患者中报告的与 JC 病毒相关的进行性多灶性白质脑病（PML）病例中有患者死亡，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，还应该考虑将神经病学家的会诊意见作为临床指征。

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，有时可致肾移植丢失。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。有发生 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。

在接受骁悉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性贫血（PRCA）。吗替麦考酚酯导致 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，随着骁悉剂量的减小或中止，发现 PRCA 是可逆的。然而，对于移植患者，降低免疫抑制作用可能使移植植物遭受排斥风险。

**注意：骁悉注射液不得通过静脉快速注射或推注给药。**

患者应被告知在骁悉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。

吗替麦考酚酯同消化系统副反应的发生率增高有关，包括较多的肾肠道溃疡、出血、穿孔，所以吗替麦考酚酯应慎用于有活动性严重消化系统疾病的患者。

理论上讲，因为吗替麦考酚酯是次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶（IMPDH）抑制剂，应避免用于罕见的次黄嘌呤-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。

推荐吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤不联合使用，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。

考来烯胺会明显降低 MPA AUC，当吗替麦考酚酯与其他会干扰肠肝的循环的药物联合使用时应当注意，因为这些药物可能会降低吗替麦考酚酯的疗效。

因此肾脏移植患者应避免使用大于 1 g bid 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患者数据。

与年轻人相比，老年患者发生不良事件的风险更高（见【不良反应】）。

骁悉口服混悬液含有甜味剂，可产生苯基丙氨酸（相当于每 5 mL 口服混悬液 2.78 mg）。因此，苯丙酮尿症的患者应慎用骁悉口服混悬液。

### 实验室监测

接受吗替麦考酚酯治疗的患者应做全血计数。治疗第一个月每周一次；第 2、3 个月内每月两次；以后的每月一次至一年。中性粒细胞减少症的发展，可能与骁悉、合并用药、病毒感染或者以上因素综合作用有关。如出现中性粒细胞减少症（绝对中性粒细胞计数  $<1.3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ），应中断骁悉治疗或者减量，并且应对这些患者进行密切观察。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

对妊娠的大鼠和兔子，在器官形成期使用本药后，对胚胎发育有不利影响（包括致畸）。这些反应发生的剂量比与母体毒性相关的剂量低，并且低于临床推荐的肾脏移植剂量。在孕妇中未进行充分的对照研究。然而，由于本品已表明在动物中具有致畸作用，孕妇使用可能对胎儿产生伤害。所以，应当避免孕妇使用骁悉，除非对胎儿潜在益处大于潜在的风险。

育龄妇女在开始治疗前 1 周内，血清或者尿液妊娠试验应当阴性，敏感度至少为 50 mIU/mL。建议医师在取得妊娠试验阴性报告之前，不要开始骁悉治疗。

患者在开始骁悉治疗之前，在治疗期间以及中止治疗后 6 周都必须采取有效的避孕措施，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。除非采取节制的方法，否则患者必须同时采取两种可靠的避孕方法（见【药物相互作用】）。如果在治疗过程中怀孕，医生和患者应讨论是否要继续怀孕。

## 哺乳

对大鼠的研究发现本药可从乳汁中分泌。但尚不知在人类中是否会分泌到母乳中。由于很多药物可分泌到乳汁中，并且此药对哺乳的新生儿可产生潜在的严重不良反应，因此应根据此药对乳母的重要性，决定中止哺乳或停药。

## 【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 600 mg/m<sup>2</sup> bid（最大至 1 g bid）（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，因为更多老年人的肾脏、心脏和肝脏功能下降和更多合并应用其他药物。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。

*含氢氧化镁和氢氧化铝的抗酸药*：同时服用抗酸药，吗替麦考酚酯吸收减少。

*消胆胺*：正常健康受试者，预先服用消胆胺 4 天，4 g tid，单剂给药吗替麦考酚酯 1.5 g，MPA 的 AUC 下降约 40%。推荐吗替麦考酚酯不和消胆胺或其他影响肝肠循环的药物合用。

*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。但在肾移植患者中，与联合使用西罗莫司和类似剂量骁悉的患者相比，合并使用骁悉和环孢菌素 A 可将 MPA 降低 30-50%。

*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，应对其进行仔细监视。

**口服避孕药：**口服避孕药的药代动力学不受同服骁悉的影响。18 例银屑病的妇女连续 3 个月经周期的研究表明，吗替麦考酚酯（1 g bid）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）的结合型口服避孕药联合给药，黄体酮、LH 和 FSH 的血清水平无显著影响，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，并相应地调整骁悉的剂量，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骁悉对 MPA 的  $AUC$  或  $C_{max}$  没有影响。最近在肾移植患者中进行的一项研究也观察到了类似结果。

在肾移植患者中发现，骁悉不会改变他克莫司的浓度。

但是在肝脏移植患者中，给予他克莫司服用者多剂骁悉（1.5 g，一天两次）后，他克莫司的  $AUC$  大约增加 20%。

**甲氧苄啶/磺胺甲基异噁唑、氟哌酸和甲硝唑：**单独将骁悉与任何抗生素联合使用未观察到对 MPA 的全身暴露量产生影响。相反，给予单剂骁悉后，联合使用氟哌酸和甲硝唑可以将 MPA 的  $AUC_{0-48}$  降低 30%。

**环丙沙星和阿莫西林/克拉维酸：**据报道，肾脏移植受者口服环丙沙星（或阿莫西林）和克拉维酸后，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。

**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浓度升高。

在成人和儿童患者中，合并使用司维拉姆和骁悉可以使 MPA 的  $C_{max}$  和  $AUC_{0-12}$  分别降低 30% 和 25%。这些数据表明，首选在服用骁悉后 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，请停用骁悉或减少剂量（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 吗替麦考酚酯和强地松、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注册试验研究了 吗替麦考酚酯和强地松、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（1 g bid 和 1.5 g bid）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、移植物丢失或无活检证实排斥反应但因其他任何原因提前中断研究。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，除死亡和移植物丢失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物丢失情况，累积死亡和移植物丢失发生率单独总结。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物丢失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偏低，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 <sup>a</sup> (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 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup> (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 <sup>d</sup> (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物丢失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物丢失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 600 mg/ m<sup>2</sup> bid（最大至 1 g bid）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 1 g bid 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%）与成人肾脏移植患者相似。

### 心脏移植

一项关于心脏移植受体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 1.5 g bid（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 12 月内死亡或再次移植方面吗替麦考酚酯治疗组至少不差于硫唑嘌呤治疗组。（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 月内有活检证实同时合并有血液动力学障碍的排斥反应*	121 (38%)	120 (37%)	100 (35%)	92 (32%)
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 $\geq 20$  mm 或升高 25%；心脏指数 $< 2.0$  L/min/m<sup>2</sup> 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体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 1 g bid 至 14 天，然后接受口服吗替麦考酚酯 1.5 g bid，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 月内移植物丢失的患者比例。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物丢失（死亡或再次移植）的发生率。

结果：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 个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体的随机、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 OKT<sub>3</sub>、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均缓解，无严重的后果。4. 吗替麦考酚酯未发现致命性的副作用。

## 【药理毒理】

### 药理作用

在实验动物模型中已经证实吗替麦考酚酯能延长同种异体移植物的存活期（包括肾脏、心脏、肝脏、大肠、肢体、小肠、胰岛和骨髓移植）。

吗替麦考酚酯也能逆转狗肾脏和大鼠心脏移植模型中的急性排斥反应。在大鼠的主动脉和心脏同种移植模型和猿类心脏异种移植模型中吗替麦考酚酯也能抑制增殖性动脉血管病。在这些实验中，吗替麦考酚酯为单独使用或和其他免疫抑制剂合用。在动物模型中吗替麦考酚酯表现出抑制免疫介导的炎性反应，在鼠类的肿瘤移植模型中还可抑制肿瘤的生长和延长生存期。

吗替麦考酚酯口服后可迅速吸收并水解为 MPA 的形式，是活性代谢产物。MPA 是强效的、选择性的、非竞争性和可逆性的次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶（IMPDH）抑制剂，因此能够抑制鸟嘌呤核苷的从头合成途径使之不能形成 DNA。因为 T 和 B 淋巴细胞的增殖严格依赖于嘌呤的从头合成，而其他的细胞可以利用补救途径，因此 MPA 有抑制淋巴细胞增殖的作用。MPA 可以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。MPA 还可以抑制 B 淋巴细胞产生抗体。MPA 可以抑制淋巴细胞和单核细胞糖蛋白的糖基

化，而糖蛋白的糖基化是细胞与内皮细胞粘附相关的，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

在小鼠 104 周口服吗替麦考酚酯致癌性研究中，每日达 180 mg/kg 无致癌性。通过体表面积差异校正，最大剂量是临床推荐用于肾脏移植剂量（2 g/d）的 0.5 倍，是心脏移植剂量（3 g/d）的 0.3 倍。在大鼠 104 周口服吗替麦考酚酯致癌性研究中，每日达 15 mg/kg 无致癌性。通过体表面积差异校正，最大剂量是临床推荐用于肾脏移植剂量的 0.08 倍，是心脏移植剂量的 0.05 倍。虽然动物接受的剂量低于患者接受的剂量，但这是这些种属动物能耐受的最大量，足以评价对人类的潜在危害（见【注意事项】）。

5 个实验评价了吗替麦考酚酯潜在的遗传毒性。吗替麦考酚酯在小鼠淋巴瘤/胸腺嘧啶激酶分析和体内小鼠微核分析中显示有遗传毒性，在微生物突变分析、酵母菌基因转化分析和中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变分析中显示无遗传毒性。

吗替麦考酚酯在 20 mg/kg/d 时对雄性大鼠的生殖能力无影响。通过体表面积差异校正，这个剂量是临床推荐用于肾脏移植剂量的 0.1 倍，是心脏移植剂量的 0.07 倍。在雌性大鼠的生殖和生育研究中，在剂量为 4.5 mg/kg/d 时母鼠未出现毒性反应而 F1 代出现了畸形（主要是头和眼）。通过体表面积差异校正，这个剂量是临床推荐用于肾脏移植剂量的 0.02 倍，是心脏移植剂量的 0.01 倍。对 F1 代或随后后代的生殖和生育无影响。

### 【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 µg/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）。在肾移植患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）。

在肾移植患者每天用药 1.5 g bid 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（±标准差）表观分布容积分别为 3.6（±1.5）和 4.0（±1.2）L/kg。在与临床相应的浓度，97% 的 MPA 与血浆白蛋白结合。在稳定期肾移植患者中 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 提示了 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、奈普生、强地松、心得安、免疫抑制剂、茶碱、甲苯磺丁脲和华法令均不能增加游离 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，tid），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（ $\pm 6.5$ ）小时和 193（ $\pm 48$ ）mL/min，在静脉给药分别为 16.6（ $\pm 5.8$ ）小时和 177（ $\pm 31$ ）mL/min。

**健康志愿者、肾脏移植、心脏移植和肝脏移植患者的药代动力学：**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患者多次给药的参数。肾脏移植、心脏移植和肝脏移植患者在移植后的早期（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  $C_{\text{max}}$  低 32-44%。

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

健康志愿者（单次剂量）、肾脏移植、心脏移植和肝脏移植患者（多次给药）

给予吗替麦考酚酯后的药代动力学参数

	剂量和途径	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	总 AUC (μg·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)
肾脏移植患者 (每天二次给药) 移植后时间	剂量和途径	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	二次剂量间期的 AUC <sub>(0-12h)</sub> (μg·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)
心脏移植患者 (每天二次给药) 移植后时间	剂量和途径	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	二次剂量间期的 AUC <sub>(0-12h)</sub> (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)
肝脏移植患者 (每天二次给药) 移植后时间	剂量和途径	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	二次剂量间期的 AUC <sub>(0-12h)</sub> (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<sub>(0-12h)</sub> 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患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 <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>(0-96h)</sub> (µg.h/mL)
健康志愿者 GFR>80mL/min/1.73m <sup>2</sup> (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 <sup>2</sup> (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 <sup>2</sup> (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 <sup>2</sup> (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 <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>(0-48h)</sub> (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

在一个单剂研究中口服胶囊或静脉 40 min 给药, 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/1.73m<sup>2</sup>) 的血浆 MPA 的 AUC 比正常健康志愿者 (GFR>80mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 高 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/1.73m<sup>2</sup>）单次静脉给药 1 g 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<sub>(0-12h)</sub> 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<sub>(0-12h)</sub> 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 可通过血液透析清除。

#### 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），MMP 可以迅速转换为 MPA。MPA AUC 为 44.1（±15.5）μg.h/mL。

#### 儿童

在同种异体移植后接受了吗替麦考酚酯口服混悬液 600 mg/m<sup>2</sup> bid 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 <sup>a</sup> 的 C <sub>max</sub> （μg/mL）	剂量校正后 <sup>a</sup> 的 AUC <sub>(0-12h)</sub> （μg.h/mL）
1-2 岁（6） <sup>d</sup>	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） <sup>b</sup>
1-2 岁（4） <sup>d</sup>	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) <sup>c</sup>
1-2 岁 (4) <sup>d</sup>	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/m<sup>2</sup>

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 600 mg/m<sup>2</sup> bid (最大 1 g bid) 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 1 g bid 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

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/m<sup>2</sup>)。男性和女性的 MPA AUC<sub>(1-12h)</sub> 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<sub>max</sub> 分别为 9.96±6.19 和 10.6±5.64 µg/mL。差异无临床意义。

#### 老人

吗替麦考酚酯在老年人中的药代动力学数据未被正式研究过。

#### 【贮藏】

本品应于 15-30℃ 避光保存。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

20 片/盒

50 片/盒

#### 【有效期】

36 个月

**【执行标准】**

YBH08952003

**【批准文号】**

国药准字 H20031277

**【生产企业】**

企业名称：上海罗氏制药有限公司

生产地址：上海市龙东大道 1100 号

邮政编码：201203

电话号码：021-28922888；免费咨询电话：800 820 8780

传真号码：021-50801800

网址：[www.roche.com.cn](http://www.roche.com.cn)