

核准日期： 2007 年 05 月 24 日
修改日期： 2011 年 11 月 05 日
2014 年 01 月 02 日
2015 年 04 月 21 日
2017 年 02 月 24 日
2019 年 01 月 17 日
2020 年 01 月 13 日
2020 年 08 月 17 日
2022 年 03 月 19 日
2022 年 08 月 15 日
2023 年 06 月 01 日
2023 年 06 月 08 日
2024 年 07 月 10 日

他克莫司胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

由于免疫抑制，发生淋巴瘤和其他恶性肿瘤，尤其是皮肤癌的风险增加；对细菌、病毒、真菌和原虫感染包括机会性感染在内的易感性增加。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：他克莫司胶囊

商品名称：普乐可复

英文名称：Tacrolimus Capsules

汉语拼音：Takemosi Jiaonang

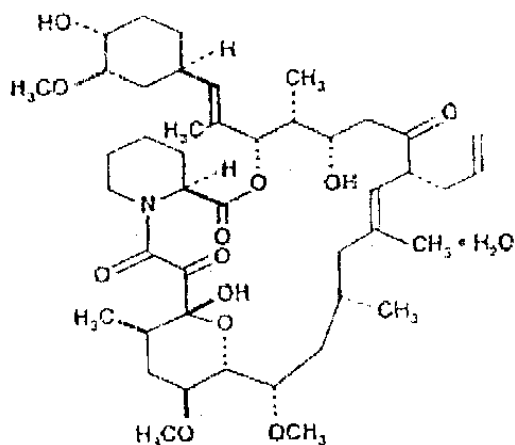
【成份】

化学名称：

[3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*),4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*)]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-六-癸-5,19-二-羟基-3-[2-(4-羟-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、交联羧甲基纤维素钠、一水乳糖、硬脂酸镁

【性状】

0.5mg: 浅黄色硬质胶囊, 内容物为白色粉末。

1mg: 白色硬质胶囊, 内容物为白色粉末。

【适应症】

预防肝脏或肾脏移植术后的移植物排斥反应。治疗肝脏或肾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】

0.5mg; 1mg。

【用法用量】

本品的治疗需要在配备有充足实验设备和人员的条件下密切监测。只有在免疫抑制治疗和移植患者管理方面有经验的医师才可处方本品和改变免疫抑制治疗方案。

不慎、无意或在无监督下的他克莫司胶囊和他克莫司缓释胶囊之间的转换是不安全的。这可能导致移植物排斥或增加不良反应发生, 包括由于他克莫司全身暴露的临床相关差异而导致的免疫抑制不足或过度。患者应维持他克莫司单一剂型及相应的日给药方案进行治疗。改变剂型或调整剂量只能在移植专家严密的监督下进行。任何剂型转换后, 都需要监测治疗药物, 并调整剂量以保证他克莫司

的全身暴露前后一致。

一般注意事项

以下推荐起始剂量仅作参考。他克莫司给药剂量主要基于对个体患者排斥反应和耐受性的临床评价辅以血药浓度监测（参见以下推荐目标全血谷浓度）。如果排斥反应临床症状明显，则应考虑改变免疫抑制治疗方案。

他克莫司可通过静脉或口服给药。通常先口服给药，必要时将胶囊内容物悬浮于水中，鼻饲给药。

在术后早期，他克莫司通常与其他免疫抑制剂联合应用，剂量依所选免疫抑制方案的不同而改变。

给药方法

推荐每日服药两次（如早晨和晚上）。胶囊从泡罩中取出后应立即服用。应提醒患者切勿吞服干燥剂。胶囊应以液体（最好是水）送服。

建议空腹或餐前 1 小时或餐后 2~3 小时服用胶囊，以使药物最大吸收。

给药时限

为抑制移植物排斥，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。

剂量推荐

成人术后接受口服本品治疗的推荐起始剂量

对肝移植患者，口服初始剂量应为按体重每日 0.1~0.2mg/kg，分两次口服（如早晨和晚上），术后 6 小时开始用药。

对肾移植患者，口服初始剂量应为按体重每日 0.15~0.3mg/kg，分两次口服（如早晨和晚上），术后 24 小时内开始用药。

移植术后的剂量调整

通常在移植术后降低本品的给药剂量。某些情况下可停止联合免疫抑制治疗而改用他克莫司单独治疗。移植后患者情况的改善可能改变他克莫司的药代动力学，可能需要进一步调整剂量。

治疗排斥反应

增加本品的剂量、补充类固醇激素治疗、介入短期的单克隆或多克隆抗体都可用于控制排斥反应。如果出现中毒征兆（如明显的不良反应-见【不良反应】），

可能需要减少本品的剂量。

由其他治疗转换为他克莫司治疗，应以推荐的术后口服起始剂量开始治疗。

患者由环孢素转换成本品，本品的首次给药间隔时间不超过 24 小时。如果环孢素的血药浓度过高，应进一步延缓给药时间。

特殊人群剂量调整

肝功能损害患者

对于严重肝功能损害患者可能需要降低剂量以维持全血谷浓度在推荐的目标范围内。

肾功能损害患者

他克莫司药代动力学不受肾功能影响，因此不需要进行剂量调整。然而由于他克莫司潜在的肾毒性，推荐对肾功能进行严密监测（包括连续的血肌酐浓度、肌酐清除率计算和尿量监测）。

儿童患者：参见【儿童用药】项下。

老年患者：参见【老年用药】项下。

推荐的目标全血谷浓度

给药剂量主要基于对每位患者排斥反应和耐受性的临床评估。他克莫司属于治疗窗狭窄的药物，治疗剂量和中毒剂量相当接近，且个体间和个体内差异大，因此，移植术后应该监测他克莫司的全血谷浓度。

目前有一些免疫测定方法用于测定他克莫司全血浓度包括半自动微粒酶免疫测定法（MEIA），以优化给药。将临床测得的个体浓度值与文献发表的浓度值比较时，应慎重并考虑所选的测定方法。在目前临床实践中，用免疫测定方法来监测全血浓度。

移植后期间应对他克莫司全血谷浓度进行监测。口服给药时，应在给药后约 12 小时左右即在下次给药前测定全血谷浓度。全血谷浓度监测频率根据临床需要而定。由于他克莫司为低清除率药物，调整剂量并维持数日，直至血药浓度达稳态方可进行下一次调整。移植后早期应每周两次监测全血谷浓度，之后在维持治疗期间应定期监测

肝移植患者：临床实践中理想的监测时间为开始服药后的第 2 天或第 3 天，移植术后的前 1~2 周，每周平均监测 3 次，以后逐渐减少，第 3~4 周每周 2 次，

第 5~6 周每周 1 次，第 7~12 周每 2 周 1 次。维持治疗期应定期监测。

肾移植患者：移植术后的前 1~2 周，每周平均监测 1~2 次，以后逐渐减少，第 3~4 周每周 1 次，第 5~12 周每 2 周 1 次。维持治疗期应定期监测。

特殊情况下，如肝功能改变、出现不良反应、使用能改变他克莫司药代动力学的药物等时，必须增加监测频率。

应在剂量调整、免疫抑制方案改变或与其他可能改变他克莫司全血谷浓度的药物一同服用后监测他克莫司全血谷浓度。

临床研究分析表明，他克莫司全血谷浓度维持在 20ng/ml 以下，大多数患者临床状况可控。因此当说明全血谷浓度时要考虑患者的临床状况。

肝移植患者：术后 1 个月内目标全血谷浓度为 10~15ng/ml，第 2~3 个月为 7~11ng/ml，3 个月后为 5~8ng/ml 并维持。

肾移植患者：术后 1 个月内目标全血谷浓度为 6~15ng/ml，第 2~3 个月为 8~15ng/ml，第 4~6 个月为 7~12ng/ml，6 个月后为 5~10ng/ml 并维持。

【不良反应】

由于患者的基础疾病和同时服用多种药物，与免疫抑制药物相关的不良反应通常很难确立。

下述药物不良反应大多为可逆性的或降低剂量后可减轻或消失。与静脉给药相比，口服给药的不良反应发生率更低。以下药物不良反应按照发生频率由高到低列出：十分常见（ $\geq 10\%$ ）；常见（ $1\% \sim 10\%$ ，含 1% ）；偶见（ $0.1\% \sim 1\%$ ，含 0.1% ）；罕见（ $0.01\% \sim 0.1\%$ ，含 0.01% ）；十分罕见（ $< 0.01\%$ ）；未知（从已有的数据不能估算）。

感染及侵染类疾病

与其他强效免疫抑制剂一样，服用他克莫司的患者感染的风险增加（病毒、细菌、真菌和原虫）。已有的感染可能会加重，也可能发生全身感染或局部感染。

接受免疫抑制剂包括本品治疗的患者，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）。

良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊肿和息肉状）

接受免疫抑制治疗的患者发生恶性肿瘤的风险增加。已报道有良性和恶性肿瘤包括 EB 病毒相关的淋巴细胞增生性疾病和皮肤恶性肿瘤，可能与他克莫司治

疗相关。

血液及淋巴系统疾病

常见：贫血、白细胞减少症、血小板减少症、白细胞增多症、红细胞分析异常

偶见：凝血功能障碍、凝血和出血分析异常、全血细胞减少症、中性粒细胞减少症、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

免疫系统疾病

接受他克莫司治疗的患者中观察到过敏和类过敏反应（见【注意事项】）。

内分泌系统疾病

罕见：多毛症

未知：糖尿病酮症酸中毒

代谢及营养类疾病

十分常见：高血糖、糖尿病、高钾血症

常见：低镁血症、低磷血症、低钾血症、低钙血症、低钠血症、体液过多、高尿酸血症、食欲减退、厌食、代谢性酸中毒、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、其他电解质异常

偶见：脱水、低蛋白血症、高磷酸血症、低血糖

精神病类

十分常见：失眠

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

偶见：精神疾病

未知：攻击行为、躁动

各类神经系统疾病

十分常见：震颤、头痛

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

偶见：昏迷、中枢神经系统出血和脑血管意外、瘫痪和轻瘫、脑病、语言功能异常、失忆症

罕见：肌张力亢进

十分罕见：肌无力

未知：共济失调、脑水肿、脱髓鞘综合征、可逆性后部脑病综合征

眼器官疾病

常见：视物模糊、畏光、眼器官疾病

偶见：白内障

罕见：失明

未知：视神经萎缩、视神经病、视觉损害、眼内压增高

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

心脏器官疾病

常见：缺血性冠状动脉疾病、心动过速

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

罕见：心包积液

十分罕见：尖端扭转性室性心动过速

血管与淋巴管类疾病

十分常见：高血压

常见：出血、血栓栓塞和缺血性事件、周围血管疾病、血管低血压疾病

偶见：梗死、肢体深静脉血栓形成、休克

呼吸系统、胸及纵膈疾病

常见：呼吸困难、实质性肺疾病、胸腔积液、咽炎、咳嗽、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

未知：间质性肺疾病、肺栓塞

胃肠系统疾病

十分常见：腹泻、恶心

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

偶见：麻痹性肠梗阻、腹膜炎、急性及慢性胰腺炎、胃食管反流病、胃排空障碍

罕见：不完全性肠梗阻、胰腺假性囊肿

肝胆系统疾病

常见：胆汁淤积和黄疸、肝细胞损害和肝炎、胆管炎

罕见：肝动脉血栓形成、静脉闭塞性肝病

十分罕见：肝衰竭、胆管狭窄

皮肤及皮下组织类疾病

常见：瘙痒症、皮疹、脱发、痤疮、多汗

偶见：皮炎、光敏性

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、肌痉挛、肢体疼痛、背痛

偶见：关节类疾病

罕见：活动度降低

未知：骨病损、脊柱后凸、髌股疼痛综合征、横纹肌溶解

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、少尿、肾小管坏死、中毒性肾病、泌尿系统障碍、膀胱和尿道症状

偶见：无尿、溶血性尿毒症综合征

十分罕见：肾病、出血性膀胱炎

未知：膜性肾小球肾炎、肾盂积水、肾肿大、肾病综合征

生殖系统及乳腺疾病

偶见：痛经和子宫出血

未知：良性前列腺增生

全身性疾病及给药部位各种反应

常见：虚弱状态、发热、水肿、疼痛和不适、体温感觉障碍

偶见：多器官衰竭、流感样疾病、寒热不耐受、胸部压迫感、紧张不安、感觉异常

罕见：口渴、跌倒、胸闷、溃疡

十分罕见：脂肪组织增多

未知：死亡或心源性猝死、步态异常

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

各类损伤、中毒及手术并发症

常见：原发性移植物功能障碍

已观察到用药错误，包括不慎、无意或无人监管下本品与他克莫司缓释胶囊之间的转换。已经报告一些病例发生了与此相关的移植排斥反应（已有的数据无法估算其频率）。

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引起疼痛综合征（CIPS）的一部分。通常表现为双侧对称的下肢严重上升性疼痛，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】

对本品中任何成份过敏者禁用。

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。

已观察到的用药错误，包括因不慎、无意或无监督情况下转换应用他克莫司胶囊或他克莫司缓释胶囊。这可能导致严重不良事件，包括移植物排斥或其它因他克莫司暴露不足或过量而引起的不良反应。患者应维持他克莫司单一剂型及相应的日给药方案。改变剂型或调整剂量方案只能在移植专家严密的监督下方可进行。

移植术后早期应对下列参数进行常规监测：血压、心电图、神经和视力状态、空腹血糖、电解质（特别是血钾）、肝肾功能检查、血液学参数、凝血值、血浆蛋白测定。如上述参数发生了临床相关变化，应考虑调整免疫抑制治疗方案。

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时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方可合用此类药物（见【药物相互作用】）。

CYP3A4 抑制剂

合用 CYP3A4 抑制剂可能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、神经毒性和心电图 QT 间期延长。应避免他克莫司与强效 CYP3A4 抑制剂（如：利托那韦、考比司他、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）联合用药。如果不能避免联合用药，应从联合用药的最初几天内开始，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。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】）。

同样，停用 CYP3A4 抑制剂可能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

合用 CYP3A4 诱导剂可能降低他克莫司的血药浓度，从而可能增加移植排斥风险。应避免他克莫司与强效 CYP3A4 诱导剂（例如，利福平、苯妥英、卡马西平）联合用药。如果不能避免联合用药，应从联合用药的最初几天内开始，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。同时应密切监测移植物功能（见【药物相互作用】）。

同样，停用 CYP3A4 诱导剂可能影响他克莫司的代谢率，从而导致他克莫司的血药浓度高于治疗浓度，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）。

服用本品期间应避免同时服用含圣约翰草（贯叶连翘）的草药制剂或其他草药制剂，相互作用的风险可能导致本品血浓度的下降和临床疗效的降低或他克莫司血药浓度升高，导致中毒（见【药物相互作用】）。

应避免将他克莫司和环孢素一同服用，对于先前接受过环孢素治疗的患者给予他克莫司时应谨慎（见【药物相互作用】）。特定情况下他克莫司与已知有肾毒性或神经毒性的药物联用可能增加这些毒性作用发生的风险（见【药物相互作用】）。

接种疫苗

免疫抑制剂可影响疫苗接种的应答，他克莫司治疗期间接种疫苗可能导致疫苗效力降低。应避免使用减毒活疫苗。

胃肠系统疾病

曾有接受他克莫司治疗的患者出现胃肠穿孔的报告。因为胃肠穿孔是可能导致严重状况或危及生命的重要医学事件，所以当出现疑似症状或体征时，应及时给予充分的治疗。

腹泻期间他克莫司的血药浓度可能发生显著的改变，推荐在腹泻发作期间应严密监测他克莫司的血药浓度。

心脏器官疾病

偶见心室肥厚或室间隔肥厚等心肌病。大多数病例是可逆的，主要发生于他克莫司血谷浓度远高于推荐最高浓度的儿童患者。其他增加上述临床状况风险的因素包括基础心脏病、皮质类固醇应用、高血压、肾或肝功能障碍、感染、体液过多和水肿。因此应在移植前后（例如最初在 3 个月，之后在 9-12 个月）采用超声心动图或心电图对高风险患者，特别是低龄儿童和接受大剂量免疫抑制的患者进行监测。如果出现异常，应考虑减小他克莫司治疗剂量或更换为另一种免疫抑制药物。他克莫司可能延长 QT 间期，并可能引起尖端扭转性室性心动过速。有 QT 间期延长风险的患者用药应谨慎，包括有 QT 间期延长个人患病史或家族病史的患者，患有充血性心力衰竭、缓慢性心律失常、电解质异常的患者。诊断或怀疑先天性长 QT 综合征、获得性 QT 间期延长的患者，或伴随使用延长 QT 间期、引起电解质异常、或增加他克莫司暴露药物的患者用药应谨慎（见【药物相互作用】）。

淋巴细胞增生性疾病和恶性肿瘤

报告指出他克莫司治疗患者可发生与 EB 病毒有关的淋巴细胞增生性疾病（见【不良反应】）。更换为他克莫司治疗的患者不应同时接受抗淋巴细胞治疗。报告指出极低龄（<2 岁）、EBV-VCA 阴性儿童患者发生淋巴细胞增生性疾病的风险升高。因此，此患者组应在开始他克莫司治疗前进行 EBV-VCA 血清学的确认。建议在治疗期间进行仔细的 EBV-PCR 监测。阳性 EBV-PCR 可能持续数月，仅此结果本身不提示淋巴增生疾病或淋巴瘤。

与其他免疫抑制剂相同，由于存在恶性皮肤病变病变的潜在风险，应穿着防护服并使用高倍防晒系数的防晒霜以减少阳光和紫外线暴露。

与其他有效的免疫抑制复合物相同，继发肿瘤的风险未知（见【不良反应】）。

可逆性后部脑病综合征（PRES）

报告指出他克莫司治疗患者可发生可逆性后部脑病综合征（PRES）。如果使用他克莫司的患者出现头痛、精神状态改变、惊厥发作和视觉障碍等提示 PRES 的症状，应进行放射学检查（例如核磁共振成像）。如果诊断为 PRES，建议充分控制血压和惊厥发作，并立即停止全身应用他克莫司。采取适当措施后大

多数患者完全恢复。

无 PRES 时，他克莫司血浆浓度高时总会出现昏迷和谵妄。使用他克莫司治疗的成人和儿童患者可见惊厥发作。

严重性其次的神经毒性包括震颤、感觉异常、头痛，其他变化包括运动功能、精神状态和感觉功能。他克莫司全血浓度高时会出现震颤和头痛，调整剂量可能有效。

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、视觉的变化、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。

感染（含机会感染）

使用免疫抑制剂（包括他克莫司）治疗的患者，发生感染（含机会感染：细菌、病毒、真菌和原虫感染）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、丙型和戊型肝炎的再激活和新发感染，并可能成为慢性感染。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。

多瘤病毒感染

使用免疫抑制剂（包括他克莫司）的患者发生机会感染的风险增加，包括多瘤病毒感染。移植患者的多瘤病毒感染可能产生严重后果，有时导致死亡。此类感染包括大多由 BK 病毒感染引起的多瘤病毒相关性肾病（PVAN），JC 病毒相关的进行性多灶性脑白质病（PML），曾在服用他克莫司的患者中见过该病。

PVAN 可导致严重的后果，包括肾功能恶化和肾移植体丧失。对患者监测有助于发现有 PVAN 风险的患者。

曾报道接受他克莫司治疗的患者中出现 PML 病例。PML 有时致人死亡，常出现轻偏瘫、情感淡漠、意识模糊、认知缺陷和运动失调。PML 的危险因素包括接受免疫抑制剂治疗和免疫功能损害。对于免疫抑制的患者，医生在对报告神经症状的患者进行鉴别诊断时，应考虑 PML，临床上应咨询神经科医生。

对于出现 PVAN 或 PML 迹象的患者，应考虑降低免疫抑制。医生还应考虑降低免疫抑制对于正在发挥功能的同种异体移植体的风险。

巨细胞病毒（CMV）感染

使用免疫抑制剂（包括他克莫司）的患者发生 CMV 病毒血症和 CMV 疾病的风险增加。在移植时接受来自 CMV 血清学阳性供体移植体的 CMV 血清学阴性移植受者中患 CMV 疾病的风险最高。应常规提供现有限制 CMV 疾病的治疗方法。对患者监测有助于发现有 CMV 疾病风险的患者。对于患 CMV 病毒血症和/或 CMV 疾病的患者，应考虑降低免疫抑制药物的量。

移植后新发糖尿病

肾、肝和心脏移植的临床试验表明他克莫司可引起新发糖尿病。有些患者的移植后新发糖尿病是可逆的。黑人和西班牙人肾移植患者的风险增加。对于使用他克莫司的患者应密切监测血糖浓度。

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。

高钾血症

已报道使用他克莫司可能导致高钾血症。应监测血钾水平。在使用他克莫司的治疗过程中，使用导致高钾血症有关的其他药物（血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂）前应慎重考虑。高钾摄入或保钾利尿剂应当避免（见【药物相互作用】）。

高血压

高血压是使用他克莫司治疗的常见不良反应，可能需要抗高血压治疗。尽管常用的抗高血压药物都能控制住血压，但在使用与导致高钾血症有关的抗高血压药物（保钾利尿药，血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂）前要慎重考虑。钙通道阻滞剂可能会增加他克莫司的血药浓度，因此应减少本品的剂量（见【药物相互作用】）。

他克莫司注射液的类过敏反应

少数患者（0.6%）在使用含蓖麻油衍生物的注射剂（包括他克莫司）时发生类过敏反应。此类反应的确切原因尚不明确。他克莫司注射液仅供不能口服他克莫司胶囊的患者使用。

对于使用他克莫司注射液的患者，应至少在开始输注后的前 30 分钟内进行连续观察，之后应频繁观察。如果发生过敏症状或体征，应停止输注。床旁应备有肾上腺素水溶液和氧气源。

与西罗莫司联用

尚未建立肾移植患者同时使用他克莫司与西罗莫司的安全性和有效性。

在新发肝移植患者研究中同时使用西罗莫司和他克莫司出现了死亡率过高、移植物丧失和肝动脉血栓形成（HAT），不推荐这种用法。

在一项美国试验中，心脏移植患者同时使用西罗莫司（2 mg/日）和他克莫司时发生肾功能损害、伤口愈合并发症和胰岛素依赖型移植后糖尿病的风险增加，不推荐这种用法。

单纯红细胞再生障碍性贫血

接受他克莫司治疗的患者已报道过数例单纯红细胞再生障碍性贫血

（PRCA）。他克莫司导致 PRCA 机理仍不清楚。所有患者报道 PRCA 的可能危险因素：例如细小病毒 B19 感染，基础疾病和联用与 PRCA 有关的药物。假如诊断为 PRCA，应停用他克莫司。

辅料

因本品含乳糖，罕见遗传性半乳糖不耐受、全乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良症患者不得服用本品。

用于标记他克莫司 0.5mg 和 1mg 胶囊的油墨中含有大豆卵磷脂。在给对花生或大豆过敏的患者使用时应考虑过敏风险和严重性，权衡风险获益。

对驾驶和操纵机器能力的影响

他克莫司可引起视觉和神经系统紊乱。如果用药的同时饮酒，这种影响可能增强。

不相容性

他克莫司与聚氯乙烯（PVC）不相容。用于本品内容物混悬液制备和给药的导管、注射器和其他设备不能含有 PVC。

处置及其它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。

贮藏注意事项

需保存在原包装中防潮。

硬胶囊从泡罩中取出后应立即服用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇用药

临床数据表明他克莫司可能透过胎盘。来自接受器官移植的妊娠患者的有限数据表明，本品与其他免疫抑制药物相比，并未增加妊娠过程和结局不良反应发生的风险。到目前为止，还没有其他相关流行病学资料。但是，曾有报导自然流产的病例。孕妇因治疗需要，如果没有其他更安全的疗法并且只有在母体潜在的益处大于对胎儿的潜在风险时，才可以使用本品。如果在子宫内有药物暴露，建议监测他克莫司对新生儿潜在的不良反应（特别是对肾脏的作用）。新生儿可能发

生早产（<37 周）和高钾血症的风险，但高钾血症能自行恢复正常。

在大鼠和兔的实验中，他克莫司在母体毒性剂量下引起了胚胎毒性（见【药理毒理】）。

哺乳期用药

临床数据表明，他克莫司可能分泌入乳汁。因不能排除对新生儿的不利影响，服用本品的妇女不应哺乳。

对生殖力影响

他克莫司可影响雄性大鼠生殖力，降低精子数量和活力（见【药理毒理】）。

【儿童用药】

对儿童患者，通常需用成人推荐剂量的 1.5~2 倍才能达到与成人相同的血药浓度（肝功能、肾功能受损者情况除外）。儿童患者的起始口服疗法的经验较少。对于肝肾移植的儿童服用剂量为按体重计算一日 0.3mg/kg，如不能口服给药，则应给予连续 24 小时的静脉滴注。

肝肾移植的维持治疗阶段，必须持续使用本品来维持移植物功能。推荐需根据患者个体差异来定。在维持治疗期间有本品用量逐渐减少的趋势。剂量调整主要根据对排斥反应的临床治疗效果和患者的耐受性判断。

【老年用药】

目前尚无证据表明需要调整老年患者的剂量。

【药物相互作用】

代谢相互作用

他克莫司经肝脏 CYP3A4 酶代谢。也有证据表明通过肠壁中的 CYP3A4 酶进行胃肠代谢。与其他已知能抑制或诱导 CYP3A4 酶的药物或草药合用可能影响他克莫司的代谢，从而增加或降低他克莫司的血浓度。同样，停用这类药物或草药可能会影响他克莫司的代谢速率，从而影响他克莫司的血药浓度。

药代动力学研究表明，合用 CYP3A4 抑制剂时，他克莫司血药浓度升高主要是由于胃肠道代谢受到抑制导致他克莫司的口服生物利用度增加所致。对肝清除率的影响不太明显。

若与能潜在改变 CYP3A4 酶代谢的药物合用时，强烈推荐在移植专家的监督下严密监测他克莫司的血药浓度，并且监测移植物功能、QT 间期延长（通过心

电图)、肾功能和其他不良反应（包括神经毒性），适当调整或中断他克莫司的剂量以维持相似的他克莫司暴露量（见【用法用量】和【注意事项】）。同样，他克莫司与多种影响 CYP3A4 的药物同时使用时，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。

与他克莫司发生相互作用的药物见下表。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，以获得与代谢途径、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。

与他克莫司发生相互作用的药物

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】）。	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】）。
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剂量（见【注意事项】）。

药物/物质类别或名称	药物相互作用	关于联合用药的建议
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），茚地那韦，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】）。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。
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	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】）。他克莫司浓度可能会迅速升高。	从联合给药的最初几天开始，频繁监测他克莫司全血谷浓度。必要时降低他克莫司剂量（见【用法用量】）。密切监测肾功能、心电图 QT 间期延长和其他不良反应。
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	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】）。	监测他克莫司全血谷浓度，必要时降低他克莫司剂量（见【用法用量】）。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
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）	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】）。 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。	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，可能需要逐渐调整他克莫司剂量。密切监测移植物功能。
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	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】）。	监测他克莫司全血谷浓度，必要时增加他克莫司剂量（见【用法用量】）。密切监测移植物功能。
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剂量（见【用法用量】）。
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剂量（见【用法用量】）。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
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】）。	监测他克莫司全血谷浓度，必要时增加他克莫司剂量（见【用法用量】）。密切监测移植物功能。
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剂量。
直接抗病毒药物（DAA）治疗	在 DAA 治疗期间肝功能变化（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 酶抑制剂，因此，他克莫司与已知经 CYP3A4 代谢的药物合用时，可能影响这类药物的代谢。

当他克莫司与环孢素合用时可使环孢素的半衰期延长，并可能发生协同/累加的肾毒性作用。因此不建议他克莫司与环孢素合用，对之前接受环孢素治疗的患者给予他克莫司治疗时应注意（见【注意事项】）。

他克莫司可能增加苯妥英的血浓度。

他克莫司可能降低激素类避孕药的清除率，导致激素暴露增加，因此在选择避

孕措施时需特别注意。

对他克莫司和他汀类药物之间相互作用的了解有限。已有数据表明他汀类药物与他克莫司合用时，其药代动力学基本不变。

动物实验表明他克莫司可能降低苯巴比妥和安替比林的清除率，延长其半衰期。

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。

免疫抑制剂可影响对疫苗的应答，他克莫司治疗期间接种疫苗可能效果较差。因此应避免使用减毒活疫苗（见【注意事项】）。

【药物过量】

药物过量的经验有限。已报告几例偶发的药物过量事件，症状包括震颤、头痛、恶心和呕吐、感染、荨麻疹、困倦、血尿素氮升高和血清肌酐浓度升高、丙氨酸氨基转移酶升高。

本品尚无特定的解毒剂。若发生药物过量，应采取一般支持疗法和对症治疗。

由于他克莫司的分子量较大，水溶性较差，且与红细胞和血浆蛋白广泛结合，他克莫司不能经透析除去。对于个别血浆浓度极高的患者，血液过滤或渗滤能有效降低毒性浓度。对于口服中毒者，在服药后短时间内洗胃和/或使用吸附剂（如活性炭）可能会有所帮助。

【临床药理】

药代动力学

吸收

研究表明他克莫司在人体内整个胃肠道内均可吸收。口服本品后约 1~3 小时他克莫司血药浓度达峰值。在有些患者中，他克莫司的吸收持续时间较长，因而呈现出一种相对平缓的吸收曲线。他克莫司平均口服生物利用度的范围为 20~25%。

肝移植患者口服本品（0.30 mg/kg/日）后，大多数患者在 3 天内达稳态浓度。

在健康受试者中，他克莫司 0.5mg，1mg 和 5mg 胶囊按同等剂量给药时是生

物等效的。

在空腹时他克莫司吸收速率和程度最大。饮食可降低他克莫司的吸收速率和程度，食用高脂肪食物后这种作用最为明显。含高碳水化合物的食物产生的影响较轻。

在稳定的肝移植患者中，在进食中等脂肪含量的食物（34%卡路里）后，口服本品的生物利用度降低，全血的 AUC 和 C_{max} 分别降低 27%和 50%， t_{max} 延长 173%。

稳定的肾移植患者进食标准的欧式早餐后立即服用本品，对口服生物利用度的影响不太明显，全血的AUC 下降2~12%， C_{max} 下降15~38%， t_{max} 延长 38~80%。

胆汁不影响本品的吸收。

稳态时，药时曲线下面积（AUC）与全血谷浓度具有良好的相关性。因此监测全血谷浓度能够很好地预测全身暴露。

分布和消除

人体静脉输注他克莫司后呈双相分布。体循环中，他克莫司与红细胞高度结合，全血/血浆浓度分布比率约为 20:1。血浆中，他克莫司与血浆蛋白高度结合（> 98.8%），主要是与血清白蛋白和 α -1-酸性糖蛋白结合。

他克莫司在体内分布广泛。以血浆浓度计算，他克莫司稳态分布容积约为 1300L（健康受试者）。以全血浓度计算，则为 47.6L。

他克莫司是低清除率药物。以全血浓度估算，健康受试者平均总机体清除率（TBC）为 2.25 L/h。成人肝、肾和心脏移植患者中，平均总机体清除率分别为 4.1 L/h、6.7 L/h 和 3.9 L/h。儿童肝移植患者总机体清除率约为成人肝移植患者的两倍。低血细胞比容和低蛋白水平导致的游离他克莫司增加，或激素诱导的代谢增加，都是导致移植后他克莫司清除率较高的原因。

他克莫司半衰期长，个体差异大。健康受试者全血平均半衰期约为 43 小时。成人和儿童肝移植患者，平均半衰期分别为 11.7 小时和 12.4 小时，而成人肾移植患者为 15.6 小时。在移植患者中观察到的半衰期缩短是由于清除率增加。

代谢和生物转化

他克莫司普遍在肝脏中代谢，主要代谢酶为细胞色素 P450-3A4（CYP3A4）

和细胞色素 P450-3A5 (CYP3A5)。他克莫司也有相当一部分在肠壁代谢。他克莫司有几种确定的代谢物，其中只有一种代谢物在体外显现出了与他克莫司相似的免疫抑制活性。其他代谢物只有微弱或没有免疫抑制活性。只有一种无活性代谢物在全身循环中以低浓度存在。因此，代谢物对他克莫司的药理活性没有影响。

排泄

静脉和口服给予 ^{14}C 标记的他克莫司后，绝大部分放射活性经粪便排泄。约 2% 的放射活性经尿液排泄。不到 1% 的他克莫司原型药物在尿和粪便中检出，表明他克莫司在消除前几乎完全被代谢：胆汁是主要的消除途径。

【临床试验】

1. 肾移植

他克莫司/硫唑嘌呤 (AZA)

一项随机、多中心、非盲、前瞻性试验评估了肾移植患者术后以他克莫司为主联用硫唑嘌呤和激素的免疫抑制作用。该试验在美国 19 个临床研究中心入选了 412 例肾移植患者。于肾功能稳定后，即血清肌酐 $\leq 4 \text{ mg/dl}$ (中位数为移植后 4 天，范围 1~14 天)，开始研究治疗。年龄不足 6 岁的患者不予入选本试验。

205 例患者随机进入他克莫司为主的免疫抑制治疗组，207 例患者随机进入以环孢素为主的免疫抑制治疗组。所有患者接受包括抗淋巴细胞抗体制剂、激素和硫唑嘌呤的预防性诱导治疗。患者和移植物总体 1 年存活率分别为 96.1% 和 89.6%。

此试验中他克莫司与硫唑嘌呤联用的数据表明，试验的前三个月，80% 患者的血谷浓度维持在 7~20 ng/ml，1 年内维持在 5~15 ng/ml。

他克莫司/麦考酚酸酯 (MMF)

对以他克莫司为主联用 MMF、激素并进行诱导治疗的免疫抑制作用进行了研究。在一项随机、开放、多中心试验中 (研究 1)，1589 例肾移植患者接受他克莫司 (C 组， $n=401$)、西罗莫司 (D 组， $n=399$) 或两种环孢素 (CsA) 方案中的一种 (A 组， $n=390$ 和 B 组， $n=399$) 与 MMF 和激素联用；除了一组环孢素组的患者外，其他所有患者还接受了达克隆单抗的诱导治疗。该试验在美国之外进行；93% 的试验人群为高加索人。试验中，接受他克莫司/MMF、环孢素/MMF 或西罗莫司/MMF 的患者在 12 个月的死亡率相似，分别为 3%；3% 和 2%；3%。

与其他三组中的任一组相比，他克莫司组患者使用 Cockcroft-Gault 公式估计的肌酐清除率（eCL_{cr}）（表 1）更高，且无效病例更少，无效是指活检证实的急性排斥反应（BPAR）、移植物丧失、死亡、和/或失访（表 2）。与随机接受环孢素/MMF 方案的患者相比，随机接受他克莫司/MMF 的患者在移植后更可能出现腹泻和糖尿病，而出现感染的几率相似。

表 1. 12 个月肌酐清除率估计值（研究 1）

组	在第 12 个月的 eCL _{cr} [ml/min] ^a				
	N	平均值	SD	中位值	与 C 组的治疗差异（99.2% CI ^b ）
(A) CsA/MMF/CS	390	56.5	25.8	56.9	-8.6 (-13.7, -3.7)
(B) CsA/MMF/CS/达克珠单抗	399	58.9	25.6	60.9	-6.2 (-11.2, -1.2)
(C) Tac/MMF/CS/达克珠单抗	401	65.1	27.4	66.2	-
(D) Siro/MMF/CS/达克珠单抗	399	56.2	27.4	57.3	-8.9 (-14.1, -3.9)
总计	1589	59.2	26.8	60.5	
注：CsA=环孢素, CS=激素, Tac=他克莫司, Siro=西罗莫司					

a) 所有死亡/移植物丧失（A、B、C 和 D 组中患者数 n 分别为 41、27、23 和 42）和最后一次肌酐值在第 3 个月访视前记录的患者（A、B、C 和 D 组中患者数 n 分别为 10、9、7 和 9），肾小球滤过率（GFR）记为 10 ml/min；对于第 12 个月肌酐值缺失的其他受试者用从第 3 个月起最后一次观察的肌酐值（A、B、C 和 D 组中患者数 n 分别为 11、12、15 和 19）代替。如果数据丢失，则要输入体重数据以计算估计的 GFR 值。

b) 用 Bonferroni 校正调整多个（6）配对比较。

表 2. 第 12 个月的 BPAR、移植物丧失、死亡或失访的发生率（研究 1）

	A 组 N=390	B 组 N=399	C 组 N=401	D 组 N=399
总无效病例	141 (36.2%)	126 (31.6%)	82 (20.4%)	185 (46.4%)
无效的组成				
BPAR	113 (29.0%)	106 (26.6%)	60 (15.0%)	152 (38.1%)
移植物丧失不包括死亡	28 (7.2%)	20 (5.0%)	12 (3.0%)	30 (7.5%)
死亡	13 (3.3%)	7 (1.8%)	11 (2.7%)	12 (3.0%)
失访	5 (1.3%)	7 (1.8%)	5 (1.3%)	6 (1.5%)
与 C 组相比，失效的治疗差异（99.2% CI ^a ）	15.8% (7.1%, 24.3%)	11.2% (2.7%, 19.5%)	-	26.0% (17.2%, 34.7%)
注：A 组= CsA/MMF/CS, B 组= CsA/MMF/CS/达克珠单抗, C 组= Tac/MMF/CS/达				

克珠单抗, D 组= Siro/MMF/CS/达克珠单抗

a) 使用 Bonferroni 校正调整多个 (6) 配对比较。

方案规定的目标他克莫司谷浓度 ($C_{\text{trough,Tac}}$) 为 3~7ng/ml; 但在 12 个月试验中观察到 $C_{\text{trough,Tac}}$ 中位值约为 7 ng/ml (表 3)。大约有 80% 的患者在移植后 1 年内他克莫司全血浓度维持在 4~11 ng/ml 范围内。

表 3. 他克莫司全血谷浓度 (研究 1)

时间	他克莫司全血谷浓度中位值 (P10-P90 ^a) (ng/ml)
第 30 天 (N=366)	6.9 (4.4 ~ 11.3)
第 90 天 (N=351)	6.8 (4.1 ~ 10.7)
第 180 天 (N=355)	6.5 (4.0 ~ 9.6)
第 365 天 (N=346)	6.5 (3.8 ~ 10.0)

a) 第 10 到 90 百分位数: $C_{\text{trough,Tac}}$ 的范围除去 $C_{\text{trough,Tac}}$ 最低的 10% 和最高的 10%。

方案规定 B 组的目标环孢素谷浓度 ($C_{\text{trough,CsA}}$) 为 50~100 ng/ml; 在 12 个月试验中观察到的 $C_{\text{trough,CsA}}$ 中位值约为 100 ng/ml。方案规定 A 组的目标 $C_{\text{trough,CsA}}$ 在前 3 个月为 150~300 ng/ml, 从第 4 个月至第 12 个月为 100~200 ng/ml; 前 3 个月观察的 $C_{\text{trough,CsA}}$ 中位值为 225 ng/ml, 第 4 个月到第 12 个月为 140 ng/ml。

所有研究组的患者 MMF 开始剂量为一日两次, 每次 1 克; 到第 12 个月, 他克莫司治疗组中 63% 的患者 MMF 剂量降至每日 2 克以下 (表 4); 约有 50% 的 MMF 剂量减少是由不良反应所致。经比较, 到第 12 个月两个环孢素治疗组中 (A 组和 B 组) 分别有 49% 和 45% 的患者 MMF 剂量降至每日 2g 以下, 大约有 40% 的 MMF 剂量减少是由不良反应所致。

表 4. 他克莫司/MMF 给药组 (C 组) MMF 剂量随时间的变化 (研究 1)

时间段 (天)	按时间平均的 MMF 剂量 (g/日) ^a		
	低于 2.0	2.0	高于 2.0
0-30 (N=364)	37%	60%	2%
0-90 (N=373)	47%	51%	2%
0-180 (N=377)	56%	42%	2%
0-365 (N=380)	63%	36%	1%

注: 按时间平均的 MMF 剂量= (总的 MMF 剂量)/(治疗持续时间)

a) 不同治疗阶段中每个按时间平均的 MMF 剂量范围的患者百分数。每日 2g 的按时间平均的 MMF 剂量是指在治疗时间段中 MMF 剂量在这些患者没有减少。

在第二项随机、开放、多中心试验 (研究 2) 中, 424 例肾移植患者接受他克莫司 (N=212) 或环孢素 (N=212) 联合 MMF (每日两次, 每次 1 克)、巴利昔单抗诱导治疗和激素治疗。在这项试验中, 第 12 个月时他克莫司/MMF 治疗组

与环孢素/MMF 组相比，达到 BPAR、移植物丧失、死亡和或失访的复合终点的比率相似。但是，在 12 个月他克莫司/MMF（4%）组患者的死亡率与环孢素/MMF（2%）组相比存在失衡情况（表 5），包括由于过度免疫抑制引起的死亡病例。

表 5. 在 12 个月内 BPAR、移植物丧失、死亡或失访的发生率（研究 2）

	他克莫司/MMF (N=212)	环孢素/MMF (N=212)
总无效病例	32 (15.1%)	36 (17.0%)
无效的组成		
BPAR	16 (7.5%)	29 (13.7%)
移植物丧失不包括死亡	6 (2.8%)	4 (1.9%)
死亡	9 (4.2%)	5 (2.4%)
失访	4 (1.9%)	1 (0.5%)
与他克莫司/MMF 组相比失 效的治疗差异（95% CI ^a ）		1.9% (-5.2%, 9.0%)

a) 使用 Fisher 精确检验计算 95%置信区间

研究 2 中方案规定的目标他克莫司全血谷浓度（C_{trough,Tac}）在前 3 个月为 7~16 ng/ml，之后为 5~15 ng/ml。前 3 个月观察到的 C_{trough,Tac} 中位值约为 10ng/ml，4~12 月为 8 ng/ml（表 6）。约有 80%的患者在第 1 到 3 个月他克莫司全血谷浓度维持在 6~16 ng/ml 范围内，在第 4 到第 12 个月间维持在 5~12 ng/ml 范围内。

表 6. 他克莫司全血谷浓度（研究 2）

时间	他克莫司全血谷浓度中位值（P10-P90 ^a ）（ng/ml）
第 30 天 (N=174)	10.5 (6.3 ~ 16.8)
第 60 天 (N=179)	9.2 (5.9 ~ 15.3)
第 120 天 (N=176)	8.3 (4.6 ~ 13.3)
第 180 天 (N=171)	7.8 (5.5 ~ 13.2)
第 365 天 (N=178)	7.1 (4.2 ~ 12.4)

a) 第 10 到 90 百分位数：C_{trough,Tac} 的范围除去 C_{trough,Tac} 最低的 10%和最高的 10%

方案规定的环孢素目标全血谷浓度（C_{trough,CsA}）在前 3 个月为 125~400 ng/ml，之后为 100~300 ng/ml。前 3 个月观察到的 C_{troughs,CsA} 中位值约为 280 ng/ml，从第 4 到第 12 个月为 190 ng/ml。

两组患者 MMF 开始剂量为每日两次，每次 1 克。到第 12 月，他克莫司/MMF 治疗组和环孢素/MMF 治疗组中分别有 62%和 47%患者的 MMF 剂量降至每日 2 克以下（表 7）。他克莫司/MMF 治疗组和环孢素/MMF 治疗组中分别约有 63%和 55%患者的 MMF 剂量减少是由不良反应所致。

表 7. 他克莫司/MMF 给药组 MMF 剂量随时间的变化（研究 2）

时间段（天）	按时间平均的 MMF 剂量（g/日） ^a		
	低于 2.0	2.0	高于 2.0
0-30 (N=212)	25%	69%	6%
0-90 (N=212)	41%	53%	6%
0-180 (N=212)	52%	41%	7%
0-365 (N=212)	62%	34%	4%

注：按时间平均的 MMF 剂量=(总的 MMF 剂量)/(治疗持续时间)

a) 不同治疗阶段中每个按时间平均的 MMF 剂量范围的患者百分数。2g/日按时间平均的 MMF 剂量是指在治疗时间段 MMF 剂量在这些患者中没有减少。

2. 肝移植

在两项前瞻性、随机、非盲、多中心试验中对原位肝移植后以他克莫司为主的免疫抑制治疗方案的安全性和有效性进行了评估。阳性对照组使用环孢素为主的免疫抑制方案（CsA/AZA）。两项试验的免疫抑制方案都合用了肾上腺皮质激素。这些试验比较了移植后第 12 个月患者和移植物存活率。

在美国进行的一项试验中 12 个临床研究中心共入组了 529 例患者；手术前，263 例患者随机进入他克莫司为主的免疫抑制方案组，266 例进入 CsA/AZA 组。12 个临床研究中心中有 10 个使用了相同的 CsA/AZA 方案，另 2 个中心使用了不同的对照方案。该试验排除了肾功能障碍、暴发性肝功能衰竭 IV 期脑病、癌症患者。儿童患者（年龄≤12 岁）可入组。在第二项试验中，在欧洲的 8 个临床研究中心随机入组了 545 例患者；手术前，270 例患者随机进入他克莫司为主的免疫抑制方案组，275 例进入 CsA/AZA 方案组。在这项试验中，各中心的阳性对照组使用了当地标准的 CsA/AZA 方案。该试验排除儿童患者，但允许入组肾功能障碍、暴发性肝功能衰竭 IV 期脑病、原发性肝转移以外的癌症患者。

两项试验中他克莫司为主的治疗组与 CsA/AZA 治疗组的一年患者生存率和移植物存活率相似。美国试验中总体 1 年患者生存率（CsA/AZA 和他克莫司为主的治疗组）为 88%，欧洲试验中为 78%。美国试验中总体 1 年移植物存活率（CsA/AZA 和他克莫司为主的治疗组结合）为 81%，欧洲试验为 73%。两项试验中，他克莫司从静脉给药转为口服的中位时间为 2 天。

尽管他克莫司浓度和药物疗效之间缺乏直接的相关性，肝移植患者的临床试验数据表明随着血谷浓度升高，不良反应发生率升高。全血谷浓度维持在 5~20 ng/ml 时，多数患者的情况稳定。移植后患者的长期血谷浓度通常维持在目标范

围的下限值。

美国临床试验的数据表明，从移植后第 2 周到 1 年内定期测量的全血谷浓度中位值变化范围为 9.8 ng/ml~19.4 ng/ml。

【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：L04AD02

药理作用

作用机制和药效学作用

在分子水平，他克莫司的作用通过其与胞浆蛋白（FKBP12）的结合介导，胞浆蛋白的作用是使他克莫司在细胞内聚集。FKBP12-他克莫司复合物可特异性和竞争性的与钙调神经磷酸酶结合并抑制钙调神经磷酸酶，导致 T 细胞内钙依赖性信号传导通路抑制，从而阻止一系列淋巴因子的基因转录。

体内外实验均证明他克莫司是一种强效的免疫抑制剂。

特别是他克莫司能抑制细胞毒淋巴细胞的形成，后者是引起移植物排斥反应的主要因素。他克莫司抑制 T 细胞的活化和 T 辅助细胞依赖型 B 细胞的增殖并抑制淋巴因子的形成（如白介素-2，白介素-3 及 γ -干扰素）和白介素-2 受体的表达。

毒理作用

临床前安全性数据

大鼠和狒狒的毒性研究显示，肾脏和胰腺是主要受影响的器官。另对大鼠的研究显示，他克莫司对神经系统和眼产生毒性。家兔静脉给予他克莫司后发生了可逆的心脏毒性。

在大鼠和兔的生殖毒性实验中，在母体出现明显毒性反应的剂量下均观察到了胚胎毒性。在大鼠中，给予毒性剂量后雌性大鼠生殖功能包括分娩受到损害，幼崽出生时的体重、存活和发育能力均降低。

他克莫司可影响雄性大鼠生殖力，降低精子数量和活力。

致突变性

体内及体外相关试验表明，本品没有任何潜在的致突变性。

致癌性

在为期一年的慢性毒性研究（大鼠和狒狒），以及长期致癌性研究中（小鼠 18 个月，大鼠 24 个月），本品未显示出任何直接致瘤潜力。根据免疫抑制剂用药

经验，淋巴瘤及皮肤癌在患者中极少发生。

【贮藏】

室温 10-30℃ 保存。

【包装】

铝塑包装

0.5mg: 50 粒/盒

1mg: 50 粒/盒; 100 粒/盒

【有效期】

完整包装有效期为 36 个月。打开铝箔袋后应在 3 个月内用完。

【执行标准】

JX20160341 及药品补充申请批准通知书 2022B01325 (1mg) 和 2022B01327
(0.5mg)

【药品批准文号】

0.5mg: 国药准字 HJ20150194

1mg: 国药准字 HJ20150196

【上市许可持有人】

名称: Astellas Pharma Co. Ltd.

注册地址: Damastown Road, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15,
Ireland

【生产企业】

企业名称: Astellas Ireland Co. Limited

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】

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