

核准日期：2020 年 8 月 26 日
修改日期：2022 年 8 月 15 日
2022 年 9 月 28 日
2023 年 6 月 1 日
2024 年 7 月 23 日

他克莫司颗粒说明书

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：他克莫司颗粒

英文名称：Tacrolimus Granules

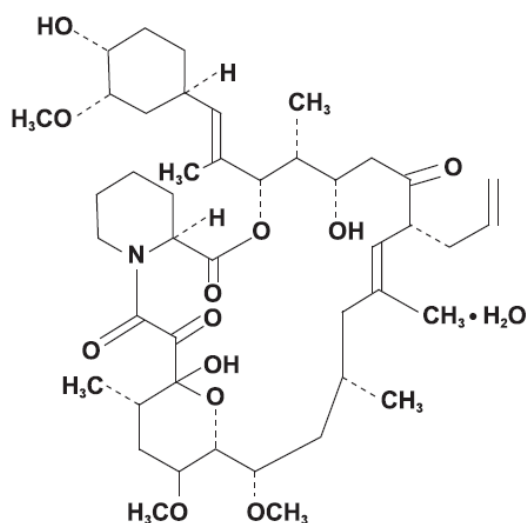
汉语拼音：Takemosi Keli

【成份】

本品主要成份为他克莫司。

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

化学结构式：



分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂ · H₂O

分子量：822.03

辅料：乳糖，羟丙甲纤维素，交联羧甲基纤维素钠

【性状】

本品为白色颗粒。

【适应症】

预防儿童肝脏或肾脏移植术后的移植物排斥反应。

治疗儿童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】

(1) 0.2mg (2) 1mg

【用法用量】

只有在免疫抑制治疗和移植患者管理方面有经验的医生才可处方本品和改变免疫抑制治疗方案。本品为每日两次给药的他克莫司颗粒剂。本品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。

用量

以下推荐初始剂量仅作为一般指导。在术后早期，本品一般联合其它免疫抑制剂给药。剂量取决于选择的免疫抑制方案。本品给药剂量主要基于对每个患者的排斥反应和耐受性的临床评估辅以血药浓度监测（见“治疗药物监测”项下）。如果排斥反应的临床体征明显，应考虑改变免疫抑制治疗方案。

建议在移植后前两周内频繁密切地监测他克莫司全血谷浓度，确保移植后早期充分的活性物质的暴露量。由于他克莫司为低清除率药物，按本品给药方案调整后数日血药浓度才能达到稳态（见“**治疗药物监测**”和【**临床药理**】项下）。

因无法排除生物利用度方面的临床相关差异，本品不应与他克莫司缓释胶囊转换使用。一般来说，不慎、无意或在无监督下的他克莫司速释剂与缓释剂间转换是不安全的。这可能导致移植物排斥或增加不良反应，包括由他克莫司全身暴露量的临床相关差异引起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给药方案治疗；改变剂型或剂量只能在移植专家的密切监测下进行（见【**注意事项**】和【**不良反应**】项下）。转换成任何剂型后都需要监测治疗药物，并调整剂量以维持相似的他克莫司全身暴露量。

预防儿童肝移植排斥反应

本品口服初始剂量应为 0.15-0.30mg/kg/天，分两次口服（如早晨和晚上）。如不能口服给药，则连续 24 小时静脉滴注他克莫司注射液，剂量为 0.05mg/kg/天。

移植后的剂量调整

通常在移植后降低他克莫司剂量。某些情况可停止合并免疫抑制治疗，而只进行他克莫司单药治疗。移植后患者状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。

预防儿童肾移植排斥反应

本品口服初始剂量应为 0.15-0.30mg/kg/天，分两次口服（如早晨和晚上）。如不能口服给药，则连续 24 小时静脉滴注他克莫司注射液，剂量为 0.1mg/kg/天。

移植后的剂量调整

通常在移植后降低他克莫司剂量。某些情况下可能停止其他合用的免疫抑制治疗，形成以他克莫司为基础的二联疗法。移植后患者状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。

本品与他克莫司其他剂型间的转换

在健康受试者中单次给药时，本品的他克莫司全身暴露量（AUC）比他克莫司胶囊高 18%左右。尚无在危重患者中暂时将他克莫司胶囊或他克莫司缓释

胶囊换成本品使用的安全性数据。

对以本品维持治疗的稳定移植受者，需换成他克莫司胶囊时应按 1:1 (mg:mg) 总日剂量转换。如果不能等剂量转换，应尽可能将他克莫司胶囊总日剂量向上调整至最接近的量，早上使用较高剂量、晚上使用较低剂量。

同样地，将他克莫司胶囊换成本品时，本品总日剂量最好等于他克莫司胶囊总日剂量。如果不能等剂量转换，应尽可能用 0.2mg 和 1mg 规格将本品总日剂量向下调整至最接近的总日剂量。

本品的总日剂量应分两次等剂量给药。如果不能等剂量给药，早上给较高剂量、晚上给较低剂量。袋装本品不得拆分使用。

举例：他克莫司胶囊总日剂量为早上给药 1mg、晚上给药 0.5mg。则本品总日剂量为 1.4mg，并分成早上给药 0.8mg、晚上给药 0.6mg。

应在转换前和转换后 1 周内测量他克莫司全血谷浓度。适时调整剂量，以维持相似的全身暴露量。

从环孢素换成他克莫司

从环孢素为基础的治疗换成他克莫司为基础的治疗时应小心谨慎（见【注意事项】和【药物相互作用】项下）。不推荐环孢素与他克莫司合用。在开始他克莫司治疗前应考虑环孢素的血药浓度和患者的临床状况。如果环孢素的血药浓度升高，应延缓给药。实践中，在中止环孢素治疗后 12-24 小时才能开始给予他克莫司的治疗。转换后环孢素清除率可能受影响，故应持续监测环孢素的血药浓度。

治疗移植排斥反应

增加他克莫司剂量、补充激素治疗和给予短疗程的单克隆抗体/多克隆抗体均可用于控制排斥反应。如果出现中毒体征如重度不良反应（见【不良反应】项下），可能需要降低本品剂量。

治疗肝或肾移植后的移植排斥反应——儿童患者

从其它免疫抑制剂换成本品每日两次治疗时，应以本品的推荐初始口服剂量开始基础免疫治疗。

治疗药物监测

给药剂量主要基于对患者的排斥反应和耐受性的临床评估辅以他克莫司全血谷浓度监测。

目前有一些免疫测定法用于测定他克莫司全血浓度，以优化给药。将临床测得的个体浓度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。在目前的临床实践中，用免疫测定法来监测全血浓度。本品的他克莫司谷浓度（ C_{12} ）与全身暴露量（ AUC_{0-12} ）之间的相关性与他克莫司胶囊相似。

移植后应监测他克莫司的全血谷浓度。应在本品给药后 12 小时左右即在下一次给药前测定他克莫司全血谷浓度。建议在移植后前两周内频繁监测谷浓度，随后在维持治疗期间定期监测。在移植后早期每周监测至少两次全血谷浓度，之后，在维持治疗期间定期监测。在观察到中毒临床体征或急性排斥反应时，及本品与他克莫司胶囊间转换、剂量调整、免疫抑制方案改变或合用可能改变他克莫司全血浓度的药物（见【药物相互作用】项下）后，也应密切监测他克莫司的全血谷浓度。血药浓度的监测频率应根据临床需要而定。由于他克莫司为低清除率药物，按本品给药方案调整后数日才能达到目标稳态（见【临床药理】项下）。

临床研究数据表明他克莫司全血谷浓度维持在 20ng/ml 以下时，多数患者的临床状况控制良好。在理解全血浓度时应考虑患者的临床状况。根据中国临床实践的经验，儿童肝、肾移植受者中的维持谷浓度为 5-15ng/ml。

特殊人群

肝功能损害

在重度肝功能损害患者中需降低本品剂量，使全血谷浓度维持在推荐的目标范围内。

肾功能损害

他克莫司的药代动力学不受肾功能影响（见【临床药理】项下），故无需调整剂量。但由于他克莫司的潜在肾毒性，建议密切监测肾功能（包括血清肌酐浓度的连续测定、肌酐清除率计算和尿量监测）。

性别

无证据表明男、女性患者需要不同的剂量才能达到相似的谷浓度。

给药方法

将本品混悬于水中，通常口服给药，必要时可经鼻饲管给药。

建议本品分两次口服日剂量（如早晨和晚上）。空腹或餐前至少 1 小时或餐后 2-3 小时给药，以使药物最大程度被吸收（见【临床药理】项下）。

要求依据患者体重计算剂量，使用尽量少的小袋的药。每 1mg 他克莫司使用 2ml 水（室温），在杯中制备混悬液（最多 50ml，具体视体重而定）。不能使用含聚氯乙烯（PVC）材料的器具（见【注意事项】项下）。向水中加入颗粒并搅拌。不建议使用任何液体或器具清空药袋。混悬液可抽入注射器或由患者直接吞服。之后，用等量的水冲洗杯壁并给患者服用。混悬液制备后应立即给药。

【不良反应】

安全性总结

由于患者的基础疾病和同时使用多种药物，通常很难确立与免疫抑制剂相关的不良反应。

最常报告的不良反应（发生率>10%）为震颤、肾功能损害、各种高血糖状况、糖尿病、高钾血症、感染、高血压和失眠。

不良反应列表

不良反应发生频率定义如下：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（从已有的数据不能估算）。在各发生频率分组内不良反应按严重性从高到低列出。

感染和侵染类疾病

如同其它强效免疫抑制剂，他克莫司治疗患者的感染风险增加（病毒、细菌、真菌、原虫）。原有的感染可能加重，也可能发生全身和局部感染。接受免疫抑制剂（包括本品）治疗的患者中，曾报告 CMV 感染、与 BK 病毒相关的肾病和 JC 病毒相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（包括囊状和息肉状）

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

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（PRCA）、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出现过敏反应和类过敏反应（见【注意事项】项下）。

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、各种高血糖状况、高钾血症

常见： 各种代谢性酸中毒、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、高甘油三酯血症、低磷酸血症

偶见： 脱水、低血糖、低蛋白血症、高磷酸血症

精神病类

十分常见： 失眠

常见： 精神错乱和定向障碍、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、中枢神经系统出血和脑血管意外、昏迷、说话和语言异常、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

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：血栓栓塞和缺血事件、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

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、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

肝胆系统疾病

常见：胆管系统疾病、肝细胞损害和肝炎、胆汁淤积和黄疸

罕见：静脉闭塞性肝病、肝动脉血栓形成

十分罕见：肝衰竭

皮肤及皮下组织类疾病

常见：皮疹、瘙痒症、脱发、痤疮、出汗增多

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、背痛、肌痉挛、肢体疼痛

偶见：关节类疾病

罕见：活动度降低

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

生殖系统及乳腺疾病

偶见：痛经和子宫出血

全身性疾病及给药部位各种反应

常见：发热疾病、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： 脂肪组织增多

各类检查

十分常见： 肝功能检查异常

常见： 血碱性磷酸酶升高、体重增加

偶见： 淀粉酶升高、心电图检查异常、心率和脉搏检查异常、体重降低、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

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的疼痛综合征（CIPS）的一部分。典型表现为双侧对称、严重的下肢上行性疼痛，可能与他克莫司的超剂量使用有关。减少他克莫司剂量可能使该综合征症状减轻。在某些情况下，有必要改用其他免疫抑制剂。

【禁忌】

对本品中任何成份过敏者禁用。

对其他大环内酯类药物过敏者禁用。

【注意事项】

尚无在危重患者中暂时将他克莫司胶囊或他克莫司缓释胶囊换成本品使用的安全性数据。

因无法排除生物利用度方面的临床相关差异，本品不应与他克莫司缓释胶囊转换使用。已观察到的用药错误，包括不慎、无意或在无监督下的他克莫司速释剂与缓释剂间的转换。这导致了严重不良反应，包括移植物排斥或由他克莫司暴露不足或过量引起的其它不良反应。患者应维持他克莫司单一剂型及相应的日给药方案进行治疗；改变剂型或方案只能在移植专家的密切监督下进行（见【用法用量】和【不良反应】项下）。

在移植后早期，应对以下参数进行常规监测：血压、心电图、神经性视觉状态、空腹血糖水平、电解质（尤其是血钾）、肝肾功能检查、血液学参数、凝血值和血浆蛋白测定。如果上述参数发生了临床相关变化，应考虑调整免疫抑制方案。

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才可合用此类药物（见【药物相互作用】项下）。

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。建议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。如果无法避免，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】项下）。

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。建议避免他克莫司与强效 CYP3A4 诱导剂（如：利福平、苯妥英、卡马西平）联合用药。如果无法避免，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】项下）。

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）。

草药制剂

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药浓度下降和临床疗效降低，或他克莫司血药浓度升高和毒性风险增加（见【药物相互作用】项下）。

其他相互作用

应避免将环孢素与他克莫司一同服用，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【用法用量】和【药物相互作用】项下）。

应避免高钾摄入或使用保钾利尿剂（见【药物相互作用】项下）。

他克莫司与已知有肾毒性或神经毒性的药物合用时，会增加这些毒性作用（见【药物相互作用】项下）。

接种疫苗

免疫抑制剂可能影响对疫苗的应答，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。

胃肠道系统疾病

曾有接受他克莫司治疗的患者出现胃肠穿孔的报告。因为胃肠穿孔为重要医学事件，可导致危及生命或严重的状况，故在出现疑似症状或体征时应立即给予充分治疗。

腹泻期间他克莫司的血药浓度可能发生显著变化，建议在腹泻发作期间密切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。大多数病例可逆，在他克莫司全血谷浓度远高于推荐的最高浓度时发生。其他增加上述临床状况风险的因素包括基础心脏病、使用激素、高血压、肾或肝功能障碍、感染、体液过多和水肿。因此应在移植前和移植后（如：移植后 3 个月时，及移植后 9-12 个月时）使用诸如超声心动图或心电图的方法来监测高危患者，尤其是低龄儿童和接受强免疫抑制治疗的患者。如果出现异常，应降低本品剂量或更换为另一种免疫抑制剂。他克莫司可能延长 QT 间期并导致尖端扭转性室性心动过速。有 QT 间期延长风险因素的患者用药应谨慎，包括有 QT 间期延长个人史和家族史、充血性心脏衰竭、缓慢型心律失常和电解质异常。经诊断或怀疑患有先天性长 QT 综合征、获得性 QT 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量的药物的患者用药应谨慎（见【药物相互作用】项下）。

淋巴细胞增生性疾病和恶性肿瘤

已报道他克莫司治疗患者出现与 EB 病毒有关的淋巴细胞增生性疾病（见【不良反应】项下）。合用免疫抑制剂如抗淋巴细胞抗体（如：巴利昔单抗、达利珠单抗）会增加与 EB 病毒有关的淋巴细胞增生性疾病。已报道 EBV 病毒衣壳抗原（VCA）阴性患者形成淋巴细胞增生性疾病的风险升高。故该组患者应在本品开始治疗前确定 EBV-VCA 血清学。治疗期间，建议使用 EBV-聚合酶链反应（PCR）技术密切监测。EBV-PCR 阳性可持续几个月，其本身并不能作为淋巴细胞增生性疾病或淋巴瘤的提示。

如同其它强效免疫抑制剂，尚不清楚继发性癌症的风险（见【不良反应】项下）。

如同其它免疫抑制剂，有潜在恶性皮肤变化风险的患者应穿着防护性衣物并使用保护系数高的防晒油，以限制阳光和紫外线暴露。

感染（包括机会感染）

使用免疫抑制剂（包括本品）治疗患者的机会感染（细菌、真菌、病毒和原虫）风险增加，如：CMV 感染、BK 病毒相关的肾病和 JC 病毒相关的 PML。患者感染病毒性肝炎的风险也会增加，如：乙型和丙型肝炎的再激活和新发感染，戊型肝炎可能成为慢性感染。这些感染常与较高的免疫抑制总负荷有关，且可能导致严重或致死状况（包括移植物排斥），因此对于肝肾功能或神经系统症状恶化的免疫抑制患者，医生在鉴别诊断中应考虑这些状况。按照临床指南采取相应的预防及管理措施。

接受来自巨细胞病毒（CMV）血清学阳性供体移植物的 CMV 血清学阴性移植受者发生 CMV 病毒血症和 CMV 疾病的风险更高。监测感染的发生，并调整免疫抑制方案以平衡排斥风险与感染风险。

可逆性后部脑病综合征（PRES）

已报道他克莫司治疗患者出现 PRES。如果他克莫司治疗患者出现头痛、精神状态改变、惊厥发作和视觉障碍等提示 PRES 的症状，应进行放射检查（如：核磁共振[MRI]）。如果诊断为 PRES，建议充分控制血压和惊厥发作，并立即停止全身性他克莫司给药。多数患者在采取相应的治疗后完全恢复。

眼器官疾病

在服用他克莫司的患者中有报告眼器官疾病，有的发展为失明。在更换免

疫抑制剂后有一些得到了解决。应建议患者报告发生的视力变化、色觉变化、视物模糊或视野缺损。如果发生这些情况，应及时转诊至眼科进行评估。

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（PRCA）

已报道几例他克莫司患者出现 PRCA。所有患者均报告了 PRCA 的风险因素，如：细小病毒 B19 感染、基础疾病或合用 PRCA 相关药物。

特殊人群

在非白人患者和免疫风险升高患者（如：再次移植、反应性抗体证据、PRA）中的治疗经验有限。

重度肝功能损害患者可能需要降低剂量（见【用法用量】项下）。

辅料

本品含乳糖。患有半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收障碍等罕见遗传疾病的患者应避免使用本品。

不相容性

他克莫司与 PVC 塑料不相容。用于混悬液制备和给药的材料如饮用容器、杯子或导管不能含有 PVC。

对驾驶和使用机器能力的影响

他克莫司可能引起视力和神经功能障碍。如果在使用他克莫司期间饮酒，可增强该副作用。

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（见【药物相互作用】项下）。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，使用其他可能引起高钾血症的药物（如：保钾利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂）前应慎重考虑。治疗过程中定期监测血钾水平。

高血压

高血压是他克莫司的常见不良反应，可能需要降压治疗。尽管常用的抗高血压药物都能控制住血压，但在使用可能引起高钾血症的降压药物（如：保钾利尿药、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂）前应慎重考虑。钙通道阻滞剂可能会增加他克莫司的血药浓度，因此需要减少本品的剂量（见【药物相互作用】项下）。

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。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

临床数据表明他克莫司能透过胎盘。来自接受器官移植妊娠受者的有限数据表明，他克莫司与其它免疫抑制药物相比，并未增加妊娠过程和结局不良反应的风险。截至目前，还没有其它相关流行病学资料。但曾有报道自然流产的病例。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获益

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，123例新生儿中有66例，即53.7%，数据显示多数新生儿相对其孕龄的出生体重为正常）和高钾血症（111例新生儿中有8例，即7.2%）风险，但高钾血症可自行恢复正常。

在大鼠和兔中，他克莫司在母体毒性剂量下引起胚胎毒性（见【药理毒理】项下）。他克莫司影响雄性大鼠的生育力（见【药理毒理】项下）。

哺乳

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

生育

他克莫司可影响雄性大鼠生育力，降低精子数量和活力（见【药理毒理】项下）。

【儿童用药】

儿童患者一般需要1.5-2倍成人剂量才能达到相似的血药浓度。

【药物相互作用】

全身用他克莫司经肝脏 CYP3A4 代谢。也有证据表明通过肠壁中的 CYP3A4 进行胃肠代谢。与其他已知能抑制或诱导 CYP3A4 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。

与可能改变 CYP3A4 代谢的药物合用时，强烈建议在移植专家的监督下密切监测他克莫司血药浓度，并且监测移植物功能、QT 间期延长（通过心电图）、肾功能和其它不良反应（包括神经毒性），必要时中断使用或调整他克莫司剂量，以维持相似的他克莫司暴露量（见【用法用量】和【注意事项】项下）。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 1。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。

表 1. 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】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。无法避免时，应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韦、帕立瑞韦和利托那韦），蔡法唑酮，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。如果无法避免同时使用强效 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
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】项下）。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。
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】项下）。	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。
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】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。	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。
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】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）。密切监测移植物功能。

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的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。

他克莫司对其它药物代谢的影响

他克莫司为已知的 CYP3A4 酶抑制剂，故他克莫司与已知经 CYP3A4 酶代谢的药物合用时可能影响这类药物的代谢。

合用他克莫司时环孢素的半衰期延长，且可能发生协同/累加的肾毒性作用。故不建议环孢素与他克莫司合用，对之前接受环孢素治疗的患者给予他克莫司时应注意（见【用法用量】和【注意事项】项下）。

他克莫司可增加苯妥英的血药浓度。

他克莫司可降低激素类避孕药的清除率，导致激素暴露增加，故在选择避孕措施时需特别注意。

对他克莫司与他汀类药物间相互作用的了解有限。临床数据表明合用他克莫司时，他汀类药物的药代动力学基本不变。

动物数据表明他克莫司可潜在降低戊巴比妥和安替比林的清除率，延长其半衰期。

霉酚酸：环孢素会干扰霉酚酸肝肠循环，他克莫司没有这一作用，因此，当联合疗法从环孢素转换到他克莫司时应谨慎，因为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。当从环孢素转换到他克莫司或从他克莫司转换到环孢素时，推荐进行霉酚酸治疗药物监测。

免疫抑制剂可能影响对接种疫苗的应答，他克莫司治疗期间接种疫苗可能导致疫苗效力降低。故应避免使用减毒活疫苗（见【注意事项】项下）。

【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、血清肌酐浓度升高和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大，水溶性差，且与红细胞和血浆蛋白广泛结合，预期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整个胃肠道内均可吸收。他克莫司通常迅速吸收。

本品为每日两次给药的他克莫司速释剂。口服本品后约 2-2.5 小时，他克莫司血药浓度达峰值（ C_{max} ）。

他克莫司吸收存在差异。在成年健康志愿者中进行的单次给药生物等效性研究结果表明，本品的生物利用度比他克莫司胶囊高 20%左右。他克莫司胶囊的平均口服生物利用度为 20-25%（成人患者个体范围为 6-43%，儿童肾移植患者个体范围为 3-77%）。餐后给药时他克莫司的口服生物利用度降低。

胆汁不影响他克莫司吸收，故可以口服本品治疗。

一些患者中，他克莫司的吸收持续时间较长，而呈现出一种相对平缓的吸收曲线。

在空腹时他克莫司的吸收速率和程度最大。食物可同时降低他克莫司的吸收速率和程度，食用高脂食物后这种作用最明显。含高碳水化合物的食物产生的影响不太明显。

在稳定的肝移植患者中，进食中等脂肪含量的食物（34%卡路里）后，他克莫司的口服生物利用度降低。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 和 C_{max} 分别降低 2-12%和 15-38%， t_{max} 延长 38-80%。

稳态时，AUC 与全血谷浓度高度相关，因此监测全血谷浓度可较好地反应全身暴露量。

分布

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，他克莫司的稳态分布容积约为 1300L（健康受试者）。以全血浓度计算，则为 47.6L。

代谢

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示与他克莫司相似的免疫抑制活性。其它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体循环中以低浓度存在。故代谢物对他克莫司的药理活性没有影响。

消除

他克莫司为低清除率药物。以全血浓度估算，健康受试者平均总机体清除率为 2.25L/h。成人肝、肾和心脏移植患者中，平均总机体清除率分别为 4.1L/h、6.7L/h 和 3.9L/h。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。健康受试者中全血平均半衰期约为 43 小时。成人和儿童肝移植患者中，平均半衰期分别为 11.7 和 12.4 小时，而成人肾移植受者中为 15.6 小时。在移植受者中，由于清除率增加，观察到半衰期缩短。

经静脉和经口给予 ^{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液和粪便中检出，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。

儿童数据

在儿童肝移植患者中，他克莫司（使用本品进行研究）的平均口服生物利用度为 $26\pm 23\%$ （儿童肝移植患者个体值范围为 4-80%）。

口服（0.30mg/kg/天）后，多数儿童肝移植患者在 3 天内达到他克莫司稳态浓度。

儿童肝和肾移植患者中，总机体清除率分别为 $2.3\pm 1.2\text{ml/min/kg}$ 和 $2.1\pm 0.6\text{ml/min/kg}$ 。在有限的儿童临床研究中，观察到总机体清除率和半衰期随年龄不同高度变化，尤其是幼儿期。

儿童移植患者中的半衰期平均为 12 小时左右。

【临床试验】

儿童肝移植

国外一项随机、开放性的临床试验比较了口服他克莫司颗粒+激素二联疗法与口服环孢素+激素+硫唑嘌呤三联疗法用于初次异体儿童肝移植患者的疗效和安全性。该试验招募年龄16岁及以下患者。两个治疗组中儿童患者的年龄分布相似，大多数小于5岁。完成移植手术后6小时，患者随机分为以下两组：一组患者（n=91）分两次以0.3mg/kg/天的剂量口服他克莫司颗粒，另一组患者（n=90）以10mg/kg/天的剂量口服环孢素。根据谷浓度，第2天和第3天他克莫司剂量分别调整为0.17mg/kg/天和0.14mg/kg/天。在一年的试验期间，调整剂量使目标全血谷浓度维持在5-20ng/ml。在第12个月时，他克莫司组BPAR、移植物丧失、死亡或失访的发生率为52.7%，环孢素组为61.1%。

表2. 他克莫司颗粒或环孢素治疗的儿童肝移植受者12个月时关键疗效结果

	他克莫司颗粒 (N = 91)	环孢素 (N = 90)
总体失败	48 (52.7%)	55 (61.1%)
疗效失败的组成		
BPAR	40 (44.0%)	49 (54.4%)
移植物丧失	7 (7.7%)	13 (14.4%)
移植物丧失但排除死亡	1 (1.1%)	6 (6.7%)
死亡	6 (6.6%)	7 (7.8%)
失访	2 (2.2%)	0
与环孢素相比疗效失败的治疗差异 (95% CI*)	-8.4% (-22.7%, 6.0%)	

*使用正态近似计算 95%置信区间。

【药理毒理】

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】

25℃以下保存。

【包装】

铝箔袋装，50 袋/盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

进口药品注册标准：JX20190170

【批准文号】

0.2mg：国药准字 HJ20200033

1mg：国药准字 HJ20200034

【上市许可持有人】

名称：Astellas Pharma Europe B.V.

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

【生产企业】

企业名称：Astellas Pharma Inc. Toyama Technology Center

生产地址：2-178 Kojin-machi, Toyama City, Toyama 930-0809, Japan

【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：400-0856-799（产品咨询）（024）25814488（工厂）

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