

成品尺寸：420X195mm

核准日期：2021年02月24日
修改日期：2021年03月04日
2021年08月06日
2023年07月04日

瑞复®



吗替麦考酚酯胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

警告

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

由于本品具有致突变和致畸效应，具有生育能力的女性患者在开始使用本品进行治疗之前，须证实妊娠试验结果为阴性，并在开始使用本品前至停用本品后6周期间采用避孕措施。在妊娠期间使用本品可能增加流产、先天性畸形等风险。

【药品名称】

通用名称：吗替麦考酚酯胶囊

英文名称：Mycophenolate Mofetil Capsules

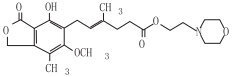
汉语拼音：Matimaikaofenzhi Jiaonang

【成份】

本品主要成份为：吗替麦考酚酯

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

化学结构式：



分子式：C₂₅H₃₅N₃O₇

分子量：433.49

【性状】

本品为橙色与蓝色的双色胶囊，内容为白色或类白色粉末或颗粒或块状物。

【适应症】

本品与皮质类固醇以及环孢素或他克莫司同时应用，适用于治疗：

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

本品适用于III-V型成人狼疮性肾炎患者的诱导期治疗和维持期治疗。

【规格】0.25g

【用法用量】

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

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

肾移植：

成人：对肾移植受者，推荐口服剂量为每次1g，每日2次（日剂量为2g）。虽然在临床试验中用过每次1.5g，每日2次（日剂量3g），且是安全和有效的，但在肾移植患者并没有效果上的优势。每天接受2g本品的患者在总的安全性上比接受3g的患者要好。

肝移植：

成人肝移植受者推荐口服剂量为每次0.5~1g，每日2次（日剂量1~2g）。

在肾脏或肝脏移植后应尽早开始口服本品治疗。食物对麦考酚酸（MPA）AUC无影响，但使MPA C_{max}下降40%。因此推荐本品空腹服用。但是对稳定的肾移植受者，如果需要本品可以和食物同服。

狼疮性肾炎患者：

诱导期治疗

成人推荐剂量为每日1.5~2g，分两次口服给药。

本品通常应与皮质类固醇联合使用。

维持期治疗

成人推荐剂量为每日0.5~1.5g，分两次口服给药。

剂量调整：

肝损害患者

不建议对伴有严重肝实质病变的肾移植受者调整剂量。但是，其他原因的肝脏疾病是否需要做剂量调整不清楚（见【药理学】和【药代动力学】）。

对伴有严重肝实质病变的狼疮性肾炎患者尚无数据。

肾损害患者

对于有重度慢性肾脏损害（肾小球滤过率<25ml/min/1.73m²）的肾移植受者，在渡过了术后早期后，或者对急性或难治性排斥反应进行治疗后，应避免使用大于每次1g，每日2次的剂量。肾移植后移植物功能延迟恢复的患者，无需调整剂量，但這些患者需要严密监测。（见【药代动力学】）。

未获得重度肾损害患者的肝移植受者的数据。如果潜在的益处大于潜在的危害，重度慢性肾脏损害的患者同时接受肝移植后可以使用本品。

目前对于GFR<30ml/min的狼疮性肾炎患者的数据尚不充分，如需使用本品，建议进行治疗药物浓度监测。

出现中性粒细胞减少症的患者

如果出现中性粒细胞减少（绝对中性粒细胞计数<1.3×10³/μL），本品应暂停或减量，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】）。

老年患者

合适的肾移植受者推荐剂量为每次1g，每日2次，肝移植受者为每次0.5~1g，每日2次（见【老年用药】）。狼疮肾炎老年患者使用本品的数据尚不充分，暂无推荐剂量。

【不良反应】

本章节所列举的安全性特征基于来自临床试验和上市后经验的数据，且已被证明在移植患者人群和狼疮性肾炎患者人群中相似。

临床试验

在预防急性器官排斥的关键临床试验中，估计共有1557例患者接受本品治疗。其中991例患者被纳入到汇总肾移植研究ICM1866、MYC022和MYC023中，277例患者被纳入到肝移植研究MYC2646中，以及289例患者被纳入到心脏移植研究MYC1864中。所有研究组的患者还接受环孢素和皮质类固醇治疗。

腹泻、白细胞减少症、脓毒症以及呕吐是关键试验中与本品给药相关的最常见和/或严重药物不良反应。还有证据表明特定类型感染的发生频率较高，例如，机会性感染等（见【注意事项】）。

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

临床试验的药物不良反应汇总表

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

药物不良反应 (MedDRA) 系统器官分类	肾脏移植 (n=991)		肝移植 (n=277)		心脏移植 (n=289)	
	发生率(%)	频率	发生率(%)	频率	发生率(%)	频率
感染及侵袭类疾病						
各种细菌感染	39.9	十分常见	27.4	十分常见	19.0	十分常见
各种真菌感染	9.2	常见	10.1	十分常见	13.1	十分常见
各种病毒感染	16.3	十分常见	14.1	十分常见	31.1	十分常见
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）						
良性皮肤肿瘤	4.4	常见	3.2	常见	8.3	常见
肿瘤	1.6	常见	2.2	常见	4.2	常见
皮肤癌	3.2	常见	0.7	偶见	8.0	常见
血液及淋巴系统疾病						
贫血	20.0	十分常见	43.0	十分常见	45.0	十分常见
瘀斑	3.6	常见	8.7	常见	20.1	十分常见
白细胞增多症	7.6	常见	22.4	十分常见	42.6	十分常见
白细胞减少症	28.6	十分常见	45.8	十分常见	34.3	十分常见
全血细胞减少症	1.0	常见	3.2	常见	1.7	偶见
中性粒细胞减少症	0.6	偶见	1.4	偶见	0.0	十分罕见
血小板减少症	8.6	常见	38.3	十分常见	24.2	十分常见
代谢及营养类疾病						
酸中毒	3.4	常见	6.5	常见	14.9	十分常见
高胆红素血症	11.0	十分常见	4.7	常见	46.0	十分常见
高血糖症	9.0	常见	43.7	十分常见	48.4	十分常见
高钾血症	7.3	常见	22.0	十分常见	16.3	十分常见
高脂血症	7.6	常见	8.7	常见	13.8	十分常见
低钾血症	3.2	常见	30.0	十分常见	8.0	常见
低钙血症	7.8	常见	37.2	十分常见	32.5	十分常见
低镁血症	1.8	常见	39.0	十分常见	20.1	十分常见
低磷血症	10.8	十分常见	14.4	十分常见	8.7	常见
体重降低	1.0	常见	4.7	常见	6.2	常见
精神类病						
意识模糊状态	1.4	常见	17.3	十分常见	14.2	十分常见
抑郁	3.7	常见	17.3	十分常见	20.1	十分常见
失眠	8.4	常见	52.3	十分常见	43.3	十分常见
各类神经系统疾病						
头晕	7.8	常见	16.2	十分常见	34.3	十分常见
头痛	14.8	十分常见	53.8	十分常见	58.5	十分常见
高张力	3.3	常见	7.6	常见	17.3	十分常见
感觉错乱	6.3	常见	15.2	十分常见	15.6	十分常见
嗜睡	2.6	常见	7.9	常见	12.8	十分常见
震颤	9.2	常见	33.9	十分常见	26.3	十分常见
心脏器官疾病						
心动过速	4.3	常见	22.0	十分常见	22.8	十分常见
血管与淋巴管类疾病						
高血压	27.5	十分常见	62.1	十分常见	78.9	十分常见
低血压	4.9	常见	18.4	十分常见	34.3	十分常见
静脉曲张形成*	4.4	常见	2.5	常见	2.4	常见
呼吸系统、胸及纵隔疾病						
咳嗽	11.4	十分常见	15.9	十分常见	40.5	十分常见
呼吸困难	12.2	十分常见	31.0	十分常见	44.3	十分常见
胸腔积液	2.2	常见	34.3	十分常见	18.0	十分常见
胃肠道系统疾病						
腹痛	22.4	十分常见	62.5	十分常见	41.9	十分常见
结肠炎	1.6	常见	2.9	常见	2.8	常见
便秘	18.0	十分常见	37.9	十分常见	43.6	十分常见
食欲下降	4.7	常见	25.3	十分常见	14.2	十分常见
腹泻	30.4	十分常见	51.3	十分常见	52.6	十分常见
消化不良	13.0	十分常见	22.4	十分常见	22.1	十分常见
食管炎	4.9	常见	4.3	常见	9.0	常见
肠胃气胀	6.4	常见	18.8	十分常见	18.0	十分常见
肠穿孔	4.4	常见	4.0	常见	9.3	常见
肠出血	2.7	常见	8.3	常见	7.6	常见
胃肠溃疡	3.1	常见	4.7	常见	3.8	常见
肠梗阻	2.4	常见	3.6	常见	2.4	常见
恶心	18.4	十分常见	54.5	十分常见	56.1	十分常见
口腔黏膜炎	1.4	常见	1.4	常见	3.5	常见
呕吐	10.6	十分常见	32.9	十分常见	39.1	十分常见
肝胆系统疾病						
血碱性磷酸酶升高	5.2	常见	5.4	常见	9.3	常见
血尿酸脱氢酶升高	5.8	常见	0.7	偶见	23.5	十分常见
肝酶升高	5.6	常见	24.9	十分常见	17.3	十分常见
肝炎	2.2	常见	13.0	十分常见	0.3	偶见
皮肤及皮下组织类疾病						
脱发	2.2	常见	2.2	常见	2.1	常见
皮疹	6.4	常见	17.7	十分常见	26.0	十分常见
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病						
关节痛	6.4	常见	6.1	常见	10.0	十分常见
肌无力	3.0	常见	4.0	常见	13.8	十分常见
肾脏及泌尿系统疾病						
血肌酐升高	8.2	常见	19.9	十分常见	42.2	十分常见
血尿素升高	0.8	偶见	10.1	十分常见	36.7	十分常见
血尿酸	10.0	十分常见	5.1	常见	5.2	常见
全身性疾病及给药部位各种反应						
乏力	10.8	十分常见	35.4	十分常见	49.1	十分常见

寒战	2.0	常见	10.8	十分常见	13.5	十分常见
水肿	21.0	十分常见	48.4	十分常见	67.5	十分常见
潮气	4.5	常见	11.6	十分常见	12.1	十分常见
不适	2.4	常见	5.1	常见	9.0	常见
疼痛	9.8	常见	46.6	十分常见	42.2	十分常见
发热	18.6	十分常见	52.3	十分常见	56.4	十分常见

*静脉给药后报告的不良事件。

选定的药物不良反应描述

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

恶性肿瘤

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

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

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

血液和淋巴系统疾病

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

胃肠道系统疾病

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

全身性疾病及给药部位各种反应

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

特殊人群

儿童（年龄在3个月到18周岁之间）

在对100名3个月到18周岁之间的儿科患者进行的临床研究中，给予600mg/m²吗替麦考酚酯每日两次口服以后，出现的不良药物反应的类型和频率，在整体上与给予1克本品每日两次口服的成人患者中观察到的不良反应都是相似的。但是，以下在儿童当中出现的频率≥10%的治疗相关不良事件，与成人中出现的治疗相关不良事件的频率相比，在儿科人群特别是在6周岁以下儿童当中更加常见，包括：腹泻、白细胞减少症、败血症、感染以及贫血。

老年患者（≥65周岁）

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

上市后经验

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

上市后经验中确定的药物不良反应

药物不良反应 (MedDRA) 系统器官分类	发生率(%)	频率分类
感染及侵袭类疾病		
原虫感染	N/A	偶见 ¹
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）		
淋巴瘤	N/A	偶见 ²
淋巴瘤性疾病	N/A	偶见 ²
血液及淋巴系统疾病		
单纯红细胞再生障碍性贫血	N/A	偶见 ²
骨髓功能衰竭	N/A	偶见 ²
呼吸系统疾病		
肺炎	1.80 ¹	常见
免疫系统疾病		
超敏反应	3.10 ¹	常见
低丙球蛋白血症	0.40 ¹	偶见
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
支气管扩张	N/A	偶见 ²
间质性肺病	0.20 ¹	偶见
肺纤维化	0.40 ¹	偶见
血管与淋巴管类疾病		
淋巴水肿	N/A	偶见 ²
全身性疾病及给药部位各种反应		
嗜吟从合成抑制剂相关性急性炎症综合征	N/A	偶见 ²

¹在关键临床试验期间观察到的最高发生率

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

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

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

先天性疾病和妊娠期、产褥期及围产期：

见【孕妇及哺乳期妇女用药】获取进一步信息。

全身性疾病及给药部位各种反应：

嗜吟从合成抑制剂相关性急性炎症综合征是一种新描述的麦考酚酸（MPA）及其他

嗜吟合成抑制剂相关的异常炎症反应，其表现为发热、关节痛、关节炎、肌肉痛和炎症标志物升高。据文献报告，停药后这些症状迅速改善。

狼疮性肾炎研究

吗替麦考酚酯在国内外进行的ALMS (Aspreva Lupus Management Study/NCT00377637) 研究，是一项前瞻性随机对照全球多中心研究。研究详情见临床试验部分。

本部分所列安全性信息，均为临床试验中受试者接受药物治疗后发生的所有不良事件，不良事件与治疗之间不一定有因果关系。

1.诱导期研究

诱导治疗期内，接受口服MMF（吗替麦考酚酯）治疗的患者共184例，接受静脉输注CTX（环磷酰胺）治疗的患者共180例。

安全性结果

两组间的不利事件比例未出现显著差异(MMF组为96.2%，CTX组为95.0%)。最常见的不良事件类型均为感染（MMF组为68.5%，CTX组为61.7%）和胃肠系统疾病（MMF组为61.4%，CTX组为66.7%）。MMF组和CTX组的腹泻发生率分别为28.3%和12.8%，两组无统计学差异。MMF组和CTX组分别有27.7%和22.8%的患者发生至少1例严重不良事件；2个治疗组中最常报告的严重不良事件类型均为感染，MMF组和CTX组的感染发生率分别为12.0%和10.0%；MMF组和CTX组的胃肠系统疾病的发生率分别为4.3%和1.7%，肾脏和泌尿系统疾病的发生率分别为4.3%和1.7%。MMF组和CTX组分别有24例（13.0%）和13例（7.2%）不良事件导致的退出。MMF组和CTX组分别有9例（4.9%）和5例（2.8%）死亡，无显著统计学差异。在MMF组中，7例（3.8%）死亡是由于感染所致，1例（0.5%）死亡是由于间质性肺病所致，1例（0.5%）死亡原因不详。在CTX组中，发生了2例（1.1%）感染导致的死亡和2例（1.1%）系统性红斑狼疮导致的死亡。MMF组中的7/9例（77.8%的死亡患者）死亡发生在亚洲。重度基础病征（32例患者的GFR为30ml/min/1.73m²）以及严重的系统性红斑狼疮基础疾病以及快速恶化的呼吸症状为该差异的可能原因。分析表明，MMF组和CTX组中的死亡、严重不良事件和感染发生率差异无统计学意义。

2.维持期研究

维持治疗期内，最终共226例诱导治疗期后达到缓解的患者被随机分配接受治疗，115例患者接受MMF口服制剂，111例患者接受AZA（硫唑嘌呤）口服胶囊剂。

安全性结果

两组的治疗期间不良事件发生率相似：接受MMF治疗的患者为98.3%（113例），接受AZA治疗的患者为97.3%（108例）。两组最常见的不良事件均为感染，感染在MMF组和AZA组发生率分别为79.1%和78.4%。MMF组和AZA组的严重感染发生率分别为9.6%和11.7%。AZA治疗组中，发生因不良事件导致退出的患者比例（39.6%）高于MMF治疗组（25.2%）。MMF组中发生至少1例严重不良事件的患者数量少于AZA组，但

器时慎用本品（见【不良反应】）。

具有生育能力的女性和男性：

生育力

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

妊娠试验

具有生育能力的女性患者在开始使用本品进行治疗之前，必须有一次血清或尿液妊娠试验检测阴性结果，且灵敏度至少为25mIU/mL。第二次检测应在首次检测后8～10天。患者在常规随访过程中，应重复进行妊娠试验检测。医生应就所有妊娠试验结果与患者进行讨论。患者应充分知悉，怀孕后需立即咨询医生。

避孕

● 女性

本品禁止用于未使用高效避孕方法的育龄期妇女（见【禁忌】）。

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

● 男性

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

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

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

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

患者信息：

- 为患者出示完整给药说明，同时告知患者淋巴瘤增生性疾病和某些其他恶性肿瘤的风险可能增加。
- 告知患者，在接受本品治疗期间，需要患者反复接受实验室检查。
- 告知育龄妇女，当在怀孕期间使用本品时，可能在前3个月内增加流产风险，还增加出生缺陷风险。他们必须采取有效避孕措施。

- 与育龄女性患者商讨怀孕计划。
- ◆在开始接受本品前4周内，育龄妇女必须采取有效避孕措施(同时采取两种措施)，当本品停止治疗后6周内，还必须继续采取避孕措施（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。
- ◆计划怀孕患者不应接受本品治疗，除非采用其他免疫抑制剂不能成功治疗。

实验室检查：

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

【孕妇及哺乳期妇女用药】

生育力、妊娠试验和避孕见【注意事项】。

致畸效应：妊娠分类 D（FDA分类）

动物研究表明本品具有生殖毒性。在动物生殖毒理学研究中，当无母体毒性情况下，胎儿吸收和畸形的发生率升高。根据体表面积转换，雌性大鼠和雌性兔子接受的吗替麦考酚酯（MMF）剂量相当于肾移植受者所接受人用剂量的0.02～0.9倍。在大鼠子代中发生的畸形包括无眼、无下颌和脑积水。在兔子子代中发生的畸形包括心脏异位、肾脏异位、膈疝和脐疝。

孕妇

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

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

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

最常报道的畸形相关的不良事件，如下所述：

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

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

分娩：尚未确定本品在分娩期间使用的安全性。

哺乳期妇女

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

【儿童用药】

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

在接受肝同种异体移植的儿童患者的安全性和有效性尚未确定。目前狼疮性肾炎儿童患者的安全性和有效性尚不充分。不推荐儿童使用。

【老年用药】

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

参见【用法用量】、【不良反应】和【注意事项】。

【药物相互作用】

DNA聚合酶抑制剂（阿昔洛韦、更昔洛韦）

阿昔洛韦：同时服用本品和阿昔洛韦，酚化葡萄糖酯麦考酚酸（MPAG）和阿昔洛韦的血浆浓度均较单独用药时有所升高。由于肾损害时，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。

更昔洛韦：根据推荐剂量的单剂口服吗替麦考酚酯和静注更昔洛韦的研究结果，和已知肾损害对本品（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MPAG药代动力学没有实质性改变，也无需调整本品的剂量。在肾损害的患者当中，本品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。

抗酸药和质子泵抑制剂（PPI）

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

螯合剂

消胆胺：正常健康受试者，预先服用消胆胺4天，每次4g，每日3次，单剂给药本品1.5g，MPA的AUC下降约40%。本品与影响肠肠循环的药物合用时需谨慎（见【注意事项】）。

司维拉唑：在成人和儿童患者中，合并使用司维拉唑和本品可以使MPA的C_{max}和AUC₀₋₁₂分别降低30%和25%（见【注意事项】）。这些数据表明，应在服用本品后2小时应用司维拉唑和其他钙离子磷酸盐结合剂，从而将其对MPA吸收的影响降至最低。

免疫抑制剂

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

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

在肾移植受者中发现，本品不会改变他克莫司的浓度。

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

抗生素

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

小肠内清除率β-葡萄糖醛酸酶细菌的抗生素（如：氨基糖甙、头孢菌素、氟喹诺酮和青霉素类）可能会干扰MPAG/MPA肠肝循环，进一步导致MPA自身暴露减少（见【注意事项】、【相互作用】）。

有关下述抗生素的可用信息：

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

诺氟沙星和甲硝唑：单次给予本品后，联合使用诺氟沙星和甲硝唑导致MPA的AUC₀₋₈降低30%。将本品与其中任何一种抗生素单独联合使用不会对MPA全身暴露产生影响。

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

口服避孕药

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

其他相互作用

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

与替米沙坦联用，可使MPA的浓度降低大约30%。替米沙坦可以改变MPA的清除，是通过提高PPAR γ 表达（过氧化物酶体增殖物活化受体 γ ），然后导致UGT1A9表达和活性的增加，从而增强葡萄糖苷酸化作用。将给予本品联用替米沙坦及不服用替米沙坦患者的移植排斥的发生率、移植失败的发生率或者不良反应进行对比，没有观察到药代动力学药物相互作用（DDI）的临床结果。

本品与丙酮舒合用，在猴子试验中可使血浆MPAG AUC升高3倍。因此，其他已知从肾小管分泌的药物都可能与MPAG竞争，因此可使MPAG和其他通过肾小管分泌的药物血浆浓度升高。

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的病例中，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过度抑制，增加感染和骨髓抑制的敏感性（见【注意事项】）。如果出现中性粒细胞降低，请停用本品或减少剂量（见【注意事项】）。

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

【药理毒理】

药理作用

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

毒理研究

遗传毒性：

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

生殖毒性：

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

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

【药代动力学】

口服或静脉给药后，吗替麦考酚酯迅速并完全代谢为活性代谢产物MPA。药物口服吸收迅速和基本完全吸收。MPA代谢为酚化葡萄糖酯麦考酚酸（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测定的下限（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)。在肾移植受者中多次给药至每天3g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)。

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

分布：在12例健康志愿者中静脉注射和口服的MPA的平均(±标准差)表观分布容积分别为3.6(±1.5)和4.0(±1.2)L/kg。在与肾脏相应的浓度，97%的MPA与血浆白蛋白结合。该数值取决于肾脏功能：开始治疗时白蛋白结合情况发生变化可解释MPAG药代动力学的非平稳性。在稳定期肾移植受者中MPAG正常浓度下，82%的MPAG与血浆白蛋白结合；而MPAG的浓度升高时（见于肾损害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为0.6，说明了MPA和MPAG没有广泛分布到血液的细胞成分。

在体外研究中评价了其他试剂对MPA与血浆白蛋白或血浆蛋白结合的影响，水杨酸（在血清白蛋白中25mg/dL时）和MPAG（在血浆蛋白中≥460 μg/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、普替生、强

的松、心得安、免疫抑制剂、茶碱、甲苯磺丁脲和华法令均不增加游离MPA的比例。MPA的浓度高达100 μg/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%，使来妥英钠的结合由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酯麦考酚酸（MPAG），后者无药理学活性。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-羟基乙基吗啡碱成分：N-(2-羧乙基)-吗啡、N-(2-羟基乙基)-吗啡和N端氧化的N-(2-羟基乙基)-吗啡。

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（4g，每日3次），可以使MPA的AUC大约降低40%（主要降低了AUC曲线的终末部分的药物浓度）。这个现象提示了肝肠循环提高了MPA的血浆浓度。

肾损害患者的吗替麦考酚酯的代谢完全依赖于肾脏功能，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 μg/mL）时少量MPAG可通过血液透析清除。胆酸结合剂，如消胆胺，通过影响药物的肠肠循环可以降低MPAG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（±标准差）在口服给药分别为17.9（±6.5）小时和193（±48）mL/min，在静脉给药分别为16.6（±5.8）小时和177（±31）mL/min。

健康志愿者、肾脏移植和肝脏移植受者的药代动力学：下面用平均值（±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移植和肝脏移植受者多次给药的参数。肾脏移植和肝脏移植受者在移植后的早期（移植后40天内）较移植后晚期（移植后3～6月）的MPA AUC大约低20～41%，平均C_{max}低32～44%。

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

健康志愿者（单次剂量）、肾脏移植和肝脏移植受者（多次给药）给予吗替麦考酚酯后的药代动力学参数

给药方案	剂量和途径	T _{max} (h)	C _{max} (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)
肾脏移植受者（每天二次给药）移植后时间		T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	二次剂量间期的AUC (0-12h) (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)
肝脏移植受者（每天二次给药）移植后时间		T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	二次剂量间期的AUC (0-12h) (μg·h/mL)
4～9天	1g/静脉	1.50(±0.517) (n=22)	17.0(±12.7) (n=22)	34.0(±17.4) (n=22)
早期（5～8天）	1.5g/口服	1.15(±0.432) (n=20)	13.1(±6.76) (n=20)	29.2(±11.9) (n=20)
晚期（>6月）	1.5g/口服	1.54(±0.51) (n=6)	19.3(±11.7) (n=6)	49.3(±14.8) (n=6)

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

据国外文献报道，已经在狼疮性肾炎患者中，对吗替麦考酚酯的药代动力学进行了研究。狼疮性肾炎患者中的MPA药代动力学特性与在移植患者中报告的类似（包括所观察到的活性药物暴露量的高度变异性），但由于不可预测的肾功能变化，狼疮性肾炎患者的药代动力学特征较复杂。

特殊人群的药代动力学：下面用平均值（±标准差）来表明在肾损害或肝损害的非移植受者单次口服吗替麦考酚酯的MPA的药代动力学参数。

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

肾损害的患者

在一个单剂研究（每组6人），重度慢性肾脏损害的志愿受试者（肾小球滤过率（GFR）小于25mL/min/1.73m²）的血浆MPA的AUC比正常健康志愿者及轻度肾损害志愿者的志愿者（GFR>80mL/min/1.73m²）高28～75%。而且单次服用后重度肾损害者的志愿受试者MPAG的AUC比正常健康志愿者高3～6倍，这与我们已知的MPAG由肾脏清除一致。MPAG长期增高的安全性尚无数据。

重度慢性肾脏损害者（GFR小于25mL/min/1.73m²）单次静脉给药1g的血浆MPA AUC为62.4（±19.3）μg·h/mL（n=4）。对重度慢性肾脏损害患者，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】）。作重度肾损害

的狼疮性肾炎患者研究数据有限，建议对GFR<30mL/min的狼疮性肾炎患者进行治疗药物浓度监测。

肾移植术后移植物功能延迟的患者平均MPA的AUC（0-12h）与那些移植物功能正常的术后患者相类似。在出现移植物功能延迟的患者中有可能出现短暂的血浆MPA游离比例增高或浓度升高，但在出现移植物功能延迟的患者中并不需要进行治疗量调整。肾移植术后移植物功能延迟的患者平均MPAG的AUC（0-12h）与那些移植物功能正常的术后患者相比高2～3倍（见【注意事项】和【用法用量】）。

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

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

肝损害患者

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损害（氨基比林呼吸实验小于剂量的0.2%）患者给予单次剂量（1g静脉给药），MMF可以迅速转换为MPA。MPA AUC为44.1（±15.5）μg·h/mL。

儿童（年龄≤18岁）

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

不同年龄和同种异体移植后不同时间的MPA的药代动力学参数（平均值±标准差）				
年龄（例数）	时间	峰值时间 (h)	剂量校正后 ^a 的C _{max} (μg/mL)	剂量校正后 ^a 的AUC(0-12h) (μg·h/mL)
1～2岁（6） ^a	早期（7天）	3.03(4.70)	10.3(5.80)	22.5(6.66)
1～6岁（17）		13.2(7.16)	13.2(2.85)	27.4(9.54)
6～12岁（16）		0.94(0.546)	13.1(6.30)	33.2(12.1)
12～18岁（21）		1.16(0.830)	11.7(10.7)	26.3(9.14) ^b

1～2岁（4） ^d	晚期（3月）	0.725(0.276)	23.8(13.4)	47.4(14.7)
1～6岁（15）		0.989(0.511)	22.7(10.1)	49.7(18.2)
6～12岁（14）		1.21(0.532)	27.8(14.3)	61.9(19.6)