

吗替麦考酚酯分散片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

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。使用本品的育龄妇女必须采用避孕措施。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: 吗替麦考酚酯分散片

英文名称: Mycophenolate Mofetil Dispersible Tablets

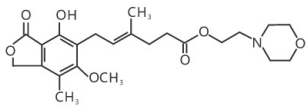
汉语拼音: Matimaikaofenzhi Fensanpian

【成份】

本品活性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-1,3-二氢异苯并咪唑-5-基)-4-甲基-4-己烯酸 2-(吗啉-4-基)乙酯。

化学结构式:



分子式: C₂₃H₃₁NO₇

分子量: 433.49

【性状】

本品为白色或类白色片。

【适应症】

可用于预防同种肾移植病人的排斥反应,及治疗难治性排斥反应,可与环孢素和肾上腺皮质激素同时应用。

【规格】0.25g

【用法用量】

预防排斥剂量

应于移植 72 小时内开始服用。肾移植病人服用推荐剂量为 1 克,一天两次(一天 2 克)。口服吗替麦考酚酯分散片 2 克/天比口服 3 克/天安全性更好。

治疗难治性排斥的剂量

在临床实验中,治疗难治性排斥的首次和维持剂量推荐为 1.5 克,一天两次(3 克/天)。

特殊剂量

如果发生中性粒细胞减少(中性粒细胞计数绝对值 < 1.3 × 10³/微升),应停止或减量。

严重肾功能损害:对有严重慢性肾功能损害的病人(肾小球滤过率 < 25 毫升/分/1.73 平方米),应避免超过 1 克,一天两次的剂量(移植后即刻使用除外)。对这些病人应仔细观察。对移植后肾功能延期恢复的病人不需要做剂量调整或停药。

【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,使用本品联合环孢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某种类型的感染发生率增加,例如,机会感染等(见【注意事项】)。研究显示,与本品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。

使用本品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 3g、预防肾脏排斥反应的试验中观察到的特征相同。同接受静脉注射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、消化不良等不良事件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,包括合并病患者的患者,接受本品作为部分免疫抑制的患者,发生淋巴瘤和其他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中,接受本品治疗(2g 或者 3g 每日)联合其它免疫抑制剂治疗的患者,有 0.4% 到 1% 发生淋巴瘤增生性疾病或者淋巴瘤。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排斥反应的对照试验中,平均随访为 42 个月的淋巴瘤发生率为 3.9%。

机会感染

所有移植受者的机会感染的风险都增高,风险随免疫抑制负荷增加而加大(见【注意事项】)。在接受本品(2g 或者 3g 每日)联合其它免疫抑制剂治疗且至少随访 1 年的肾脏(2g 数据),心脏和肝脏移植受者当中进行了对照临床试验,最常见的机会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 600mg/m² 本品每日两次口服以后,出现的不良反应的类型和频率,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,与成人中出现的不良事件的频率相比,在儿科人群特别是 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(包括巨细胞病毒组织侵袭病)、可能的胃肠出血和肺水肿的危险增加(见【注意事项】)。

下列为本品口服给药的安全性特征

在预防肾移植排斥的对照试验(3 项试验,2g 和 3g 的数据),一项对照心脏移植试验,和一项对照肝脏移植试验中,用本品治疗的患者 ≥ 10% 和 3%—< 10% 报告的不良事件如下表所示。

成人本品治疗临床试验中与环孢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% 乏力、发热、头痛、感染、疼痛(包括腹部、背部和胸部)、水肿、败血症	乏力、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、乏力、寒战、腹部增大、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(包括淋巴囊肿和鞘膜积液)、腹部增大、面部水肿、流感样综合征、出血、疝气、不适、盆腔疼痛	蜂窝织炎、囊肿(包括淋巴囊肿和鞘膜积液)、腹部增大、面部水肿、流感样综合征、出血、疝气、不适、颈部疼痛、皮肤苍白、盆腔疼痛	脓肿、蜂窝织炎、囊肿(包括淋巴囊肿和鞘膜积液)、流感样综合征、出血、不适、颈部疼痛
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、尿床增多、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、鞘膜积液、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、房颤、心律失常、心动过缓、血管扩张、晕厥
代谢/营养	≥ 10%	高胆固醇血症、高血糖症、高钾血症、低钾血症、低磷酸血症	酸中毒(代谢性或者呼吸性)、胆红素血症、尿素氮(BUN)升高、肌酐升高、酶水平升高(乳酸脱氢酶、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT))、高胆固醇血症、高血糖症、高钾血症、高脂血症、高尿酸血症、高血容量、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、愈合功能异常、高血糖症、高钾血症、低钾血症、低钾血症、低磷酸血症、低蛋白血症
	3%—< 10%	酸中毒(代谢性或者呼吸性)、碱性磷酸酶升高、脱水、酶水平升高(γ-谷氨酰转氨酶、乳酸脱氢酶、AST 和 ALT)、肌酐升高、高钙血症、高脂血症、低血容量、低钙血症、低血糖症、低蛋白血症、高尿酸血症、体重增加	愈合功能异常、碱性磷酸酶升高、碱中毒、脱水、痛风、低钙血症、低氧血症、低蛋白血症、低磷酸血症、低血容量、缺氧、呼吸性酸中毒、口渴、体重下降	酸中毒(代谢性或者呼吸性)、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、高血容量、低钠血症、缺氧、低血容量、体重增加、体重下降
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、胃肠胀气、恶心和呕吐、口腔念珠菌病	肝功能检查值升高(包括 AST、ALT)、厌食、胆管炎、胆汁淤积性黄疸、便秘、腹泻、消化不良、胃肠胀气、肺炎、恶心和呕吐、口腔念珠菌病
	3%—< 10%	肝功能检查值升高(包括 AST、ALT)、厌食、胃肠胀气、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、口腔黏膜炎	肝功能检查值升高(包括 AST、ALT)、厌食、吞咽困难、胃肠炎、牙龈炎、牙龈增生、黄疸、黑便、食管炎、口腔黏膜炎	吞咽困难、胃炎、胃肠道出血、肠梗阻、黄疸、便秘、口腔溃疡、食管炎、直肠疾病、胃溃疡
呼吸	≥ 10%	咳嗽加重、呼吸困难、咽炎、肺炎、支气管炎	哮喘、咳嗽加重、呼吸困难、咽炎、胸腔积液、肺炎、鼻炎、鼻窦炎	肺不张、咳嗽加重、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	呼吸暂停、肺不张、支气管痉挛、鼻衄、咯血、呃逆、肺痛、气胸、肺水肿、痰液增多、声音改变	哮喘、支气管炎、鼻衄、过度通气、气胸、肺水肿、呼吸道念珠菌病、鼻炎
皮肤及其附件	≥ 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、良性皮肤肿瘤、真菌性皮炎、带状疱疹、多毛症、瘙痒、皮肤癌、皮肤肥厚(包括光化性角质化)、出汗、皮肤溃疡、皮疹	良性皮肤肿瘤、真菌性皮炎、出血、瘙痒、皮肤癌、皮肤肥厚、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、良性皮肤肿瘤、皮肤溃疡、水泡大疱性皮疹
神经	≥ 10%	头晕、失眠、震颤	兴奋、焦虑、意识模糊、抑郁、头晕、肌张力增高、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、肌张力增高、感觉异常、嗜睡	惊厥、情绪不稳、幻觉、神经病、思维异常、眩晕	兴奋、惊厥、谵妄、口干、肌张力增高、感觉减退、神经病、精神病、嗜睡、思维异常
肌肉骨骼	≥ 10%	-	腿部肌肉抽搐、肌痛、肌肉无力	-
	3%—< 10%	关节痛、腿部肌肉抽搐、肌痛、肌无力	关节痛	关节痛、腿部肌肉抽搐、肌痛、肌无力、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、耳鸣、眼出血、耳鸣	视觉异常、弱视、结膜炎、耳聩
内分泌	≥ 10%	-	-	-
	3%—< 10%	糖尿病、甲状腺功能紊乱(PTH 水平升高)	糖尿病、库欣综合征、甲状腺功能减退	糖尿病

* (总计 n=1,483) ** (总计 n=578) *** (总计 n=564)
在上述研究预防肾移植排斥反应的三组对照试验中,接受每日 2 克本品治疗的患者安全性特征在总体上优于接受 3 克本品治疗的患者。
上市后经验
感染:
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,包括免疫抑制疗法和免疫功能缺陷。
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。
血液和免疫系统
在接受本品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)和低丙种球蛋白血症。

先天性疾病：

上市后已经报告了妊娠期接受本品和其它免疫抑制剂联合治疗的患者子女中出现先天性畸形的报道，包括耳、面部、心脏和神经系统畸变。也有早期妊娠自然流产的报道。

妊娠期、产褥期及围产期：

在暴露于吗替麦考酚酯的患者（主要是妊娠早期）中有关于自然流产的报告【见【孕妇及哺乳期妇女用药】】。

胃肠道：

结肠炎（有时由巨细胞病毒属引起）、胰腺炎、及个别关于小肠绒毛萎缩的病例报告。

本品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，因此本品禁用于对于吗替麦考酚酯、麦考酚酯或药物中的其他成分有过敏反应的患者。

孕妇用药信息以及避孕要求参见【孕妇及哺乳期妇女用药】。

本品禁用于孕妇，因其可能致突变和致畸（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

本品禁用于未使用高效避孕方法的育龄期妇女【见【孕妇及哺乳期妇女用药】】。

本品禁用于哺乳期妇女【见【孕妇及哺乳期妇女用药】】。

【注意事项】

淋巴瘤及其他肿瘤：

接受免疫抑制剂治疗的患者，包括联合用药，接受本品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，应通过穿防护衣或高防护因子的防晒霜减少暴露于阳光和紫外线下。

感染

免疫系统的过度抑制可增加对感染的易感性，包括机会感染，致死感染和败血症。这种感染包括潜伏病毒的再激活，如乙肝或丙肝病毒的再激活，或多瘤病毒引起的感染。已有使用免疫抑制剂的肝炎病毒携带者因乙肝或丙肝病毒再激活引发肝炎的病例报道。

使用本品治疗的患者中，有发生与JC病毒相关的进行性多病灶脑病（PML）病例中报道，且部分病例为致死性病例，PML通常表现为轻偏瘫、冷淡、意识模糊、认知障碍和共济失调。报告的情况一般具有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，还应请神经病学家给予专科意见。

在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，有时可能导致移植失败。对患者进行监测有助于发现其罹患BK病毒相关性肾病的风险。有确诊BK病毒相关性肾病患者应考虑降低其免疫抑制剂的用量。

血液及免疫系统：

在每日接受3g本品治疗的肾移植受者、心脏移植受者和肝移植受者中，分别有2.0%、2.8%、3.6%患者出现严重中性粒细胞减少症（中性粒细胞计数（ANC） $< 0.5 \times 10^3/\mu L$ ）。患者在接受本品治疗的第一个月内，应每周完成一次全血细胞计数检验；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，应每月完成一次检验。应特别监测中性粒细胞减少症的出现情况（见【注意事项】：实验室事项）。中性粒细胞减少症的出现可能与本品有关，也可能与合用药物、病毒感染或综合原因等有关。如果出现中性粒细胞减少症（ANC $< 1.3 \times 10^3/\mu L$ ），应中断本品给药，或降低剂量并密切观察。观察到预防肾移植、心脏移植、或肝移植排斥反应患者最常出现中性粒细胞减少症的时间是移植后31—180天。

在接受本品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 PRCA。本品导致 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剂治疗中引起 PRCA 的相关作用尚不清楚。在一些病例中，随着本品剂量的减小或中止，发现 PRCA 是可逆的。然而，对于移植受者，降低免疫抑制作用可能使移植遭受排斥风险增大。

应告知接受本品治疗的患者，在出现任何感染症状、意外瘀伤、出血或其他骨髓抑制表征时应立即汇报。

患者应被告知在本品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。

消化系统

本品同消化不良反应的发生率增高有关，包括罕见的胃肠道溃疡、出血、穿孔，所以本品应用于有活动性消化系统疾病的患者。

理论上讲，因为本品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糖转移酶（HGPRT）遗传缺陷的患者，如莱-尼综合征和 Kelley-Seegmiller 综合征。

相互作用

含有本品的联合免疫抑制方案转换时需谨慎，因为部分药物可能影响MPA 肠循环，例如将环孢素转换为西罗莫司或贝拉西普，则可以避免干扰MPA 的肠循环；或者反之，则可能导致MPA 暴露的变化。其他可以干扰MPA 肠循环的药物，例如消胆胺，抗生素，由于其可能会降低本品的血浆水平和有效性，也应慎用（见【药物相互作用】）。

不推荐本品和唑啉唑啉联合使用，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。

特殊人群用药

严重慢性肾功能损伤的肾移植受者应避免使用大于1g bid 的剂量，且需严密观察。出现移植功能延迟的患者中并不需要调整剂量，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受者数据。

与年轻人相比，老年患者发生不良事件的风险更高，例如某些感染（包括巨细胞病毒组织侵袭性疾病），和可能的胃肠道出血和肺水肿（见【不良反应】）。

本品禁用于孕妇和哺乳期妇女（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

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验。
- 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，育龄妇女必须采取高效避孕措施（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，除非没有用其他免疫抑制剂不能成功治疗。

实验室检验

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】

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，雌性大鼠和雌性小鼠接受的本品剂量相当于肾移植和心脏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。

本品禁止用于孕妇和未使用高效避孕方法的育龄期妇女（见【禁忌】）。

具有生育能力的患者在接受本品治疗前，必须充分知悉本品会增加流产和先天性畸形的风险。必须向医生咨询关于避孕和怀孕的建议。

具有生育能力的女性患者在接受本品治疗之前，必须有两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，且应于开始使用本品治疗之前进行。患者在以后的常规随访过程中，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。

由于本品具有致突变和致畸的可能性，建议有生育能力的女性患者在接受本品治疗之前，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，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。建议性活跃的男性患者在接受本品治疗终止后至少90天内使用避孕套进行避孕。避孕套既适用于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90天内采取高效的避孕方法。

上市后已经报道了妊娠期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女中，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、小颌畸形和眼距增宽）
- 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、手指、短指）
- 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）

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，活产胎儿畸形率为23%—27%；而在总人口中，活产胎儿畸形率为2%；在使用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%。

在暴露于吗替麦考酚酯的患者（主要是妊娠早期）中有关于自然流产事件的报道（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%。

哺乳

对大鼠的研究发现本品可从乳汁中分泌。但尚不知在人类中是否会分泌到母乳中。由于本品可能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】

根据肾脏移植后儿童的药代动力学和安全性数据，推荐剂量是本品口服600mg/m² bid（最大至1g bid）。

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】

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。总体原则，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，并且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：同时服用本品和阿昔洛韦，酚化葡萄糖醛基麦考酚酸（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。

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。

消胆胺：正常健康受试者，预先服用消胆胺4天，4g，tid，单剂给药本品1.5g，MPA 的AUC 下降约40%。本品与影响肠循环的药物合用时需谨慎。

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 的肠循环，可将MPA 降低30%—150%。

替米沙坦：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 的消除，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。将给予本品联用替米沙坦及不联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。

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，和已知肾损伤对本品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，也无需调整本品的剂量。在肾损伤的患者当中，本品与更昔洛韦或它的前药，如缙更昔洛韦联合给药时，应对其进行仔细监测。

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例银屑病的妇女超过3个月经周期的研究表明，本品（1g，bid）与含有乙炔雌二醇（0.02mg—0.04mg）和左炔诺孕酮（0.05mg—0.20mg），去氧孕烯（0.15mg）或孕二烯酮（0.05mg—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，提示本品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，并相应地调整本品的剂量，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（1.5g，一天两次）后，他克莫司的AUC 大约增加20%。

小肠内清除产 β -葡萄糖醛酸酶细菌的抗生素（如：氨基糖苷、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 全身暴露减少。

有关下述抗生素的可用性：

环丙沙星或阿莫西林克拉维酸：据报道，肾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AUC₀₋₄₈ 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。

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

其它相互作用：本品与丙磺舒合用，在猴子试验中可使血药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。

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

灭活疫苗：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，请停用本品或减少剂量（见【注意事项】），则可以清除少量MPAG。另外，通过增加药物的分泌，MPA 可被胆酸结合剂清除，如消胆胺。

【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、可逆性的次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶（IMPDH）抑制剂，可抑制鸟嘌呤核苷酸的经典合成途径。MPA 对淋巴细胞具有高度选择作用。吗替麦考酚酯分散片对移植后排斥反应的预防和难治性排斥反应极其有效。

【药代动力学】

据文献资料：

吸收

口服后迅速大量吸收，并代谢为活性成分MPA。口服平均生物利用度为静脉注射的94%（根据MPA 曲线下面积）。口服后在循环中测不出MMF。肾移植病人口服MMF，其吸收不受食物影响，但进食后血MPA 最大浓度（C_{max}）将降低40%。

分布

由于肠肝循环作用，服药后6—12小时出现第二个血浆MPA 浓度高峰，与消胆胺（4克，一天三次）同时服用将使MPA 曲线下面积减少约40%。表明MPA 通过肠肝循环的量很多。在临床有效浓度下，97%的MPA 与血浆白蛋白结合。

代谢

MPA 主要通过葡萄糖醛酸转移酶，代谢成MPA 的酚化葡萄糖苷糖（MPAG），MPAG 无药理活性。

排泄

MMF 代谢以后有极少量MPA（<1%）从尿液排出，多数（87%）以MPAG 的形式从尿液排出。移植后近期内（<40天），平均曲线下面积（AUC）和血浓度峰值（C_{max}），比正常志愿者和移植肾功能稳定的病人约低50%。

特殊情况下的药代动力学

单剂量研究（每组6例）显示，严重的慢性肾功能损害（肾小球滤过率<25毫升/分/1.73平方米），MPA 曲线下面积比正常志愿者和轻度肾功能损害病人高28—75%。同样情况下，MPAG 曲线下面积高3—6倍，与MPAG 主要由肾脏排出一致。尚未进行对严重慢性肾功能损害病人的MMF 多次剂量药代动力学研究。移植手术后，肾功能延迟恢复的MPA_{0-12h} 曲线下面积（AUC）与无肾功能延迟恢复者无显著差异，但无活性成分的MPAG，其0—12小时曲线下面积比肾功能正常恢复病人高2—3倍。

在酒精性肝硬化的志愿者中，肝脏实质性肝病对MPA 的糖苷酸化过程相对无影响，严重的胆道损害，如原发性胆汁性肝硬化，可能对这一过程产生影响。

【贮藏】30℃以下避光保存。

【包装】PVC 硬片、铝箔泡罩包装。10片/板×4板/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】《中国药典》2020年版二部

【批准文号】国药准字H20070280

【药品上市许可持有人】

企业名称：湖南华纳大药厂股份有限公司
注册地址：湖南浏阳生物医药园区
【生产企业】企业名称：湖南华纳大药厂股份有限公司
生产地址：湖南浏阳生物医药园区
邮政编码：410331
电话号码：0731-85910590
传真号码：0731-85910590
网 址：Http://www.warrant.com.cn