

核准日期：2025年06月30日

修改日期：2025年07月29日

元达安®

他克莫司缓释胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语

免疫抑制可能导致感染易感性增加和淋巴瘤的发生。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：他克莫司缓释胶囊

英文名称：Tacrolimus Sustained-release Capsules

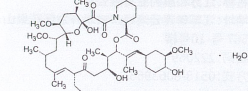
汉语拼音：Takemosi Huanshi Jiaonang

【成份】

本品活性成份为他克莫司。

化学名称：[3S-[3R'[(1S',3S',4S'')4,5',5R',8S',9E,12R',14R',15S',16R',18S',19S',26aR'']]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26a]-16-氧-5,9-二羟基-3-[2-(4-羟基-3-甲氧苄基)-1-甲氧乙基]-14,16-二甲氧-4,10,12,18-四甲氧-8-(2-丙基)-15,19-二羟基-3H-吡啶并[2,1-c][1,4]氧杂环庚二-二十三烯-1,7,20,21(4H,23H)-四酮，一水合物

化学结构式：



分子式：C₄₄H₆₈O₁₂ · H₂O

分子量：822.03

辅料：乙基纤维素、羟丙甲纤维素、乳糖、硬脂酸镁、明胶空心胶囊

【性状】

本品为硬胶囊，内容为白色粉末。

【适应症】

预防肾脏移植术后的移植排斥反应。预防肝脏移植术后维持期的移植排斥反应。治疗肾脏或肝脏移植术后应用其他免疫抑制药物无法控制的移植排斥反应。

【规格】

1mg

【用法用量】

给药方法

口服，一日一次，清晨服用。应空腹或至少在饭前1小时或饭后2~3小时服药。本品从泡罩包装取出后应立即用水送服。若清晨忘记服药，则应立即补服，不要在第二天同时服用两倍的剂量。

不慎、无意或在未监督的情况下，他克莫司胶囊或缓释制剂之间转换治疗是不安全的。这将导致移植排斥或增加不良反应发生，包括他克莫司全身暴露量差异而导致的过低或过度免疫抑制。患者应保持他克莫司单一剂型及相应的剂量方案进行治疗。如需改变剂型或治疗方案，应当在专业医师密切监督下进行。在剂型任何转换后，均要对治疗药物实施监测和剂量调整，以确保他克莫司全身暴露量前后一致。

用药时限

为抑制移植排斥反应，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。

给药剂量

下面推荐的起始剂量仅供参考。本品在移植术后与其他免疫抑制剂联合给药，作为常规用药途径。给药剂量依赖于免疫抑制方案有不同的选择。通常应对患者进行免疫抑制，评估患者临床移植排斥反应和对药物耐受性，基于评估结果确定本品个体给药剂量。如果排斥反应的临床症状很明显，则考虑改变免疫抑制方案。

稳定的患者，由他克莫司胶囊（一日2次）转换为本品（一日1次），则日总剂量比为1:1(mg,mg)，依照全身他克莫司暴露量(AUC₀₋₂₄)，本品大约比他克莫司胶囊低约10%。比较本品与他克莫司胶囊两种剂型，他克莫司血药谷浓度(C₂₄)与全身暴露量(AUC₀₋₂₄)的关系是相似的。由他克莫司胶囊转换为本品治疗时，应在转换前或转换后对他克莫司血药谷浓度进行监测，并持续到转换后的两周内，以保持全身暴露量的一致性则要调整剂量。

初次肾脏和肝脏移植的患者，本品与他克莫司胶囊相同剂量比较，其AUC₀₋₂₄在第一天和第三天分别低约30%和50%。第四天，无论是肾移植或肝移植的患者，两种剂型的AUC₀₋₂₄（血药谷浓度测定）相似。在移植后给予本品的头两周推荐定期严密监测血药谷浓度，以确保在移植后体内药物浓度迅速达到预期水平。他克莫司是低清除率的药物，在达到稳态血药谷浓度前需要几天时间进行本品的剂量调整。本品应在术后数小时内立即给药，如患者无条件立即口服，则应用他克莫司注射液静脉给药，剂量大约为口服剂量的1/5。

成人术后接受本品治疗推荐起始剂量

肾移植患者，预防排斥起始剂量为按体重每日0.15~0.3mg/kg，每天清晨口服，于术后24小时内开始给药。

移植术后的剂量调整

通常在肾移植或肝移植术后阶段降低本品给药剂量，某些情况下可行的办法为除联合免疫抑制剂，只保留本品单独治疗。移植后病人情况改善，可能改变他克莫司的药代动力学，则须对剂量做调整。

他克莫司胶囊治疗的病人转换为本品治疗的推荐剂量

以他克莫司胶囊治疗（一日2次给药）的患者转换为本品治疗（一日1次给药），必须按日总剂量1:1(mg,mg)转换。转换药物后，应监测他克莫司的血药谷浓度，如有需要进行剂量调整，以确保相似的全血药水平。

维持治疗

多种方案均可用于控制排斥反应，如增加本品剂量、补充激素治疗、介入短期的单克隆或多克隆抗体。如果患者症状更显著（见不良反应部分）则本品的剂量需进行减量。

肾脏或肝脏移植

状况稳定的患者由其他的免疫抑制剂转换为本品治疗时，肾移植患者推荐的起始剂量为每日0.06~0.16mg/kg，全血谷浓度维持范围为5~10ng/ml；肝移植患者推荐的起始剂量为每日0.03~0.11mg/kg，全血谷浓度维持范围为2~10ng/ml。

特殊患者的剂量调整

肝功能损害的患者：严重肝功能损害的病人必须降低给药剂量，以保持血药谷浓度在推荐的目标范围内。

肾功能损害的患者：他克莫司的药代动力学不受肾功能的影响，因此不需进行剂量的调整。然而由于他克莫司潜在的肾毒性，推荐进行详细肾药动监测（包括血清肌酐、肌酐清除率计算、质量监测）。

环孢素转换为本品治疗的患者：以环孢素为基础治疗的患者转换为本品治疗时，要特别关注，转换前需考虑病人的环孢素血药浓度和临床情况。如果环孢素血药浓度呈上升趋势则要延迟转换，一般转换为本品治疗应当在中断环孢素给药后的12~24h后，对环孢素血药浓度监测也应在转换后继续进行，因环孢素的清除可能受到影响。

性别差异：在给药剂量的条件下，男性和女性的血药谷浓度无差异。

推荐的全血谷浓度监测

临床上用药主要基于对每个患者移植排斥和耐受性的临床评估，辅助以他克莫司全血谷浓度监测。

目前有几种免疫法用于测定他克莫司全血浓度以优化给药剂量。应当将临床测定的浓度值与文献发表的浓度值进行比较，来评估所选定的测定方法。在目前临床实践中，采用免疫测定法监测全血浓度。

本品和他克莫司胶囊两种剂型，他克莫司血药谷浓度(C₂₄)和全身暴露量(AUC₀₋₂₄)的关系是相似的。

移植后阶段应监测他克莫司血药谷浓度，每个给药间隔的24h后测定本品的血药谷浓度。推荐在移植术后最初2周频繁监测血药谷浓度。在维持治疗阶段定期的进行血药监测。当他克莫司胶囊转换为本品时，剂量调整、免疫抑制方案变化、合并给药等可能改变他克莫司全血浓度的情况，均应监测他克莫司谷浓度，血药谷浓度监测的频率应基于临床的需要。因本品是低清除率的药物，在血药谷浓度达稳态前，要用几天时间对本品剂量方案调整。

临床研究分析表明，他克莫司血药谷浓度保持低于20ng/ml的条件下，大多数患者均能够达标治疗目的。因此当说明全血浓度时，要充分考虑到患者个体的临床特点。

结合临床试验结果及文献报道，建议肝移植患者移植术后早期血药谷浓度范围为6~15ng/ml，维持治疗阶段血药谷浓度范围为2~10ng/ml，肾移植患者移植术后早期血药谷浓度范围为10~15ng/ml，维持治疗阶段血药谷浓度范围为5~10ng/ml。

【不良反应】

由于患者严重的基础疾病且经常并用多种药物，与免疫抑制剂相关的不良反应很难确定。

最常见的不良反应（发生率>10%）有震颤、肾功能损害、高血压、糖尿病、高钾血症、感染、高血压和失眠。

不良反应出现频率定义如下：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（已有的数据不能进行统计）。在每个发生频率内，不良反应发生频率按降序排列。

心脏血管疾病

常见：缺血性冠状动脉疾病、心动过速。

偶见：心力衰竭、室性心律失常和心悸停止、室上性心律不齐、心肌病、心房肥厚、心悸。

罕见：心包积液。

十分罕见：尖端扭转型室速。

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贫血、低凝血小板减少症。

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。

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、中枢神经系统出血及脑血管意外、昏迷、言语功能异常、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）

眼耳鼻喉疾病

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：听力丧失。

呼吸系统、胸及纵膈疾病

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。

胃肠道系统疾病

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、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、气胀和腹胀、肠梗阻。

偶见：急性及慢性胰腺炎、腹膜炎、麻痹性肠梗阻、食管反流病、胃排空障碍。

罕见：胰腺假性囊肿、不完全肠梗阻。

监测及泌尿系统疾病

十分常见：肾功能损害。

罕见：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：背痛、出血性膀胱炎。

皮肤及皮下组织类疾病

常见：皮疹、瘙痒症、脱发、痤疮、多汗。

偶见：皮炎、光敏性反应。

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、肌腱挛、肢体疼痛。

偶见：关节炎疾病。

罕见：活动性降低。

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、高血糖、高钾血症。

常见：代谢性酸中毒、其它电解质异常、低钠血症、液体过多、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。

感染及侵袭类疾病

如同其他免疫抑制剂，患者使用本品后不断地增加感染（病毒、细菌、真菌和原虫）的风险。已有的一些感染性疾病可能会加重，既有全身感染也有局部感染。

在使用包括本品在内的免疫抑制剂患者中，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）。

各类损伤、中毒及手术并发症

常见：原发性移植植物功能障碍。

已观察到有用药错误，包括不慎、无意或在未监督的情况下，擅自在他克莫司胶囊或一些之间转换，这会导致移植排斥反应发生，已有一些相关的报道（从已得到的数据无法进行发生频率的评估）。

良性、恶性及性质不明的肿瘤

接受免疫抑制治疗的病人其发展为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EBV相关的淋巴瘤增生疾病和皮肤恶性肿瘤。

血管与淋巴管类疾病

十分常见：高血压。

常见：血栓性静脉炎、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、硬死。

全身性疼痛及给药部位各种反应

常见：发热、疼痛和不适、虚弱状态、水肿、体温感觉障碍。

偶见：流感样疼痛、紧张不安、感觉异常、多器官衰竭、胸痛压迫感、寒战不受。

罕见：跌倒、流涕、胸闷、口渴。

十分罕见：脂肪组织坏死。

免疫系统疾病

服用他克莫司的患者观察到过敏和类速发过敏反应。

肝胆系统疾病

常见：胆道系统疾病、肝胆胆管炎及肝炎、胆汁淤积及黄疸。

罕见：静脉曲张性肝病、肝动脉血栓形成。

十分罕见：肝衰竭。

生殖系统及乳腺疾病

偶见：痛经和子宫出血。

精神类疾病

十分常见：失眠。

常见：精神混乱和定向障碍、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：精神障碍障碍。

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、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。

描述所述不良反应

在许多已发表的病例报告中，肢体疼痛被描述为神经性疼痛抑制剂疼痛综合征（CIPS）的一部分。通常表现为双侧对称的严重的、下肢上肢疼痛，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】

对本品中任何辅料过敏者禁用。

对他克莫司或其他大环内酯类药物过敏者禁用。

【注意事项】

本品治疗应在医学人员及精密的实验设备监测下进行。本品仅是处方药，免疫抑制治疗的任何调整均应由免疫抑制治疗经验及对器官移植患者有管理经验的医师进行。已观察到给药错误，包括不慎、无意或在未监督的情况下，在他克莫司胶囊或缓释制剂之间转换治疗。这会导致严重的不良反应，包括移植排斥或其他的可能导致体内他克莫司浓度过高或过低的不良反应。患者应当保持对他克莫司单剂型及相应的剂量。如果要进行剂型或给药方案的任何改变，均应在移植专家的严密监督下进行。

由于安全性和/或有效性资料有限，不推荐18岁以下儿童和青少年使用本品。

对治疗由其他免疫抑制剂产生而受的移植排斥，本品还没有相关的临床数据证实。

对成年患者心脏移植后排斥预防，本品还没有相关的临床数据证实。

在移植术后初期，对下列参数应作常规监测：血压、心电图、神经和视力、空腹血糖浓度、电解质（特别是钾）、浓度、肝功能和肾功能检查、血液学参数、凝血、血红蛋白。若上述参数发生了有临床意义的变化，应重新调整本品的剂量。

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），因此仅应在该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

与CYP3A4抑制剂同时使用可能会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QT间期延长。建议避免他克莫司与强效CYP3A4抑制剂联合使用（如利托那韦、科比托韦、酮康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、伏立康唑、泰利罗素、克拉霉素或交沙霉素），如果无法避免联合，应从联合用药的最初几天开始，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量。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抑制剂可能会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

与CYP3A4诱导剂联合使用可能会降低他克莫司的血药浓度，从而可能导致移植排斥的风险。建议避免他克莫司与强效CYP3A4诱导剂联合使用（如利福平、苯妥英、卡马西平）。如果无法避免联合，应从联合用药的最初几天开始，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量。同时应密切监测移植功能（见【药物相互作用】项下）。

同样，停用CYP3A4诱导剂可能会影响他克莫司的代谢率，从而导致他克莫司的血药浓度超过治疗浓度，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-糖蛋白的药物联合使用应谨慎，因为他克莫司血药谷浓度可能会升高。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）。

含有圣约翰草（Hypericum perforatum）的植物制剂或其他中药物制剂，可降低他克莫司血药谷浓度和临床效果，或增加他克莫司血药谷浓度及中毒风险，应避免与本品同用。

本品不能与环孢素合用。要特别留意前期给予环孢素后转换为本品的患者。

应避免高钾摄入或摄入保钾性利尿剂。

他克莫司与已知具有肾毒性或神经毒性的药物合用时，可增强发生此类作用的风险。

接种疫苗

免疫抑制剂可能影响疫苗的免疫应答，在他克莫司治疗期间接种疫苗可能降低疫苗作用。应避免接种减毒活疫苗。

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。

胃肠道系统疾病

曾有报道，应用他克莫司治疗的患者出现胃穿孔。由于胃穿孔是医学上的重大事件，可能导致生命危险或严重后果。因此，当出现疑似症状或体征时，应考虑立即采取充分的治疗。

由于在服药事件期间血液中他克莫司的水平可能发生变化，因此建议在服药事件期间密切监测他克莫司浓度。

心脏器官疾病

在以他克莫司胶囊治疗者中观察到室颤、室速或室间隔肥厚。报道为他克莫司的情况，均与较罕见，这均对本品也应相同。在他克莫司血药谷浓度比推荐最大值还高的条件下发生的上述症状，剂量降低后大多数病例可恢复。观察到增加临床风险的其他因素包括事先存在的心脏疾病、皮质类固醇的使用、高血压、肾或肝功能障碍、感染、液体过多、水肿、相应地，必须对接免疫抑制剂高风险患者进行监测。其流程如下：在移植前和移植后使用超声心动图记录或ECG（例如，起初在3个月，然后在9~12个月）。如果有不正常情况发生，应降低本品治疗剂量，或者是考虑使用其他他的免疫抑制剂进行治疗。他克莫司可能延长QT间期，并可能引起尖端扭转型室速。应留意存在QT间期延长高风险的患者，包括有QT间期延长病史或家族史的患者、充血性心力衰竭、缓慢型心律失常以及电解质异常的患者。当患者被确诊为疑似或先天性QT间期延长综合征，获得性QT间期延长；合并使用可导致QT间期延长、电解质异常、增加他克莫司全身暴露量的药物时，也应予以特别留意。

淋巴瘤增生性疾病和恶性肿瘤

有报道以他克莫司治疗的病人可发展为淋巴瘤增生性疾病有关的埃波斯坦-巴尔病毒（EBV）。合用免疫抑制剂，如与抗淋巴瘤细胞抗体（如利普单抗、达利珠单抗）同时服用，可增加EBV相关的淋巴瘤增生性疾病风险。对EBV-病毒壳体抗原（VCA）反阴性的病人，有报道认为其发展为淋巴瘤增生性疾病的风险增加。因此，对于这类病人，在应用本品治疗前应先进行EBV-VCA血清学确诊。而在治疗阶段推荐进行EBV-PCR密切监测。EBV-PCR阳性可持续数月，其本身并非淋巴瘤增生性疾病或淋巴瘤的指征。

与其他免疫抑制剂一样，具有潜在的皮肤恶性肿瘤的风险，患者应穿上保护性的衣物，涂抹防晒霜子高的护肤品，以限制阳光和紫外光暴露。

与其他潜在的免疫抑制剂一样，发生继发性肿瘤的风险不应忽视。

感染（含机会感染）

