

吗替麦考酚酯胶囊

Mycophenolate Mofetil Capsules

讲课药师：许珊红

指导药师：林丽丹

讲课日期：2015. 12. 01



主要内容

药物基本信息

药理作用

药代动力学

适应症和用法用量

特殊人群用药

不良反应

注意事项

药物相互作用



基本信息

通用名称：吗替麦考酚酯胶囊（MMF）

商品名称：骁悉

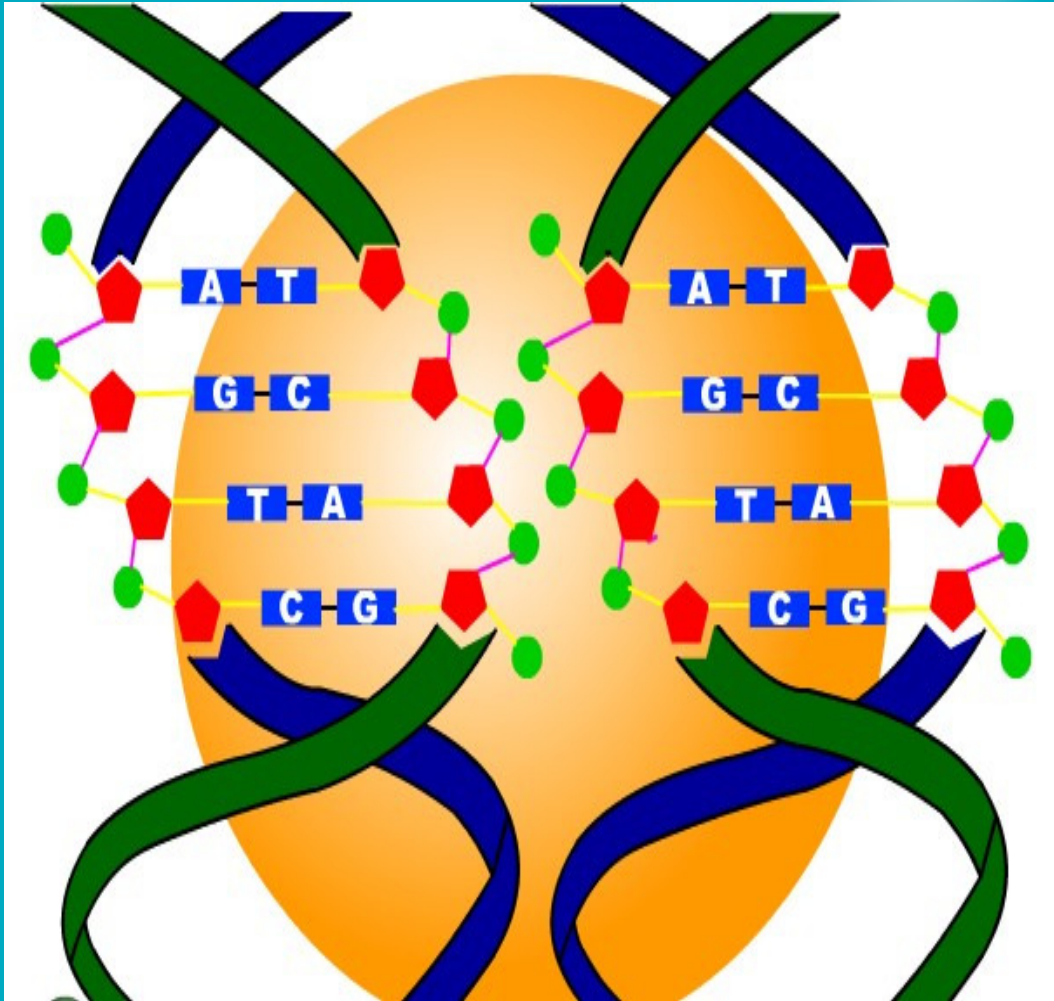
英文名称：Mycophenolate Mofetil Capsules

性 状：为橙色和蓝色的双色胶囊，内容物为白色或类白色块状物或（和）粉末

规 格：0.25g

价 格：16.9元/粒





DNA复制的原料:

四种游离的脱氧核苷酸:

A (腺嘌呤脱氧核苷酸)

G (鸟嘌呤脱氧核苷酸)

T (胸腺嘧啶脱氧核苷酸)

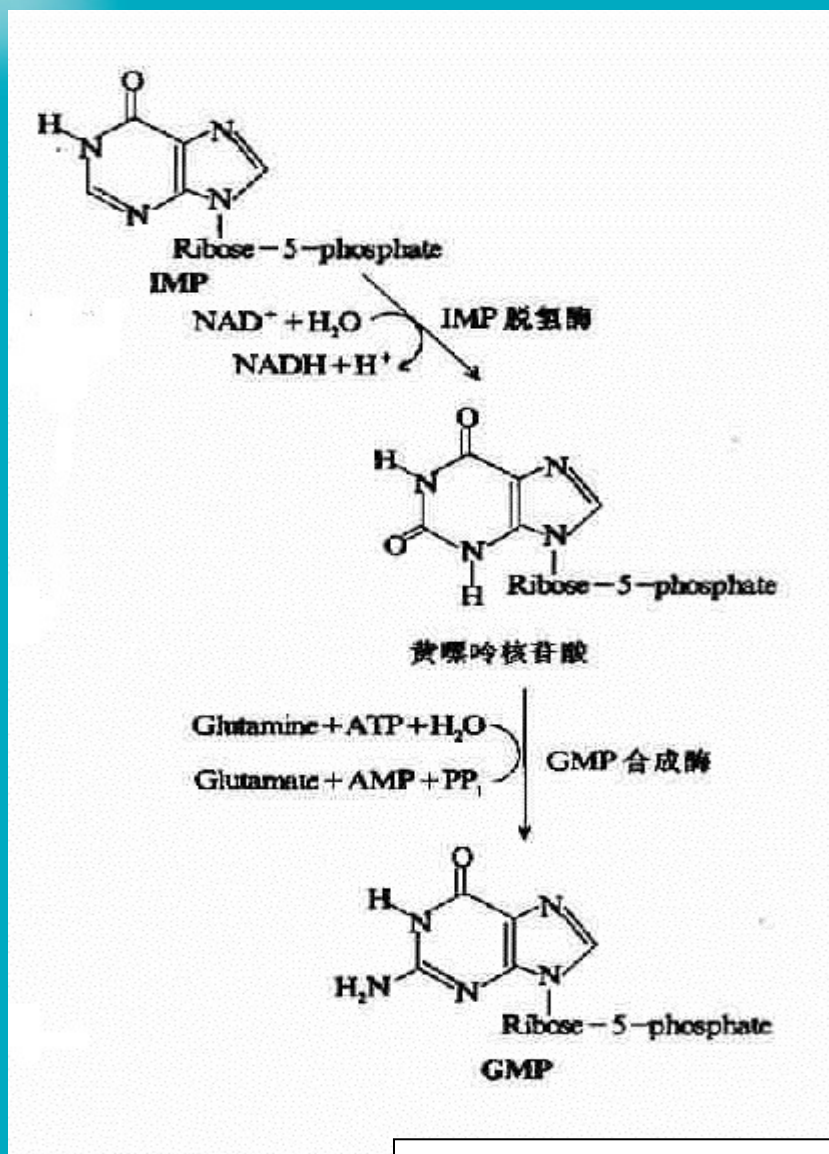
C (胞嘧啶脱氧核苷酸)



鸟嘌呤核苷酸合成:

在生物体内,一般是先合成次黄嘌呤核苷酸,经氧化生成黄嘌呤核苷酸,关键酶是**IMP脱氢酶**(次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶),再经氨基化生成鸟嘌呤核苷酸。

鸟嘌呤核苷酸从头合成图解





药理作用-1

MMF (吗替麦考酚酯) 口服后可迅速吸收并水解为**吗替麦考酚酸 (MPA)** 的形式，是活性代谢产物。

MPA是强效的、选择性的、非竞争性和可逆性的**次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶 (IMPDH)抑制剂**，因此能够抑制鸟嘌呤核苷酸的从头合成途径使之不能形成DNA。





药理作用-2

- 因为T和B淋巴细胞的增殖严格依赖于嘌呤的从头合成，而其他细胞可以利用补救途径，因此MPA有抑制淋巴细胞增殖的作用。
- MPA可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。
- MPA可以抑制淋巴细胞和单核细胞糖蛋白的糖基化，而糖蛋白的糖基化是细胞与内皮细胞粘附相关的，因此可抑制白细胞进入炎症和移植排斥反应的部位。





药代动力学

- 代谢:

经肝和胃肠道

口服或静脉给药后，MMF迅速并完全代谢为活性代谢产物MPA。MPA在肝脏代谢为酚化葡萄糖醛麦考酚酸（MPAG）的形式，后者无药理活性。

在体内，MPAG通过肝肠循环被转化成MPA。

- 生物利用度：94%
- 达峰时间：1-1.5hr





药代动力学

排泄:

主要MPAG: 经尿 (87%)

MPA: 经尿 (<1%), 粪便 (6%)



MPA的半衰期 (±标准值) 在口服给药为17.9 (±6.5) 小时, 在静脉给药为16.6 (±5.8) 小时



适应症 & 用法用量-1

适应症： MMF适用于接受同种异体肾脏或肝脏移植的患者中预防器官的排斥反应。MMF应该与环孢素A或他克莫司和皮质类固醇同时应用。

肾脏移植

用法用量： 成人：推荐口服剂量为1g, bid (日剂量为2g)

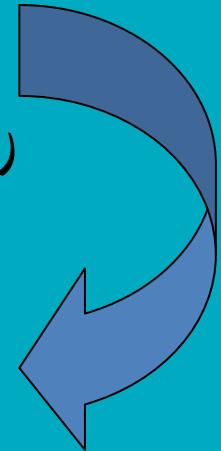
肝脏移植

成人：推荐口服剂量为0.5-1g, bid (每天剂量1-2g)

心脏移植、肝脏移植#：

成人：口服：1.5g bid

在肾脏移植中，临床实验中用过每次1.5g, bid, 且是安全和有效的，但并没有效果上的优势。



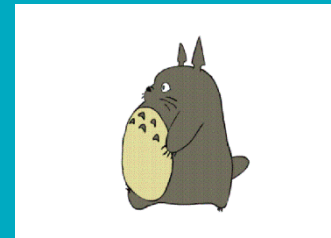


适应症 & 用法用量-2

吗替麦考酚酯（MMF）作为免疫抑制剂在肾脏疾病中的应用日益广泛。

1. 狼疮肾炎 MMF 联合糖皮质激素适用于狼疮肾炎有肾脏活动性病变者，MMF 用在狼疮肾炎缓解期维持治疗可有效防止疾病复发，长达三年耐受性较好。

2. 原发性小血管炎肾损害 如局灶节段坏死性肾小球肾炎和少免疫沉积型新月体性肾炎。MMF 可用于经环磷酰胺诱导治疗后（如半年左右）缓解期的维持治疗。

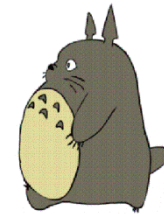




适应症 & 用法用量-3

3. 难治性肾病综合征 表现为激素依赖或激素抵抗者，MMF 联合糖皮质激素有肯定疗效。可用于环磷酰胺等药物无效或有严重副作用时。局灶节段肾小球硬化症亦有疗效，但不推荐单独使用。

4. IgA 肾病 IgAN 表现为单纯性血尿或蛋白尿（病理程度较轻，蛋白尿 $<0.5\sim 1.0\text{g/天}$ 、肾功能正常、无高血压），不推荐使用 MMF。





适应症 & 用法用量-4

- 狼疮肾炎治疗[#]分诱导期治疗和维持期治疗。

诱导期：1g bid（6个月）+激素起始剂量一般为0.8~1.0mg/kg/天。

维持期：一般不少于2年。

0.5-3g daily or 1g bid or 1-2g daily

而此时激素维持剂量一般不 > 10mg/天。

- 原发性肾病综合征治疗亦分起始期及维持期治疗。
- MMF 使用应遵循个体化治疗原则。如无效时，可更换成其它免疫抑制剂。



适应症 & 用法用量-5#

• Myasthenia gravis 重症肌无力:

1g bid (range: 1-3g daily)

• Psoriasis, moderate-to-severe 中重度牛皮癣:

2-3g daily

#: uptodate



特殊人群用药

儿童[#]（ ≥ 3 个月）：

肾移植：根据体表面积BSA给药

BSA：

1.25-1.5m²：750mg bid

>1.5m²：1g bid

老年：慎重选择剂量

肾移植：1g bid

肝移植：0.5-1g bid

#：uptodate





特殊人群用药

妊娠期：**D级** 育龄妇女必须采取高效避孕措施

哺乳期：根据此药对乳母的重要性，决定中止哺乳或停药（可经大鼠乳汁分泌）

肝功能异常：伴有严重肝实质病变的肾脏移植者不需调整剂量，其他肝脏疾病数据不清

肾功能异常：严重慢性肾功能损害（肾小球滤过率小于 $25\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ），避免使用大于每次 1g ，bid的剂量。

血透（不会被移除）、腹透无需追加剂量#

#: uptodate





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，另一方面是因为其他多种药物联合应用。

不良 反 应

细菌感染：肺炎、淋巴结炎等

胃肠道反应：腹泻、腹胀、腹痛等

骨髓抑制：WBC减少，个别出现贫血，血小板减少罕见

病毒感染：可见各种病毒感染

其他：血尿酸升高、高血钾、肌痛或嗜睡，一过性ALT升高

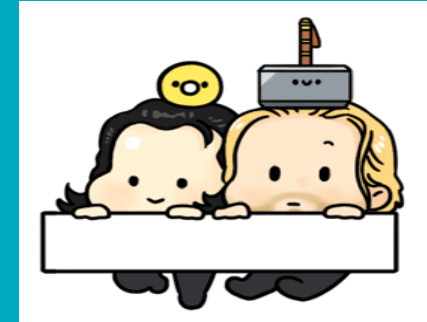
WBC < 3000/dl 时
MMF 应减半量， <
2000/dl 则应停药

较快出现的严重贫血
(如 2 周内下降达
2g/dl) 则应停药

如 PLT 下降达 6.0 万
/dl, 应及时停药



注意事项-1



禁忌：对本品过敏者禁用

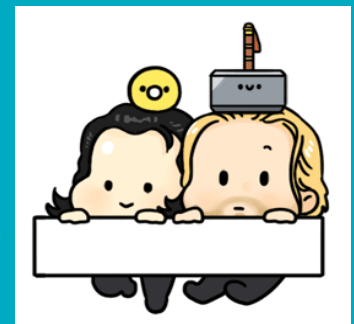
- ◆推荐空腹服用（食物使MPA C_{max}下降40%）
- ◆如出现中性粒细胞减少症（ANC $<1.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ ），应中断本品给药，或降低剂量，完成适宜的诊断性检验，给予适当治疗
- ◆接受本品治疗时，应当避免使用减毒活疫苗。流感疫苗接种是有益的
- ◆慎用于有活动性严重消化系统疾病的患者
- ◆应避免用于罕见的次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶遗传缺陷者，如莱-尼综合征（自毁容貌征）
- ◆肾脏移植患者应避免使用大于1g bid 的剂量，且需严密观察
- ◆出现移植物功能延迟者不需要进行剂量调整，但需密切监测



注意事项-2

在肾内科应用应注意：

1. 用药开始时应每2周监测血常规、肝功能。
2. MMF一般需与激素合用，激素在合用MMF时，其剂量有可能比单用激素稍小或减量稍快。
3. MMF不能与硫唑嘌呤合用。但MMF停药后继用硫唑嘌呤是可行的。—— 两者都可能引起骨髓抑制
4. 在临床上应避免在缺乏病理诊断或在非难治性肾病综合征时即将MMF作为第一线用药倾向
5. 在肾功能损害时（ $GFR < 25\text{ml/min}$ ），MMF剂量应减少。





药物相互作用-1

	机制	结果
阿昔洛韦	肾功能不全时，两药物竞争从肾小管分泌	两药血药浓度↑
抗酸药和质子泵抑制剂 (PPI)	与本品合用，MPA暴露量降低	MMF吸收↓；抗酸药作用小于PPI
消胆胺	服用消胆胺4天，4g tid，单剂给药MMF1.5g，MMF的AUC下降约40%	吸收↓不与消胆胺或其他影响肝肠循环的药物合用
环孢菌素A	肾移植者中，与西罗莫司相比，合用本品与环孢菌素A可将MPA降低30-50%	仅MMF血药浓度↓
利福平	单心肺移植的患者合用利福平，MPA的暴露下降70%	血药浓度↓；调整剂量，维持疗效



药物相互作用-2

其他相互作用:

- ✓ 本品与丙磺舒合用，在猴子试验中可使血浆MPAG AUC升高3倍，可使MPAG和其他通过肾小管分泌的药物浓度升高
- ✓ 与其他免疫抑制药联合应用时，增加淋巴瘤和其他恶性肿瘤(特别是皮肤癌)发生的危险，免疫系统过度抑制也可能增加被感染的机会
- ✓ 磺吡酮可能干扰本药从肾小管分泌，合用时本药的毒性增加
- ✓ 不能排除长期服用本药后改变口服避孕药的药物学参数的可能性。这可能导致口服避孕药的药效降低
- ✓ 松果菊可兴奋免疫系统，可使本药的药效降低
- ✓ 铁剂可使本药的吸收减少、药效下降





参考文献

[1] 吗替麦考酚酯胶囊说明书

[2] uptodate:Mycophenolate: Drug information

[3] 吗替麦考酚酯在肾内科应用专家协作组 . 吗替麦考酚酯在肾内科应用的专家建议 [DB/OL] . <http://heart.dxy.cn/article/9266?keywords=吗替麦考酚酯>

[4] 百度百科. 吗替麦考酚酯 [DB/OL] .

<http://baike.baidu.com/view/922921.htm#9>

[5] 百度百科. 鸟嘌呤核苷酸 [DB/OL] .

<http://baike.baidu.com/view/11778130.htm>

Thank
You

Tina Made Me



Recommended immunizations for kidney transplant recipients

Recommended vaccinations	Not recommended
Influenza types A and B (yearly)	Varicella zoster
Pneumovax (every three to five years)	Intranasal influenza
Diphtheria-pertussis-tetanus	BCG
Haemophilus influenza B	Live oral typhoid
Hepatitis B	Measles
Typhoid Vi	Mumps
Inactivated polio	Rubella
Meningococcus	Oral polio
Hepatitis A	Live Japanese B encephalitis vaccine
	Yellow fever
	Smallpox

BCG: Bacillus Calmette-Guerin.



Agents for maintenance of immunosuppression following lung transplantation

Mycophenolate mofetil (CellCept)

- Suggested dose:

IV equivalent to oral

Starting dose: 250 mg bid within 72 hours after transplantation

Gradually increase dose by 250 mg bid



1000 mg bid (with tacrolimus)

or 1500 mg twice daily (with cyclosporine)

Alternatively, patients may be initiated at goal dose



Metabolism/transporter effects with selected drug interactions

- **Levels decreased by:**

- Antacids 抗酸药
- Aluminum hydroxide 氢氧化铝
- Magnesium (oral) 镁
- Bile acid sequestrants (eg, cholestyramine 考来烯胺)
- Cyclosporine 环孢素 (but not tacrolimus)
- Proton pump inhibitors
- Rifamycins (eg, rifampin 利福平)

- **Levels increased by: ¥**

- Acyclovir 阿昔洛韦
- Probenecid 丙磺舒



题目

- 1.吗替麦考酚酯胶囊的活性代谢产物是 _____
- 2.吗替麦考酚酯因为以下哪个不良反应，不能与硫唑嘌呤合用？（ ）
 - A.胃肠道反应
 - B.骨髓抑制
 - C.细菌感染
 - D.病毒感染
 - E.肌痛、嗜睡