



他克莫司缓释胶囊

在肾脏移植患者中的应用

合理使用免疫抑制剂，保证移植肾和受者长期存活



10年随访数据表明，他克莫司缓释胶囊对于稳定期肾移植受者安全有效

随访过程中观察到的临床不良事件比较

	每日两次他克莫司胶囊	每次一次他克莫司缓释胶囊	统计学差异
肿瘤(%)	18/65(28)	27/105(26)	NS
死亡(%)	6/65(9)	6/105(6)	NS
急性排斥(%)	5/65(8)	4/105(4)	NS
移植物丢失(%)	4/65(6)	9/105(9)	NS
败血症(%)	18/65(28)	34/105(32)	NS
肌酐升高一倍(%)	4/65(6)	11/105(10)	NS
新发蛋白尿(%)	8/65(12)	13/105(12)	NS

- 一项前瞻性队列研究，从2009年1月到2013年11月，170名临床状态稳定的肾移植患者，105例患者接受了由每日2次他克莫司胶囊(BID)改为每日1次他克莫司缓释胶囊(QD)方案的治疗，65例继续维持BID治疗。QD和BID组的中位随访时间分别为10.4和12.6年，随访最后，两组具有相当的肾功能水平(eGFR相当)，并且，在移植物丢失和患者死亡方面，QD组与BID组结果相当。

他克莫司胶囊与他克莫司缓释胶囊有效性和安全性比较

他克莫司缓释胶囊与他克莫司胶囊有效性及安全性对比的中国III期临床试验

	他克莫司缓释胶囊+霉酚酸酯+泼尼松	他克莫司胶囊+霉酚酸酯+泼尼松	P
急性排斥反应	10.81%(12/111)	10.71%(12/112)	P>0.05
受者存活率	100%(120/120)	99.2%(120/121)	P>0.05
移植物存活率	99.2%(119/120)	99.2%(120/121)	P>0.05
不良反应	48例 (43.2%)	45例 (40.2%)	
药物相关不良事件	37例 (33.3%)	36例 (32.1%)	
高血糖	4.5%(5/111)	6.9%(10/112)	P<0.05

在高血压发生率、受者肝功能损害和感染发生率方面两组间无统计学差异

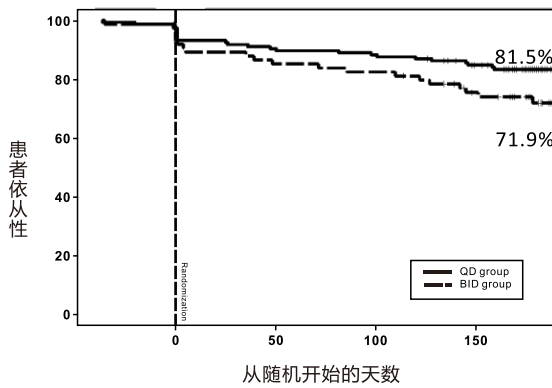
- 一项多中心、随机、开放、平行对照研究，2007年4月至2008年4月，11家中心共筛选入组241例受试者
- 他克莫司缓释胶囊组n=120例，他克莫司胶囊组n=121例，方案均是 他克莫司+霉酚酸酯+泼尼松，无诱导
- 随访至术后12周，受者在治疗前(基线)和治疗后第1、3、7、14、28、56和84 d时各随访1次
- 试验期间两组各有9例脱落。



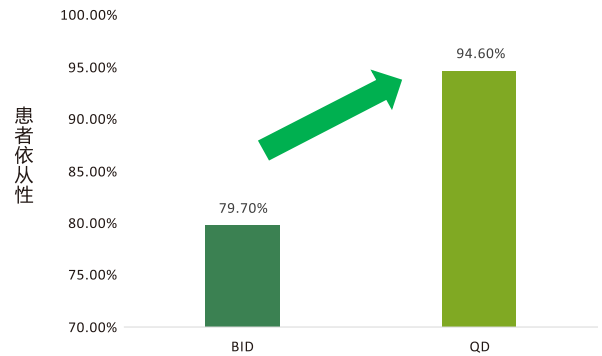
他克莫司缓释胶囊一天一次服药，提升患者依从性

依从性 个体变异度 安全性

相比BID, QD服药患者依从性更佳



由BID转为QD服药后，依从性显著提升

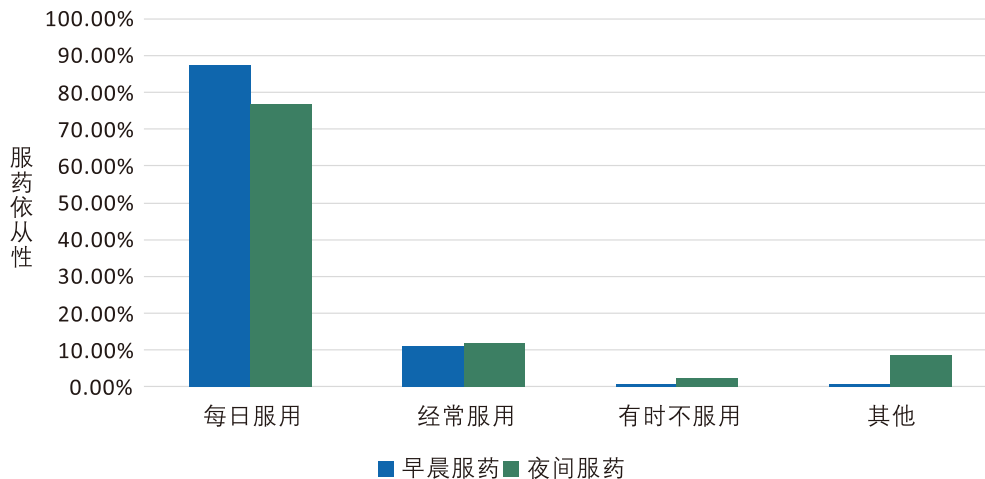


- 欧洲RCT研究：219例KTX患者，随访6个月后QD患者依从性为81.5%，而BID患者为71.9%，(P=0.0824)。

- 75例KTX患者由BID转换QD，自我报告的依从性从79.7%增加到94.6% (p < 0.001)

肾移植受者早晨服药的依从性较夜间服药更好

依从性 个体变异度 安全性



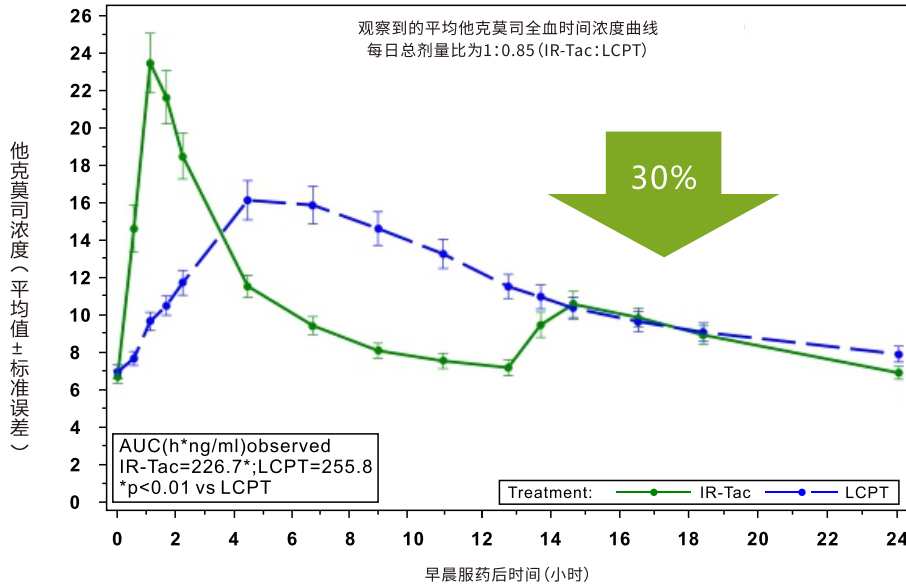
根据患者每天早晨 vs 夜间服药依从性情况比例分析

- 为了调查患者对每天(上午和晚上)需要服用两次的免疫抑制剂(环孢素或他克莫司)的实际治疗依从性状态,开展了一项多中心的问卷调查研究,调查期为2006年1月10日至3月17日,共507名肾移植患者。结果显示:与晨间服药相比,夜间服药的依从性差(p<0.001),且随治疗时间延长,夜间服药的依从性逐渐下降。



他克莫司缓释胶囊降低个体内变异度

依从性 个体变异度 安全性



- 他克莫司缓释胶囊相对于他克莫司胶囊峰浓度降低30% (P < 0.001)
- 峰谷波动减少了40% (P < 0.001)

亚洲人种使用他克莫司缓释胶囊更具优势

依从性 个体变异度 安全性

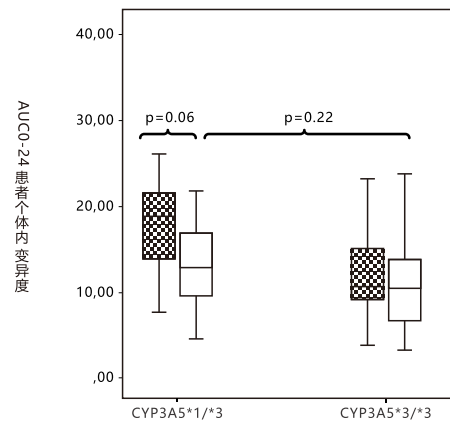
CYP3A5表达者转换为他克莫司缓释胶囊后AUC₀₋₂₄个体内变异度改善更显著

稳定期肾移植受者 (n=40) 由BID 转换为QD, 他克莫司AUC₀₋₂₄患者个体内变异度由14.1%显著下降为10.9%(p=0.012)
表达CYP3A5 *1/*3基因型的患者个体内CV的下降在数值上大于CYP3A5 *3/*3不表达者

亚洲人中CYP3A5表达者基因型的比例高于白种人

Ethnicity	Expressers(*1/*1+*1/*3)	Non-expressers(*3/*3)
高加索人	4(13%)	30(87%)
东亚	7(44%)	9(66%)
南亚	2(40%)	3(60%)
黑人	2(100%)	0(0%)
其他	2(66%)	1(33%)

*p=0.011 for East Asians versus Caucasians



他克莫司缓释胶囊 QD
他克莫司胶囊 BID



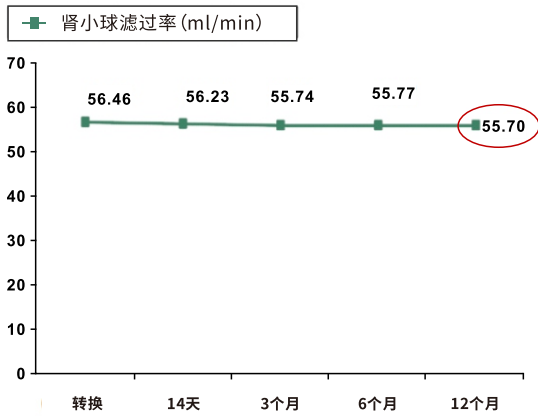
他克莫司剂型转换后GFR保持稳定

依从性

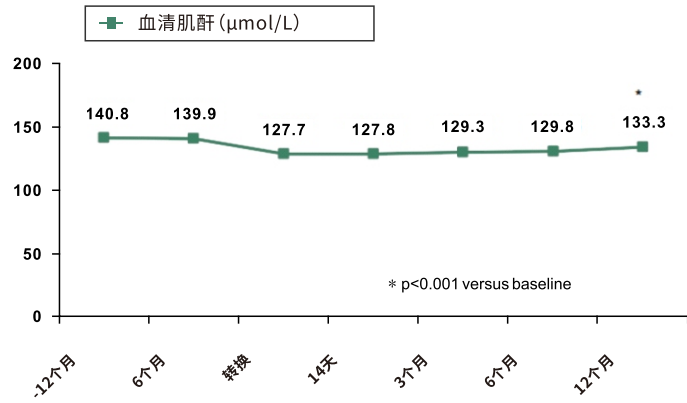
个体变异度

安全性

转换后肾小球滤过率水平稳定



转换后血清肌酐水平稳定



- 一项为期12个月的多中心、前瞻性、观察性研究, 包括1832名患者, 在稳定的肾移植受者中每天两次他克莫司胶囊转换为每天一次的他克莫司缓释胶囊; 在低谷水平<6ng/ml的患者中, 平均年龄(±SD): 50.0±13.4岁; 男性62.7%, 按日剂量1mg:1.1mg转换。观察疗效及安全性。转换后, 肾小球滤过率水平及血清肌酐水平无显著变化。



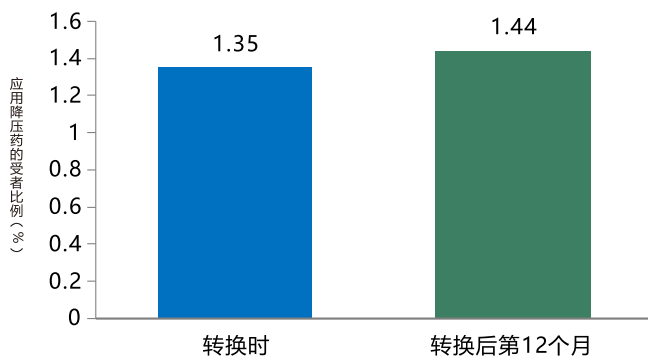
他克莫司按照日剂量1mg:1.1mg转换为缓释胶囊后, 患者血压血脂保持稳定

依从性

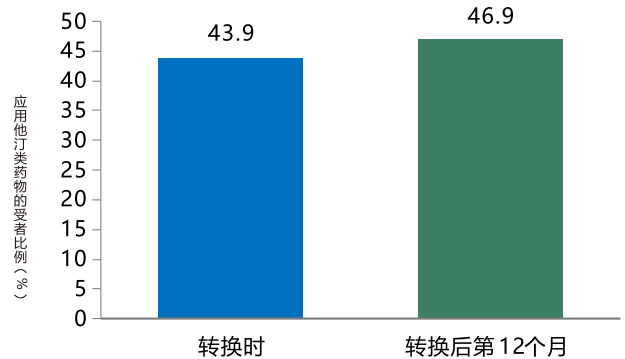
个体变异度

安全性

转换前后应用降压药的受者比例相当



转换前后应用他汀类药物的受者比例相当



- 一项为期12个月的多中心、前瞻性、观察性研究, 包括1832名患者, 在稳定的肾移植受者中每天两次他克莫司胶囊转换为每天一次的他克莫司缓释胶囊; 在低谷水平<6ng/ml的患者中, 平均年龄(±SD): 50.0±13.4岁; 男性62.7%。按日剂量1mg:1.1mg转换。观察疗效及安全性。转换后, 血压、血脂、保持稳定。



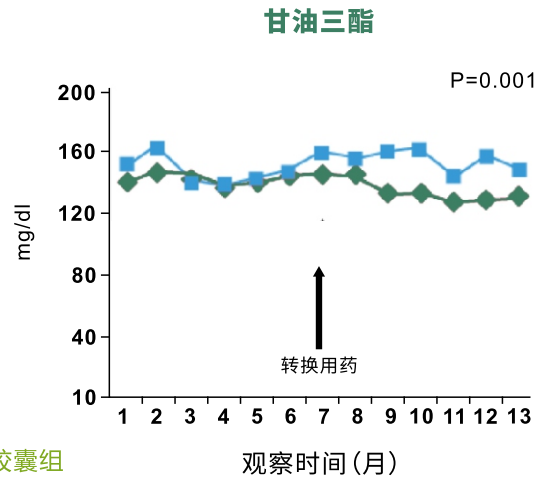
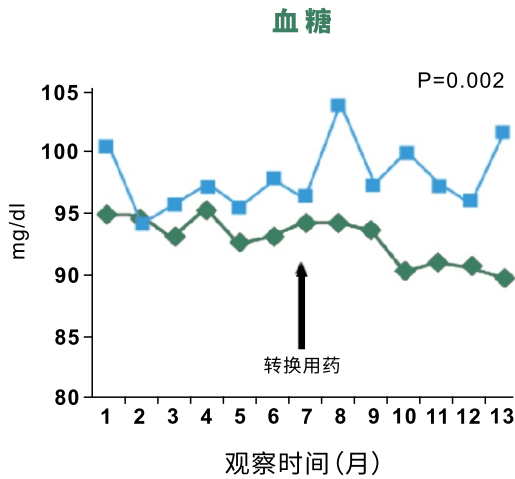


他克莫司胶囊转换为他克莫司缓释胶囊后血糖、甘油三酯显著降低

依从性

个体变异度

安全性



- 40例接受他克莫司治疗>6个月、肾功能稳定的肾移植受者,随机分为他克莫司胶囊组(n=20)和他克莫司缓释胶囊组(n=20,按1mg:1mg比例转换为他克莫司缓释胶囊治疗),观察转换为他克莫司缓释胶囊后患者血糖、血脂的变化



他克莫司胶囊转换为他克莫司缓释胶囊药物收程度相当

成人稳定肾移植患者,他克莫司胶囊转换他克莫司缓释胶囊药物AUC相似

依从性

个体变异度

安全性

参数	他克莫司缓释胶囊	他克莫司胶囊	他克莫司缓释胶囊/他克莫司比	90%置信区间
$\ln(C_{max})$	13.5	15.3	88.15	(82.69,93.96)
$\ln(AUC_{0-24})$	192.3	202.5	94.97	(90.72,99.41)
$\ln(C_{min})$	5.7	6.6	87.2	(82.72,91.93)

- 一项开放标签、多中心、药代动力学、安全和耐受性研究,纳入18至65岁之间6个月以上的成人肾移植受者,入组前每天服用两次他克莫司胶囊剂量,在肾功能稳定(肌酐小于3.0mg/dL,且间隔至少6天以上的水平差异小于0.5 mg/dL)的患者在第8天转换为等量的每日一次他克莫司缓释胶囊。在他克莫司胶囊治疗期间的第1天和第7天及每日一次的他克莫司缓释胶囊第8天、第14天和第21天评估24小时完整的药代动力学。第1天、第7天、第8天、第11天、第14天、第21天、第28天和第35天测定他克莫司谷浓度以及安全性和排斥的临床评估。结果显示从他克莫司胶囊转换为每日一次他克莫司缓释胶囊后, $\ln(AUC_{0-24})$ 相似,优势比在90%置信区间内,表明成人稳定肾移植患者,他克莫司胶囊转换他克莫司缓释胶囊药吸收程度相当。

儿童稳定肾移植患者,他克莫司胶囊转换他克莫司缓释胶囊药物AUC比较无差异

参数	每日两次他克莫司	每日一次他克莫司	P
$C_{min}, ng/mL$	7.2 ± 2.5 (3.2-13.4)	5.4 ± 1.8 (3.1-8.4)	<.01
$C_{max}, ng/mL$	14.7 ± 6.7 (4.4-34.6)	17.0 ± 6.6 (6.7-30.6)	<.05
$AUC_{0-24}, ng \cdot h/mL$	214.8 ± 78.3 (80.9-335.1)	205.3 ± 72.3 (100.6-346.7)	.1169
T_{max}, h	4.2 ± 3.7	3.0 ± 1.7	.0845

- 一项回顾性研究,纳入2010年4月至2015年9月期间接受肾移植的29名20岁以下的受者。最初使用每日两次他克莫司(BID-TAC),移植术稳定且GFR >50 mL/min/1.73^{m2}的患者中在移植后2至4周转换为每日一次他克莫司(QD-TAC)。BID-TAC与QD-TAC转换剂量比为1:1。评估转换前后24小时完整的药代动力学,测定给药后0、1、2、3、4、6、8、12、13、14、15、16和24小时的谷浓度(C_{min})和最大浓度(C_{max}),并计算浓度时间曲线下面积(AUC),结果显示从BID-TAC转换为QD-TAC后 AUC_{0-24} 相似且无统计学差异,表明儿童稳定肾移植患者,他克莫司胶囊转换他克莫司缓释胶囊药吸收程度相当。





无论是空腹状态或餐后，瑞倍容®与原研药品具有生物等效性

空腹状态下

PK 参数	95%置信区间 上限 ¹ (%)	LSM 几何均值(A)	LSM 几何均值(B)	比值(A/B) ² (%)	90% 下限C.I. ³ (%)	90%C.I. ³ 上限(%)
AUC _{0-t}	-0.0207	197.10	210.13	93.80	88.52	99.39
AUC _{0-inf}	-0.0200	216.87	229.89	94.34	89.20	99.77
C _{max}	-0.0534	11.70	12.17	96.10	90.58	101.95

餐后状态下

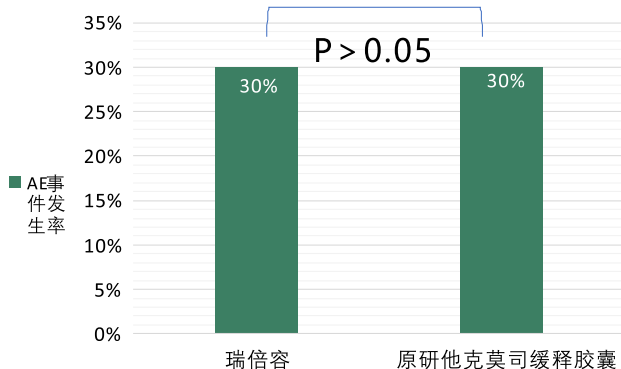
PK 参数	95%置信区间 上限 ¹ (%)	LSM 几何均值(A)	LSM 几何均值(B)	比值(A/B) ² (%)	90% 下限C.I. ³ (%)	90%C.I. ³ 上限(%)
AUC _{0-t}	-0.0082	141.59	143.43	98.72	95.52	102.02
AUC _{0-inf}	-0.0080	158.57	159.74	99.27	96.39	102.23
C _{max}	-0.0337	7.75	7.76	99.96	94.38	105.88

- Be (生物等效性) 实验结果显示: 无论是空腹状态或餐后, AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 和 C_{max}的90%CI均位于80-110%之间, 即意味着满足平均生物等效性标准。

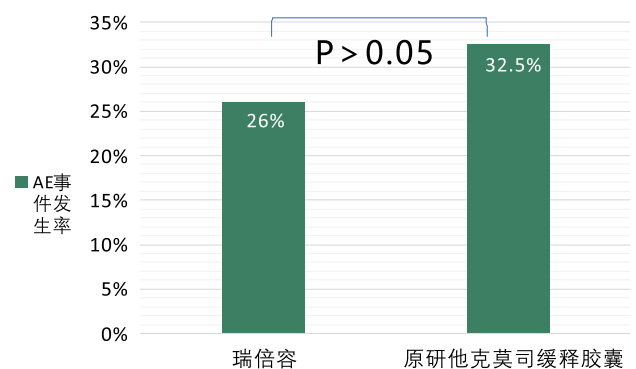


瑞倍容®在安全性方面和原研药物相当

空腹状态下



餐后状态下



- Be (生物等效性) 实验结果显示: 无论是空腹状态或餐后, 瑞倍容®在安全性方面和原研药物相当。





他克莫司缓释胶囊在肾移植受者中的应用：药物浓度监测

应用时机	临床应用推荐	药物浓度监测推荐
初次应用	术前他克莫司缓释胶囊0.1mg/kg/d,术后第1天上午空腹给予0.2mg/kg/d	建议使用与他克莫司BID相同的监测,一天两次监测目标谷浓度(C _{min})
转换治疗	转换后C _{min} 下降水平在目标范围的10%-15%或保持稳定,无需调整剂量; C _{min} 下降水平 > 30%, 应该增加剂量	每次调整剂量前均需连续监测两次C _{min}

- 法国Strasbourg大学医院等5家医院的移植专家团队根据其临床经验对于他克莫司缓释胶囊的初始应用和转换治疗给出了推荐意见



简明处方

【药品名称】

通用名称: 他克莫司缓释胶囊

商品名称: 瑞倍容® 成份: 主要成份为他克莫司

【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。详见说明书。

【规格】 (1) 0.5mg (2) 1mg (3) 5mg

【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。

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, 于手术后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撤除联合的免疫抑制剂, 只保留本品单独治疗。

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(1日2次给药)的患者转换为本品治疗(1日1次给药), 必须按日总剂量1:1(mg:mg)转换。

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。详见说明书。

【禁忌】

最常见的不良反应(发生率 > 1/10)有震颤、肾功能不全、高血糖、糖尿病、高钾血症、感染、高血压和失眠(参见不良反应)。对他克莫司或其他大环内酯类药物过敏者、对胶囊中其他成份过敏者禁用(参见注意事项)。[不良反应]、[注意事项]等详见说明书。