



微乳化制剂

环孢素软胶囊说明书(简化版)

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

本说明书为简化版说明书，如您想了解药物最新完整的信息，请详见电子版。（可通过微信/支付宝扫描左上方二维码）

**警告**  
只有对全身免疫抑制治疗具有经验的医生才能开具本品处方。在用于器官移植时，只有对免疫抑制治疗和移植患者管理有经验的医生才能开具本品处方。接受药物治疗的移植患者应该在有充分医疗条件的医院进行治疗。负责维持治疗的医生应该有患者随访必要的完整信息。  
本品是一种全身免疫抑制剂，可能使患者发生感染和发生肿瘤的风险增加。对于器官移植的患者，本品可以与其他免疫抑制剂联合使用。移植患者发生感染和淋巴瘤及其它肿瘤的风险增加可能是由于免疫抑制程度的升高所导致。

乳化型环孢素软胶囊以及口服液和非乳化型环孢素软胶囊以及口服液不具有生物等效性，在没有医生监测的情况下不能交换使用。如果采用相同的药浓度，本品中环孢素的暴露量高于后者。如果接受高剂量非乳化型环孢素治疗的患者转换服用本品时，要特别小心。  
应该对服用本品的移植和类风湿关节炎患者的环孢素血液浓度进行监测，以避免由于高浓度导致的毒性反应。对移植患者应该进行剂量调节，以减少由于低浓度导致的器官排斥反应。必须在详细了解所用检测方法的情况下，对已发表文献中环孢素的血液浓度与目前试验所获血液浓度进行比较。

对于银屑病患者（亦参见上述“警告”）之前曾采用光化学疗法（PUVA）治疗的患者，其次是采用甲氨蝶呤或其它免疫抑制剂、中波紫外线（UVB）、煤焦油或放射性治疗的银屑病患者的，在服用本品时，皮肤恶性肿瘤的发生风险会增加。  
本品的活性成份环孢素，在推荐给药剂量下会导致高血压和肾毒性。该风险随着环孢素治疗剂量和疗程增加而升高。环孢素治疗有可能导致肾功能不全，包括肾脏结构性损害，因此在治疗期间必须监测肾功能。

**【药品名称】**  
通用名称：环孢素软胶囊  
商品名称：新赛斯平  
**【成份】**  
本品主要成份为环孢素。  
**【性状】**本品为软胶囊剂，内容物为淡黄色至黄色的油状液体。  
**【适应症】**  
1.移植  
a.器官移植  
——预防异体移植物的排斥反应，包括肾、肝、心、肺、心肺联合和胰移植。  
——治疗曾接受其它免疫抑制剂的患者所发生的移植排斥反应。  
b.骨髓移植  
——预防骨髓移植排斥反应。  
——预防和治疗移植后抗宿主病（GVHD）。  
2.非移植性适应症  
诊断和决定处方本品者，应是具有应用免疫抑制剂，特别是环孢素经验的医师（见【注意事项】）。  
a.内源性葡萄膜炎  
——活动性有致盲危险的中部或后部非感染性葡萄膜炎，而常规疗法无效或产生不可接受的不良反应者。  
——7-70岁肾功能正常的伴复发性视网膜炎的贝奇特氏（Behcet's）葡萄膜炎患者。  
b.银屑病  
交替疗法无效或不适用的严重病例。  
c.异位性皮炎  
传统疗法无效或不适用的严重病例。

d.类风湿关节炎  
e.肾病学综合征

——特发性皮质激素依赖性和拮抗性肾病综合征（活检证实大多数病例为微小病变型肾病[MCD]或局灶性节段性肾小球硬化症[FSGS]），传统细胞抑制剂治疗无效、但至今仍存在50%以上的正常肾功能的患者。应用本品后，可缓解病情，或维持由其它药物包括皮质激素所产生的缓解作用，从而停用其它药物。

**【规格】**10mg  
**【用法用量】**  
除了某些情况需静脉滴注环孢素浓缩液外，对大部分病例，推荐口服本品治疗。本品较环孢素非微乳化口服液吸收更快（平均达峰时间提早1小时，平均峰浓度提高59%），在接受维持量的肾移植患者中，其生物利用度（AUC）平均提高29%。在口服非微乳化环孢素吸收极差的患者（尤其是口服大剂量者）中，以等量转换本品后，他们所获得的环孢素生物利用度增加幅度可能超过100%。  
本品的每日总用量应分两次服用（早上和晚上）。  
请参阅“环孢素非微乳化制剂与本品转换”的有关在转换前对接受环孢素非微乳化制剂治疗的患者进行剂量和肾功能监测的具体要求。  
1.移植  
下列剂量范围仅作为用药的指南。环孢素血液浓度的常规监测是很重要的，可用单克隆抗体的方法测定。该结果可用来决定本品的剂量，以达到预期的血药浓度（见【注意事项】）。  
1.1器官移植  
本品的治疗应于移植手术前12小时开始，10~15mg/kg/天，分两次给药。此用量应维持至术后1-2周。再根据血药浓度逐渐减量至2~6mg/kg/天，分两次口服。  
·在肾移植的受者中，当接受低于3~4mg/kg/天的较低剂量时，可因环孢素血液浓度低于50~100ng/ml，从而增加发生排斥反应的危险。  
·当本品与其它免疫抑制剂合用时（如与皮质激素合用，作为三联或四联用药的一部分），开始用量为3~6mg/kg/天，分两次口服。

1.2骨髓移植  
移植前一天开始用药，最好采用静脉滴注。如果开始即准备口服本品，则应于移植前一天给药，推荐用量为12.5~15mg/kg/天。维持剂量约为12.5mg/kg/天，应持续3-6个月（最好为6个月）。然后逐渐减量，直至移植后1年停药。胃肠道疾患可减少药物吸收，该类患者需加大本品剂量或经静脉给药。  
·本品的每日总用量应分两次口服（早上和晚上）。  
·部分患者在停用环孢素后可能发生GVHD，但通常对再次用药反应良好。此时，应给予10~12.5mg/kg的首次口服负荷剂量，然后每日服用以前适宜的维持剂量。治疗慢性轻度GVHD时，宜采用较小剂量的本品。  
2.非器官移植适应症  
在非移植适应症使用本品时，应遵循下述一般原则：  
·开始治疗前，应至少通过两次测定可靠的基线血清肌酐水平，并在治疗期间定期评估肾功能以便实时对剂量进行调整。  
·口服是唯一可接受的给药途径（不能使用静脉输液浓缩液），每日剂量应分两次服用。  
·除了可致视力丧失的内源性葡萄膜炎和有肾病综合征的儿童患者外，每日总剂量不得超过5mg/kg。  
·维持治疗的最低有效且耐受性良好的剂量应依个体决定。  
·在给定时限内（具体信息见下）没有显示出适当的疗效或者有效剂量不符合已确定的安全性指南，应停止本品治疗。  
在非移植性适应症患者中，暂无不经肠道给药的经验。

2.1内源性葡萄膜炎  
**剂量**  
——开始剂量为5mg/kg/天，分两次口服，直至炎症缓解和视力改善。疗效不显著者，其短期剂量可增至7mg/kg/天。  
·如果单用本品不能有效地控制病情，为加速缓解和/或控制眼部炎症，可配合皮质激素全身给药（例如泼尼松0.2~0.6mg/kg/天）。若病情在3个月内仍未改善，则停用本品。  
·为维持疗效，本品剂量应逐步减至最小有效量。在缓解期内，本品的剂量不应超过5mg/kg/天。  
**肾功能监测**  
——本品可能损害肾功能。因此，在治疗开始前，至少应测定血清肌酐两次，以取得可靠的血清肌酐基线值，再以适当方法（如DETTLI），根据两次血清肌酐值分别计算得到相应的肌酐清除率，且其值均应在正常范围内。在治疗开始的4周内，应每周测定一次血清肌酐和血压，以后每月测定一次。若提高本品剂量，则应增加测定次数。若患者的血清肌酐值超过基线值的30%，即使该值仍属正常范围，亦应将剂量降低25%~50%。如果在1个月内，该肌酐值仍不降低，则停用本品。短时间肌酐值超过基线值20%~30%，应反复测定以排除暂时性非肾源性血清肌酐增高的可能。若血压明显超过基线值，应给予降压治疗。若无法控制，则应停用本品。  
2.2皮肤病学适应症  
**银屑病**  
——为缓解病情，推荐的初始剂量为2.5mg/kg/天，分两次口服。若治疗4周后病情无改善，可逐步每月增加0.5~1.0mg/kg，但不应超过5mg/kg/天。5mg/kg/天的剂量使用4周后仍不能改善皮损，或有效剂量不符合下列安全指南（见【注意事项】），则均应停药。对某些

需快速改善病情的病例，可将初始剂量调整至5mg/kg/天。  
——为维持疗效，各患者的剂量应分别调整至最小有效量，但不应超过5mg/kg/天。如果症状持续缓解6个月以上，应停用本品，尽管停药后复发可能增加。  
**异位性皮炎**  
**剂量：**  
——在成人和16岁以上的青年中，推荐剂量范围为2.5~5.0mg/kg/天，分两次口服。若采用2.5mg/kg/天的初始剂量在2周内未获得满意疗效，则可迅速提高至5mg/kg/天的最高剂量。在非常严重的病例中，可能需用5mg/kg/天的初始剂量，才能迅速而有效地控制病情。  
——长期应用环孢素治疗异位性皮炎的经验不多。故建议治疗周期最长不应超过8周。  
若采用5mg/kg/天的剂量，在1个月内仍未获满意疗效者，则停用本品。  
**警告：**  
——在治疗前，应向患者充分说明有关本品的治疗好处和可能的风险，以及停药后较易复发的风险。  
——肾功能不全、未能控制的高血压或感染，以及除皮肤以外的其它任何恶性肿瘤患者，均不应接受本品治疗。而高尿酸血症患者则应慎用本品（见【注意事项】）。  
——在使用本品期间发生高血压而未用降压治疗又无法控制者，亦应停用本品。  
——肾功能监测：请参阅前面的“内源性葡萄膜炎”。

——银屑病和皮肤肿瘤：在接受环孢素治疗的病例中，与那些接受传统治疗者一样，也可见发生恶性肿瘤（特别是皮肤癌）的报告。在应用本品者，若患者的皮肤损害并非典型的银屑病，或怀疑为癌变或癌前变者，应做活检。对伴有皮肤癌变或癌前变者，只有在此类病变进行治疗后，以及在无其它有效疗法可供选择时，才可采用本品（见【注意事项】）。  
——异位性皮炎和皮肤感染：对活动性单纯性疱疹感染，应先清理皮肤，然后再开始使用本品。若在使用本品期间发生上述情况，除非感染严重，否则不必停药。金黄色葡萄球菌皮肤感染并非本品的绝对禁忌症，但不给予适当的抗生素治疗。但不得口服红霉素，因为它能提高环孢素的血浓度（见【药物相互作用】）。如果无其它抗生素代替红霉素，则必须对环孢素的血浓度、肾功能、不良反应的征状作密切监测。  
**2.3类风湿关节炎**  
**剂量：**  
最初6周的推荐剂量为3mg/kg/天，分两次口服。  
若疗效不明显，剂量可逐渐增加至5mg/kg/天的最高量。若调整剂量后，3个月内疗效仍不显著，则停用本品。  
此外，必须根据各人的耐受程度，分别调整维持剂量至最低有效剂量。本品可以与小剂量皮质激素和/或非甾体类抗炎药联合应用。  
**警告：**  
——在治疗前，应向患者充分说明有关本品的治疗好处及可能的风险。  
——肾功能不全、未能控制的高血压或感染，以及任何恶性肿瘤患者，均不应接受本品治疗。而高尿酸血症或高血钾症患者则应慎用本品（见【注意事项】）。  
**肾功能监测**  
——环孢素可能损害肾功能。因此，在治疗开始前，至少应测定血清肌酐两次，以取得可靠的血清肌酐基线值，再以适当方法（如DETTLI），根据两次血清肌酐值分别计算得到相应的肌酐清除率，且其值均应在正常范围内。在治疗开始的4周内，应每周测定一次血清肌酐和血压，以后每月测定一次。但是，若提高本品剂量，开始与非甾体类抗炎药合用或提高其剂量时，则有必要增加测定次数。若患者的血清肌酐值不止一次地超过基线值的30%，即使该值仍属正常范围，也应降低剂量。  
某些病例的血清肌酐超过基线值的20%~30%，应反复测定以排除暂时性非肾源性血清肌酐增高的可能。若超过基线值的50%，应将剂量减少50%。若减量后的1个月内未见改善，则应停用本品。  
若血压明显超过基线值，应给予降压治疗。无法控制者，则应减量或停用本品。  
与其它长期应用的免疫抑制剂相同，本品有增加淋巴组织增生性病变的危险，应予以重视（见【注意事项】）。

**2.4肾病综合征**  
**剂量：**  
——为缓解症状，推荐剂量为：成人5mg/kg/天，儿童6mg/kg/天，分两次口服。对肾功能不全却又处于允许程度的患者，其初始剂量不应超过2.5mg/kg/天（成人血清肌酐超过200微摩尔/升，儿童超过140微摩尔/升时，则禁用本品）。  
——若单用本品的疗效不够满意，特别是对皮质激素耐受的患者的，推荐本品与小剂量皮质激素联合应用。若3个月后，疗效仍不满意，则停用本品。  
患者所用剂量应根据疗效（蛋白尿）和安全性（主要根据血清肌酐）作个别调整。但成人不应超过5mg/kg/天，儿童不应超过6mg/kg/天。  
——为维持疗效，剂量应逐渐减至最小有效量。  
**肾功能监测：**  
——环孢素可能损害肾功能。因此，在治疗开始前，至少应测定血清肌酐两次，以取得可靠的血清肌酐值。在治疗开始的4周内，应每周测定一次血清肌酐和血压，以后每月测定一次。若提高本品剂

量，则应增加测定次数。若患者的血清肌酐值超过基线值的30%，应将剂量降低25%~50%。某些患者的血清肌酐值超过基线值的20%~30%，应反复测定以排除暂时性非肾源性肌酐增高的可能。  
——若血压明显超过基线值，应给予降压治疗。若无法控制，则应减量或停用本品。  
——对肾功能不全却又处于允许程度的患者，其初始剂量不应超过2.5mg/kg/天，并给予严密的监测。若成人血清肌酐超过200微摩尔/升，儿童超过140微摩尔/升时，则禁用本品（见【注意事项】）。  
对原已有肾功能损害的肾病综合征患者，很难判断其肾组织的改变是否由本品所致。这就是为什么罕见关于“本品引起肾组织结构改变却不伴血清肌酐升高”的报告的原因。故应用本品超过一年的对皮质激素耐受的微小病变型肾病患者的，应考虑作肾脏活检。  
暂无本品用于幼儿的资料。而环孢素非微乳化制剂用于该年龄组的资料亦有限，不过有报告显示，1岁以上的儿童接受标准剂量是安全的。一些儿科研究显示，儿童需要和可耐受的每公斤体重剂量较高。此外，应对严重肾功能障碍患者的血清肌酐值（最好连同环孢素血液浓度）作严密监测。必要时，做剂量调整。

**环孢素非微乳化制剂与本品的转换**  
现有的资料表明，非乳化型环孢素软胶囊按1:1转换成乳化型环孢素软胶囊之后，全血中环孢素的最低浓度相似。但许多患者可能出现峰浓度(C<sub>max</sub>)升高以及药物暴露（AUC）增加。少数患者的这些变化更加明显，并可能具有临床显著性。其变化量在很大程度上取决于原先使用非乳化型环孢素软胶囊时环孢素吸收的个体差异，已知非乳化型环孢素软胶囊的生物利用度具有很高的变异性。非乳化型环孢素软胶囊最低水平可变，或给药剂量非常高的患者其环孢素的吸收可能较差或不一致（例如囊性纤维变性的患者、胆汁淤积或胆汁分泌差的肝移植患者、儿童或某些肾移植接受者），这些患者在换成乳化型环孢素软胶囊时可能吸收良好。因此，这部分患者按1:1从非乳化型环孢素软胶囊转换成乳化型环孢素软胶囊之后，其环孢素生物利用度的增加可能大于通常所看到的结果。因此，应根据其目标最低水平范围个体化降低乳化型环孢素软胶囊的给药剂量。

需要强调的是，与非乳化型环孢素软胶囊相比，乳化型环孢素软胶囊给药后其环孢素吸收的变异性较小，而环孢素最低浓度与暴露（AUC）之间的相关性更明显。这使得环孢素最低血液浓度成为一种更稳定和更可靠的药物治疗监测参数。  
由于从非乳化型环孢素软胶囊换成本品可能导致药物暴露的增加，因此必须对下列结果进行观察：  
移植患者的乳化型环孢素软胶囊每日给药剂量应与以前使用的非乳化型环孢素软胶囊相同。在换成乳化型环孢素软胶囊后的最初4~7天内，应开始监测全血中环孢素最低浓度。此外，在转换后的前2个月期间里应对临床安全性参数（如血清肌酐和血压）进行监测。如果环孢素最低血液浓度超出治疗范围，和/或临床安全性参数变差，必须相应调整给药剂量。  
进行非移植适应症治疗的患者，其环孢素软胶囊每日给药剂量应与非乳化型环孢素软胶囊相同，在转换后的2、4和8周期间里应监测血清肌酐水平和血压。如果在1次以上的测定中血清肌酐水平，或者血压明显超过转换前水平，或血清肌酐水平比非乳化型环孢素软胶囊治疗前增加30%以上，应降低给药剂量（见【注意事项】）。如果发生意外毒性或环孢素无效，也应监测最低血液浓度。

**口服环孢素产品的转换**  
从一种口服环孢素转换为另一种需谨慎，并在医生的指导下进行。换用新的口服环孢素必须监测血药浓度确保其能达到原口服环孢素时的水平。  
3. 用药指南  
请参阅“一般须知”。  
本品每天的用量，应该分两次口服（早上和晚上）。  
打开胶囊铝箔包装时，可闻到特别的气味，属正常现象，并非胶囊发生任何问题。  
胶囊应整体吞服（请参阅“一般须知”）。  
其它资料  
一般须知  
准备服药前方可将胶囊从铝箔包装内取出。在某些病例（特别是体重轻的人）中，他们全天总用量不能被精确地分成早、晚各一份，则采用下列方法：  
·早、晚给予不同的剂量  
·若上述方法不成功，则患者可能需转用口服液。  
**【禁忌】**  
对环孢素及其任何赋形剂过敏者禁用。  
禁用于3岁以下儿童和18岁以下类风湿关节炎的病人。  
环孢素不能与他克莫司同时服用。  
**类风湿关节炎患者**  
肾功能异常，患高血压未得到控制或有恶性肿瘤的类风湿关节炎患者禁用本品。  
**银屑病患者**  
接受本品治疗的银屑病患者不能联合采用PUVA或UVB疗法、甲氨蝶呤或其它免疫抑制剂治疗、煤焦油或放射性治疗。肾功能异常，患高血压未经控制或有恶性肿瘤的银屑病患者禁用本品。  
**警告**（参见黑框警告）

**全部患者**  
环孢素可能引起肾毒性和肝毒性。风险会随环孢素剂量增加而增加。本品治疗有可能导致肾功能不全，包括肾脏结构性损害，因此治疗期间必须监测肾功能。环孢素与肾毒性药物合用时应谨慎。  
接受本品治疗的患者需频繁监测血清肌酐。老年患者可能会因为年龄的原因出现肾功能减退，因此对他们的监测应当特别注意。如果患者监测不当，剂量没有得到适当的调整，环孢素治疗可能导致肾脏结构性损害，以及持续的肾功能不全。  
本品治疗过程中可能会出现血清肌酐和尿素氮（BUN）升高，提示肾小球滤过率下降。一旦出现肾功能减退，除了进行严密监测之外，还需要频繁调整剂量。血清肌酐升高的发生频率和严重程度会随环孢素治疗的剂量和疗程而增加。如果不下调剂量或停药，血清肌酐很可能会进一步升高。  
由于本品与非乳化型环孢素软胶囊不具备生物等效性，按剂量1:1（mg/kg/日）将本品换成非乳化型环孢素软胶囊，可能会出现环孢素血液浓度下降。在转换过程中，应当加大监测力度以避免药量不足的情况出现。  
**肾移植、肝脏、心脏移植**  
**肾毒性**  
环孢素在大剂量使用时可能引起肾毒性和肝毒性。环孢素治疗期间出现血清肌酐和BUN浓度增加的情况并不少见。肾移植患者出现上述指标升高并不一定提示排斥，在剂量调整之前必须对每名患者的病情进行全面分析。  
根据以往环孢素口服液的用药经验，肾移植病例中环孢素相关肾毒性的发生率为25%，心脏移植病例中为38%，肝移植病例中为37%。轻度肾毒性通常出现在肾移植术后2-3个月，这时术前升高的BUN和肌酐不再回落，水平分别维持在35~45 mg/dl和2.0~2.5 mg/dl。通过下调环孢素剂量，这些指标会进一步下降。  
移植术后早期能出现更为明显的肾毒性反应，通常表现为BUN和肌酐的快速升高。由于这些事件与肾脏排斥反应的表现类似，因此必须认真鉴别。此类肾毒性通常会随着环孢素剂量下调而消失。  
虽然目前还未有可靠可靠区分肾排斥和药物毒性的确切诊断标准，但是仍有一些参数可以提供有价值的诊断参考。需要指出的是，多达20%的患者可能会同时合并肾毒性和排斥反应。

表3 肾毒性与排斥反应列表

参数	肾毒性	排斥
病史	依靠年龄>50岁或有低血压 肾脏保存时间过长 吻合口时间过长 合并使用具有肾毒性药物	排斥者免疫应答 再移植患者
临床	常于术后<6周发生 首次无功时间延长（急性肾小管坏死）	常于术后<4周发生 发热>37.5℃ 体重增加>0.5 kg 移植物肿大、压痛 尿量减少>500 mL（或50%）
实验室	环孢素A（CyA）血清谷浓度>200ng/mL Cr慢性升高（<0.15 mg/dl/日） Cr平台超出基线值比例<25% BUN/Cr ≥ 20	CyA血清谷浓度<150 ng/mL Cr快速升高（>0.3 mg/dl/日） Cr超出基线值比例>25% BUN/Cr < 20
活检	小动脉病（中膜增厚、透明变性、结节状沉积物、内膜增厚、内皮空泡化、进行性纤维化形成） 肾小管萎缩、大小不均的空泡、孤立性钙化灶 轻度水肿 轻度局灶性浸润 弥漫性间质纤维化，常呈条索状	血管内膜炎*（增生、动脉内膜炎、坏死、硬化） 肾移植物RBC和WBC*管型，散在不规则空泡 间质水肿和出血 弥漫性中、重度单个核细胞浸润* 肾小球炎(单个核细胞)*
穿刺细胞学	CyA沉积于肾小管和内皮细胞 肾小管功能下降 肾小管功能下降 灌注减少幅度(111mTc-DTPA)	单核吞噬细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和活化T细胞形成的炎性浸润 这些细胞大量表达HLA-DR抗原
尿液细胞学	带有空泡和颗粒的肾小管细胞	尿沉渣中变性的肾小管细胞、宏噬细胞和淋巴细胞>20%
测压	囊内压<40 mm Hg*	囊内压>40 mm Hg*
超声检查	移植物横截面积不变	移植物横截面积增加 前后径≥横径
磁共振成像	正常影像	肾皮质交界不清、脾脏实质信号强度接近脾肌、肾门脂肪消失
放射性核素扫描	正常或大部分灌注减少 肾小管功能下降幅度(111mTc-hippuran) >灌注减少幅度(111mTc-DTPA)	片状动脉血流 灌注减少幅度<肾小管功能下降幅度 “标记”的血小板或红细胞-99mTc摄入增加
治疗	下调环孢素剂量有效	加大免疫抑制剂剂量或抗淋巴细胞球蛋白治疗有效

\*p<0.05, \*p<0.01, \*p<0.001, \*p<0.0001  
肾功能连续恶化和肾脏形态改变是环孢素相关肾病发生时的特征性表现。血清肌酐升高的移植患者在停止环孢素治疗后有5%~15%不会出现肌酐水平下降。这部分患者的移植活检可能会出现下列改变：肾小管空泡化、肾小管微钙化灶、肾小管周围毛细血管充血、小动脉病、条状间质纤维化伴肾小管萎缩。虽然这些形态学改变缺乏特异性，但是对于诊断环孢素相关的结构性肾毒性仍是不可少的依据。

在环孢素相关肾病发病机理的研究方面，有作者称间质纤维化与环孢素累积剂量增加或持续的高谷浓度之间存在一定的关联。这一观点特别适用于移植术后6个月内的情况，因为这一期间剂量接近最高，肾耐受者体内的器官对于环孢素的毒性作用也最为敏感。最近这些患者发生间质纤维化的因素中还包括灌注时间、热缺血时间过长，以及急性毒性反应、急性和慢性排斥等。间质纤维化的可逆性以及与肾功能的关系目前还不明确。据报道，小动脉病可在停用环孢素或降低剂量后逆转。

一旦出现肾功能减退，除了进行严密监测之外，还需要频繁调整剂量。

当出现重度和持续排斥反应，类固醇冲击和单克隆抗体补救治疗无法逆转排斥反应时，可以考虑换用其他免疫抑制治疗，而不是过度增加乳化型环孢素剂量。

**血管性毒性微血管病**

有时患者可能已经出现了由血小板减少和微血管病溶血性贫血组成的综合症，该综合症可以导致移植失败。血管病变的发生不一定伴有排斥，但是通过钼<sup>111</sup>标记的血小板检查可以发现移植体内有大量血小板消耗。这一综合症的发病机理不清，也没有确切的处理方法。停用环孢素或下调剂量再加1）链激酶和肝素2）血浆置换之后，病情虽可缓解，但这离不开钼<sup>111</sup>标记血小板扫描对该病的早期发现。（参见不良反应）

**高钾血症**

偶有个别患者出现过严重的高血钾（有时合并高氯性代谢性酸中毒）和高尿酸血症。

**肝毒性**

环孢素治疗的患者报告了肝毒性和肝损伤（包括胆汁淤积、黄疸、肝炎和肝衰竭）病例。大多数报告包括有明显的合并疾病、潜在疾病和其他混淆因素，包括感染及发病及同时使用可能有肝毒性药物。在一些病例，主要是器官移植患者中，报告了致死性结局（见不良反应，上市后经验，肾脏、肝脏和心脏移植）。

临床试验中，环孢素治疗患者报告了肝毒性，通常表现为肝酶和胆红素升高；环孢素相关肝毒性在肾移植病例中的发生率为4%，心脏移植病例中为7%，肝移植病例中为4%。肝毒性通常出现在剂量较高的环孢素治疗第1个月，表现为肝酶和胆红素升高。这些化验指标在剂量下调后常可下降。

**恶性肿瘤**

和使用其他免疫抑制剂的患者一样，接受环孢素治疗的患者发生淋巴瘤和其他恶性肿瘤，特别是皮肤恶性肿瘤的风险有所增加。医生应当提醒环孢素治疗患者避免过度暴露于紫外线环境。风险增加的程度可能与免疫抑制的强度和时长有关，和具体使用哪种药物无关。考虑到免疫系统过度抑制带来的感染和恶性肿瘤风险增加危害，因此应当慎用多种免疫抑制剂联合治疗方案。有些恶性肿瘤会导致患者死亡。接受环孢素治疗的移植患者更容易发生致死性恶性肿瘤。

**严重感染**

接受包括环孢素在内的免疫抑制剂治疗的患者发生细菌、病毒、真菌和原虫感染的风险升高，包括机会性感染。这些感染可导致严重的，有时是致命的结局（见黑框警告和不良反应）。

**多瘤病毒感染**

接受包括环孢素在内的免疫抑制剂治疗的患者发生机会性感染的风险升高，包括多瘤病毒感染。移植患者的多瘤病毒感染可能产生严重，有时甚至致命的结局。这些包括JC病毒相关性进行性多灶性白质脑病（PML）和多瘤病毒相关淋巴瘤（PVAN）病例，特别是BK病毒感染引起的，这种病例曾在接受环孢素治疗的患者中观察到。

PVAN伴有严重的结局，包括肾功能恶化和移植肾失功（见不良反应/上市后经验，肾脏、肝脏和心脏移植）。患者监测可有助于检测出有PVAN危险的患者。

环孢素治疗的患者报告了PML病例。PML有时是致命的，常伴发癫痫、淡漠、意识错乱、认知障碍和共济失调。PML的风险因素包括免疫抑制剂治疗和免疫功能受损。对于免疫功能抑制的患者，医生在对报告神经症状的患者进行鉴别诊断时应考虑PML，临床需要时应考虑神经内科医生会诊。

发生PML或PVAN的移植患者应考虑降低总体免疫抑制强度。但是，降低免疫抑制强度可能会引起移植物的风险。

**神经毒性**

曾有成人和儿童患者在使用环孢素期间，特别是与大剂量甲强的松龙联合时，发生惊厥的报告。  
上市后报告和杂志文献上都报道过脑病。其表现包括意识障碍、惊厥、视觉障碍（可戴镜）、丧失运动功能、运动障碍和精神疾病。许多病例的影像和病理学检查显示蛋白质改变。许多病例都存在易患因素，如高血压、低镁血症、高胆固醇血症、大剂量皮质类固醇类药物、环孢素血液浓度偏高、移植后抗宿主疾病等，但是并非每一例病例报告都找到易患因素。环孢素停药后上述改变通常都会逆转，有些病例只需下调剂量即可观察到病情改善。从资料来看，肝移植患者比肾移植患者更容易发生脑病。环孢素诱导的神经毒性中还有一种较为罕见的表现，就是继发于良性颅内高压的视盘水肿及视神经乳头水肿，视力可能会受到影响，该症在移植患者中的发生率高于其他适应症。  
环孢素与肾毒性药物合用时应谨慎（参见【注意事项】）。

**【贮藏】** 25℃以下保存。

**【上市许可持有人】**

名称：杭州中美华东制药有限公司  
电话号码：0571-89903388（总机），8008571016, 4009057136  
传真号码：0571-89903366  
如有问题可与药品上市许可持有人联系。