裕利股份有限公司　函

聯絡地址 :台北市南京東路四段126號10樓
聯絡電話：02-25700064
電子信箱：saorder@zuelligpharma.com

受　文　者：　各診所及藥局

發文日期：　中華民國 115 年 11 月 03 日

主　　旨：　本公司銷售羅氏大藥廠股份有限公司「山喜多膠囊250毫克 CELLCEPT CAPSULES 250MG」(衛署藥輸字第021757號)及「山喜多膜衣錠500毫克 CELLCEPT F.C. TABLETS500MG」(衛署藥輸字第024215號)仿單及外盒變更事宜，詳如說明段，敬請 查照。

說　　明：

一、　本公司銷售羅氏大藥廠股份有限公司藥品「山喜多膠囊250毫克 CELLCEPT CAPSULES 250MG」(衛署藥輸字第021757號)及「山喜多膜衣錠500毫克 CELLCEPT F.C. TABLETS500MG」(衛署藥輸字第024215號)，承蒙 貴診所及藥局所採用，特此致謝。

二、　接獲原廠通知，上開藥品仿單內容變更，已於 115 年 1 月 19 日獲衛生福利部核准。

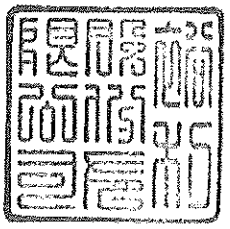
三、　變更段落為 4.禁忌、5.警語及注意事項、6.特殊族群注意事項及 8.副作用/不良反應。

四、　另「山喜多膜衣錠 500 毫克 CELLCEPT F.C. TABLETS 500MG」外盒亦更新一維條碼為國際碼: 7613326101844。

五、　變更後之產品預計 115 年 11 月中旬開始陸續出貨，且健保碼及健保價維持不變，
「山喜多膠囊250毫克 CELLCEPT CAPSULES 250MG」出貨批號：M2353M3。
「山喜多膜衣錠 500 毫克 CELLCEPT F.C. TABLETS 500MG」出貨批號：M4845M3。

附原廠公文

裕利股份有限公司
負責人：葛約翰





受　文　者：裕利股份有限公司

發文日期　：中華民國 115 年 11 月 2 日

發文字號　：羅專字第 260051 號

主　旨：有關本公司產品「**山喜多膠囊250毫克 CELLCEPT CAPSULES 250MG」(衛署藥輸字第021757號)**及「**山喜多膜衣錠500毫克 CELLCEPT F.C. TABLETS 500MG」(衛署藥輸字第024215號)**仿單及外盒變更事宜，詳如說明段，敬請 查照。

說　明：

一、 本公司上開藥品仿單內容變更，已於 115 年 1 月 19 日獲衛生福利部核准。

二、 變更段落為 4.禁忌、5.警語及注意事項、6.特殊族群注意事項及 8.副作用/不良反應。

三、 另「山喜多膜衣錠 500 毫克 CELLCEPT F.C. TABLETS 500MG」外盒亦更新一維條碼為國際碼: 7613326101844。

四、 變更後之產品預計 115 年 11 月中旬開始陸續出貨，且健保碼及健保價維持不變，
「山喜多膠囊250毫克 CELLCEPT CAPSULES 250MG」出貨批號：M2353M3。
「山喜多膜衣錠 500 毫克 CELLCEPT F.C. TABLETS 500MG」出貨批號：M4845M3

五、 惠請貴司協助發函通知各醫療院所。

附件：衛生福利部變更核准函、仿單(含追蹤修訂與核定本) 及 「山喜多膜衣錠 500 毫克 CELLCEPT F.C. TABLETS 500MG」外盒前後包裝照片

羅氏大藥廠股份有限公司

總經理　劉寒青

羅氏大藥廠股份有限公司
Roche Products Ltd.
台北市115018南港區經貿一路170號10樓
10F., No.170, Jingmao 1st Rd., Nangang Dist., Taipei City 115018, Taiwan
Tel +886 2 2715 3111
www.roche.com.tw

原外包裝照片	新外包裝照片
	

羅氏大藥廠股份有限公司
Roche Products Ltd.
台北市115018南港區經貿一路170號10樓
10F., No.170, Jingmao 1st Rd., Nangang Dist.,
Taipei City 115018, Taiwan
Tel +886 2 2715 3111
www.roche.com.tw

正本

檔　　號：
保存年限：

衛生福利部　函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號
聯絡人：黃小姐
聯絡電話：(02)2787-8000　分機：7421
傳真：
電子郵件：

115
台北市南港區經貿一路170號10樓

受文者：羅氏大藥廠股份有限公司

裝

發文日期：中華民國115年1月19日
發文字號：衛授食字第1149062120A號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

訂

主旨：貴公司申請「山喜多膠囊250毫克(CELLCEPT CAPSULES 250 MG)」(衛署藥輸字第021757號)仿單變更一案(案號：1149062120)，本部同意，請查照。

線

說明：

一、復貴公司114年8月25日羅醫字第251148號藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：仿單變更，詳如「藥品電子仿單資料庫」之仿單核定本。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、對上述內容如有疑義，請與承辦人林耀正聯絡，電話：02-81706000#514，電子郵件信箱：yclin799@cde.org.tw。

正本：羅氏大藥廠股份有限公司
副本：

部長石崇良

正本

檔　　號：
保存年限：

衛生福利部　函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號
聯絡人：黃小姐
聯絡電話：(02)2787-8000　分機：7421
傳真：
電子郵件：

115
台北市南港區經貿一路170號10樓

受文者：羅氏大藥廠股份有限公司

裝

發文日期：中華民國115年1月19日
發文字號：衛授食字第1149062120A號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

訂

主旨：貴公司申請「山喜多膠囊250毫克(CELLCEPT CAPSULES 250 MG)」(衛署藥輸字第021757號)仿單變更一案(案號：1149062120)，本部同意，請查照。

線

說明：

一、復貴公司114年8月25日羅醫字第251148號藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：仿單變更，詳如「藥品電子仿單資料庫」之仿單核定本。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、對上述內容如有疑義，請與承辦人林耀正聯絡，電話：02-81706000#514，電子郵件信箱：yclin799@cde.org.tw。

正本：羅氏大藥廠股份有限公司
副本：

部長石崇良

正本

檔　　號：
保存年限：

衛生福利部　函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號
聯絡人：黃小姐
聯絡電話：(02)2787-8000　分機：7421
傳真：
電子郵件：

115
台北市南港區經貿一路170號10樓

受文者：羅氏大藥廠股份有限公司

發文日期：中華民國115年1月19日
發文字號：衛授食字第1149062121號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

主旨：貴公司申請「山喜多膜衣錠500毫克(CELLCEPT F.C. TABLETS 500MG)」(衛署藥輸字第024215號)仿單變更一案(案號：1149062121)，本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司114年8月25日羅醫字第251149號藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：仿單變更，詳如「藥品電子仿單資料庫」之仿單核定本。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、對上述內容如有疑義，請與承辦人林耀正聯絡，電話：02-81706000#514，電子郵件信箱：yclin799@cde.org.tw。

正本：羅氏大藥廠股份有限公司
副本：

部長石崇良

山喜多膠囊２５０毫克
CELLCEPT CAPSULES 250MG

衛署藥輸字 第 021757 號
須由醫師處方使用
版本日期 2026-01-20
版次 6
廠商內部文件編號 0126-CEL-01

由於含mycophenolate成分藥品具有胚胎毒性 (embryofetal toxicity)，因此懷孕期間使用該類成分藥品恐會增加早期流產 (first trimester pregnancy loss) 及先天性異常 (congenital malformations) 的風險。具有生育能力的婦女在開始治療之前必須接受有關避孕和懷孕計畫的諮詢。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

有效成分：Mycophenolate mofetil (MMF)。
每顆膠囊含250毫克mycophenolate mofetil；每顆膜衣錠含500毫克mycophenolate mofetil。

1.2 賦形劑

每顆膠囊含Pregelatinized Starch (maize)、Croscarmellose Sodium、Polyvidone (K-90)、Magnesium Stearate、Gelatin、Titanium Dioxide、Indigo Carmine Aluminium lake、Red Iron Oxide、Yellow Iron Oxide、Black Iron Oxide、Potassium Hydroxide、Shellac。
每顆膜衣錠含Microcrystalline Cellulose、Croscarmellose Sodium、Polyvidone (K-90)、Magnesium Stearate、Opadry Lavender Y-5-10272-A。

1.3 劑型

膠囊和膜衣錠。

1.4 藥品外觀

膠囊：橢圓形，藍色/棕色，膠囊蓋上印有黑色"CellCept 250"字樣，膠囊體上印有"Roche"字樣。
膜衣錠：薰衣草(紫)色橢圓形藥錠，一側刻有"CellCept 500"，另一側刻有"Roche"。

2 適應症

與cyclosporin和類固醇合併使用，以預防或緩解腎臟移植之急性器官排斥、預防心臟和肝臟移植之急性器官排斥。
與皮質類固醇合併使用，CellCept適用於在患有International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 第III、第IV或第V類狼瘡性腎炎(lupus nephritis) 的成人病人中作為前導及維持治療。

115.01.20

說明
CellCept用於預防接受同種異體腎臟移植的急性器官排斥和頑固的器官排斥的治療。CellCept用於預防接受同種異體心臟移植病人的急性器官排斥。治療族群中，MMF可改善移植後第一年的存活率。
CellCept用於預防接受同種異體肝臟移植的急性器官排斥。
CellCept應與cyclosporin及皮質類固醇同時使用。

3 用法及用量

3.1 用法用量

移植病人
預防腎臟排斥的標準劑量
建議給予腎臟移植病人的口服劑量為每天二次每次1克(每日劑量2克)，雖然在臨床試驗中證明使用每天二次每次1.5克的劑量(每日劑量3克)安全而且有效，但療效上的優點則尚未建立。已證實病人每天服用2克CellCept的整體安全性比每天服用3克CellCept的病人好。

預防心臟排斥的標準劑量
建議給予心臟移植病人的口服劑量為每天二次每次1.5克(每日劑量3克)。

預防肝臟排斥的標準劑量
建議給予肝臟移植病人的劑量為每天口服二次每次1.5克(每日劑量3克)。

治療第一次或頑固的腎臟排斥的標準劑量
建議給予治療第一次或頑固的排斥現象的口服劑量為每天二次每次1.5克(每日劑量3克)。

狼瘡性腎炎
建議給予狼瘡性腎炎的口服劑量為前導治療
每天二次每次0.75至1.5 g (每日劑量1.5至3 克)
維持治療
每天二次每次0.25至1g (每日劑量0.5至2克)
建議透過監測藥物血中濃度及不良反應來調整劑量
口服給藥(見11. 藥物動力學特性，11.1吸收)
在腎臟、心臟和肝臟移植後應儘速給予CellCept的起始劑量。

3.3 特殊族群用法用量

老年人之使用
接受腎臟移植的老年病人其建議口服劑量為每天二次，每次1克，接受心臟或肝臟移植的老年病人其建議口服劑量為每天二次，每次1.5克（見*5.警語及注意事項*）。
對於狼瘡性腎炎病人，沒有建議劑量的資料。
對於CellCept靜脈注射，沒有建議劑量的資料。

腎功能受損

重度腎受損病人

重度的慢性腎功能受損病人(腎小球過濾速率低於25毫升/分/1.73平方公尺)接受腎臟移植。除了剛完成移植手術的期間或在治療急性或頑固的排斥現象後以外，應避免給予每天二次，每次高於1克的劑量(見*11.藥物動力學特性*)。
沒有重度慢性腎受損病人接受心臟或肝臟移植的資料。

移植手術後移植腎臟功能有延遲現象的病人

在移植手術後移植腎臟功能有延遲現象的病人不需調整劑量，但應小心觀察這類病人(見*11. 藥物動力學特性*)。
對於腎小球過濾速率低於30毫升/分的狼瘡性腎炎病人，建議進行藥物血中濃度監測。

肝功能受損

患有重度肝實質疾病的腎臟移植病人建議不需調整劑量(見*11. 藥物動力學特性*)。
沒有患有重度肝實質疾病的心臟移植和狼瘡性腎炎病人的資料。

嗜中性白血球減少症的病人

發生嗜中性白血球減少症的病人(絕對嗜中性白血球數低於1.3 x 10^3/微升)，應中止使用CellCept或減低劑量(見*5. 警語及注意事項*)。

4 禁忌

若病人對 mycophenolate mofetil、mycophenolic acid (MPA)或本藥品中的任一成分曾有過敏反應（包括全身性過敏反應anaphylaxis）的病史，則禁止使用 CellCept。
CellCept靜脈注射劑也禁用於已知對polysorbate 80過敏的病人。
除非於無適當替代藥品可選擇的情況下，否則含mycophenolate成分藥品禁止使用於未使用高度有效避孕方法的育齡女性、懷孕女性及哺乳女性。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

腫瘤

和接受數種藥物的免疫抑制療法的病人一樣，接受CellCept作為免疫抑制療法一部分的病人發生淋巴瘤或其他惡性疾病 - 尤其是皮膚方面 - 的危險性會增高(見8. 副作用/不良反應)，這種危險性似乎與免疫抑制的強度及持續時間有關，而非任何特定製劑的使用。
和罹患皮膚癌危險性高的病人一樣，應藉由穿著防護衣或使用高防曬係數的防曬霜以限制陽光及紫外線下的暴露。

感染

過度抑制免疫系統也會造成對感染 - 包括伺機性感染、致命性感染及敗血症 - 的敏感度增加(見*8. 副作用/不良反應*)。
這些感染包括潛在的病毒再活化，例如B型肝炎再活化、C型肝炎再活化或多瘤性病毒引起的感染。有報告顯示B型或C型肝炎帶原者在使用免疫抑制劑後產生B型或C型肝炎的再活化。已有報告指出在使用CellCept治療的病人曾發生JC病毒引發的進行性多發性腦白質病變（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy，PML）的病例，有

時候是致死性的。這些病例大多數具有PML的危險因子，包括接受免疫抑制療法及免疫功能受損。在免疫功能被抑制的病人中，當發生神經性症狀時，醫師應在鑑別診斷中將PML列入考量，且依臨床顯示會診神經科專科醫師。
曾觀察到腎移植後使用CellCept的病人發生BK病毒引發的腎病變。此感染可能會導致嚴重的結果，有時會導致腎移植失敗。監測病人可以幫助偵測出BK病毒引發腎病變的高危險群病人。病人產生BK病毒引發的腎病變時應考慮降低其免疫抑制治療。由於CellCept對於B淋巴細胞及T淋巴細胞具有抑制作用，可能會增加COVID-19的嚴重程度。病人發生臨床上有意義的COVID-19症狀時，應考慮降低劑量或停止使用CellCept治療。

血液與免疫系統

曾有CellCept併用其他免疫抑制劑治療的病人發生單純紅血球再生不良（PRCA）的報告。目前尚未清楚mycophenolate mofetil導致PRCA的機轉；而其他免疫抑制劑及其在免疫抑制療法的併用是否也會導致PRCA，目前也未明。在某些案例中發現，PRCA可隨著CellCept劑量的降低或治療的停止而逆轉；可是在移植病人中，降低免疫抑制作用可能會對移植物產生危險。
應告知服用CellCept的病人有任何感染、意外的瘀傷、流血或任何其他骨髓抑制的跡象應即刻報告。
服用CellCept的病人應檢查全血球計數，在治療的第一個月每週一次，第二、三個月每月二次，在第一年內往後每月一次。進一步來說，服用CellCept的病人應監測是否有嗜中性白血球減少症。嗜中性白血球減少症的發生可能與CellCept、併用藥物、病毒感染或與這些導因中的某些組合有關(見3.3特殊族群用法用量)。若發生嗜中性白血球減少症 (絕對嗜中性白血球數低於1.3 x10^3/微升)，應中斷使用CellCept或減低劑量並小心觀察病人(見*3.3特殊族群用法用量*)。

捐血

病人在接受Cellcept治療期間及停藥後至少6個星期內不應捐血。

疫苗接種

在CellCept治療期間，應告知病人若接種疫苗其效果可能較差且應避免使用經毒力減弱的活體疫苗(見*7. 交互作用*)。接種流行性感冒疫苗可能是有利益的，醫師應參照該國的規範來給予此疫苗。

胃腸道

CellCept與消化系統不良事件，包括少見的消化道潰瘍、出血及穿孔的發生率增加有關，因此活動性消化系統疾病病人使用CellCept應審慎。
CellCept是inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)的抑制劑，因此其應避免用於有罕見遺傳性 hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase (HGPRT)缺陷例如Lesch-Nyhan和Kelley-Seegmiller症候群的病人。

交互作用

當合併治療的療法，從含有會干擾MPA腸肝再循環 (如ciclosporin) 的免疫抑制藥物，改為沒有這種干擾作用的藥物時 (如tacrolimus、sirolimus、belatacept)，或是相反

的轉換，需特別謹慎小心，因為可能會改變MPA的暴露量(見*7.交互作用*)。當合併治療藥物改變時 (例如從ciclosporin換成tacrolimus，或是相反的轉換)，或為確保免疫學風險高的病人 (例如有排斥的風險、正在接受抗生素治療、增加或移除一項具交互作用的藥物)，有足夠的免疫抑制作用，進行MPA血中濃度監測可能是適當的作法。

會干擾MPA腸肝循環的藥物 (如cholestyramine、sevelamer、抗生素)，因為他們可能減低CellCept的血漿濃度與療效，使用時須特別小心(見*7. 交互作用*)。在服用CellCept之後，應間隔2小時再使用sevelamer及其它的無鈣磷酸鹽結合物，以減低對MPA吸收的影響。建議CellCept不應與azathioprine併用，因為兩者均有造成骨髓抑制的可能性且尚未有同時使用的研究。

過敏反應

上市後案例已有通報使用MMF，無論是否併用其他療法、預防性用藥及/或曾有過敏反應病史的情況下，出現嚴重過敏反應，包括血管性水腫與全身性過敏反應(anaphylaxis)。此類反應通常在開始使用 MMF 後數分鐘至一天內發生。

建議若出現全身性過敏反應(anaphylactic reaction) 的徵象或症狀，應永久性停用MMF，並立即提供病人適當的醫療處置，持續監測直到症狀完全緩解為止。(見*4.禁忌*)

致畸胎性 (見*4.禁忌*、*6.1懷孕*)

山喜多(Mycophenolate mofetil) 為強力的人類致畸胎劑，於懷孕期間曾有自然流產(通報比率為45至49%) 和先天性畸胎 (通報比率約為23至27%) 的案例通報；因此CellCept於懷孕期間禁止使用，除非無合適的替代治療可用於預防移植排斥。具有生育能力的女性和男性病人在開始CellCept治療之前、治療期間及停止治療後，應該了解此一風險並遵循避孕及懷孕檢測等相關建議。醫師應確保接受山喜多治療的女性和男性病人了解此藥品對胎兒的傷害及採取有效避孕措施的必要性，並應指示病人如果有懷孕情形需立即向醫師諮詢。

避孕 (詳見*6.1懷孕*)

由於CellCept有誘發突變和致畸胎的可能性，因此在開始CellCept的治療之前、在治療期間以及在停止治療後的6週內，除非所選擇的避孕方式為禁慾，否則具有生育能力的女性應同時使用兩種可靠的避孕方法，且其中至少包含一項高度有效的方法。

有性行為的男性病人及/或其女性伴侶，建議在男性病人治療期間以及在最後一劑Cellcept投予後至少90天內，使用有效避孕方法。

捐獻精液

男性病人在Cellcept治療期間及停藥後的90天內不應捐獻精液。

特殊族群

<u>老年族群</u>

老年病人可能較年輕病人有較高不良事件的風險，如某些感染 (包括巨細胞病毒組織侵害性疾病)，以及可能胃腸出血和肺水腫 (見*8. 副作用/不良反應*)。

<u>與適應症相關的注意事項</u>

狼瘡性腎炎的治療，建議可參酌最新的治療指引。

115.01.20

5.2 藥物濫用及依賴性

沒有可用的資料顯示CellCept有藥物濫用或依賴的可能性。

5.3 操作機械能力

CellCept可能會對駕駛及機械操作能力造成中度影響。

應告知病人若接受CellCept治療期間出現嗜睡、意識混亂、暈眩、顫抖或低血壓等藥物不良反應，應謹慎駕駛或操作機械 (見*8. 副作用/ 不良反應*)。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

CellCept於懷孕期間禁止使用，除非無合適的替代治療可用於預防移植排斥 (見*4.禁忌*)。建議醫師不應開始CellCept之治療，除非有懷孕檢測結果為陰性的報告，以避免非預期地於懷孕期間使用CellCept。

由於有誘發突變和致畸胎的風險，懷孕期間禁止使用CellCept (見*4.禁忌*)。

CellCept具有人類致畸胎性，於懷孕期間使用將增加自然流產(大多發生在前三個月)和先天性畸胎的風險(見*8. 副作用/不良反應*，*8.3上市後經驗*)。在醫學文獻中曾指出，於懷孕期暴露於山喜多的病人中，通報自然流產的比率為45至49%，而接受其他免疫抑制劑治療的臟器器官移植病人，通報比率則約為12至33%。

在已發表的文獻中有報告指出懷孕期暴露於mycophenolate mofetil的活產兒童有23至27%的先天性畸形 (包含個體新生兒多重畸形)。以下資料供比較參考：整體人口的活產畸形風險估計約為3%，而接受其他免疫抑制劑治療的臟器器官移植病人約為4至5%。

曾有上市後的報告指出，於懷孕期間合併使用山喜多(mycophenolate mofetil)和其他免疫抑制劑的病人，其孩童有先天性畸形 (包含多重畸形)的案例報告。最常通報的畸形如下：

- 臉部畸形，如唇裂、齶裂、小顎症以及眼距過寬；
- 耳部異常(如外/中耳形態異常或缺失)和眼睛異常(如眼器官缺損、小眼症)；
- 手指畸形(如多指、併指、短指)；
- 心臟異常，如心房和心室中膈缺陷；
- 食道畸形(如食道閉鎖)；
- 神經系統畸形(如脊柱裂)。

陣痛與分娩：尚未建立於陣痛與分娩時安全使用CellCept的數據。

<u>動物實驗曾顯示具有生殖毒性</u>

在大鼠和兔子的畸形學研究中，在母親沒有毒性，但會出現胎兒吸收和畸形，是在大鼠6毫克/公斤/天的劑量時(包括無眼畸胎、無頜畸胎和腦水腫)，而兔子是在90毫克/公斤/天的劑量時(包括心血管和腎異常，如心臟異位和腎異位，及橫隔膜和臍帶疝氣)。在這些劑量下，全身性暴露量是與在臨床建議劑量2克/天的腎臟移植病人中所觀察到的臨床曝藥量約相當或少於0.5倍，及是與在服用建議劑量3克/天的心臟移植病人中所觀察到的臨床曝藥量約0.3倍。

6.2 哺乳

有限的資料顯示mycophenolic acid 可能排出至人類乳汁中。由於CellCept可能使哺乳嬰兒發生嚴重不良反應，因此於授乳期間禁止使用(見*4.禁忌*)。
雖然與人類的相關性未知，在大鼠的研究顯示mycophenolate mofetil會排出至乳汁中。

6.3 有生育能力的女性與男性

生育力

CellCept禁止使用於具有生育能力且未使用高度有效避孕方法的女性 (見*4.禁忌*)。
雌性大鼠在接受口服mycophenolate mofetil治療，使用對母體沒有毒性的劑量下，其第一代後代有發生胎兒畸形(包括無眼畸胎、無頷畸胎和腦水腫) (*10.3.1 致癌性、致突變性及生育力損害*)。 對接受口服mycophenolate mofetil治療的雄性大鼠的生育力沒有影響。

懷孕檢測

具有生育能力的女性病人，在開始接受CellCept治療之前，必須在一次靈敏度至少25 mIU/mL的血清或尿液懷孕檢測中得到陰性結果，並在8-10天後進行第二次檢測。在例行追蹤回診時，應重複進行懷孕檢測。應與病人討論所有的懷孕檢測結果。應指示病人如果有懷孕情形需立即向醫師諮詢。
懷孕分級D。

<u>避孕</u>

女性

CellCept禁止使用於具有生育能力且未使用高度有效避孕方法的女性 (見*4.禁忌*)。
具有生育能力的女性病人在開始治療之前，必須了解流產和先天性畸形的風險會增加，同時必須接受有關避孕和懷孕計畫的諮詢。
在開始CellCept的治療之前、在治療期間以及在停止治療後的6週內，除非所選擇的避孕方法為禁慾，否則具有生育能力的女性應同時使用兩種可靠的避孕方法，且至少其中一項需高度有效。
具有生育能力的女性可接受的避孕方法應從下列生育控制方式來選擇:

選項一	**賀爾蒙方法** 選擇一種		**屏障法** 選擇一種
選擇一種荷爾蒙方法*與*一種屏障法	**雌激素與黃體激素** 口服避孕藥 皮膚貼片 陰道環 **黃體激素單用** 注射劑 植入式	*及*	具殺精劑的子宮帽 具殺精劑的子宮頸帽 避孕棉 男性保險套 女性保險套

或

選項二	**屏障法** 選擇一種		**屏障法** 選擇一種

從每一欄中各選一種屏障法 *(務必選用兩種方法)*	具殺精劑的子宮帽 具殺精劑的子宮頸帽 避孕棉	*及*	男性保險套 女性保險套

男性

男性暴露於CellCept的臨床證據目前不多，這些證據並未顯示當男性暴露於Mycophenolate，胎兒畸形或流產的風險增加。
非臨床證據顯示，可通過精液轉移到潛在懷孕伴侶的Mycophenolate劑量，較原劑量低30倍且在動物體內沒有致畸作用，且比動物中最低的致畸濃度低200倍。因此，透過精液而產生的間接傷害風險被認為是可忽略的。 然而，在動物研究中觀察到，暴露超過人類治療暴露量約2.5倍會產生基因毒性。 因此，不能完全排除精子細胞會產生基因毒性的風險。
由於沒有足夠的數據來排除對於在男性治療期間或之後立即懷孕的胎兒造成危害之風險，建議採取以下預防措施：
有性行為的男性病人及/或其女性伴侶，建議在男性病人治療期間以及在最後一劑CellCept投與後至少90天內，使用有效避孕方法。

6.5 老年人

見3.1用法用量，5.警語及注意事項，8. 副作用/不良反應及11.5特殊族群之藥物動力學。

6.6 肝功能不全

見3.1用法用量及11.5特殊族群之藥物動力學。

6.7 腎功能不全

見3.1用法用量及11. 藥物動力學特性。

7 交互作用

DNA聚合酶抑制劑 DNA Polymerase Inhibitors (acyclovir, ganciclovir)
<u>Acyclovir</u>：當mycophenolate mofetil併用acyclovir比單一使用時，MPAG (MPA的phenolic glucuronide) 及acyclovir血漿濃度較高。因為在腎受損時MPAG的血漿濃度會增加，acyclovir也一樣，mycophenolate及acyclovir或其前驅藥物，如：valacyclovir，可能會競爭由腎小管排泄的現象，因此進一步增加這兩種藥物的濃度。
<u>Ganciclovir</u>：根據單次劑量給予建議口服mycophenolate mofetil及靜脈注射ganciclovir劑量的研究結果及已知MMF(見*11. 藥物動力學特性*及*5.警語及注意事項*)和ganciclovir的藥動學在腎受損下所受的影響，可預期到併用這些作用劑(有競爭由腎小管排泄的現象)將會導致MPAG及ganciclovir的濃度增加。預期MPA的藥動學特性不會有相當大的改變，所以不需要調整MMF的劑量。腎受損的病人併用MMF及ganciclovir或其前驅藥物，如：valganciclovir時，應該小心地監測病人的狀況。

制酸劑與氫離子幫浦抑制劑（proton pump inhibitors，PPIs）：CellCept 與制酸劑 (如氫氧化鎂與氫氧化鋁) 及氫離子幫浦抑制劑 (包括lansoprazole與pantoprazole) 併用時，已觀察到 mycophenolic acid (MPA) 的曝藥量下降。

結合劑(Sequestrants)

Cholestyramine：在給予正常健康受試者單次劑量的mycophenolate mofetil 1.5克治療之前，給予cholestyramine 4天，一天三次，一次4克的劑量時，MPA的AUC會減少40%。當併用會干擾腸肝再循環的藥物時應小心(見*5.警語及注意事項*)。

Sevelamer：在成人及小兒病人中，將sevelamer與CellCept合併投予會使MPA的C_{max}與AUC_{0-12h}分別降低30%與25 % (見*5.警語及注意事項*)。

免疫抑制劑

Cyclosporin A：Cyclosporin A（CsA）的藥動學不會受到mycophenolate mofetil的影響。不過，在接受腎臟移植手術的病人中，和合併使用sirolimus或belatacept與類似劑量之CellCept的病人相比較，Cellcept和CsA併用時，CsA會干擾MPA腸肝再循環，而導致MPA曝藥量降低30-50%。相反地，當病人從CsA轉換使用不會干擾MPA腸肝循環的免疫抑制藥物，應可預期MPA的曝藥量會跟著改變(見*5.警語及注意事項*)。

Tacrolimus：在接受肝臟移植的病人中，將tacrolimus和CellCept合併投予並不會對MPA的AUC或C_{max}造成任何影響。在新近一項針對接受腎臟移植之病人所進行的研究中也有類似的發現。

在腎臟移植病人中，顯示CellCept似乎不會改變tacrolimus濃度。

然而，在穩定的肝臟移植病人中，當給予服用tacrolimus的病人多次CellCept (1.5克每天二次)時，發現tacrolimus的AUC約增加20%。

抗生素

Rifampicin：曾在一位合併使用rifampicin的心肺移植病人身上發現，依劑量進行校正之後，MPA曝藥量(AUC_{0-12h})降低了70%。因此，同時使用這兩種藥物時，建議應監視MPA曝藥量，並依監視結果調整CellCept的劑量，藉以維持其臨床療效。

抗生素會消除腸道中β-葡萄醣醛酸酶生成細菌 (β-glucuronidase-producing bacteria) 的抗生素(如：aminoglycoside、cephalosporin、fluoroquinolone以及青黴素類的抗生素)，可能會干擾MPAG/MPA的腸肝循環，因而造成MPA的全身曝藥量降低 (見*5.警語及注意事項，交互作用*)。

目前已有下列抗生素的相關資料：

Ciprofloxacin 或 amoxicillin 加上 clavulanic acid：曾有腎移植病人一開始使用口服ciprofloxacin或amoxicillin加上clavulanic acid幾天後，MPA給藥前濃度（波谷）降低54%的報告；此作用有隨著抗生素持續使用而減低的傾向，並在停用抗生素後停止。給藥前濃度的改變可能無法確切地表示MPA整體曝藥量的改變，因此，此項發現的臨床意義尚未清楚。

Norfloxacin和metronidazole：使用一劑CellCept後，併用norfloxacin和metronidazole會使MPA AUC_{0-48}降低30%。這兩項抗生素分別與CellCept併用時，則未觀察到對於MPA的全身曝藥量有前述的影響。

Trimethoprim/sulphamethoxazole：使用Trimethoprim/sulphamethoxazole時，投與單一劑量CellCept，未觀察到對於MPA的全身曝藥量 (AUC, C_{max}) 有影響。

口服避孕藥

在18位有牛皮癬的女性進行CellCept (1克每天二次)併用口服避孕藥含ethinylestradiol (0.02-0.04毫克)和levonorgestrel (0.05-0.20毫克)、desogestrel (0.15毫克) 或gestodene (0.05-0.10毫克)的研究，研究期間為期3個月經週期，其結果顯示CellCept對血清黃體激素、LH和FSH沒有臨床上有意義的影響，因此指出CellCept對口服避孕藥的抑制排卵作用沒有影響。併用CellCept不會對口服避孕藥的藥物動力學造成臨床上顯著的影響(見*6.3有生育能力的女性與男性*)。

其他交互作用

影響葡萄糖醛酸化的藥物

併用可抑制MPA葡萄糖醛酸化的藥物可能會增加MPA暴露（例如，曾觀察到併用isavuconazole 會使MPA之$AUC_{0-\infty}$增加35%)。因此，建議當CellCept同時併用這些藥物時必須留意。

合併投與telmisartan與Cellcept會造成mycophenolic acid (MPA)濃度降低約30%。Telmisartan會藉由增加PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)的表現，接著造成UGT1A9表現與活性增加，而增加葡萄醣醛酸化，因而改變MPA的排除率。當比較CellCept病人併用telmisartan 藥物與否，在移植排斥率、移植失敗率或不良事件整體狀況上，並沒有看到藥物動力學上藥物交互作用的臨床結果。

在猴子併用mycophenolate mofetil及probenecid時，血漿MPAG的AUC值增加三倍，因此其他已知由腎小管分泌的藥物可能與MPAG競爭，而使MPAG 或其他由腎小管分泌的藥物的血漿濃度升高。

活體疫苗：免疫反應受損的病人不應給予活體疫苗。對其他疫苗的抗體反應可能減弱(見*5. 警語及注意事項*)。

8 副作用/不良反應

本段所提的安全性資料來自於臨床試驗和上市後經驗，並顯示於移植及狼瘡性腎炎病人族群呈現一致性。

8.1 臨床重要副作用/不良反應

感染

所有使用免疫抑制劑的病人發生細菌、病毒、原蟲及真菌感染的危險性升高(其中有些可能導致致死的結果)，包括伺機性病原體及潛伏病毒再活化所導致。且隨使用的全部免疫抑制劑劑量升高(見*5. 警語及注意事項*)。最嚴重的感染為敗血症及腹膜炎。病人接受CellCept和其他免疫抑制劑，發現常見的伺機性感染有黏膜皮膚念珠菌症、CMV病毒血症/症候群和單純皰疹。13.5%的病人發生CMV病毒血症/症候群。

惡性腫瘤

以CellCept作為免疫抑制療法一部份的病人發生淋巴瘤或其他惡性腫瘤 - 尤其是皮膚方面 - 的危險性增高(見*5. 警語及注意事項*)。

在腎臟和心臟移植病人追蹤三年的安全性資料顯示惡性腫瘤的發生率與一年的資料相比沒有任何非預期的改變。追蹤肝臟移植病人至少一年，但少於三年。

在治療頑固的腎臟排斥的支持性臨床試驗中，平均追蹤42個月，發現淋巴瘤的發生率為3.9%。

血液和淋巴系統的異常

血球細胞減少症，包括白血球減少症、貧血(包括低色素性貧血)、血小板減少症以及全血細胞減少症，是與mycophenolate相關的已知風險，且可能會造成或促使感染及出血的發生(請參閱*5. 警語及注意事項*)。

腸胃道

最嚴重的腸胃道疾病為潰瘍與出血，這些是與CellCept相關的已知風險。樞紐臨床試驗常見通報的有嘴巴、食道、胃、十二指腸及腸道潰瘍(通常會併發出血)，以及吐血、黑便及出血性胃炎與結腸炎。而最常見的腸胃道疾病則是消化不良、便秘、腹瀉、噁心及嘔吐。出現CellCept相關腹瀉病人的內視鏡檢查曾發現腸絨毛萎縮的獨立個案(請參閱*5. 警語及注意事項*)。

全身性異常和投藥部位狀況

水腫，包括周邊、臉部以及陰囊水腫，於樞紐試驗期間很常被通報。肌肉骨骼疼痛例如肌痛，以及頸部、背部疼痛也很常被通報。

特殊族群

老年病人 (≥65歲)

老年病人，特別是以CellCept作為免疫抑制療法的一部份者，可能發生某些感染(包括CMV組織侵害疾病)及可能腸胃出血及肺水腫的危險性較年輕人高(見*5.警語及注意事項*)。

8.2 臨床試驗經驗

估計共有1557位病人於樞紐臨床試驗期間接受CellCept來預防急性器官排斥。其中有991位病人被納入統合腎臟試驗ICM1866、MYC022與MYC023，277位被納入肝臟試驗MYC2646，以及289位被納入心臟試驗MYC1864。所有試驗組別的病人也接受ciclosporin與皮質類固醇治療。

腹瀉、白血球減少症、敗血症以及嘔吐為樞紐試驗中與投予CellCept相關的最常見及/或嚴重藥物不良反應。並有證據顯示某些類型的感染如伺機性感染，發生率較高(見5. 警語及注意事項)。在三個預防腎臟移植排斥的樞紐試驗中，顯示病人每天接受2克CellCept的整體安全性比接受3克的CellCept較好。CellCept用於治療頑固的腎臟移植排斥的安全性與在樞紐試驗中觀察到以每天3克的劑量預防腎臟排斥的安全性相似。腹瀉及白血球減少症，及次要的貧血、噁心、腹部疼痛、敗血症、噁心及嘔吐和消化不良是服用CellCept的病人比使用靜脈注射類固醇常出現的主要副作用。

CellCept靜脈注射劑相關的不良事件資料已顯示與口服劑型相似。

臨床試驗藥物不良反應列表摘要

根據MedDRA系統器官分類列出臨床試驗藥物不良反應(表1)並提供發生頻率。各項藥物不良反應相對應的頻率類別以下述常規為根據：很常見(≥ 1/10)；常見(≥ 1/100至< 1/10)；少見(≥ 1/1,000至< 1/100)；罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)；很罕見(< 1/10,000)。因觀察到某些藥物不良反應發生頻率在不同移植適應症差異甚大，發生頻率將依腎臟、肝臟以及心臟移植病人個別列出。

115.01.20

表1. 樞紐臨床試驗中，使用CellCept治療病人發生之藥物不良反應摘要

藥物不良反應國際醫學用語詞典(MedDRA)系統器官分類	腎臟移植 n = 991		肝臟移植 n = 277		心臟移植 n = 289	
	發生率(%)	發生頻率	發生率(%)	發生頻率	發生率(%)	發生頻率
感染和寄生蟲感染						
細菌感染	39.9	很常見	27.4	很常見	19.0	很常見
真菌感染	9.2	常見	10.1	很常見	13.1	很常見
病毒感染	16.3	很常見	14.1	很常見	31.1	很常見
良性、惡性和非明示性質的腫瘤（包含囊腫和息肉）						
皮膚良性腫瘤	4.4	常見	3.2	常見	8.3	常見
腫瘤	1.6	常見	2.2	常見	4.2	常見
皮膚癌	3.2	常見	0.7	不常見	8.0	常見
血液和淋巴系統的異常						
貧血	20.0	很常見	43.0	很常見	45.0	很常見
瘀斑	3.6	常見	8.7	常見	20.1	很常見
白血球增多症	7.6	常見	22.4	很常見	42.6	很常見
白血球減少症	28.6	很常見	45.8	很常見	34.3	很常見
全血球減少症	1.0	常見	3.2	常見	0.7	不常見
假性淋巴瘤	0.6	不常見	0.4	不常見	1.0	常見
血小板減少症	8.6	常見	38.3	很常見	24.2	很常見
代謝和營養方面異常						
酸中毒	3.4	常見	6.5	常見	14.9	很常見

高膽固醇血症	11.0	很常見	4.7	常見	46.0	很常見
高血糖症	9.0	常見	43.7	很常見	48.4	很常見
高血鉀症	7.3	常見	22.0	很常見	16.3	很常見
高血脂症	7.6	常見	8.7	常見	13.8	很常見
低血鈣症	3.2	常見	30.0	很常見	8.0	常見
低血鉀症	7.8	常見	37.2	很常見	32.5	很常見
低血鎂症	1.8	常見	39.0	很常見	20.1	很常見
低血磷症	10.8	很常見	14.4	很常見	8.7	常見
體重降低	1.0	常見	4.7	常見	6.2	常見
精神方面異常						
混淆狀態	1.4	常見	17.3	很常見	14.2	很常見
憂鬱	3.7	常見	17.3	很常見	20.1	很常見
失眠	8.4	常見	52.3	很常見	43.3	很常見
神經系統的異常						
暈眩	7.8	常見	16.2	很常見	34.3	很常見
頭痛	14.8	很常見	53.8	很常見	58.5	很常見
張力過強	3.3	常見	7.6	常見	17.3	很常見
感覺異常	6.3	常見	15.2	很常見	15.6	很常見
嗜睡	2.6	常見	7.9	常見	12.8	很常見
顫抖	9.2	常見	33.9	很常見	26.3	很常見
心臟方面的異常						
心搏過速	4.3	常見	22.0	很常見	22.8	很常見
血管的異常						
高血壓	27.5	很常見	62.1	很常見	78.9	很常見
低血壓	4.9	常見	18.4	很常見	34.3	很常見
靜脈血栓形成*	4.4	常見	2.5	常見	2.4	常見
呼吸道、胸部和縱膈發生異常						

咳嗽	11.4	很常見	15.9	很常見	40.5	很常見
呼吸困難	12.2	很常見	31.0	很常見	44.3	很常見
胸膜積水	2.2	常見	34.3	很常見	18.0	很常見
胃腸消化系統的異常						
腹痛	22.4	很常見	62.5	很常見	41.9	很常見
結腸炎	1.6	常見	2.9	常見	2.8	常見
便秘	18.0	很常見	37.9	很常見	43.6	很常見
食慾降低	4.7	常見	25.3	很常見	14.2	很常見
腹瀉	30.4	很常見	51.3	很常見	52.6	很常見
消化不良	13.0	很常見	22.4	很常見	22.1	很常見
食道炎	4.9	常見	4.3	常見	9.0	常見
脹氣	6.4	常見	18.8	很常見	18.0	很常見
胃炎	4.4	常見	4.0	常見	9.3	常見
胃腸道出血	2.7	常見	8.3	常見	7.6	常見
胃腸道潰瘍	3.1	常見	4.7	常見	3.8	常見
腸阻塞	2.4	常見	3.6	常見	2.4	常見
噁心	18.4	很常見	54.5	很常見	56.1	很常見
口腔炎	1.4	常見	1.4	常見	3.5	常見
嘔吐	10.6	很常見	32.9	很常見	39.1	很常見
肝膽系統的異常						
血中鹼性磷酸酶升高	5.2	常見	5.4	常見	9.3	常見
血中乳酸脫氫酶升高	5.8	常見	0.7	不常見	23.5	很常見
肝臟酵素升高	5.6	常見	24.9	很常見	17.3	很常見
肝炎	2.2	常見	13.0	很常見	0.3	不常見

115.01.20

皮膚及皮下組織異常						
禿髮	2.2	常見	2.2	常見	2.1	常見
皮疹	6.4	常見	17.7	很常見	26.0	很常見
肌肉骨骼和結締組織方面的異常						
關節痛	6.4	常見	6.1	常見	10.0	很常見
肌肉無力	3.0	常見	4.0	常見	13.8	很常見
腎臟和泌尿系統的異常						
血中肌酸酐升高	8.2	常見	19.9	很常見	42.2	很常見
血中尿素升高	0.8	不常見	10.1	很常見	36.7	很常見
血尿	10.0	很常見	5.1	常見	5.2	常見
全身性異常和投藥部位狀況						
無力	10.8	很常見	35.4	很常見	49.1	很常見
寒顫	2.0	常見	10.8	很常見	13.5	很常見
水腫	21.0	很常見	48.4	很常見	67.5	很常見
疝氣	4.5	常見	11.6	很常見	12.1	很常見
不適 (Malaise)	2.4	常見	5.1	常見	9.0	常見
疼痛	9.8	常見	46.6	很常見	42.2	很常見
發燒	18.6	很常見	52.3	很常見	56.4	很常見

*靜脈注射後的通報。

8.3 上市後經驗

表2根據MedDRA系統器官分類列出藥物不良反應，且各項藥物不良反應相對應的頻率類別估算以下述常規為根據：很常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100至< 1/10)、不常見(≥ 1/1,000至< 1/100)、罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)、非常罕見(< 1/10,000)。

表2 上市後經驗發現的藥物不良反應

藥物不良反應 (MedDRA) 系統器官分類	**發生率(%)**	**頻率類別**
感染和寄生蟲感染		

115.01.20

原蟲感染	無	不常見2
良性、惡性和未明示性質的腫瘤（包含囊腫和息肉）		
淋巴瘤	無	不常見2
淋巴增生疾病	無	不常見2
血液和淋巴系統的異常		
單純性紅血球再生不良	無	不常見2
骨髓衰竭	無	不常見2
胃腸消化系統的異常		
胰臟炎	1.80 [1]	常見
免疫系統的異常		
過敏(Hypersensitivity)	3.10 [1]	常見
全身性過敏反應 (Anaphylactic reaction)*	無	未知
低伽瑪球蛋白血症	0.40 [1]	不常見
呼吸道、胸部和縱膈發生異常		
支氣管擴張	無	不常見2
間質性肺病	0.20 [1]	不常見
肺纖維化	0.40 [1]	不常見
血管的異常		
淋巴囊腫	無	不常見2
一般異常及注射部位狀況		
新嘌呤合成抑制劑相關的急性發炎症候群	無	不常見2

[1] 樞紐臨床試驗中觀察到的最高發生率

[2] 僅於上市後觀察到的藥物不良反應發生頻率類別定義為根據樞紐試驗中使用CellCept之總病人人數計算的95%信賴區間上限。

*因上市後監測發現到與全身性過敏反應(anaphylactic reaction) 相關的事件，故納入上市後不良反應章節。由於臨床試驗資料中未有全身性過敏反應(anaphylactic reaction) 的通報率，因此其發生頻率為未知。

感染:危及生命的嚴重感染，例如腦膜炎及感染性心內膜炎偶爾報告，及某些類型的感染證實有較高的發生率，例如肺結核，及非典型的分枝桿菌感染。
曾有報告指出使用CellCept治療的病人發生進行性多發性腦白質病變（PML）以及BK病毒引發的腎病變 (見*5. 警語及注意事項*)。

先天性疾病及懷孕期、產後期以及產期前後狀況:
見6.1 懷孕的進一步資訊

一般異常及注射部位狀況:
新嘌呤合成抑制劑相關的急性發炎症候群是一種與mycophenolate及其他嘌呤合成抑制劑相關的新被描述的逆向促發炎反應，其特徵是發燒、關節痛、關節炎、肌肉痛以及發炎指數升高。個案文獻報告顯示停藥後症狀迅速改善。

過敏反應:
在使用 CellCept 治療的病人中，曾通報包括全身性過敏反應(anaphylactic reactions) 在內的嚴重過敏反應(serious hypersensitivity reactions) (詳見 *5.1 警語/注意事項*)。

9 過量

在臨床試驗及上市後的使用期間都曾接獲mycophenolate mofetil使用過量的報告。這些病例大部份都未通報出現任何不良事件。在通報出現不良事件的藥物過量病例中，所出現的事件都落在此藥物的已知安全性概況的範圍之內。
可以預期mycophenolate mofetil過量可能會導致免疫系統過度受到抑制，並會升高病人對感染的易感性及骨髓抑制作用 (參見*5.警語及注意事項*)。如果發生嗜中性白血球減少症，應中斷投予CellCept或降低其劑量 (參見*5.警語及注意事項*)。
血液透析不會移除MPA，然而，MPAG在高血漿濃度(>100微克/毫升)時，少量的MPAG會被移除。膽酸吸收劑 (例如cholestyramine)能藉由增加此藥的排出移除MPA (見 *11. 藥物動力學特性*)。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Mycophenolate mofetil (MMF)是mycophenolic acid (MPA)的2-morpholinoethyl ester。MPA為具選擇性、非競爭性及可逆的強力纖維核苷單磷酸去氫酶(IMPDH)抑制劑，因此能抑制鳥嘌呤核苷酸合成的重新(de novo)路徑。MPA抑制IMPDH之酵素活性的機制似乎和MPA的結構酷似菸醯胺腺嘌呤二核酸輔因子(nicotinamide adenine dinucleotide cofactor)及一種觸媒水分子有關。這種作用可遏阻IMP氧化成xanthose-5'-monophosphate，亦即鳥嘌呤核苷酸生物重新合成作用(*de novo* guanosine nucleotide biosynthesis)的決定步驟。
已發現兩種 IMPDH 亞型，第一類亞型存在於大多數已知細胞(包括靜止狀態人類淋巴細胞)中，第二類亞型主要且強力表現在活化的人類 B 和 T 淋巴細胞。 第二類亞型對 MPA 抑制作用的敏感性相較於第一類亞型約高五倍。

115.01.20

相較於其它細胞，MPA對淋巴細胞可產生較為強力的細胞抑制作用，因為T淋巴細胞與B淋巴細胞的增生極為倚賴新嘌呤的重新合成作用，而其它細胞類型則可利用救援路徑(salvage pathways)進行增生。
除了抑制 IMPDH 及其導致的淋巴細胞缺乏外，MPA 還影響負責淋巴細胞代謝編程的細胞檢查點。 已有觀察到使用人類 CD4+ T 細胞，MPA 將淋巴細胞中的轉錄活動從增殖狀態轉變為與代謝和存活相關的分解代謝過程，從而導致 T 細胞處於無活力狀態，從而使細胞對其特定抗原無反應。

10.2 藥效藥理特性

目前尚無資訊。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性及生育力損傷

在實驗模型中，mycophenolate mofetil並不具致腫瘤性。動物致癌性研究中曾測試過之最高劑量所達到的全身曝藥量約為腎臟移植病人在建議臨床劑量下(2克/天)所達到之全身曝藥量(AUC或C_{max})的2–3倍，或是心臟移植病人在建議臨床劑量下(3克/天)所達到之全身曝藥量(AUC或C_{max})的1.3–2倍。

兩項基因毒性分析(小鼠淋巴瘤/胸腺嘧啶激酶分析與小鼠微核變異分析)的結果顯示，mycophenolate mofetil在具嚴重細胞毒性的劑量下可能會導致染色體不穩定。在其它的基因毒性試驗中(細菌突變分析、酵母菌有絲分裂基因轉換分析或中國倉鼠卵巢細胞染色體變異分析)並未發現任何致突變作用。

Mycophenolate mofetil的口服劑量高至20毫克/公斤/天時對雄性大鼠的生育力沒有影響；在此劑量下，全身性暴露量是與在臨床建議劑量2克/天的腎臟移植病人中所觀察到的臨床曝藥量2-3倍，以及是與在服用建議劑量3克/天的心臟移植病人中所觀察到的臨床曝藥量1.3-2倍。在雌性大鼠的生育力和生殖力研究中，口服劑量4.5毫克/公斤/天，在母鼠沒有毒性，但會造成第一代後代畸形(包括無眼畸胎、無頜畸胎和腦水腫)；在此劑量下，全身性暴露量是與在臨床建議劑量2克/天的腎臟移植病人中所觀察到的臨床曝藥量約0.5倍，以及是與在服用建議劑量3克/天的心臟移植病人中所觀察到的臨床曝藥量約0.3倍。對母鼠或後代的生育力和生殖力沒有影響。

10.3.2 動物毒理及/或藥理

在針對大鼠、小鼠、狗及猴子所進行的mycophenolate mofetil毒性研究中，受到影響的器官主要為造血系統與淋巴系統。這些作用係發生於和腎臟移植病人於建議劑量下(2克/天)所達到之臨床曝藥量相當或較低的全身曝藥量。在狗的試驗中發現，在和建議劑量下所達到之臨床曝藥量相當或較低的全身曝藥量下會發生胃腸道作用。在猴子的試驗中也發現，在最高劑量下(全身曝藥量與臨床曝藥量相當或更高)會發生和脫水反應一致的胃腸道及腎臟作用。Mycophenolate mofetil的非臨床毒性概況和人類臨床試驗中所見的不良事件大致相符，人類臨床試驗現在已可提供和病人族群較為相關的安全性資料(參見*8. 副作用/不良反應*)。

115.01.20

11 藥物動力學特性

已在腎臟、心臟、肝臟移植和狼瘡性腎炎病人中研究MMF的藥動學。

一般而言，MPA的藥動學在腎臟和心臟移植病人中相似。在移植後的早期階段，口服1.5克MMF或靜脈輸注1克MMF的肝臟移植病人與口服或靜脈輸注1克MMF的腎臟移植病人相比有相似的MPA值。MPA的藥動學在狼瘡性腎炎中和移植病人相似 (包括在活性藥物觀察到的暴露量具有高度可變性)，但由於狼瘡性腎炎病人腎臟功能不可預測的變化，故較複雜。

11.1 吸收

口服和靜脈給藥後，mycophenolate mofetil能快速且廣泛被身體吸收並由全身性前期完全代謝成為活性代謝物MPA。口服mycophenolate mofetil的平均生體可用率以MPA的AUC計之，為靜脈注射mycophenolate mofetil的94%。靜脈輸注時可全身性測得mycophenolate mofetil；然而口服給藥後的濃度低於可測量的限度(0.4微克/毫升)。

腎臟、心臟和肝臟移植病人在移植後，短期內(少於40天) MPA的平均AUC值及C_{max}值較移植後期階段(移植後3-6個月)的病人各約降低30%及40%。這是所謂MPA藥物動力學的非平穩性。在移植後的早期階段以建議的輸注速率給予腎臟移植病人1克，每天二次CellCept，其MPA的AUC值與口服給予的病人所觀察到的值相當。於肝臟移植的病人，靜脈給予1克，每天二次CellCept之後，換口服給予1.5克，每天二次CellCept，其所導致的MPA AUC值與在給予1克，每天二次CellCept的腎臟移植病人中所觀察到的值相當。

給予腎臟移植病人1.5克劑量，每日二次時，食物對mycophenolate mofetil的吸收程度(MPA的AUC)沒有影響，然而食物存在時，MPA的C_{max}會減少40%。

口服劑型的相等性

已評估CellCept各種口服劑型的生體相等性。二顆500毫克膜衣錠與四顆250毫克膠囊具生體相等性。

11.2 分佈

由於腸肝再循環的結果，通常在給藥後約6至12小時內觀察到血漿MPA濃度再度升高，併用cholestyramine (4克，每日三次)使MPA的AUC減少約40%，相當於阻斷腸肝再循環。

在臨床有意義的濃度下，有97%的MPA與血漿白蛋白結合。該數值取決於病人的腎功能;起始治療後白蛋白結合率的改變可能可以解釋MPA藥物動力學的非平穩性。

11.3 代謝

MPA主要經由尿甘酸轉化酶 (UGT1A9異構物) 代謝成MPA的不活化型phenolic glucuronide (MPAG)。在體內，MPAG經由腸肝再循環轉換回去成為自由態的MPA。一小部分的acylglucuronide (AcMPAG) 也會形成。AcMPAG是具藥理活性的，且被懷疑會造成一些MMF的副作用 (腹瀉、白血球減少症)。

11.4 排除

口服放射線標記的mycophenolate mofetil可完全回收給藥的劑量，其中93%出現在尿液中，6%於糞便中，大部分(約87%)以MPAG的型式由尿液排除。極微量藥物(小於

115.01.20

給藥劑量的1%)以MPA的型式由尿液排出。

腸肝再循環會干擾MPA排除參數的準確測量；只能顯示表觀值。在健康受試者與患有自體免疫疾病的病人中，觀察到清除率分別約為10.6 L/h與8.27 L/h，半衰期為17小時。在移植病人平均清除率較高 (範圍為11.9-34.9 L/h)，平均半衰期較短 (5-11小時)，在腎臟、肝臟或心臟移植的病人間有微小差異。對於個別病人，這些排除參數會因為併用其他免疫抑制劑、移植後經過的時間、血漿白蛋白濃度與腎功能而有所不同。這些因素解釋了為何當CellCept與cyclosporine併用時會觀察到曝藥量降低 (見*7. 章節*)，以及為何相較於移植後立即觀察到的血漿中濃度有隨著時間增加的傾向 (見*11.1及11.2 章節的非平穩性*)。

在臨床上所見到的濃度，血液透析不會排除MPA和MPAG，然而，MPAG在高濃度(>100微克/毫升)時，少量的MPAG會被排除。膽酸吸收劑例如cholestyramine利用干擾藥物的腸肝再循環，降低MPA的AUC(見*9. 過量*)。

MPA的分布取決於數種轉運蛋白。有機陰離子轉運多胜肽 (OATPs)與多重抗藥性相關性蛋白2 (MRP2) 會參與MPA的分布。OATP異構物、MRP2與乳癌抗性蛋白 (BCRP)皆為與葡萄糖苷酸膽汁分泌相關的轉運蛋白。多重抗藥性蛋白1 (MDR1) 也能夠運輸MPA，但它的影響似乎侷限於吸收作用。在腎臟的MPA及其代謝物會強力地與腎臟有機陰離子轉運蛋白產生作用。

11.5 特殊族群之藥物動力學

腎功能受損

在單一劑量研究中(每組6人)，嚴重的慢性腎受損病人(腎小球過濾率低於25毫升/分/1.73平方公尺)在口服用藥後的血漿MPA的平均AUC較正常健康受試者或較輕度腎受損的受試者高出28-75%；嚴重腎受損病人平均在單一劑量下之MPAG的AUC為較輕度腎受損及正常健康受試者的高出3到6倍，與已知之MPAG的腎排除狀況一致。尚未有針對嚴重慢性腎受損病人使用mycophenolate mofetil的多劑量研究。

對重度腎受損的狼瘡性腎炎病人資訊也很少。對於腎小球過濾速率低於30毫升/分的狼瘡性腎炎病人，建議進行藥物血中濃度監測。

移植後移植腎臟的功能有延遲現象的病人

在移植後移植腎臟的功能有延遲現象的病人，其平均MPA的AUC_{0-12h}與未發生功能延遲現象的移植後病人相當。在移植後移植腎臟的功能有延遲現象的病人，血漿MPA的自由態部分和濃度有短暫的增加。CellCept的劑量似乎不需調整(見3.3特殊族群用法用量)。平均血漿MPAG的AUC_{0-12h}則為未發生功能延遲現象的移植後病人的2到3 倍。

在腎移植後移植器官於最初沒有發揮功能的病人，MPAG的血漿濃度會蓄積；如果有MPA的蓄積，也是非常少量。

肝功能受損

整體而言，口服或靜脈注射MMF的酒精性肝硬化志願受試者的MPA和MPAG藥動學，相對地不受肝實質疾病的影響。肝臟疾病對這些過程的影響可能視個別疾病而定，然而，以膽管受損為主的肝臟疾病，如初發性膽管硬化，可能表現出不同的影響。

老年族群 (≥ 65歲)

未觀察到老年移植病人與年輕移植病人的mycophenolate mofetil及代謝物在藥物動力學方面有所差異。

12 臨床試驗資料

移植研究

在臨床試驗中曾將CellCept和下列藥物合併投予，藉以預防腎臟、心臟及肝臟的排斥反應：抗胸腺細胞球蛋白、OKT3、cyclosporin及皮質類固醇。也曾將CellCept和cyclosporin及皮質類固醇合併使用於頑固的腎臟排斥反應的治療。在使用CellCept治療之前，病人也可能已經使用過抗淋巴細胞球蛋白、抗胸腺細胞球蛋白及OKT3。在臨床試驗中曾進一步將CellCept與daclizumab及tacrolimus合併使用。

器官排斥之預防1122601

有三項針對腎臟移植病人所進行的隨機雙盲多中心試驗、一項針對心臟移植病人所進行的隨機雙盲多中心試驗、以及一項針對肝臟移植病人所進行的隨機雙盲多中心試驗曾評估過將CellCept與皮質類固醇及cyclosporin合併使用於預防器官排斥時的安全性與療效。

腎臟移植

這三項研究係針對兩種劑量的口服用CellCept (1克一天兩次及1.5克一天兩次)和azathioprine (兩項研究)或安慰劑(一項研究)比較，並與cyclosporin及皮質類固醇合併使用，評估預防急性排斥反應的效果。

主要療效評估指標為各治療組於移植手術後6個月內治療失敗的病人比例(治療失敗的定義為在治療期間出現經切片檢查證實的急性排斥反應，或是在未經切片檢查證實是否發生排斥反應的情況下發生死亡、移植失敗或因任何原因提早退出研究)。CellCept於下列三種療程中進行的研究：(1)抗胸腺細胞球蛋白誘導治療/MMF或azathioprine/cyclosporin/皮質類固醇，(2) MMF或azathioprine/cyclosporin/皮質類固醇，以及(3) MMF或安慰劑/cyclosporin/皮質類固醇。CellCept與皮質類固醇及cyclosporin合併使用可降低 (具統計意義的程度為<0.05)移植手術後最初6個月內的治療失敗率。這些研究的結果如下表所示。並針對提早停止治療的病人追蹤死亡或移植失敗的情形，移植失敗及病人死亡的累計發生率單獨列於另一表中。並未針對提早停止治療的病人追蹤停藥後發生急性排斥反應的情形。CellCept治療組中的停藥病人 (未經切片檢查證實是否發生排斥反應、死亡或移植失敗的病人)要比對照組中的停藥病人多，其中以CellCept 3克/天治療組中的停藥率最高。因此，急性排斥反應率可能有低估的現象，尤其是CellCept 3克/天治療組。

腎臟移植研究

治療失敗之發生率

(經切片檢查證實的排斥反應或因任何原因而提早退出研究)

美國研究* (N=499位病人)	CellCept 2克/天 (N=167位病人)	CellCept 3克/天 (N=166位病人)	Azathioprine 1至2毫克/公斤/天 (N=166位病人)
所有治療失敗病例	31.1%	31.3%	47.6%
在先前未發生急性排斥反應的情況下提早退出研究**	9.6%	12.7%	6.0%
在治療期間發生經切片檢查證實的排斥反應	19.8%	17.5%	38.0%

*抗胸腺細胞球蛋白誘導治療/MMF或azathioprine/cyclosporin/皮質類固醇

歐洲/加拿大/澳洲研究* (N=503位病人)	CellCept 2克/天 (N=173位病人)	CellCept 3克/天 (N=164位病人)	Azathioprine 100至150毫克/天 (N=166位病人)
所有治療失敗病例	38.2%	34.8%	50.0%
在先前未發生急性排斥反應的情況下提早退出研究**	13.9%	15.2%	10.2%
在治療期間發生經切片檢查證實的排斥反應	19.7%	15.9%	35.5%

* MMF或azathioprine/cyclosporin/皮質類固醇

歐洲研究* (N=491位病人)	CellCept 2克/天 (N=165位病人)	CellCept 3克/天 (N=160位病人)	安慰劑 (N=166位病人)
所有治療失敗病例	30.3%	38.8%	56.0%
在先前未發生急性排斥反應的情況下提早退出研究**	11.5%	22.5%	7.2%
在治療期間發生經切片檢查證實的排斥反應	17.0%	13.8%	46.4%

* MMF或安慰劑/cyclosporin/皮質類固醇

**不包括因死亡及移植失敗而提早退出研究的病例

移植失敗及病人死亡的12個月累計發生率如下表所示。CellCept在移植失敗及病人死亡方面並未呈現任何優勢。就數值而言，接受CellCept 2克/天與3克/天治療之病人在這三項研究中的結果都要優於對照組；接受CellCept 2克/天治療之病人在其中兩項研究中的結果要優於接受CellCept 3克/天治療的病人。在所有的治療組中，提早停止治療的病人在移植後一年移植失敗及病人死亡方面的結果都較差。

115.01.20

115.01.20

腎臟移植研究

第12個月時的移植失敗與病人死亡合併累計發生率

研究	CellCept 2克/天	CellCept 3克/天	對照組 (Azathioprine 或安慰劑)
美國研究	8.5%	11.5%	12.2%
歐洲/加拿大/澳洲研究	11.7%	11.0%	13.6%
歐洲研究	8.5%	10.0%	11.5%

心臟移植

曾有針對首次接受心臟移植手術的病人進行之一項雙盲、隨機、比較性、平行分組、多中心研究。這項研究共收錄了650位病人；其中有72位始終未使用研究藥物，有578位接受研究藥物的治療。病人分別使用CellCept 1.5克，一天兩次 (n=289)或azathioprine 1.5至3毫克/公斤/天(n=289)治療，並合併使用cyclosporin與皮質類固醇進行維持性免疫抑制治療。兩項主要療效評估指標為：(1)在移植手術後的最初6個月內曾發生至少一次經心內膜切片檢查證實之排斥反應合併血液動力學表現惡化、或必須重新接受移植手術或死亡的病人比例，以及(2)在移植手術後的最初12個月期間死亡或接受移植手術的病人比例。並針對提早停止治療的病人追蹤發生異體移植排斥反應(為期長達6個月)及死亡(為期1年)的情形。

*1. 排斥反應：*如下表所示，在發生經切片檢查證實之排斥反應合併血液動力學表現惡化比例方面，CellCept與azathioprine (AZA)之間並無任何差異。

6個月內發生排斥反應的病人

	所有病人		接受治療的病人	
經切片檢查證實之排斥反應合併血液動力學表現惡化*	AZA N = 323	CellCept N = 327	AZA N = 289	CellCept N = 289
	121 (38%)	120 (37%)	100 (35%)	92 (32%)

*如果符合下列條件，即表示血液動力學表現惡化：肺微血管楔壓≥20 mm或升高25%；心輸出指數<2.0 l/min/m^2或降低25%；射出分率≤30%；肺動脈血氧飽和度≤60%或降低25%；出現新的S_3心室奔馬音；心肌短縮分率≤20%或降低25%；必須使用心肌收縮支持療法來控制臨床情況。

*2. 存活率：*在納入的病人中，隨機分配到MMF治療組的病人與隨機分配到AZA治療組的病人之間在死亡率及重新接受移植手術的比例方面並無任何具統計意義的差異。如下表所示，在接受研究藥物治療的病人中，一年內死亡與重新接受移植手術之病人比例差異的97.5%信賴區間的下限為0.9，這表示MMF在這些病人中的表現要優於AZA。

115.01.20

1年內死亡或重新接受移植手術的病人

	所有病人		接受治療的病人	
	AZA N = 323	CellCept N = 327	AZA N = 289	CellCept N = 289
死亡或重新接受移植手術	49 (15.2%)	42 (12.8%)	33 (11.4%)	18 (6.2%)
加權治療差異	2.6%		5.3%	
單尾分析97.5%信賴區間的下限	-2.5%		+0.9%	

肝臟移植

曾在美國的16個中心、加拿大的2個中心、歐洲的4個中心及澳洲的1個中心針對第一次接受肝臟移植手術的病人進行一項雙盲、隨機、比較性、平行分組、多中心研究。這項研究共收錄了565位病人，其中有564位接受研究藥物的治療。病人分別以靜脈輸注CellCept 1克，一天兩次的方式治療達14天後再改用口服CellCept 1.5克，一天兩次的方式治療，或是以靜脈輸注azathioprine 1-2毫克/公斤/天的方式治療後再改用口服azathioprine 1-2毫克/公斤/天的方式治療，並合併使用cyclosporin與皮質類固醇進行維持性免疫抑制治療。兩項主要評估指標為：(1)在移植手術後的最初6個月內曾發生一次(含)以上經切片檢查證實並須接受治療之排斥反應或死亡/重新接受移植手術的病人比例，以及(2)在移植手術後的最初12個月期間發生移植器官功能喪失(死亡/重新接受移植手術)的病人比例。並針對提早停止治療之病人發生異體移植排斥反應及移植失敗(死亡/重新接受移植手術)的情形進行為期1年的追蹤。結果：主要(意圖治療)分析的結果顯示，在急性排斥反應的預防效果方面，CellCept與皮質類固醇及cyclosporin合併使用的表現優於azathioprine (p=0.025)，在存活率方面的表現則和azathioprine相當。

6個月內發生排斥反應/1年內死亡或重新接受移植手術

	AZA N = 287	CellCept N = 278
6個月內發生經切片檢查證實並須接受治療之排斥反應	137 (47.7%)	107 (38.5%)
1年內死亡或重新接受移植手術	42 (14.6%)	41 (14.7%)

頑固之器官排斥之治療

有一項隨機、開放性比較研究曾針對150位出現頑固的、急性、細胞性異體移植排斥反應的腎臟移植病人比較MMF每日3克與靜脈注射皮質類固醇的治療。主要評估指標為進入研究6個月後仍然存活且移植器官可發揮功能的病人比例。

結果：對照組中的移植器官功能喪失發生率意外的低，但依據後續可能性比率試驗所進行的主要分析顯示，在MMF治療組中，移植物存活率有較為改善的傾向(p=0.081)。利用Cochran-

Mantel-Haenzel檢定(未依後續追蹤結果進行校正)所進行的次要分析顯示，在MMF治療組中，進入研究後6個月內發生移植失敗或死亡的病人比例降低了45% (p=0.062)。

6個月內發生移植失敗或死亡

	靜脈注射類固醇 N = 73	CellCept N = 77
6個月內發生移植失敗或死亡	19 (26.0%)	11 (14.3%)

狼瘡性腎炎研究

已有許多研究針對CellCept用於狼瘡性腎炎的前導及維持治療。

其中一項狼瘡性腎炎最大型的隨機分配、對照試驗Asperva Lupus Management Study（ALMS），該研究是一項兩階段研究，分別比較CellCept在前導和維持治療中在第III-V類狼瘡性腎炎病人的療效。在前導治療試驗，病人隨機分配接受CellCept 3克/天或靜脈注射cyclophosphamide 0.5-1.0克/m^2/月治療達6個月，兩組均合併使用prednisone，並從最大起始劑量為60毫克/天逐漸降低。結果發現，兩組在達到主要試驗指標 (primary endpoint)的病人數，包含: 預先標定的尿蛋白/尿肌酸酐比值下降量、血清肌酸酐值穩定或改善程度沒有顯著的差異，顯示CellCept用於前導治療和靜脈注射cyclophosphamide的療效無顯著差異。

在此試驗的36個月之維持治療期中，主要試驗指標為病人開始治療至治療失敗的時間，測量方式為開始治療直到發生第一次事件的時間，事件定義為:死亡、末期腎臟疾病、持續性的血清肌酸酐倍增、腎臟復發(renal flare)或需要救援治療。結果發現在開始治療至治療失敗的時間上，使用CellCept（2克/天）表現優於AZA（2毫克/公斤/天）（風險比0.44, 95%信賴區間，0.25-0.77; P=0.003）顯示MMF在預防復發方面的療效優於Azathioprine。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

膠 囊250毫克　16-1000粒盒裝
膜衣錠500毫克　8-1000粒盒裝

請將本藥置於孩童無法取得之處。

13.2 效期

有效期限: 請見外盒標示。

13.3 儲存條件

*CellCept膠囊：*請勿儲存於 25°C以上的溫度下，並儲存於原包裝。
*CellCept膜衣錠：*請勿儲存於 25°C以上的溫度下，並儲存於原包裝。
該藥品在超過包裝所示保存期限(EXP)後不應使用。

14 病人使用須知

使用、處置及丟棄的特殊指示

115.01.20

已證實mycophenolate mofetil有致畸胎作用(見6.1懷孕)，因此不應將CellCept膜衣錠壓碎，且不應將CellCept膠囊打開或弄碎。病人應避免將CellCept膠囊所含的粉末吸入或與皮膚或黏膜直接接觸，若發生接觸，以肥皂及水徹底清洗，以清水沖洗眼睛。

15 其他

山喜多膠囊 250 毫克 (衛署藥輸字第021757號)
山喜多膜衣錠500毫克 (衛署藥輸字第024215號)
2張許可證為共用仿單。

CDS21.0
2025年7月
07.25-CEL-3B01

"山喜多"與"CellCept"註冊商標係由欣德斯大藥廠授權使用。

製造廠

製造廠及分包裝廠：Delpharm Milano S.r.l.	Via Carnevale 1, 20054 Segrate (MI), Italy

藥商

羅氏大藥廠股份有限公司	臺北市南港區經貿一路170號10樓、10樓之1至之3、10樓之5至之8

115.01.20

山喜多膜衣錠500毫克
CELLCEPT F.C. TABLETS 500MG

衛署藥輸字 第 024215 號
須由醫師處方使用
版本日期 2026-01-20
版次 6
廠商內部文件編號 0126-CEL-01

由於含mycophenolate成分藥品具有胚胎毒性 (embryofetal toxicity)，因此懷孕期間使用該類成分藥品恐會增加早期流產 (first trimester pregnancy loss) 及先天性異常 (congenital malformations) 的風險。具有生育能力的婦女在開始治療之前必須接受有關避孕和懷孕計畫的諮詢。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

有效成分：Mycophenolate mofetil (MMF)。
每顆膠囊含250毫克mycophenolate mofetil；每顆膜衣錠含500毫克mycophenolate mofetil。

1.2 賦形劑

每顆膠囊含Pregelatinized Starch (maize)、Croscarmellose Sodium、Polyvidone (K-90)、Magnesium Stearate、Gelatin、Titanium Dioxide、Indigo Carmine Aluminium lake、Red Iron Oxide、Yellow Iron Oxide、Black Iron Oxide、Potassium Hydroxide、Shellac。
每顆膜衣錠含Microcrystalline Cellulose、Croscarmellose Sodium、Polyvidone (K-90)、Magnesium Stearate、Opadry Lavender Y-5-10272-A。

1.3 劑型

膠囊和膜衣錠。

1.4 藥品外觀

膠囊：橢圓形，藍色/棕色，膠囊蓋上印有黑色"CellCept 250"字樣，膠囊體上印有"Roche"字樣。
膜衣錠：薰衣草(紫)色橢圓形藥錠，一側刻有"CellCept 500"，另一側刻有"Roche"。

2 適應症

與cyclosporin和類固醇合併使用，以預防或緩解腎臟移植之急性器官排斥、預防心臟和肝臟移植之急性器官排斥。
與皮質類固醇合併使用，CellCept適用於在患有International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 第III、第IV或第V類狼瘡性腎炎(lupus nephritis) 的成人病人中作為前導及維持治療。

115.01.20

說明
CellCept用於預防接受同種異體腎臟移植的急性器官排斥和頑固的器官排斥的治療。CellCept用於預防接受同種異體心臟移植病人的急性器官排斥，治療族群中，MMF可改善移植後第一年的存活率。
CellCept用於預防接受同種異體肝臟移植的急性器官排斥。
CellCept應與cyclosporin及皮質類固醇同時使用。

3 用法及用量

3.1 用法用量

移植病人
預防腎臟排斥的標準劑量
建議給予腎臟移植病人的口服劑量為每天二次每次1克(每日劑量2克)，雖然在臨床試驗中證明使用每天二次每次1.5克的劑量(每日劑量3克)安全而且有效，但療效上的優點則尚未建立。已證實病人每天服用2克CellCept的整體安全性比每天服用3克CellCept的病人好。

預防心臟排斥的標準劑量
建議給予心臟移植病人的口服劑量為每天二次每次1.5克(每日劑量3克)。

預防肝臟排斥的標準劑量
建議給予肝臟移植病人的劑量為每天口服二次每次1.5克(每日劑量3克)。

治療第一次或頑固的腎臟排斥的標準劑量
建議給予治療第一次或頑固的排斥現象的口服劑量為每天二次每次1.5克(每日劑量3克)。

狼瘡性腎炎
建議給予狼瘡性腎炎的口服劑量為前導治療
每天二次每次0.75至1.5 g (每日劑量1.5至3 克)
維持治療
每天二次每次0.25至1g (每日劑量0.5至2克)
建議透過監測藥物血中濃度及不良反應來調整劑量
口服給藥(見11. 藥物動力學特性，11.1吸收)
在腎臟、心臟和肝臟移植後應儘速給予CellCept的起始劑量。

3.3 特殊族群用法用量

老年人之使用
接受腎臟移植的老年病人其建議口服劑量為每天二次，每次1克，接受心臟或肝臟移植的老年病人其建議口服劑量為每天二次，每次1.5克（見*5.警語及注意事項*）。
對於狼瘡性腎炎病人，沒有建議劑量的資料。
對於CellCept靜脈注射，沒有建議劑量的資料。

腎功能受損

重度腎受損病人

重度的慢性腎功能受損病人(腎小球過濾速率低於25毫升/分/1.73平方公尺)接受腎臟移植，除了剛完成移植手術的期間或在治療急性或頑固的排斥現象後以外，應避免給予每天二次，每次高於1克的劑量(見*11.藥物動力學特性*)。
沒有重度慢性腎受損病人接受心臟或肝臟移植的資料。

移植手術後移植腎臟功能有延遲現象的病人

在移植手術後移植腎臟功能有延遲現象的病人不需調整劑量，但應小心觀察這類病人(見*11. 藥物動力學特性*)。
對於腎小球過濾速率低於30毫升/分的狼瘡性腎炎病人，建議進行藥物血中濃度監測。

肝功能受損

患有重度肝實質疾病的腎臟移植病人建議不需調整劑量(見*11. 藥物動力學特性*)。
沒有患有重度肝實質疾病的心臟移植和狼瘡性腎炎病人的資料。

嗜中性白血球減少症的病人

發生嗜中性白血球減少症的病人(絕對嗜中性白血球數低於1.3 x 10^3/微升)，應中止使用CellCept或減低劑量(見*5. 警語及注意事項*)。

4 禁忌

若病人對 mycophenolate mofetil、mycophenolic acid (MPA)或本藥品中的任一成分曾有過敏反應（包括全身性過敏反應anaphylaxis）的病史，則禁止使用 CellCept。
CellCept靜脈注射劑也禁用於已知對polysorbate 80過敏的病人。
除非於無適當替代藥品可選擇的情況下，否則含mycophenolate成分藥品禁止使用於未使用高度有效避孕方法的育齡女性、懷孕女性及哺乳女性。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

腫瘤

和接受數種藥物的免疫抑制療法的病人一樣，接受CellCept作為免疫抑制療法一部分的病人發生淋巴瘤或其他惡性疾病 - 尤其是皮膚方面 - 的危險性會增高(見8. 副作用/不良反應)，這種危險性似乎與免疫抑制的強度及持續時間有關，而非任何特定製劑的使用。
和罹患皮膚癌危險性高的病人一樣，應藉由穿著防護衣或使用高防曬係數的防曬霜以限制陽光及紫外線下的暴露。

感染

過度抑制免疫系統也會造成對感染 - 包括伺機性感染、致命性感染及敗血症 - 的敏感度增加(見*8. 副作用/不良反應*)。
這些感染包括潛在的病毒再活化，例如B型肝炎再活化、C型肝炎再活化或多瘤性病毒引起的感染。有報告顯示B型或C型肝炎帶原者在使用免疫抑制劑後產生B型或C型肝炎的再活化。已有報告指出在使用CellCept治療的病人曾發生JC病毒引發的進行性多發性腦白質病變（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy，PML）的病例，有

時候是致死性的。這些病例大多數具有PML的危險因子，包括接受免疫抑制療法及免疫功能受損。在免疫功能被抑制的病人中，當發生神經性症狀時，醫師應在鑑別診斷中將PML列入考量，且依臨床顯示會診神經科專科醫師。
曾觀察到腎移植後使用CellCept的病人發生BK病毒引發的腎病變。此感染可能會導致嚴重的結果，有時會導致腎移植失敗。監測病人可以幫助偵測出BK病毒引發腎病變的高危險群病人。病人產生BK病毒引發的腎病變時應考慮降低其免疫抑制治療。由於CellCept對於B淋巴細胞及T淋巴細胞具有抑制作用，可能會增加COVID-19的嚴重程度。病人發生臨床上有意義的COVID-19症狀時，應考慮降低劑量或停止使用CellCept治療。

血液與免疫系統

曾有CellCept併用其他免疫抑制劑治療的病人發生單純紅血球再生不良（PRCA）的報告。目前尚未清楚mycophenolate mofetil導致PRCA的機轉；而其他免疫抑制劑及其在免疫抑制療法的併用是否也會導致PRCA，目前也未明。在某些案例中發現，PRCA可隨著CellCept劑量的降低或治療的停止而逆轉；可是在移植病人中，降低免疫抑制作用可能會對移植物產生危險。
應告知服用CellCept的病人有任何感染、意外的瘀傷、流血或任何其他骨髓抑制的跡象應即刻報告。
服用CellCept的病人應檢查全血球計數，在治療的第一個月每週一次，第二、三個月每月二次，在第一年內往後每月一次。進一步來說，服用CellCept的病人應監測是否有嗜中性白血球減少症。嗜中性白血球減少症的發生可能與CellCept、併用藥物、病毒感染或與這些導因中的某些組合有關 (見3.3特殊族群用法用量)。若發生嗜中性白血球減少症 (絕對嗜中性白血球數低於1.3 x10^3/微升)，應中斷使用CellCept或減低劑量並小心觀察病人(見*3.3特殊族群用法用量*)。

捐血

病人在接受Cellcept治療期間及停藥後至少6個星期內不應捐血。

疫苗接種

在CellCept治療期間，應告知病人若接種疫苗其效果可能較差且應避免使用經毒力減弱的活體疫苗(見*7. 交互作用*)。接種流行性感冒疫苗可能是有利益的，醫師應參照該國的規範來給予此疫苗。

胃腸道

CellCept與消化系統不良事件，包括少見的消化道潰瘍、出血及穿孔的發生率增加有關，因此活動性消化系統疾病病人使用CellCept應審慎。
CellCept是inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)的抑制劑，因此其應避免用於有罕見遺傳性hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase (HGPRT)缺陷例如Lesch-Nyhan和Kelley-Seegmiller症候群的病人。

交互作用

當合併治療的療法，從含有會干擾MPA腸肝再循環 (如ciclosporin) 的免疫抑制藥物，改為沒有這種干擾作用的藥物時 (如tacrolimus、sirolimus、belatacept)，或是相反

的轉換，需特別謹慎小心，因為可能會改變MPA的暴露量(見*7.交互作用*)。當合併治療藥物改變時 (例如從ciclosporin換成tacrolimus，或是相反的轉換)，或為確保免疫學風險高的病人 (例如有排斥的風險、正在接受抗生素治療、增加或移除一項具交互作用的藥物)，有足夠的免疫抑制作用，進行MPA血中濃度監測可能是適當的作法。
會干擾MPA腸肝循環的藥物 (如cholestyramine、sevelamer、抗生素)，因為他們可能減低CellCept的血漿濃度與療效，使用時須特別小心(見*7. 交互作用*)。在服用CellCept之後，應間隔2小時再使用sevelamer及其它的無鈣磷酸鹽結合物，以減低對MPA吸收的影響。建議CellCept不應與azathioprine併用，因為兩者均有造成骨髓抑制的可能性且尚未有同時使用的研究。

過敏反應
上市後案例已有通報使用MMF，無論是否併用其他療法、預防性用藥及/或曾有過敏反應病史的情況下，出現嚴重過敏反應，包括血管性水腫與全身性過敏反應(anaphylaxis)。此類反應通常在開始使用 MMF 後數分鐘至一天內發生。
建議若出現全身性過敏反應(anaphylactic reaction) 的徵象或症狀，應永久性停用MMF，並立即提供病人適當的醫療處置，持續監測直到症狀完全緩解為止。(見*4.禁忌*)

致畸胎性 (見*4.禁忌*、*6.1懷孕*)
山喜多(Mycophenolate mofetil) 為強力的人類致畸胎劑，於懷孕期間曾有自然流產(通報比率為45至49%) 和先天性畸胎 (通報比率約為23至27%) 的案例通報；因此CellCept於懷孕期間禁止使用，除非無合適的替代治療可用於預防移植排斥。具有生育能力的女性和男性病人在開始CellCept治療之前、治療期間及停止治療後，應該了解此一風險並遵循避孕及懷孕檢測等相關建議。醫師應確保接受山喜多治療的女性和男性病人了解此藥品對胎兒的傷害及採取有效避孕措施的必要性，並應指示病人如果有懷孕情形需立即向醫師諮詢。

避孕 (詳見*6.1懷孕*)
由於CellCept有誘發突變和致畸胎的可能性，因此在開始CellCept的治療之前、在治療期間以及在停止治療後的6週內，除非所選擇的避孕方式為禁慾，否則具有生育能力的女性應同時使用兩種可靠的避孕方法，且其中至少包含一項高度有效的方法。
有性行為的男性病人及/或其女性伴侶，建議在男性病人治療期間以及在最後一劑Cellcept投予後至少90天內，使用有效避孕方法。

捐獻精液
男性病人在Cellcept治療期間及停藥後的90天內不應捐獻精液。

特殊族群
<u>老年族群</u>
老年病人可能較年輕病人有較高不良事件的風險，如某些感染 (包括巨細胞病毒組織侵害性疾病)，以及可能胃腸出血和肺水腫 (見*8. 副作用/不良反應*)。
<u>與適應症相關的注意事項</u>
狼瘡性腎炎的治療，建議可參酌最新的治療指引。

115.01.20

5.2 藥物濫用及依賴性

沒有可用的資料顯示CellCept有藥物濫用或依賴的可能性。

5.3 操作機械能力

CellCept可能會對駕駛及機械操作能力造成中度影響。
應告知病人若接受CellCept治療期間出現嗜睡、意識混亂、暈眩、顫抖或低血壓等藥物不良反應，應謹慎駕駛或操作機械 (見*8. 副作用/ 不良反應*)。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

CellCept於懷孕期間禁止使用，除非無合適的替代治療可用於預防移植排斥 (見*4.禁忌*)。建議醫師不應開始CellCept之治療，除非有懷孕檢測結果為陰性的報告，以避免非預期地於懷孕期間使用CellCept。
由於有誘發突變和致畸胎的風險，懷孕期間禁止使用CellCept (見*4.禁忌*)。
CellCept具有人類致畸胎性，於懷孕期間使用將增加自然流產(大多發生在前三個月)和先天性畸胎的風險(見*8. 副作用/不良反應*，*8.3上市後經驗*)。在醫學文獻中曾指出，於懷孕期暴露於山喜多的病人中，通報自然流產的比率為45至49%，而接受其他免疫抑制劑治療的臟器器官移植病人，通報比率則約為12至33%。
在已發表的文獻中有報告指出懷孕期暴露於mycophenolate mofetil的活產兒童有23至27%的先天性畸形 (包含個體新生兒多重畸形)。以下資料供比較參考：整體人口的活產畸形風險估計約為3%，而接受其他免疫抑制劑治療的臟器器官移植病人約為4至5%。
曾有上市後的報告指出，於懷孕期間合併使用山喜多(mycophenolate mofetil)和其他免疫抑制劑的病人，其孩童有先天性畸形 (包含多重畸形)的案例報告。最常通報的畸形如下：

- 臉部畸形，如唇裂、齶裂、小顎症以及眼距過寬；
- 耳部異常(如外/中耳形態異常或缺失)和眼睛異常(如眼器官缺損、小眼症)；
- 手指畸形(如多指、併指、短指)；
- 心臟異常，如心房和心室中膈缺陷；
- 食道畸形(如食道閉鎖)；
- 神經系統畸形(如脊柱裂)。

陣痛與分娩：尚未建立於陣痛與分娩時安全使用CellCept的數據。

<u>動物實驗曾顯示具有生殖毒性</u>
在大鼠和兔子的畸形學研究中，在母親沒有毒性，但會出現胎兒吸收和畸形，是在大鼠6毫克/公斤/天的劑量時(包括無眼畸胎、無頜畸胎和腦水腫)，而兔子是在90毫克/公斤/天的劑量時(包括心血管和腎異常，如心臟異位和腎異位，及橫隔膜和臍帶疝氣)。在這些劑量下，全身性暴露量是與在臨床建議劑量2克/天的腎臟移植病人中所觀察到的臨床曝藥量約相當或少於0.5倍，及是與在服用建議劑量3克/天的心臟移植病人中所觀察到的臨床曝藥量約0.3倍。

6.2 哺乳

有限的資料顯示mycophenolic acid 可能排出至人類乳汁中，由於CellCept可能使哺乳嬰兒發生嚴重不良反應，因此於授乳期間禁止使用(見*4.禁忌*)。
雖然與人類的相關性未知，在大鼠的研究顯示mycophenolate mofetil會排出至乳汁中。

6.3 有生育能力的女性與男性

生育力

CellCept禁止使用於具有生育能力且未使用高度有效避孕方法的女性 (見*4.禁忌*)。
雌性大鼠在接受口服mycophenolate mofetil治療，使用對母體沒有毒性的劑量下，其第一代後代有發生胎兒畸形(包括無眼畸胎、無頜畸胎和腦水腫) (*10.3.1 致癌性、致突變性及生育力損害*)。 對接受口服mycophenolate mofetil治療的雄性大鼠的生育力沒有影響。

懷孕檢測

具有生育能力的女性病人，在開始接受CellCept治療之前，必須在一次靈敏度至少25 mIU/mL的血清或尿液懷孕檢測中得到陰性結果，並在8-10天後進行第二次檢測。在例行追蹤回診時，應重複進行懷孕檢測。應與病人討論所有的懷孕檢測結果。應指示病人如果有懷孕情形需立即向醫師諮詢。
懷孕分級D。

<u>避孕</u>
女性
CellCept禁止使用於具有生育能力且未使用高度有效避孕方法的女性 (見*4.禁忌*)。
具有生育能力的女性病人在開始治療之前，必須了解流產和先天性畸形的風險會增加，同時必須接受有關避孕和懷孕計畫的諮詢。
在開始CellCept的治療之前、在治療期間以及在停止治療後的6週內，除非所選擇的避孕方法為禁慾，否則具有生育能力的女性應同時使用兩種可靠的避孕方法，且至少其中一項需高度有效。
具有生育能力的女性可接受的避孕方法應從下列生育控制方式來選擇:

選項一	**賀爾蒙方法** 選擇一種		**屏障法** 選擇一種
選擇一種荷爾蒙方法*與*一種屏障法	**雌激素與黃體激素** 口服避孕藥 皮膚貼片 陰道環 **黃體激素單用** 注射劑 植入式	*及*	具殺精劑的子宮帽 具殺精劑的子宮頸帽 避孕棉 男性保險套 女性保險套

或

選項二	**屏障法** 選擇一種		**屏障法** 選擇一種

115.01.20

從每一欄中各選一種屏障法 *(務必選用兩種方法)*	具殺精劑的子宮帽 具殺精劑的子宮頸帽 避孕棉	*及*	男性保險套 女性保險套

男性
男性暴露於CellCept的臨床證據目前不多，這些證據並未顯示當男性暴露於Mycophenolate，胎兒畸形或流產的風險增加。
非臨床證據顯示，可通過精液轉移到潛在懷孕伴侶的Mycophenolate劑量，較原劑量低30倍且在動物體內沒有致畸作用，且比動物中最低的致畸濃度低200倍。因此，透過精液而產生的間接傷害風險被認為是可忽略的。 然而，在動物研究中觀察到，暴露超過人類治療暴露量約2.5倍會產生基因毒性。 因此，不能完全排除精子細胞會產生基因毒性的風險。
由於沒有足夠的數據來排除對於在男性治療期間或之後立即懷孕的胎兒造成危害之風險，建議採取以下預防措施：
有性行為的男性病人及/或其女性伴侶，建議在男性病人治療期間以及在最後一劑CellCept投與後至少90天內，使用有效避孕方法。

6.5 老年人

見*3.1用法用量，5.警語及注意事項，8. 副作用/不良反應及11.5特殊族群之藥物動力學*。

6.6 肝功能不全

見*3.1用法用量及11.5特殊族群之藥物動力學*。

6.7 腎功能不全

見*3.1用法用量及11.藥物動力學特性*。

7 交互作用

DNA聚合酶抑制劑 DNA Polymerase Inhibitors (acyclovir, ganciclovir)
<u>Acyclovir</u>：當mycophenolate mofetil併用acyclovir比單一使用時，MPAG (MPA的phenolic glucuronide) 及acyclovir血漿濃度較高。因為在腎受損時MPAG的血漿濃度會增加，acyclovir也一樣，mycophenolate及acyclovir或其前驅藥物，如：valacyclovir，可能會競爭由腎小管排泄的現象，因此進一步增加這兩種藥物的濃度。
<u>Ganciclovir</u>：根據單次劑量給予建議口服mycophenolate mofetil及靜脈注射ganciclovir劑量的研究結果及已知MMF(見*11. 藥物動力學特性及5.警語及注意事項*)和ganciclovir的藥動學在腎受損下所受的影響，可預期到併用這些作用劑(有競爭由腎小管排泄的現象)將會導致MPAG及ganciclovir的濃度增加。預期MPA的藥動學特性不會有相當大的改變，所以不需要調整MMF的劑量。腎受損的病人併用MMF及ganciclovir或其前驅藥物，如：valganciclovir時，應該小心地監測病人的狀況。

制酸劑與氫離子幫浦抑制劑（proton pump inhibitors，PPIs）：CellCept 與制酸劑 (如氫氧化鎂與氫氧化鋁) 及氫離子幫浦抑制劑 (包括lansoprazole與pantoprazole) 併用時，已觀察到 mycophenolic acid (MPA) 的曝藥量下降。

結合劑(Sequestrants)

Cholestyramine：在給予正常健康受試者單次劑量的mycophenolate mofetil 1.5克治療之前，給予cholestyramine 4天，一天三次，一次4克的劑量時，MPA的AUC會減少40%。當併用會干擾腸肝再循環的藥物時應小心(見*5.警語及注意事項*)。

Sevelamer：在成人及小兒病人中，將sevelamer與CellCept合併投予會使MPA的C_{max}與AUC_{0-12h}分別降低30%與25 % (見*5.警語及注意事項*)。

免疫抑制劑

Cyclosporin A：Cyclosporin A（CsA）的藥動學不會受到mycophenolate mofetil的影響。不過，在接受腎臟移植手術的病人中，和合併使用sirolimus或belatacept與類似劑量之CellCept的病人相比較，Cellcept和CsA併用時，CsA會干擾MPA腸肝再循環，而導致MPA曝藥量降低30-50%。相反地，當病人從CsA轉換使用不會干擾MPA腸肝循環的免疫抑制藥物，應可預期MPA的曝藥量會跟著改變(見*5.警語及注意事項*)。

Tacrolimus：在接受肝臟移植的病人中，將tacrolimus和CellCept合併投予並不會對MPA的AUC或C_{max}造成任何影響。在新近一項針對接受腎臟移植之病人所進行的研究中也有類似的發現。

在腎臟移植病人中，顯示CellCept似乎不會改變tacrolimus濃度。

然而，在穩定的肝臟移植病人中，當給予服用tacrolimus的病人多次CellCept (1.5克每天二次)時，發現tacrolimus的AUC約增加20%。

抗生素

Rifampicin：曾在一位合併使用rifampicin的心肺移植病人身上發現，依劑量進行校正之後，MPA曝藥量(AUC_{0-12h})降低了70%。因此，同時使用這兩種藥物時，建議應監視MPA曝藥量，並依監視結果調整CellCept的劑量，藉以維持其臨床療效。

抗生素會消除腸道中β-葡萄醣醛酸酶生成細菌 (β-glucuronidase-producing bacteria) 的抗生素(如：aminoglycoside、cephalosporin、fluoroquinolone以及青黴素類的抗生素)，可能會干擾MPAG/MPA的腸肝循環，因而造成MPA的全身曝藥量降低 (見*5.警語及注意事項，交互作用*)。

目前已有下列抗生素的相關資料：

Ciprofloxacin 或 amoxicillin 加上 clavulanic acid：曾有腎移植病人一開始使用口服ciprofloxacin或amoxicillin加上clavulanic acid幾天後，MPA給藥前濃度（波谷）降低54%的報告；此作用有隨著抗生素持續使用而減低的傾向，並在停用抗生素後停止。給藥前濃度的改變可能無法確切地表示MPA整體曝藥量的改變，因此，此項發現的臨床意義尚未清楚。

Norfloxacin和metronidazole：使用一劑CeliCept後，併用norfloxacin和metronidazole會使MPA AUC_{0-48}降低30%。這兩項抗生素分別與CellCept併用時，則未觀察到對於MPA的全身曝藥量有前述的影響。

Trimethoprim/sulphamethoxazole：使用Trimethoprim/sulphamethoxazole時，投與單一劑量CellCept，未觀察到對於MPA的全身曝藥量 (AUC, C_{max}) 有影響。

口服避孕藥

115.01.20

在18位有牛皮癬的女性進行CellCept (1克每天二次)併用口服避孕藥含ethinylestradiol (0.02-0.04毫克)和levonorgestrel (0.05-0.20毫克)、desogestrel (0.15毫克) 或gestodene (0.05-0.10毫克)的研究，研究期間為期3個月經週期，其結果顯示CellCept對血清黃體激素、LH和FSH沒有臨床上有意義的影響，因此指出CellCept對口服避孕藥的抑制排卵作用沒有影響。併用CellCept不會對口服避孕藥的藥物動力學造成臨床上顯著的影響(見*6.3有生育能力的女性與男性*)。

其他交互作用

影響葡萄糖醛酸化的藥物

併用可抑制MPA葡萄糖醛酸化的藥物可能會增加MPA暴露（例如，曾觀察到併用isavuconazole 會使MPA之$AUC_{0-\infty}$增加35%)。因此，建議當CellCept同時併用這些藥物時必須留意。

合併投與telmisartan與Cellcept會造成mycophenolic acid (MPA)濃度降低約30%。Telmisartan會藉由增加PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)的表現，接著造成UGT1A9表現與活性增加，而增加葡萄醣醛酸化，因而改變MPA的排除率。當比較CellCept病人併用telmisartan 藥物與否，在移植排斥率、移植失敗率或不良事件整體狀況上，並沒有看到藥物動力學上藥物交互作用的臨床結果。

在猴子併用mycophenolate mofetil及probenecid時，血漿MPAG的AUC值增加三倍，因此其他已知由腎小管分泌的藥物可能與MPAG競爭，而使MPAG 或其他由腎小管分泌的藥物的血漿濃度升高。

活體疫苗：免疫反應受損的病人不應給予活體疫苗。對其他疫苗的抗體反應可能減弱(見*5. 警語及注意事項*)。

8 副作用/不良反應

本段所提的安全性資料來自於臨床試驗和上市後經驗，並顯示於移植及狼瘡性腎炎病人族群呈現一致性。

8.1 臨床重要副作用/不良反應

感染

所有使用免疫抑制劑的病人發生細菌、病毒、原蟲及真菌感染的危險性升高(其中有些可能導致致死的結果)，包括伺機性病原體及潛伏病毒再活化所導致。且隨使用的全部免疫抑制劑劑量升高(見*5. 警語及注意事項*)。最嚴重的感染為敗血症及腹膜炎。病人接受CellCept和其他免疫抑制劑，發現常見的伺機性感染有黏膜皮膚念珠菌症、CMV病毒血症/症候群和單純皰疹。13.5%的病人發生CMV病毒血症/症候群。

惡性腫瘤

以CellCept作為免疫抑制療法一部份的病人發生淋巴瘤或其他惡性腫瘤 - 尤其是皮膚方面 - 的危險性增高(見*5. 警語及注意事項*)。

在腎臟和心臟移植病人追蹤三年的安全性資料顯示惡性腫瘤的發生率與一年的資料相比沒有任何非預期的改變。追蹤肝臟移植病人至少一年，但少於三年。

在治療頑固的腎臟排斥的支持性臨床試驗中，平均追蹤42個月，發現淋巴瘤的發生率為3.9%。

血液和淋巴系統的異常

血球細胞減少症，包括白血球減少症、貧血(包括低色素性貧血)、血小板減少症以及全血細胞減少症，是與mycophenolate相關的已知風險，且可能會造成或促使感染及出血的發生(請參閱*5. 警語及注意事項*)。

腸胃道

最嚴重的腸胃道疾病為潰瘍與出血，這些是與CellCept相關的已知風險。樞紐臨床試驗常見通報的有嘴巴、食道、胃、十二指腸及腸道潰瘍(通常會併發出血)，以及吐血、黑便及出血性胃炎與結腸炎。而最常見的腸胃道疾病則是消化不良、便秘、腹瀉、噁心及嘔吐。出現CellCept相關腹瀉病人的內視鏡檢查曾發現腸絨毛萎縮的獨立個案(請參閱*5. 警語及注意事項*)。

全身性異常和投藥部位狀況

水腫，包括周邊、臉部以及陰囊水腫，於樞紐試驗期間很常被通報。肌肉骨骼疼痛例如肌痛，以及頸部、背部疼痛也很常被通報。

特殊族群

老年病人 (≥65歲)

老年病人，特別是以CellCept作為免疫抑制療法的一部份者，可能發生某些感染(包括CMV組織侵害疾病)及可能腸胃出血及肺水腫的危險性較年輕人高(見*5.警語及注意事項*)。

8.2 臨床試驗經驗

估計共有1557位病人於樞紐臨床試驗期間接受CellCept來預防急性器官排斥。其中有991位病人被納入統合腎臟試驗ICM1866、MYC022與MYC023，277位被納入肝臟試驗MYC2646，以及289位被納入心臟試驗MYC1864。所有試驗組別的病人也接受ciclosporin與皮質類固醇治療。

腹瀉、白血球減少症、敗血症以及嘔吐為樞紐試驗中與投予CellCept相關的最常見及/或嚴重藥物不良反應。並有證據顯示某些類型的感染如伺機性感染，發生率較高(見5. 警語及注意事項)。在三個預防腎臟移植排斥的樞紐試驗中，顯示病人每天接受2克CellCept的整體安全性比接受3克的CellCept較好。CellCept用於治療頑固的腎臟移植排斥的安全性與在樞紐試驗中觀察到以每天3克的劑量預防腎臟排斥的安全性相似。腹瀉及白血球減少症，及次要的貧血、噁心、腹部疼痛、敗血症、噁心及嘔吐和消化不良是服用CellCept的病人比使用靜脈注射類固醇常出現的主要副作用。

CellCept靜脈注射劑相關的不良事件資料已顯示與口服劑型相似。

臨床試驗藥物不良反應列表摘要

根據MedDRA系統器官分類列出臨床試驗藥物不良反應(表1)並提供發生頻率。各項藥物不良反應相對應的頻率類別以下述常規為根據：很常見(≥ 1/10)；常見(≥ 1/100至< 1/10)；少見(≥ 1/1,000至< 1/100)；罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)；很罕見(< 1/10,000)。因觀察到某些藥物不良反應發生頻率在不同移植適應症差異甚大，發生頻率將依腎臟、肝臟以及心臟移植病人個別列出。

115.01.20

表1. 樞紐臨床試驗中，使用CellCept治療病人發生之藥物不良反應摘要

藥物不良反應 國際醫學用語詞典(MedDRA) 系統器官分類	腎臟移植 n = 991		肝臟移植 n = 277		心臟移植 n = 289	
	發生率(%)	發生頻率	發生率(%)	發生頻率	發生率(%)	發生頻率
感染和寄生蟲感染						
細菌感染	39.9	很常見	27.4	很常見	19.0	很常見
真菌感染	9.2	常見	10.1	很常見	13.1	很常見
病毒感染	16.3	很常見	14.1	很常見	31.1	很常見
良性、惡性和非明示性質的腫瘤（包含囊腫和息肉）						
皮膚良性腫瘤	4.4	常見	3.2	常見	8.3	常見
腫瘤	1.6	常見	2.2	常見	4.2	常見
皮膚癌	3.2	常見	0.7	不常見	8.0	常見
血液和淋巴系統的異常						
貧血	20.0	很常見	43.0	很常見	45.0	很常見
瘀斑	3.6	常見	8.7	常見	20.1	很常見
白血球增多症	7.6	常見	22.4	很常見	42.6	很常見
白血球減少症	28.6	很常見	45.8	很常見	34.3	很常見
全血球減少症	1.0	常見	3.2	常見	0.7	不常見
假性淋巴瘤	0.6	不常見	0.4	不常見	1.0	常見
血小板減少症	8.6	常見	38.3	很常見	24.2	很常見
代謝和營養方面異常						
酸中毒	3.4	常見	6.5	常見	14.9	很常見

高膽固醇血症	11.0	很常見	4.7	常見	46.0	很常見
高血糖症	9.0	常見	43.7	很常見	48.4	很常見
高血鉀症	7.3	常見	22.0	很常見	16.3	很常見
高血脂症	7.6	常見	8.7	常見	13.8	很常見
低血鈣症	3.2	常見	30.0	很常見	8.0	常見
低血鉀症	7.8	常見	37.2	很常見	32.5	很常見
低血鎂症	1.8	常見	39.0	很常見	20.1	很常見
低血磷症	10.8	很常見	14.4	很常見	8.7	常見
體重降低	1.0	常見	4.7	常見	6.2	常見
精神方面異常						
混淆狀態	1.4	常見	17.3	很常見	14.2	很常見
憂鬱	3.7	常見	17.3	很常見	20.1	很常見
失眠	8.4	常見	52.3	很常見	43.3	很常見
神經系統的異常						
暈眩	7.8	常見	16.2	很常見	34.3	很常見
頭痛	14.8	很常見	53.8	很常見	58.5	很常見
張力過強	3.3	常見	7.6	常見	17.3	很常見
感覺異常	6.3	常見	15.2	很常見	15.6	很常見
嗜睡	2.6	常見	7.9	常見	12.8	很常見
顫抖	9.2	常見	33.9	很常見	26.3	很常見
心臟方面的異常						
心搏過速	4.3	常見	22.0	很常見	22.8	很常見
血管的異常						
高血壓	27.5	很常見	62.1	很常見	78.9	很常見
低血壓	4.9	常見	18.4	很常見	34.3	很常見
靜脈血栓形成*	4.4	常見	2.5	常見	2.4	常見
呼吸道、胸部和縱膈發生異常						

咳嗽	11.4	很常見	15.9	很常見	40.5	很常見
呼吸困難	12.2	很常見	31.0	很常見	44.3	很常見
胸膜積水	2.2	常見	34.3	很常見	18.0	很常見
胃腸消化系統的異常						
腹痛	22.4	很常見	62.5	很常見	41.9	很常見
結腸炎	1.6	常見	2.9	常見	2.8	常見
便秘	18.0	很常見	37.9	很常見	43.6	很常見
食慾降低	4.7	常見	25.3	很常見	14.2	很常見
腹瀉	30.4	很常見	51.3	很常見	52.6	很常見
消化不良	13.0	很常見	22.4	很常見	22.1	很常見
食道炎	4.9	常見	4.3	常見	9.0	常見
脹氣	6.4	常見	18.8	很常見	18.0	很常見
胃炎	4.4	常見	4.0	常見	9.3	常見
胃腸道出血	2.7	常見	8.3	常見	7.6	常見
胃腸道潰瘍	3.1	常見	4.7	常見	3.8	常見
腸阻塞	2.4	常見	3.6	常見	2.4	常見
噁心	18.4	很常見	54.5	很常見	56.1	很常見
口腔炎	1.4	常見	1.4	常見	3.5	常見
嘔吐	10.6	很常見	32.9	很常見	39.1	很常見
肝膽系統的異常						
血中鹼性磷酸酶升高	5.2	常見	5.4	常見	9.3	常見
血中乳酸脫氫酶升高	5.8	常見	0.7	不常見	23.5	很常見
肝臟酵素升高	5.6	常見	24.9	很常見	17.3	很常見
肝炎	2.2	常見	13.0	很常見	0.3	不常見

皮膚及皮下組織異常						
禿髮	2.2	常見	2.2	常見	2.1	常見
皮疹	6.4	常見	17.7	很常見	26.0	很常見
肌肉骨骼和結締組織方面的異常						
關節痛	6.4	常見	6.1	常見	10.0	很常見
肌肉無力	3.0	常見	4.0	常見	13.8	很常見
腎臟和泌尿系統的異常						
血中肌酸酐升高	8.2	常見	19.9	很常見	42.2	很常見
血中尿素升高	0.8	不常見	10.1	很常見	36.7	很常見
血尿	10.0	很常見	5.1	常見	5.2	常見
全身性異常和投藥部位狀況						
無力	10.8	很常見	35.4	很常見	49.1	很常見
寒顫	2.0	常見	10.8	很常見	13.5	很常見
水腫	21.0	很常見	48.4	很常見	67.5	很常見
疝氣	4.5	常見	11.6	很常見	12.1	很常見
不適 (Malaise)	2.4	常見	5.1	常見	9.0	常見
疼痛	9.8	常見	46.6	很常見	42.2	很常見
發燒	18.6	很常見	52.3	很常見	56.4	很常見

*靜脈注射後的通報。

8.3 上市後經驗

表2根據MedDRA系統器官分類列出藥物不良反應，且各項藥物不良反應相對應的頻率類別估算以下述常規為根據： 很常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100至< 1/10)、不常見(≥ 1/1,000至< 1/100)、罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)、非常罕見(< 1/10,000) 。

表2 上市後經驗發現的藥物不良反應

藥物不良反應 (MedDRA) 系統器官分類	發生率(%)	頻率類別
感染和寄生蟲感染		
原蟲感染	無	不常見2

115.01.20

良性、惡性和未明示性質的腫瘤（包含囊腫和息肉）		
淋巴瘤	無	不常見2
淋巴增生疾病	無	不常見2
血液和淋巴系統的異常		
單純性紅血球再生不良	無	不常見2
骨髓衰竭	無	不常見2
胃腸消化系統的異常		
胰臟炎	1.80 [1]	常見
免疫系統的異常		
過敏(Hypersensitivity)	3.10 [1]	常見
全身性過敏反應 (Anaphylactic reaction)*	無	未知
低伽瑪球蛋白血症	0.40 [1]	不常見
呼吸道、胸部和縱膈發生異常		
支氣管擴張	無	不常見2
間質性肺病	0.20 [1]	不常見
肺纖維化	0.40 [1]	不常見
血管的異常		
淋巴囊腫	無	不常見2
一般異常及注射部位狀況		
新嘌呤合成抑制劑相關的急性發炎症候群	無	不常見2

[1] 樞紐臨床試驗中觀察到的最高發生率

[2] 僅於上市後觀察到的藥物不良反應發生頻率類別定義為根據樞紐試驗中使用CellCept之總病人人數計算的95%信賴區間上限。

*因上市後監測發現到與全身性過敏反應(anaphylactic reaction)相關的事件，故納入上市後不良反應章節。由於臨床試驗資料中未有全身性過敏反應(anaphylactic reaction)的通報率，因此其發生頻率為未知。

*感染*危及生命的嚴重感染，例如腦膜炎及感染性心內膜炎偶爾報告，及某些類型的感染證實有較高的發生率，例如肺結核，及非典型的分枝桿菌感染。
曾有報告指出使用CellCept治療的病人發生進行性多發性腦白質病變（PML）以及BK病毒引發的腎病變 (見*5. 警語及注意事項*)。

<u>先天性疾病及懷孕期、產後期以及產期前後狀況</u>：
見6.1 懷孕的進一步資訊

<u>一般異常及注射部位狀況</u>：
新嘌呤合成抑制劑相關的急性發炎症候群是一種與mycophenolate及其他嘌呤合成抑制劑相關的新被描述的逆向促發炎反應，其特徵是發燒、關節痛、關節炎、肌肉痛以及發炎指數升高。個案文獻報告顯示停藥後症狀迅速改善。

<u>過敏反應</u>：
在使用 CellCept 治療的病人中，曾通報包括全身性過敏反應(anaphylactic reactions) 在內的嚴重過敏反應(serious hypersensitivity reactions) (詳見 *5.1 警語/注意事項*)。

9 過量

在臨床試驗及上市後的使用期間都曾接獲mycophenolate mofetil使用過量的報告。這些病例大部份都未通報出現任何不良事件。在通報出現不良事件的藥物過量病例中，所出現的事件都落在此藥物的已知安全性概況的範圍之內。
可以預期mycophenolate mofetil過量可能會導致免疫系統過度受到抑制，並會升高病人對感染的易感性及骨髓抑制作用 (參見*5.警語及注意事項*)。如果發生嗜中性白血球減少症，應中斷投予CellCept或降低其劑量 (參見*5.警語及注意事項*)。
血液透析不會移除MPA，然而，MPAG在高血漿濃度(>100微克/毫升)時，少量的MPAG會被移除。膽酸吸收劑 (例如cholestyramine)能藉由增加此藥的排出移除MPA (見*11. 藥物動力學特性*)。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Mycophenolate mofetil (MMF)是mycophenolic acid (MPA)的2-morpholinoethyl ester。MPA為具選擇性、非競爭性及可逆的強力纖維核苷單磷酸去氫酶(IMPDH)抑制劑，因此能抑制鳥嘌呤核苷酸合成的重新(de novo)路徑。MPA抑制IMPDH之酵素活性的機制似乎和MPA的結構酷似菸醯胺腺嘌呤二核酸輔因子(nicotinamide adenine dinucleotide cofactor)及一種觸媒水分子有關。這種作用可遏阻IMP氧化成xanthose-5'-monophosphate，亦即鳥嘌呤核苷酸生物重新合成作用(*de novo* guanosine nucleotide biosynthesis)的決定步驟。
已發現兩種 IMPDH 亞型，第一類亞型存在於大多數已知細胞(包括靜止狀態人類淋巴細胞)中，第二類亞型主要且強力表現在活化的人類 B 和 T 淋巴細胞。 第二類亞型對 MPA 抑制作用的敏感性相較於第一類亞型約高五倍。
相較於其它細胞，MPA對淋巴細胞可產生較為強力的細胞抑制作用，因為T淋巴細胞與B淋巴細胞的增生極為倚賴新嘌呤的重新合成作用，而其它細胞類型則可利用救援路徑

(salvage pathways)進行增生。
除了抑制 IMPDH 及其導致的淋巴細胞缺乏外，MPA 還影響負責淋巴細胞代謝編程的細胞檢查點。 已有觀察到使用人類 CD4+ T 細胞，MPA 將淋巴細胞中的轉錄活動從增殖狀態轉變為與代謝和存活相關的分解代謝過程，從而導致 T 細胞處於無活力狀態，從而使細胞對其特定抗原無反應。

10.2 藥效藥理特性

目前尚無資訊。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性及生育力損傷

在實驗模型中，mycophenolate mofetil並不具致腫瘤性。動物致癌性研究中曾測試過之最高劑量所達到的全身曝藥量約為腎臟移植病人在建議臨床劑量下(2克/天)所達到之全身曝藥量(AUC或C_{max})的2–3倍，或是心臟移植病人在建議臨床劑量下(3克/天)所達到之全身曝藥量(AUC或C_{max})的1.3–2倍。

兩項基因毒性分析(小鼠淋巴瘤/胸腺嘧啶激酶分析與小鼠微核變異分析)的結果顯示，mycophenolate mofetil在具嚴重細胞毒性的劑量下可能會導致染色體不穩定。在其它的基因毒性試驗中(細菌突變分析、酵母菌有絲分裂基因轉換分析或中國倉鼠卵巢細胞染色體變異分析)並未發現任何致突變作用。

Mycophenolate mofetil的口服劑量高至20毫克/公斤/天時對雄性大鼠的生育力沒有影響；在此劑量下，全身性暴露量是與在臨床建議劑量2克/天的腎臟移植病人中所觀察到的臨床曝藥量2-3倍，以及是與在服用建議劑量3克/天的心臟移植病人中所觀察到的臨床曝藥量1.3-2倍。在雌性大鼠的生育力和生殖力研究中，口服劑量4.5毫克/公斤/天，在母鼠沒有毒性，但會造成第一代後代畸形(包括無眼畸胎、無頜畸胎和腦水腫)；在此劑量下，全身性暴露量是與在臨床建議劑量2克/天的腎臟移植病人中所觀察到的臨床曝藥量約0.5倍，以及是與在服用建議劑量3克/天的心臟移植病人中所觀察到的臨床曝藥量約0.3倍。對母鼠或後代的生育力和生殖力沒有影響。

10.3.2 動物毒理及/或藥理

在針對大鼠、小鼠、狗及猴子所進行的mycophenolate mofetil毒性研究中，受到影響的器官主要為造血系統與淋巴系統。這些作用係發生於和腎臟移植病人於建議劑量下(2克/天)所達到之臨床曝藥量相當或較低的全身曝藥量。在狗的試驗中發現，在和建議劑量下所達到之臨床曝藥量相當或較低的全身曝藥量下會發生胃腸道作用。在猴子的試驗中也發現，在最高劑量下(全身曝藥量與臨床曝藥量相當或更高)會發生和脫水反應一致的胃腸道及腎臟作用。Mycophenolate mofetil的非臨床毒性概況和人類臨床試驗中所見的不良事件大致相符，人類臨床試驗現在已可提供和病人族群較為相關的安全性資料(參見*8. 副作用/不良反應*)。

11 藥物動力學特性

已在腎臟、心臟、肝臟移植和狼瘡性腎炎病人中研究MMF的藥動學。

一般而言，MPA的藥動學在腎臟和心臟移植病人中相似。在移植後的早期階段，口服1.5克MMF或靜脈輸注1克MMF的肝臟移植病人與口服或靜脈輸注1克MMF的腎臟移植病人相比有相似的MPA值。MPA的藥動學在狼瘡性腎炎中和移植病人相似 (包括在活性藥物觀察到的暴露量具有高度可變性)，但由於狼瘡性腎炎病人腎臟功能不可預測的變化，故較複雜。

11.1 吸收

口服和靜脈給藥後，mycophenolate mofetil能快速且廣泛被身體吸收並由全身性前期完全代謝成為活性代謝物MPA。口服mycophenolate mofetil的平均生體可用率以MPA的AUC計之，為靜脈注射mycophenolate mofetil的94%。靜脈輸注時可全身性測得mycophenolate mofetil；然而口服給藥後的濃度低於可測量的限度(0.4微克/毫升)。

腎臟、心臟和肝臟移植病人在移植後，短期內(少於40天) MPA的平均AUC值及C_{max}值較移植後期階段(移植後3-6個月)的病人各約降低30%及40%。這是所謂MPA藥物動力學的非平穩性。在移植後的早期階段以建議的輸注速率給予腎臟移植病人1克，每天二次CellCept，其MPA的AUC值與口服給予的病人所觀察到的值相當。於肝臟移植的病人，靜脈給予1克，每天二次CellCept之後，換口服給予1.5克，每天二次CellCept，其所導致的MPA AUC值與在給予1克，每天二次CellCept的腎臟移植病人中所觀察到的值相當。

給予腎臟移植病人1.5克劑量，每日二次時，食物對mycophenolate mofetil的吸收程度(MPA的AUC)沒有影響，然而食物存在時，MPA的C_{max}會減少40%。

口服劑型的相等性

已評估CellCept各種口服劑型的生體相等性。二顆500毫克膜衣錠與四顆250毫克膠囊具生體相等性。

11.2 分佈

由於腸肝再循環的結果，通常在給藥後約6至12小時內觀察到血漿MPA濃度再度升高。併用cholestyramine (4克，每日三次)使MPA的AUC減少約40%，相當於阻斷腸肝再循環。

在臨床有意義的濃度下，有97%的MPA與血漿白蛋白結合。該數值取決於病人的腎功能;起始治療後白蛋白結合率的改變可能可以解釋MPA藥物動力學的非平穩性。

11.3 代謝

MPA主要經由尿甘酸轉化酶 (UGT1A9異構物) 代謝成MPA的不活化型phenolic glucuronide (MPAG)。在體內，MPAG經由腸肝再循環轉換回去成為自由態的MPA。一小部分的acylglucuronide (AcMPAG) 也會形成。AcMPAG是具藥理活性的，且被懷疑會造成一些MMF的副作用 (腹瀉、白血球減少症)。

11.4 排除

口服放射線標記的mycophenolate mofetil可完全回收給藥的劑量，其中93%出現在尿液中，6%於糞便中，大部分(約87%)以MPAG的型式由尿液排除。極微量藥物(小於給藥劑量的1%)以MPA的型式由尿液排出。

腸肝再循環會干擾MPA排除參數的準確測量；只能顯示表觀值。在健康受試者與患有自體免疫疾病的病人中，觀察到清除率分別約為10.6 L/h與8.27 L/h，半衰期為17小

115.01.20

時。在移植病人平均清除率較高 (範圍為11.9-34.9 L/h)，平均半衰期較短 (5-11小時)。在腎臟、肝臟或心臟移植的病人間有微小差異。對於個別病人，這些排除參數會因為併用其他免疫抑制劑、移植後經過的時間、血漿白蛋白濃度與腎功能而有所不同。這些因素解釋了為何當CellCept與cyclosporine併用時會觀察到曝藥量降低 (見*7. 藥節*)，以及為何相較於移植後立即觀察到的血漿中濃度有隨著時間增加的傾向 (見*11.1及11.2 藥節的非平穩性*)。

在臨床上所見到的濃度，血液透析不會排除MPA和MPAG，然而，MPAG在高濃度(>100微克/毫升)時，少量的MPAG會被排除。膽酸吸收劑例如cholestyramine利用干擾藥物的腸肝再循環，降低MPA的AUC(見*9. 過量*)。

MPA的分布取決於數種轉運蛋白。有機陰離子轉運多胜肽 (OATPs)與多重抗藥性相關性蛋白2 (MRP2) 會參與MPA的分布。OATP異構物、MRP2與乳癌抗性蛋白 (BCRP)皆為與葡萄糖苷酸膽汁分泌相關的轉運蛋白。多重抗藥性蛋白1 (MDR1) 也能夠運輸MPA，但它的影響似乎侷限於吸收作用。在腎臟的MPA及其代謝物會強力地與腎臟有機陰離子轉運蛋白產生作用。

11.5 特殊族群之藥物動力學

腎功能受損

在單一劑量研究中(每組6人)，嚴重的慢性腎受損病人(腎小球過濾率低於25毫升/分/1.73平方公尺)在口服用藥後的血漿MPA的平均AUC較正常健康受試者或較輕度腎受損的受試者高出28-75%；嚴重腎受損病人平均在單一劑量下之MPAG的AUC為較輕度腎受損及正常健康受試者的高出3到6倍，與已知之MPAG的腎排除狀況一致。尚未有針對嚴重慢性腎受損病人使用mycophenolate mofetil的多劑量研究。

對重度腎受損的狼瘡性腎炎病人資訊也很少。對於腎小球過濾速率低於30毫升/分的狼瘡性腎炎病人，建議進行藥物血中濃度監測。

移植後移植腎臟的功能有延遲現象的病人

在移植後移植腎臟的功能有延遲現象的病人，其平均MPA的AUC_{0-12h}與未發生功能延遲現象的移植後病人相當。在移植後移植腎臟的功能有延遲現象的病人，血漿MPA的自由態部分和濃度有短暫的增加。CellCept的劑量似乎不需調整(見3.3特殊族群用法用量)。平均血漿MPAG的AUC_{0-12h}則為未發生功能延遲現象的移植後病人的2到3 倍。

在腎移植後移植器官於最初沒有發揮功能的病人，MPAG的血漿濃度會蓄積；如果有MPA的蓄積，也是非常少量。

肝功能受損

整體而言，口服或靜脈注射MMF的酒精性肝硬化志願受試者的MPA和MPAG藥動學，相對地不受肝實質疾病的影響。肝臟疾病對這些過程的影響可能視個別疾病而定，然而，以膽管受損為主的肝臟疾病，如初發性膽管硬化，可能表現出不同的影響。

老年族群 (≥ 65歲)

未觀察到老年移植病人與年輕移植病人的mycophenolate mofetil及代謝物在藥物動力學方面有所差異。

12 臨床試驗資料

移植研究

在臨床試驗中曾將CellCept和下列藥物合併投予，藉以預防腎臟、心臟及肝臟的排斥反應：抗胸腺細胞球蛋白、OKT3、cyclosporin及皮質類固醇。也曾將CellCept和cyclosporin及皮質類固醇合併使用於頑固的腎臟排斥反應的治療。在使用CellCept治療之前，病人也可能已經使用過抗淋巴細胞球蛋白、抗胸腺細胞球蛋白及OKT3。在臨床試驗中曾進一步將CellCept與daclizumab及tacrolimus合併使用。

器官排斥之預防1122601

有三項針對腎臟移植病人所進行的隨機雙盲多中心試驗、一項針對心臟移植病人所進行的隨機雙盲多中心試驗、以及一項針對肝臟移植病人所進行的隨機雙盲多中心試驗曾評估過將CellCept與皮質類固醇及cyclosporin合併使用於預防器官排斥時的安全性與療效。

腎臟移植

這三項研究係針對兩種劑量的口服用CellCept (1克一天兩次及1.5克一天兩次)和azathioprine (兩項研究)或安慰劑(一項研究)比較，並與cyclosporin及皮質類固醇合併使用，評估預防急性排斥反應的效果。

主要療效評估指標為各治療組於移植手術後6個月內治療失敗的病人比例(治療失敗的定義為在治療期間出現經切片檢查證實的急性排斥反應，或是在未經切片檢查證實是否發生排斥反應的情況下發生死亡、移植失敗或因任何原因提早退出研究)。CellCept於下列三種療程中進行的研究：(1)抗胸腺細胞球蛋白誘導治療/MMF或azathioprine/cyclosporin/皮質類固醇，(2) MMF或azathioprine/cyclosporin/皮質類固醇，以及(3) MMF或安慰劑/cyclosporin/皮質類固醇。CellCept與皮質類固醇及cyclosporin合併使用可降低 (具統計意義的程度為<0.05)移植手術後最初6個月內的治療失敗率。這些研究的結果如下表所示。並針對提早停止治療的病人追蹤死亡或移植失敗的情形，移植失敗及病人死亡的累計發生率單獨列於另一表中。並未針對提早停止治療的病人追蹤停藥後發生急性排斥反應的情形。CellCept治療組中的停藥病人 (未經切片檢查證實是否發生排斥反應、死亡或移植失敗的病人)要比對照組中的停藥病人多，其中以CellCept 3克/天治療組中的停藥率最高。因此，急性排斥反應率可能有低估的現象，尤其是CellCept 3克/天治療組。

腎臟移植研究

治療失敗之發生率

(經切片檢查證實的排斥反應或因任何原因而提早退出研究)

美國研究* (N=499位病人)	CellCept 2克/天 (N=167位病人)	CellCept 3克/天 (N=166位病人)	Azathioprine 1至2毫克/公斤/天 (N=166位病人)
所有治療失敗病例	31.1%	31.3%	47.6%
在先前未發生急性排斥反應的情況下提早退出研究**	9.6%	12.7%	6.0%
在治療期間發生經切片檢查證實的排斥反	19.8%	17.5%	38.0%

115.01.20

應			

*抗胸腺細胞球蛋白誘導治療/MMF或azathioprine/cyclosporin/皮質類固醇

歐洲/加拿大/澳洲研究* (N=503位病人)	CellCept 2克/天 (N=173位病人)	CellCept 3克/天 (N=164位病人)	Azathioprine 100至150毫克/天 (N=166位病人)
所有治療失敗病例	38.2%	34.8%	50.0%
在先前未發生急性排斥反應的情況下提早退出研究**	13.9%	15.2%	10.2%
在治療期間發生經切片檢查證實的排斥反應	19.7%	15.9%	35.5%

* MMF或azathioprine/cyclosporin/皮質類固醇

歐洲研究* (N=491位病人)	CellCept 2克/天 (N=165位病人)	CellCept 3克/天 (N=160位病人)	安慰劑 (N=166位病人)
所有治療失敗病例	30.3%	38.8%	56.0%
在先前未發生急性排斥反應的情況下提早退出研究**	11.5%	22.5%	7.2%
在治療期間發生經切片檢查證實的排斥反應	17.0%	13.8%	46.4%

* MMF或安慰劑/cyclosporin/皮質類固醇

**不包括因死亡及移植失敗而提早退出研究的病例

移植失敗及病人死亡的12個月累計發生率如下表所示。CellCept在移植失敗及病人死亡方面並未呈現任何優勢。就數值而言，接受CellCept 2克/天與3克/天治療之病人在這三項研究中的結果都要優於對照組；接受CellCept 2克/天治療之病人在其中兩項研究中的結果要優於接受CellCept 3克/天治療的病人。在所有的治療組中，提早停止治療的病人在移植後一年移植失敗及病人死亡方面的結果都較差。

腎臟移植研究

第12個月時的移植失敗與病人死亡合併累計發生率

115.01.20

研究	CellCept 2克/天	CellCept 3克/天	對照組 (Azathioprine 或安慰劑)
美國研究	8.5%	11.5%	12.2%
歐洲/加拿大/澳洲研究	11.7%	11.0%	13.6%
歐洲研究	8.5%	10.0%	11.5%

心臟移植

曾有針對首次接受心臟移植手術的病人進行之一項雙盲、隨機、比較性、平行分組、多中心研究。這項研究共收錄了650位病人；其中有72位始終未使用研究藥物，有578位接受研究藥物的治療。病人分別使用CellCept 1.5克，一天兩次 (n=289)或azathioprine 1.5至3毫克/公斤/天(n=289)治療，並合併使用cyclosporin與皮質類固醇進行維持性免疫抑制治療。兩項主要療效評估指標為：(1)在移植手術後的最初6個月內曾發生至少一次經心內膜切片檢查證實之排斥反應合併血液動力學表現惡化、或必須重新接受移植手術或死亡的病人比例，以及(2)在移植手術後的最初12個月期間死亡或接受移植手術的病人比例。並針對提早停止治療的病人追蹤發生異體移植排斥反應(為期長達6個月)及死亡(為期1年)的情形。

1. 排斥反應：如下表所示，在發生經切片檢查證實之排斥反應合併血液動力學表現惡化比例方面，CellCept與azathioprine (AZA)之間並無任何差異。

6個月內發生排斥反應的病人

	所有病人		接受治療的病人	
經切片檢查證實之排斥反應合併血液動力學表現惡化*	AZA N = 323	CellCept N = 327	AZA N = 289	CellCept N = 289
	121 (38%)	120 (37%)	100 (35%)	92 (32%)

*如果符合下列條件，即表示血液動力學表現惡化：肺微血管楔壓≥20 mm或升高25%；心輸出指數<2.0 l/min/m^2或降低25%；射出分率≤30%；肺動脈血氧飽和度≤60%或降低25%；出現新的S_3心室奔馬音；心肌短縮分率≤20%或降低25%；必須使用心肌收縮支持療法來控制臨床情況。

2. 存活率：在納入的病人中，隨機分配到MMF治療組的病人與隨機分配到AZA治療組的病人之間在死亡率及重新接受移植手術的比例方面並無任何具統計意義的差異。如下表所示，在接受研究藥物治療的病人中，一年內死亡與重新接受移植手術之病人比例差異的97.5%信賴區間的下限為0.9，這表示MMF在這些病人中的表現要優於AZA。

1年內死亡或重新接受移植手術的病人

	所有病人		接受治療的病人	
	AZA N = 323	CellCept N = 327	AZA N = 289	CellCept N = 289
死亡或重新接受移植手術	49 (15.2%)	42 (12.8%)	33 (11.4%)	18 (6.2%)
加權治療差異	2.6%		5.3%	
單尾分析97.5%信賴區間的下限	-2.5%		+0.9%	

115.01.20

肝臟移植

曾在美國的16個中心、加拿大的2個中心、歐洲的4個中心及澳洲的1個中心針對第一次接受肝臟移植手術的病人進行一項雙盲、隨機、比較性、平行分組、多中心研究。這項研究共收錄了565位病人，其中有564位接受研究藥物的治療。病人分別以靜脈輸注CellCept 1克，一天兩次的方式治療達14天後再改用口服CellCept 1.5克，一天兩次的方式治療，或是以靜脈輸注azathioprine 1-2毫克/公斤/天的方式治療後再改用口服azathioprine 1-2毫克/公斤/天的方式治療，並合併使用cyclosporin與皮質類固醇進行維持性免疫抑制治療。兩項主要評估指標為：(1)在移植手術後的最初6個月內曾發生一次(含)以上經切片檢查證實並須接受治療之排斥反應或死亡/重新接受移植手術的病人比例，以及(2)在移植手術後的最初12個月期間發生移植器官功能喪失(死亡/重新接受移植手術)的病人比例。並針對提早停止治療之病人發生異體移植排斥反應及移植失敗(死亡/重新接受移植手術)的情形進行為期1年的追蹤。結果：主要(意圖治療)分析的結果顯示，在急性排斥反應的預防效果方面，CellCept與皮質類固醇及cyclosporin合併使用的表現優於azathioprine (p=0.025)，在存活率方面的表現則和azathioprine相當。

6個月內發生排斥反應/1年內死亡或重新接受移植手術

	AZA N = 287	CellCept N = 278
6個月內發生經切片檢查證實並須接受治療之排斥反應	137 (47.7%)	107 (38.5%)
1年內死亡或重新接受移植手術	42 (14.6%)	41 (14.7%)

頑固之器官排斥之治療

有一項隨機、開放性比較研究曾針對150位出現頑固的、急性、細胞性異體移植排斥反應的腎臟移植病人比較MMF每日3克與靜脈注射皮質類固醇的治療。主要評估指標為進入研究6個月後仍然存活且移植器官可發揮功能的病人比例。

結果：對照組中的移植器官功能喪失發生率意外的低，但依據後續可能性比率試驗所進行的主要分析顯示，在MMF治療組中，移植物存活率有較為改善的傾向(p=0.081)。利用Cochran-Mantel-Haenzel檢定(未依後續追蹤結果進行校正)所進行的次要分析顯示，在MMF治療組中，進入研究後6個月內發生移植失敗或死亡的病人比例降低了45% (p=0.062)。

115.01.20

6個月內發生移植失敗或死亡

	靜脈注射類固醇 N = 73	CellCept N = 77
6個月內發生移植失敗或死亡	19 (26.0%)	11 (14.3%)

狼瘡性腎炎研究

已有許多研究針對CellCept用於狼瘡性腎炎的前導及維持治療。

其中一項狼瘡性腎炎最大型的隨機分配、對照試驗Asperva Lupus Management Study（ALMS），該研究是一項兩階段研究，分別比較CellCept在前導和維持治療中在第III-V類狼瘡性腎炎病人的療效。在前導治療試驗，病人隨機分配接受CellCept 3克/天或靜脈注射cyclophosphamide 0.5-1.0克/m^2/月治療達6個月，兩組均合併使用prednisone，並從最大起始劑量為60毫克/天逐漸降低。結果發現，兩組在達到主要試驗指標 (primary endpoint)的病人數，包含: 預先標定的尿蛋白/尿肌酸酐比值下降量、血清肌酸酐值穩定或改善程度沒有顯著的差異，顯示CellCept用於前導治療和靜脈注射cyclophosphamide的療效無顯著差異。

在此試驗的36個月之維持治療期中，主要試驗指標為病人開始治療至治療失敗的時間，測量方式為開始治療直到發生第一次事件的時間，事件定義為:死亡、末期腎臟疾病、持續性的血清肌酸酐倍增、腎臟復發(renal flare)或需要救援治療。結果發現在開始治療至治療失敗的時間上，使用CellCept（2克/天）表現優於AZA（2毫克/公斤/天）（風險比0.44, 95%信賴區間，0.25-0.77; P=0.003）顯示MMF在預防復發方面的療效優於Azathioprine。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

膠 囊250毫克　16-1000粒盒裝
膜衣錠500毫克　8-1000粒盒裝

請將本藥置於孩童無法取得之處。

13.2 效期

有效期限: 請見外盒標示。

13.3 儲存條件

*CellCept膠囊：*請勿儲存於 25°C以上的溫度下，並儲存於原包裝。
*CellCept膜衣錠：*請勿儲存於 25°C以上的溫度下，並儲存於原包裝。
該藥品在超過包裝所示保存期限(EXP)後不應使用。

14 病人使用須知

使用、處置及丟棄的特殊指示

已證實mycophenolate mofetil有致畸胎作用(見6.1懷孕)，因此不應將CellCept膜衣錠壓碎，且不應將CellCept膠囊打開或弄碎。病人應避免將CellCept膠囊所含的粉末吸入或與皮膚或黏膜直接接觸，若發生接觸，以肥皂及水徹底清洗，以清水沖洗眼睛。

115.01.20

15 其他

山喜多膠囊 250 毫克 (衛署藥輸字第021757號)
山喜多膜衣錠500毫克 (衛署藥輸字第024215號)
2張許可證為共用仿單。

CDS21.0
2025年7月
07.25-CEL-3B01

"山喜多"與"CellCept"註冊商標係由欣德斯大藥廠授權使用。

製造廠

製造廠及分包裝廠：Delpharm Milano S.r.l.	Via Carnevale 1, 20054 Segrate (MI), Italy

藥商

羅氏大藥廠股份有限公司	臺北市南港區經貿一路170號10樓、10樓之1至之3、10樓之5至之8

山喜多®

膠囊 250 毫克
膜衣錠 500 毫克

CellCept®

Capsules 250 mg
F.C. Tablets 500 mg

本藥須由醫師處方使用

01260125-CEL-01

由於含 mycophenolate 成分藥品具有胚胎毒性 (embryofetal toxicity)，因此懷孕期間使用該類成分藥品恐會增加早期流產 (first trimester pregnancy loss) 及先天性異常 (congenital malformations) 的風險。具有生育能力的婦女在開始治療之前必須接受有關避孕和懷孕計畫的諮詢。

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

有效成分：Mycophenolate mofetil (MMF)。

每顆膠囊含 250 毫克 mycophenolate mofetil；每顆膜衣錠含 500 毫克 mycophenolate mofetil。

1.2 賦形劑

每顆膠囊含 Pregelatinized Starch (maize)、Croscarmellose Sodium、Polyvidone (K-90)、Magnesium Stearate、Gelatin、Titanium Dioxide、Indigo Carmine Aluminium lake、Red Iron Oxide、Yellow Iron Oxide、Black Iron Oxide、Potassium Hydroxide、Shellac。

每顆膜衣錠含 Microcrystalline Cellulose、Croscarmellose Sodium、Polyvidone (K-90)、Magnesium Stearate、Opadry Lavender Y-5-10272-A。

1.3 劑型

膠囊和膜衣錠。

1.4 藥品外觀

膠囊：橢圓形，藍色/棕色，膠囊蓋上印有黑色 "CellCept 250"字樣，膠囊體上印有 "Roche"字樣。

膜衣錠：薰衣草(紫)色橢圓形藥錠，一側刻有 "CellCept 500"，另一側刻有 "Roche"。

2. 適應症

與 cyclosporin 和類固醇合併使用，以預防或緩解腎臟移植之急性器官排斥、預防心臟和肝臟移植之急性器官排斥。

與皮質類固醇合併使用，CellCept 適用於在患有 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 第 III、第 IV 或第 V 類狼瘡性腎炎(lupus nephritis) 的成人病人中作為前導及維持治療。

說明

CellCept 用於預防接受同種異體腎臟移植的急性器官排斥和頑固的器官排斥的治療。CellCept 用於預防接受同種異體心臟移植病人的急性器官排斥。治療族群中，MMF 可改善移植後第一年的存活率。

CellCept 用於預防接受同種異體肝臟移植的急性器官排斥。

CellCept 應與 cyclosporin 及皮質類固醇同時使用。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

移植病人

預防腎臟排斥的標準劑量

建議給予腎臟移植病人的口服劑量為每天二次每次 1 克(每日劑量 2 克)，雖然在臨床試驗中證明使用每天二次每次 1.5 克的劑量(每日劑量 3 克)安全而且有效，但療效上的優點則尚未建立。已證實病人每天服用 2 克 CellCept 的整體安全性比每天服用 3 克 CellCept 的病人好。

預防心臟排斥的標準劑量

建議給予心臟移植病人的口服劑量為每天二次每次 1.5 克(每日劑量 3 克)。

預防肝臟排斥的標準劑量

建議給予肝臟移植病人的劑量為每天口服二次每次 1.5 克(每日劑量 3 克)。

治療第一次或頑固的腎臟排斥的標準劑量

建議給予治療第一次或頑固的排斥現象的口服劑量為每天二次每次 1.5 克(每日劑量 3 克)。

狼瘡性腎炎

建議給予狼瘡性腎炎的口服劑量為前導治療

每天二次每次 0.75 至 1.5 g (每日劑量 1.5 至 3 克)

維持治療

每天二次每次 0.25 至 1g (每日劑量 0.5 至 2 克)
建議透過監測藥物血中濃度及不良反應來調整劑量

口服給藥(見 11. 藥物動力學特性，11.1 吸收)

在腎臟、心臟和肝臟移植後應儘速給予 CellCept 的起始劑量。

3.3 特殊族群用法用量

老年人之使用

接受腎臟移植的老年病人其建議口服劑量為每天二次，每次 1 克，接受心臟或肝臟移植的老年病人其建議口服劑量為每天二次，每次 1.5 克（見 *5. 警語及注意事項*）。

對於狼瘡性腎炎病人，沒有建議劑量的資料。

對於 CellCept 靜脈注射，沒有建議劑量的資料。

腎功能受損

重度腎受損病人
重度的慢性腎功能受損病人(腎小球過濾速率低於25毫升/分/1.73平方公尺)接受腎臟移植，除了剛完成移植手術的期間或在治療急性或頑固的排斥現象後以外，應避免給予每天二次，每次高於1克的劑量(見*11.藥物動力學特性*)。
沒有重度慢性腎受損病人接受心臟或肝臟移植的資料。

移植手術後移植腎臟功能有延遲現象的病人
在移植手術後移植腎臟功能有延遲現象的病人不需調整劑量，但應小心觀察這類病人(見 *11.*藥物動力學特性)。
對於腎小球過濾速率低於 30 毫升/分的狼瘡性腎炎病人，建議進行藥物血中濃度監測。

肝功能受損

患有重度肝實質疾病的腎臟移植病人建議不需調整劑量(見 *11.*藥物動力學特性)。

沒有患有重度肝實質疾病的心臟移植和狼瘡性腎炎病人的資料。

嗜中性白血球減少症的病人

發生嗜中性白血球減少症的病人(絕對嗜中性白血球數低於 1.3 x 10^3/微升)，應中止使用 CellCept 或減低劑量(見 *5. 警語及注意事項*)。

4. 禁忌

若病人對 mycophenolate mofetil、mycophenolic acid (MPA)或本藥品中的任一成分曾有過敏反應(包括全身性過敏反應 anaphylaxis)的病史，則禁止使用 CellCept。

~~曾發現對 CellCept 過敏的病例，因此 CellCept 禁用於已知對 mycophenolate mofetil 或 mycophenolic acid (MPA) 過敏的病人。~~

CellCept 靜脈注射劑也禁用於已知對 polysorbate 80 過敏的病人。

除非於無適當替代藥品可選擇的情況下，否則含 mycophenolate 成分藥品禁止使用於未使用高度有效避孕方法的育齡女性、懷孕女性及哺乳女性。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

腫瘤

和接受數種藥物的免疫抑制療法的病人一樣，接受 CellCept 作為免疫抑制療法一部分的病人發生淋巴瘤或其他惡性疾病－尤其是皮膚方面－的危險性會增高(見 *8. 副作用/不良反應*)，這種危險性似乎與免疫抑制的強度及持續時間有關，而非任何特定製劑的使用。

和罹患皮膚癌危險性高的病人一樣，應藉由穿著防護衣或使用高防曬係數的防曬霜以限制陽光及紫外線下的暴露。

感染

過度抑制免疫系統也會造成對感染－包括伺機性感染、致命性感染及敗血症－的敏感度增加(見 *8. 副作用/不良反應*)。

這些感染包括潛在的病毒再活化，例如 B 型肝炎再活化、C 型肝炎再活化或多瘤性病毒引起的感染。有報告顯示 B 型或 C 型肝炎帶原者在使用免疫抑制劑後產生 B 型或 C 型肝炎的再活化。已有報告指出在使用 CellCept 治療的病人曾發生 JC 病毒引發的進行性多發性腦白質病變（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy，PML）的病例，有時候是致死性的。這些病例大多數具有 PML 的危險因子，包括接受免疫抑制療法及免疫功能受損。在免疫功能被抑制的病人中，當發生神經性症狀時，醫師應在鑑別診斷中將 PML 列入考量，且依臨床顯示會診神經科專科醫師。

曾觀察到腎移植後使用 CellCept 的病人發生 BK 病毒引發的腎病變。此感染可能會導致嚴重的結果，有時會導致腎移植失敗。監測病人可以幫助偵測出 BK 病毒引發腎病變的高危險群病人。病人產生 BK 病毒引發的腎病變時應考慮降低其免疫抑制治療。由於 CellCept 對於 B 淋巴細胞及 T 淋巴細胞具有抑制作用，可能會增加 COVID-19 的嚴重程度。病人發生臨床上有意義的 COVID-19 症狀時，應考慮降低劑量或停止使用 CellCept 治療。

血液與免疫系統

曾有 CellCept 併用其他免疫抑制劑治療的病人發生單純紅血球再生不良（PRCA）的報告。目前尚未清楚 mycophenolate mofetil 導致 PRCA 的機轉；而其他免疫抑制劑及其在免疫抑制療法的併用是否也會導致 PRCA，目前也未

明。在某些案例中發現，PRCA 可隨著 CellCept 劑量的降低或治療的停止而逆轉；可是在移植病人中，降低免疫抑制作用可能會對移植物產生危險。

應告知服用 CellCept 的病人有任何感染、意外的瘀傷、流血或任何其他骨髓抑制的跡象應即刻報告。

服用 CellCept 的病人應檢查全血球計數，在治療的第一個月每週一次，第二、三個月每月二次，在第一年內往後每月一次。進一步來說，服用 CellCept 的病人應監測是否有嗜中性白血球減少症。嗜中性白血球減少症的發生可能與 CellCept、併用藥物、病毒感染或與這些等因中的某些組合有關 (見 *3.3 特殊族群用法用量*)。若發生嗜中性白血球減少症 (絕對嗜中性白血球數低於 1.3 x10^3/微升)，應中斷使用 CellCept 或減低劑量並小心觀察病人(見 *3.3 特殊族群用法用量*)。

捐血

病人在接受 Cellcept 治療期間及停藥後至少 6 個星期內不應捐血。

疫苗接種

在 CellCept 治療期間，應告知病人若接種疫苗其效果可能較差且應避免使用經毒力減弱的活體疫苗(見 *7. 交互作用*)。接種流行性感冒疫苗可能是有利益的，醫師應參照該國的規範來給予此疫苗。

胃腸道

CellCept 與消化系統不良事件，包括少見的消化道潰瘍、出血及穿孔的發生率增加有關，因此活動性消化系統疾病病人使用 CellCept 應審慎。

CellCept 是 inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)的抑制劑，因此其應避免用於有罕見遺傳性 hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase (HGPRT)缺陷例如 Lesch-Nyhan 和 Kelley-Seegmiller 症候群的病人。

交互作用

當合併治療的療法，從含有會干擾 MPA 腸肝再循環 (如 ciclosporin) 的免疫抑制藥物，改為沒有這種干擾作用的藥物時 (如 tacrolimus、sirolimus、belatacept)，或是相反的轉換，需特別謹慎小心，因為可能會改變 MPA 的暴露量(見 *7. 交互作用*)。當合併治療藥物改變時 (例如從 ciclosporin 換成 tacrolimus、或是相反的轉換)，或為確保免疫學風險高的病人 (例如有排斥的風險、正在接受抗生素治療、增加或移除一項具交互作用的藥物)，有足夠的免疫抑制作用，進行 MPA 血中濃度監測可能是適當的作法。

會干擾 MPA 腸肝循環的藥物 (如 cholestyramine、sevelamer、抗生素)，因為他們可能減低 CellCept 的血漿濃度與療效，使用時須特別小心(見 *7. 交互作用*)。在服用 CellCept 之後，應間隔 2 小時再使用 sevelamer 及其它的無鈣磷酸鹽結合物，以減低對 MPA 吸收的影響。建議 CellCept 不應與 azathioprine 併用，因為兩者均有造成骨髓抑制的可能性且尚未有同時使用的研究。

過敏反應

上市後案例已有通報使用 MMF，無論是否併用其他療法、預防性用藥及/或曾有過敏反應病史的情況下，出現嚴重過敏反應，包括血管性水腫與全身性過敏反應(anaphylaxis)。此類反應通常在開始使用 MMF 後數分鐘至一天內發生。

建議若出現全身性過敏反應(anaphylactic reaction)的徵象或症狀，應永久性停用 MMF，並立即提供病人適當的醫療處置，持續監測直到症狀完全緩解為止。(見 *4.禁忌*)

致畸胎性 (見 *4.禁忌、6.1 懷孕*)

山喜多(Mycophenolate mofetil) 為強力的人類致畸胎劑，於懷孕期間曾有自然流產(通報比率為 45 至 49%) 和先天性畸胎 (通報比率約為 23 至 27%) 的案例通報；因此 CellCept 於懷孕期間禁止使用，除非無合適的替代治療可用於預防移植排斥。具有生育能力的女性和男性病人在開始 CellCept 治療之前、治療期間及停止治療後，應該了解此一風險並遵循避孕及懷孕檢測等相關建議。醫師應確保接受山喜多治療的女性和男性病人了解此藥品對胎兒的傷害及採取有效避孕措施的必要性，並應指示病人如果有懷孕情形需立即向醫師諮詢。

避孕 (詳見 *6.1 懷孕*)

由於 CellCept 有誘發突變和致畸胎的可能性，因此在開始 CellCept 的治療之前、在治療期間以及在停止治療後的 6 週內，除非所選擇的避孕方式為禁慾，否則具有生育能力的女性應同時使用兩種可靠的避孕方法，且其中至少包含一項高度有效的方法。

有性行為的男性病人及/或其女性伴侶，建議在男性病人治療期間以及在最後一劑 Cellcept 投予後至少 90 天內，使用有效避孕方法。

捐獻精液

男性病人在 Cellcept 治療期間及停藥後的 90 天內不應捐獻精液。

特殊族群

老年族群

老年病人可能較年輕病人有較高不良事件的風險，如某些感染 (包括巨細胞病毒組織侵害性疾病)，以及可能胃腸出血和肺水腫(見 *8. 副作用/不良反應*)。

與適應症相關的注意事項

狼瘡性腎炎的治療，建議可參酌最新的治療指引。

5.2 藥物濫用及依賴性

沒有可用的資料顯示 CellCept 有藥物濫用或依賴的可能性。

5.3 操作機械能力

CellCept可能會對駕駛及機械操作能力造成中度影響。

應告知病人若接受 CellCept 治療期間出現嗜睡、意識混亂、暈眩、顫抖或低血壓等藥物不良反應，應謹慎駕駛或操作機械(見 *8. 副作用/不良反應*)。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

CellCept 於懷孕期間禁止使用，除非無合適的替代治療可用於預防移植排斥(見 *4.禁忌*)。建議醫師不應開始 CellCept 之治療，除非有懷孕檢測結果為陰性的報告，以避免非預期地於懷孕期間使用 CellCept。

由於有誘發突變和致畸胎的風險，懷孕期間禁止使用 CellCept (見 *4.禁忌*)。

CellCept 具有人類致畸胎性，於懷孕期間使用將增加自然流產(大多發生在前三個月)和先天性畸胎的風險(見 *8. 副作用/不良反應*，*8.3 上市後經驗*)。在醫學文獻中曾指出，於懷孕期暴露於山喜多的病人中，通報自然流產的比率為 45 至 49%，而接受其他免疫抑制劑治療的臟器器官移植病人，通報比率則約為 12 至 33%。

在已發表的文獻中有報告指出懷孕期暴露於 mycophenolate mofetil 的活產兒童有 23 至 27%的先天性畸形 (包含個體新生兒多重畸形)。以下資料供比較參考：整體人口的活產畸形風險估計約為 3%，而接受其他免疫抑制劑治療的臟器器官移植病人約為 4 至 5 %。

曾有上市後的報告指出，於懷孕期間合併使用山喜多(mycophenolate mofetil)和其他免疫抑制劑的病人，其孩童有先天性畸形 (包含多重畸形)的案例報告。最常通報的畸形如下：

- 臉部畸形，如唇裂、齶裂、小顎症以及眼距過寬；
- 耳部異常(如外/中耳形態異常或缺失)和眼睛異常(如眼器官缺損、小眼症)；
- 手指畸形(如多指、併指、短指)；
- 心臟異常，如心房和心室中膈缺陷；
- 食道畸形(如食道閉鎖)；
- 神經系統畸形(如脊柱裂)。

陣痛與分娩：尚未建立於陣痛與分娩時安全使用 CellCept 的數據。

動物實驗曾顯示具有生殖毒性

在大鼠和兔子的畸形學研究中，在母親沒有毒性，但會出現胎兒吸收和畸形，是在大鼠 6 毫克/公斤/天的劑量時(包括無眼畸胎、無頜畸胎和腦水腫)，而兔子是在 90 毫克/公斤/天的劑量時(包括心血管和腎異常，如心臟異位和腎異位，及橫隔膜和臍帶疝氣)。在這些劑量下，全身性暴露量是與在臨床建議劑量 2 克/天的腎臟移植病人中所觀察到的臨床曝藥量約相當或少於 0.5 倍，及是與在服用建議劑量 3 克/天的心臟移植病人中所觀察到的臨床曝藥量約 0.3 倍。

6.2 哺乳

有限的資料顯示 mycophenolic acid 可能排出至人類乳汁中~~關於 CellCept 是否排出至人類乳汁中仍未知~~。由於 CellCept 可能使哺乳嬰兒發生嚴重不良反應，因此於授乳期間禁止使用(見 *4.禁忌*)。

雖然與人類的相關性未知，在大鼠的研究顯示 mycophenolate mofetil 會排出至乳汁中。

6.3 有生育能力的女性與男性

生育力

CellCept **禁止使用於具有生育能力且未使用高度有效避孕方法的女性 (見 *4.禁忌*)。**

雌性大鼠在接受口服 mycophenolate mofetil 治療，使用對母體沒有毒性的劑量下，其第一代後代有發生胎兒畸形(包括無眼畸胎、無頜畸胎和腦水腫) (*10.3.1 致癌性、致突變性及生育力損害*)。 對接受口服 mycophenolate mofetil 治療的雄性大鼠的生育力沒有影響。

懷孕檢測

具有生育能力的女性病人，在開始接受 CellCept 治療之前，必須在一次靈敏度至少 25 mIU/mL 的血清或尿液懷孕檢測中得到陰性結果，並在 8-10 天後進行第二次檢測。在例行追蹤回診時，應重複進行懷孕檢測。應與病人討論所有的懷孕檢測結果。應指示病人如果有懷孕情形需立即向醫師諮詢。

懷孕分級 D。

避孕

女性

CellCept禁止使用於具有生育能力且未使用高度有效避孕方法的女性 (見*4.禁忌*)。

具有生育能力的女性病人在開始治療之前，必須了解流產和先天性畸形的風險會增加，同時必須接受有關避孕和懷孕計畫的諮詢。

在開始 CellCept 的治療之前、在治療期間以及在停止治療後的 6 週內，除非所選擇的避孕方法為禁慾，否則具有生育能力的女性應同時使用兩種可靠的避孕方法，且至少其中一項需高度有效。

具有生育能力的女性可接受的避孕方法應從下列生育控制方式來選擇:

選項一	**賀爾蒙方法** 選擇一種		**屏障法** 選擇一種
選擇一種荷爾蒙方法與一種屏障法	**雌激素與黃體激素** 口服避孕藥 皮膚貼片 陰道環 **黃體激素單用** 注射劑 植入式	*及*	具殺精劑的子宮帽 具殺精劑的子宮頸帽 避孕棉 男性保險套 女性保險套

或

選項二	**屏障法** 選擇一種		**屏障法** 選擇一種
從每一欄中各選一種屏障法 *(務必選用兩種方法)*	具殺精劑的子宮帽 具殺精劑的子宮頸帽 避孕棉	*及*	男性保險套 女性保險套

男性
男性暴露於 CellCept 的臨床證據目前不多，這些證據並未顯示當男性暴露於 Mycophenolate，胎兒畸形或流產的風險增加。

非臨床證據顯示，可通過精液轉移到潛在懷孕伴侶的 Mycophenolate 劑量，較原劑量低 30 倍且在動物體內沒有致畸作用，且比動物中最低的致畸濃度低 200 倍。因此，透過精液而產生的間接傷害風險被認為是可忽略的。 然而，在動物研究中觀察到，暴露超過人類治療暴露量約 2.5 倍會產生基因毒性。因此，不能完全排除精子細胞會產生基因毒性的風險。

由於沒有足夠的數據來排除對於在男性治療期間或之後立即懷孕的胎兒造成危害之風險，建議採取以下預防措施：

有性行為的男性病人及/或其女性伴侶，建議在男性病人治療期間以及在最後一劑 CellCept 投與後至少 90 天內，使用有效避孕方法。

6.5 老年人
見 3.1 用法用量，5. 警語及注意事項，8. 副作用/不良反應及 11.5 特殊族群之藥物動力學。

6.6 肝功能不全
見 3.1 用法用量及 11.5 特殊族群之藥物動力學。

6.7 腎功能不全
見 3.1 用法用量及 11. 藥物動力學特性特性。

7. 交互作用

DNA 聚合酶抑制劑 DNA Polymerase Inhibitors (acyclovir, ganciclovir)

Acyclovir：當 mycophenolate mofetil 併用 acyclovir 比單一使用時，MPAG (MPA 的 phenolic glucuronide) 及 acyclovir 血漿濃度較高。因為在腎受損時 MPAG 的血漿濃度會增加，acyclovir 也一樣，mycophenolate 及 acyclovir 或其前驅藥物，如：valacyclovir，可能會競爭由腎小管排泄的現象，因此進一步增加這兩種藥物的濃度。

Ganciclovir：根據單次劑量給予建議口服 mycophenolate mofetil 及靜脈注射 ganciclovir 劑量的研究結果及已知 MMF(見 *11. 藥物動力學特性及 5. 警語及注意事項*)和 ganciclovir 的藥動學在腎受損下所受的影響，可預期到併用這些作用劑(有競爭由腎小管排泄的現象)將會導致 MPAG 及 ganciclovir 的濃度增加。預期 MPA 的藥動學特性不會有相當大的改變，所以不需要調整 MMF 的劑量。腎受損的病人併用 MMF 及 ganciclovir 或其前驅藥物，如：valganciclovir 時，應該小心地監測病人的狀況。

制酸劑與氫離子幫浦抑制劑（proton pump inhibitors，PPIs）：CellCept 與制酸劑（如氫氧化鎂與氫氧化鋁）及氫離子幫浦抑制劑（包括 lansoprazole 與 pantoprazole) 併用時，已觀察到 mycophenolic acid (MPA) 的曝藥量下降。

結合劑(Sequestrants)
Cholestyramine：在給予正常健康受試者單次劑量的 mycophenolate mofetil 1.5 克治療之前，給予 cholestyramine 4 天，一天三次，一次 4 克的劑量時，MPA 的 AUC 會減少 40%。當併用會干擾腸肝再循環的藥物時應小心(見 *5. 警語及注意事項*)。

Sevelamer：在成人及小兒病人中，將 sevelamer 與 CellCept 合併投予會使 MPA 的 C_{max} 與 AUC_{0-12} 分別降低 30%與 25 %(見 *5. 警語及注意事項*)。

免疫抑制劑
Cyclosporin A：Cyclosporin A (CsA)的藥動學不會受到 mycophenolate mofetil 的影響。不過，在接受腎臟移植手術的病人中，和合併使用 sirolimus 或 belatacept 與類似劑量之 CellCept 的病人相比較，Cellcept 和 CsA 併用時，CsA 會干擾 MPA 腸肝再循環，而導致 MPA 曝藥量降低 30-50%。相反地，當病人從 CsA 轉換使用不會干擾 MPA 腸肝循環的免疫抑制藥物，應可預期 MPA 的曝藥量會跟著改變(見 *5. 警語及注意事項*)。

Tacrolimus：在接受肝臟移植的病人中，將 tacrolimus 和 CellCept 合併投予並不會對 MPA 的 AUC 或 C_{max} 造成任何影響。在新近一項針對接受腎臟移植之病人所進行的研究中也有類似的發現。

在腎臟移植病人中，顯示 CellCept 似乎不會改變 tacrolimus 濃度。

然而，在穩定的肝臟移植病人中，當給予服用 tacrolimus 的病人多次 CellCept (1.5 克每天二次)時，發現 tacrolimus 的 AUC 約增加 20%。

抗生素

Rifampicin：曾在一位合併使用 rifampicin 的心肺移植病人身上發現，依劑量進行校正之後，MPA 曝藥量(AUC_{0-12h})降低了 70%。因此，同時使用這兩種藥物時，建議應監視 MPA 曝藥量，並依監視結果調整 CellCept 的劑量，藉以維持其臨床療效。

抗生素會消除腸道中 β-葡萄醣醛酸酶生成細菌 (β-glucuronidase-producing bacteria) 的抗生素(如：aminoglycoside、cephalosporin、fluoroquinolone 以及青黴素類的抗生素)，可能會干擾 MPAG/MPA 的腸肝循環，因而造成 MPA 的全身曝藥量降低(見 *5. 警語及注意事項，交互作用*)。

目前已有下列抗生素的相關資料：

Ciprofloxacin 或 amoxicillin 加上 clavulanic acid：曾有腎移植病人一開始使用口服 ciprofloxacin 或 amoxicillin 加上 clavulanic acid 幾天後，MPA 給藥前濃度（波谷）降低 54%的報告；此作用有隨著抗生素持續使用而減低的傾向，並在停用抗生素後停止。給藥前濃度的改變可能無法確切地表示 MPA 整體曝藥量的改變，因此，此項發現的臨床意義尚未清楚。

Norfloxacin 和 metronidazole：使用一劑 CellCept 後，併用 norfloxacin 和 metronidazole 會使 MPA AUC_{0-48} 降低 30%。這兩項抗生素分別與 CellCept 併用時，則未觀察到對於 MPA 的全身曝藥量有前述的影響。

Trimethoprim/sulphamethoxazole：使用 Trimethoprim/sulphamethoxazole 時，投與單一劑量 CellCept，未觀察到對於 MPA 的全身曝藥量 (AUC, C_{max}) 有影響。

口服避孕藥

在 18 位有牛皮癬的女性進行 CellCept (1 克每天二次)併用口服避孕藥含 ethinylestradiol (0.02-0.04 毫克)和 levonorgestrel (0.05-0.20 毫克)、desogestrel (0.15 毫克) 或 gestodene (0.05-0.10 毫克)的研究，研究期間為期 3 個月經週期，其結果顯示 CellCept 對血清黃體激素、LH 和 FSH 沒有臨床上有意義的影響，因此指出 CellCept 對口服避孕藥的抑制排卵作用沒有影響。併用 CellCept 不會對口服避孕藥的藥物動力學造成臨床上顯著的影響(見 *6.3 有生育能力的女性與男性*)。

其他交互作用

影響葡萄糖醛酸化的藥物

併用可抑制 MPA 葡萄糖醛酸化的藥物可能會增加 MPA 暴露（例如，曾觀察到併用 isavuconazole 會使 MPA 之 $AUC_{0-\infty}$ 增加 35%）。因此，建議當 CellCept 同時併用這些藥物時必須留意。

合併投與 telmisartan 與 Cellcept 會造成 mycophenolic acid (MPA)濃度降低約 30%。Telmisartan 會藉由增加 PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)的表現，接著造成 UGT1A9 表現與活性增加，而增加葡萄醣醛酸化，因而改變 MPA 的排除率。當比較 CellCept 病人併用 telmisartan 藥物與否，在移植排斥率、移植失敗率或不良事件整體狀況上，並沒有看到藥物動力學上藥物交互作用的臨床結果。

在猴子併用 mycophenolate mofetil 及 probenecid 時，血漿 MPAG 的 AUC 值增加三倍，因此其他已知由腎小管分泌的藥物可能與 MPAG 競爭，而使 MPAG 或其他由腎小管分泌的藥物的血漿濃度升高。

活體疫苗：免疫反應受損的病人不應給予活體疫苗。對其他疫苗的抗體反應可能減弱(見 *5. 警語及注意事項*)。

8. 副作用/不良反應

本段所提的安全性資料來自於臨床試驗和上市後經驗，並顯示於移植及狼瘡性腎炎病人族群呈現一致性。

8.1 臨床重要副作用/不良反應

感染

所有使用免疫抑制劑的病人發生細菌、病毒、原蟲及真菌感染的危險性升高(其中有些可能導致致死的結果)，包括伺機性病原體及潛伏病毒再活化所導致。且隨使用的全部免疫抑制劑量升高(見 *5. 警語及注意事項*)。最嚴重的感染為敗血症及腹膜炎。病人接受 CellCept 和其他免疫抑制劑，發現常見的伺機性感染有黏膜皮膚念珠菌症、CMV 病毒血症/症候群和單純皰疹。13.5%的病人發生 CMV 病毒血症/症候群。

惡性腫瘤

以 CellCept 作為免疫抑制療法一部份的病人發生淋巴瘤或其他惡性腫瘤－尤其是皮膚方面－的危險性增高(見 *5. 警語及注意事項*)。

在腎臟和心臟移植病人追蹤三年的安全性資料顯示惡性腫瘤的發生率與一年的資料相比沒有任何非預期的改變。追蹤肝臟移植病人至少一年，但少於三年。

在治療頑固的腎臟排斥的支持性臨床試驗中，平均追蹤 42 個月，發現淋巴瘤的發生率為 3.9%。

血液和淋巴系統的異常

血球細胞減少症，包括白血球減少症、貧血(包括低色素性貧血)、血小板減少症以及全血細胞減少症，是與 mycophenolate 相關的已知風險，且可能會造成或促使感染及出血的發生(請參閱 *5. 警語及注意事項*)。

腸胃道

最嚴重的腸胃道疾病為潰瘍與出血，這些是與 CellCept 相關的已知風險。樞紐臨床試驗常見通報的有嘴巴、食道、胃、十二指腸及腸道潰瘍(通常會併發出血)，以及吐血、黑便及出血性胃炎與結腸炎。而最常見的腸胃道疾病則是消化不良、便秘、腹瀉、噁心及嘔吐。出現 CellCept 相關腹瀉病人的內視鏡檢查曾發現腸絨毛萎縮的獨立個案(請參閱 *5. 警語及注意事項*)。

全身性異常和投藥部位狀況

水腫，包括周邊、臉部以及陰囊水腫，於樞紐試驗期間很常被通報。肌肉骨骼疼痛例如肌痛，以及頸部、背部疼痛也很常被通報。

特殊族群

老年病人 (≥65 歲)

老年病人，特別是以 CellCept 作為免疫抑制療法的一部份者，可能發生某些感染(包括 CMV 組織侵害疾病)及可能腸胃出血及肺水腫的危險性較年輕人高(見 *5. 警語及注意事項*)。

8.2 臨床試驗經驗

估計共有 1557 位病人於樞紐臨床試驗期間接受 CellCept 來預防急性器官排斥。其中有 991 位病人被納入統合腎臟試驗 ICM1866、MYC022 與 MYC023，277 位被納入肝臟試驗 MYC2646，以及 289 位被納入心臟試驗 MYC1864。所有試驗組別的病人也接受 ciclosporin 與皮質類固醇治療。

腹瀉、白血球減少症、敗血症以及嘔吐為樞紐試驗中與投予 CellCept 相關的最常見及/或嚴重藥物不良反應。並有證據顯示某些類型的感染如伺機性感染，發生率較高(見 *5. 警語及注意事項*)。在三個預防腎臟移植排斥的樞紐試驗中，顯示病人每天接受 2 克 CellCept 的整體安全性比接受 3 克的 CellCept 較好。CellCept 用於治療頑固的腎臟移植排斥的安全性與在樞紐試驗中觀察到以每天 3 克的劑量預防腎臟排斥的安全性相似。腹瀉及白血球減少症，及次要的貧血、噁心、腹部疼痛、敗血症、噁心及嘔吐和消化不良是服用 CellCept 的病人比使用靜脈注射類固醇常出現的主要副作用。

CellCept 靜脈注射劑相關的不良事件資料已顯示與口服劑型相似。

臨床試驗藥物不良反應列表摘要

根據 MedDRA 系統器官分類列出臨床試驗藥物不良反應(表 1)並提供發生頻率。各項藥物不良反應相對應的頻率類別以下述常規為根據：很常見(≥ 1/10)；常見(≥ 1/100 至< 1/10)；少見(≥ 1/1,000 至< 1/100)；罕見(≥ 1/10,000 至< 1/1,000)；很罕見(< 1/10,000)。因觀察到某些藥物不良反應發生頻率在不同移植適應症差異甚大，發生頻率將依腎臟、肝臟以及心臟移植病人個別列出。

表1 樞紐臨床試驗中，使用 CellCept 治療病人發生之藥物不良反應摘要

藥物不良反應 國際醫學用語詞典	腎臟移植 n = 991		肝臟移植 n = 277		心臟移植 n = 289	
	發生率	發生頻率	發生率	發生頻率	發生率	發生頻率
(MedDRA) 系統器官分類	(%)		(%)		(%)	
感染和寄生蟲感染						
細菌感染	39.9	很常見	27.4	很常見	19.0	很常見
真菌感染	9.2	常見	10.1	很常見	13.1	很常見
病毒感染	16.3	很常見	14.1	很常見	31.1	很常見
良性、惡性和非明示性質的腫瘤（包含囊腫和息肉）						
皮膚良性腫瘤	4.4	常見	3.2	常見	8.3	常見
腫瘤	1.6	常見	2.2	常見	4.2	常見
皮膚癌	3.2	常見	0.7	不常見	8.0	常見
血液和淋巴系統的異常						
貧血	20.0	很常見	43.0	很常見	45.0	很常見
瘀斑	3.6	常見	8.7	常見	20.1	很常見
白血球增多症	7.6	常見	22.4	很常見	42.6	很常見
白血球減少症	28.6	很常見	45.8	很常見	34.3	很常見
全血球減少症	1.0	常見	3.2	常見	0.7	不常見
假性淋巴瘤	0.6	不常見	0.4	不常見	1.0	常見
血小板減少症	8.6	常見	38.3	很常見	24.2	很常見
代謝和營養方面異常						
酸中毒	3.4	常見	6.5	常見	14.9	很常見
高膽固醇血症	11.0	很常見	4.7	常見	46.0	很常見
高血糖症	9.0	常見	43.7	很常見	48.4	很常見
高血鉀症	7.3	常見	22.0	很常見	16.3	很常見
高血脂症	7.6	常見	8.7	常見	13.8	很常見
低血鈣症	3.2	常見	30.0	很常見	8.0	常見
低血鉀症	7.8	常見	37.2	很常見	32.5	很常見
低血鎂症	1.8	常見	39.0	很常見	20.1	很常見
低血磷症	10.8	很常見	14.4	很常見	8.7	常見
體重降低	1.0	常見	4.7	常見	6.2	常見
精神方面異常						
混淆狀態	1.4	常見	17.3	很常見	14.2	很常見
憂鬱	3.7	常見	17.3	很常見	20.1	很常見
失眠	8.4	常見	52.3	很常見	43.3	很常見
神經系統的異常						
暈眩	7.8	常見	16.2	很常見	34.3	很常見
頭痛	14.8	很常見	53.8	很常見	58.5	很常見
張力過強	3.3	常見	7.6	常見	17.3	很常見
感覺異常	6.3	常見	15.2	很常見	15.6	很常見
嗜睡	2.6	常見	7.9	常見	12.8	很常見
顫抖	9.2	常見	33.9	很常見	26.3	很常見

心臟方面的異常						
心搏過速	4.3	常見	22.0	很常見	22.8	很常見
血管的異常						
高血壓	27.5	很常見	62.1	很常見	78.9	很常見
低血壓	4.9	常見	18.4	很常見	34.3	很常見
靜脈血栓形成*	4.4	常見	2.5	常見	2.4	常見
呼吸道、胸部和縱膈發生異常						
咳嗽	11.4	很常見	15.9	很常見	40.5	很常見
呼吸困難	12.2	很常見	31.0	很常見	44.3	很常見
胸膜積水	2.2	常見	34.3	很常見	18.0	很常見
胃腸消化系統的異常						
腹痛	22.4	很常見	62.5	很常見	41.9	很常見
結腸炎	1.6	常見	2.9	常見	2.8	常見
便秘	18.0	很常見	37.9	很常見	43.6	很常見
食慾降低	4.7	常見	25.3	很常見	14.2	很常見
腹瀉	30.4	很常見	51.3	很常見	52.6	很常見
消化不良	13.0	很常見	22.4	很常見	22.1	很常見
食道炎	4.9	常見	4.3	常見	9.0	常見
脹氣	6.4	常見	18.8	很常見	18.0	很常見
胃炎	4.4	常見	4.0	常見	9.3	常見
胃腸道出血	2.7	常見	8.3	常見	7.6	常見
胃腸道潰瘍	3.1	常見	4.7	常見	3.8	常見
腸阻塞	2.4	常見	3.6	常見	2.4	常見
噁心	18.4	很常見	54.5	很常見	56.1	很常見
口腔炎	1.4	常見	1.4	常見	3.5	常見
嘔吐	10.6	很常見	32.9	很常見	39.1	很常見
肝膽系統的異常						
血中酸性磷酸酶升高	5.2	常見	5.4	常見	9.3	常見
血中乳酸脫氫酶升高	5.8	常見	0.7	不常見	23.5	很常見
肝臟酵素升高	5.6	常見	24.9	很常見	17.3	很常見
肝炎	2.2	常見	13.0	很常見	0.3	不常見
皮膚及皮下組織異常						
禿髮	2.2	常見	2.2	常見	2.1	常見
皮疹	6.4	常見	17.7	很常見	26.0	很常見
肌肉骨骼和結締組織方面的異常						
關節痛	6.4	常見	6.1	常見	10.0	很常見
肌肉無力	3.0	常見	4.0	常見	13.8	很常見
腎臟和泌尿系統的異常						

血中肌酸酐升高	8.2	常見	19.9	很常見	42.2	很常見
血中尿素升高	0.8	不常見	10.1	很常見	36.7	很常見
血尿	10.0	很常見	5.1	常見	5.2	常見
全身性異常和投藥部位狀況						
無力	10.8	很常見	35.4	很常見	49.1	很常見
寒顫	2.0	常見	10.8	很常見	13.5	很常見
水腫	21.0	很常見	48.4	很常見	67.5	很常見
疝氣	4.5	常見	11.6	很常見	12.1	很常見
不適(Malaise)	2.4	常見	5.1	常見	9.0	常見
疼痛	9.8	常見	46.6	很常見	42.2	很常見
發燒	18.6	很常見	52.3	很常見	56.4	很常見

*靜脈注射後的通報。

8.3 上市後經驗

表2根據MedDRA系統器官分類列出藥物不良反應，且各項藥物不良反應相對應的頻率類別估算以下述常規為根據： 很常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100至< 1/10)、不常見(≥ 1/1,000至< 1/100)、罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)、非常罕見(< 1/10,000)。

表 2 上市後經驗發現的藥物不良反應

藥物不良反應 (MedDRA) 系統器官分類	**發生率(%)**	**頻率類別**
感染和寄生蟲感染		
原蟲感染	無	不常見[2]
良性、惡性和未明示性質的腫瘤（包含囊腫和息肉）		
淋巴瘤	無	不常見[2]
淋巴增生疾病	無	不常見[2]
血液和淋巴系統的異常		
單純性紅血球再生不良	無	不常見[2]
骨髓衰竭	無	不常見[2]
胃腸消化系統的異常		
胰臟炎	1.80[1]	常見
免疫系統的異常		
過敏(Hypersensitivity)	3.10[1]	常見
全身性過敏反應 (Anaphylactic reaction)*	無	未知
低伽瑪球蛋白血症	0.40[1]	不常見

呼吸道、胸部和縱膈發生異常		
支氣管擴張	無	不常見[2]
間質性肺病	0.20[1]	不常見
肺纖維化	0.40[1]	不常見
血管的異常		
淋巴囊腫	無	不常見[2]
一般異常及注射部位狀況		
新嘌呤合成抑制劑相關的急性發炎症候群	無	不常見[2]

[1] 把紐臨床試驗中觀察到的最高發生率

[2] 僅於上市後觀察到的藥物不良反應發生頻率類別定義為根據把紐試驗中使用 CellCept 之總病人人數計算的 95%信賴區間上限。

*因上市後監測發現到真全身性過敏反應(Anaphylactic reaction)相關的事件，故納入上市後不良反應章節，由於臨床試驗資料中未有全身性過敏反應(Anaphylactic reaction)的通報率，因此其發生頻率為未知。

感染:危及生命的嚴重感染，例如腦膜炎及感染性心內膜炎偶爾報告，及某些類型的感染證實有較高的發生率，例如肺結核，及非典型的分枝桿菌感染。

曾有報告指出使用 CellCept 治療的病人發生進行性多發性腦白質病變（PML）以及 BK 病毒引發的腎病變 (見 *5. 警語及注意事項*)。

先天性疾病及懷孕期、產後期以及產期前後狀況：
見 6.1 懷孕的進一步資訊

一般異常及注射部位狀況：
新嘌呤合成抑制劑相關的急性發炎症候群是一種與 mycophenolate 及其他嘌呤合成抑制劑相關的新被描述的逆向促發炎反應，其特徵是發燒、關節痛、關節炎、肌肉痛以及發炎指數升高。個案文獻報告顯示停藥後症狀迅速改善。

過敏反應：
在使用 CellCept 治療的病人中，曾通報包括全身性過敏反應(anaphylactic reactions)在內的嚴重過敏反應(serious hypersensitivity reactions)(詳見 *5.1 警語/注意事項*)。

9. 過量

在臨床試驗及上市後的使用期間都曾接獲 mycophenolate mofetil 使用過量的報告。這些病例大部份都未通報出現任何不良事件。在通報出現不良事件的藥物過量病例中，所出現的事件都落在此藥物的已知安全性概況的範圍之內。可以預期 mycophenolate mofetil 過量可能會導致免疫系統過度受到抑制，並會升高病人對感染的易感性及骨髓抑制作用 (參見 *5. 警語及注意事項*)。如果發生嗜中性白血球減少症，應中斷投予 CellCept 或降低其劑量 (參見 *5. 警語及注意事項*)。

血液透析不會移除 MPA，然而，MPAG 在高血漿濃度(>100 微克/毫升)時，少量的 MPAG 會被移除。膽酸吸收劑 (例如 cholestyramine)能藉由增加此藥的排出移除 MPA (見 *11. 藥物動力學特性*)。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

Mycophenolate mofetil (MMF)是 mycophenolic acid (MPA)的 2-morpholinoethyl ester。MPA 為具選擇性、非競爭性及可逆的強力纖維核苷單磷酸去氫酶(IMPDH)抑制劑，因此能抑制鳥嘌呤核苷酸合成的重新(de novo)路徑。MPA 抑制 IMPDH 之酵素活性的機制似乎和 MPA 的結構酷似菸醯胺腺嘌呤二核酸輔因子(nicotinamide adenine dinucleotide cofactor)及一種酶媒水分子有關。這種作用可過阻 IMP 氧化成 xanthose-5'-monophosphate，亦即鳥嘌呤核苷酸生物重新合成作用(*de novo* guanosine nucleotide biosynthesis)的決定步驟。

已發現兩種 IMPDH 亞型，第一類亞型存在於大多數已知細胞(包括靜止狀態人類淋巴細胞)中，第二類亞型主要且強力表現在活化的人類 B 和 T 淋巴細胞。第二類亞型對 MPA 抑制作用的敏感性相較於第一類亞型約高五倍。

相較於其它細胞，MPA 對淋巴細胞可產生較為強力的細胞抑制作用，因為 T 淋巴細胞與 B 淋巴細胞的增生極為倚賴新嘌呤的重新合成作用，而其它細胞類型則可利用救援路徑(salvage pathways)進行增生。

除了抑制 IMPDH 及其導致的淋巴細胞缺乏外，MPA 還影響負責淋巴細胞代謝編程的細胞檢查點。已有觀察到使用人類 CD4+ T 細胞，MPA 將淋巴細胞中的轉錄活動從增殖狀態轉變為與代謝和存活相關的分解代謝過程，從而導致 T 細胞處於無活力狀態，從而使細胞對其特定抗原無反應。

10.2 藥效藥理特性

目前尚無資訊。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性及生育力損傷

在實驗模型中，mycophenolate mofetil 並不具致腫瘤性。動物致癌性研究中曾測試過之最高劑量所達到的全身曝藥量約為腎臟移植病人在建議臨床劑量下(2 克/天)所達到之全身曝藥量(AUC 或 C_{max})的 2–3 倍，或是心臟移植病人在建議臨床劑量下(3 克/天)所達到之全身曝藥量(AUC 或 C_{max})的 1.3–2 倍。

兩項基因毒性分析(小鼠淋巴瘤/胸腺嘧啶激酶分析與小鼠微核變異分析)的結果顯示，mycophenolate mofetil 在具嚴重細胞毒性的劑量下可能會導致染色體不穩定。在其它的基因毒性試驗中(細菌突變分析、酵母菌有絲分裂基因轉換分析或中國倉鼠卵巢細胞染色體變異分析)並未發現任何致突變作用。

Mycophenolate mofetil 的口服劑量高至 20 毫克/公斤/天時對雄性大鼠的生育力沒有影響；在此劑量下，全身性暴露量是與在臨床建議劑量 2 克/天的腎臟移植病人中所觀察到的臨床曝藥量 2-3 倍，以及是與在服用建議劑量 3 克/天的心臟移植病人中所觀察到的臨床曝藥量 1.3-2 倍。在雌性大鼠的生育力和生殖力研究中，口服劑量 4.5 毫克/公斤/天，在母鼠沒有毒性，但會造成第一代後代畸形(包括無眼畸胎、無頜畸胎和腦水腫)；在此劑量下，全身性暴露量是與在臨床建議劑量 2 克/天的腎臟移植病人中所觀察到的臨床曝藥量約 0.5 倍，以及是與在服用建議劑量 3 克/天的心臟移植病人中所觀察到的臨床曝藥量約 0.3 倍。對母鼠或後代的生育力和生殖力沒有影響。

10.3.2 動物毒理及/或藥理

在針對大鼠、小鼠、狗及猴子所進行的 mycophenolate mofetil 毒性研究中，受到影響的器官主要為造血系統與淋巴系統。這些作用係發生於和腎臟移植病人於建議劑量下(2 克/天)所達到之臨床曝藥量相當或較低的全身曝藥量。在狗的試驗中發現，在和建議劑量下所達到之臨床曝藥量相當或較低的全身曝藥量下會發生胃腸道作用。在猴子的試驗中也發現，在最高劑量下(全身曝藥量與臨床曝藥量相當或更高)會發生和脫水反應一致的胃腸道及腎臟作用。Mycophenolate mofetil 的非臨床毒性概況和人類臨床試驗中所見的不良事件大致相符，人類臨床試驗現在已可提供和病人族群較為相關的安全性資料(參見 *8. 副作用/不良反應*)。

11. 藥物動力學特性

已在腎臟、心臟、肝臟移植和狼瘡性腎炎病人中研究 MMF 的藥動學。

一般而言，MPA 的藥動學在腎臟和心臟移植病人中相似。在移植後的早期階段，口服 1.5 克 MMF 或靜脈輸注 1 克 MMF 的肝臟移植病人與口服或靜脈輸注 1 克 MMF 的腎臟移植病人相比有相似的 MPA 值。MPA 的藥動學在狼瘡性腎炎中和移植病人相似（包括在活性藥物觀察到的暴露量具有高度可變性），但由於狼瘡性腎炎病人腎臟功能不可預測的變化，故較複雜。

11.1 吸收

口服和靜脈給藥後，mycophenolate mofetil 能快速且廣泛被身體吸收並由全身性前期完全代謝成為活性代謝物 MPA。口服 mycophenolate mofetil 的平均生體可用率以 MPA 的 AUC 計之，為靜脈注射 mycophenolate mofetil 的 94%。靜脈輸注時可全身性測得 mycophenolate mofetil；然而口服給藥後的濃度低於可測量的限度(0.4 微克/毫升)。

腎臟、心臟和肝臟移植病人在移植後，短期內(少於 40 天) MPA 的平均 AUC 值及 C_{max} 值較移植後期階段(移植後 3-6 個月)的病人各約降低 30%及 40%。這是所謂 MPA 藥物動力學的非平穩性。在移植後的早期階段以建議的輸注速率給予腎臟移植病人 1 克，每天二次 CellCept，其 MPA 的 AUC 值與口服給予的病人所觀察到的值相當。於肝臟移植的病人，靜脈給予 1 克，每天二次

CellCept 之後，換口服給予 1.5 克，每天二次 CellCept，其所導致的 MPA AUC 值與在給予 1 克，每天二次 CellCept 的腎臟移植病人中所觀察到的值相當。

給予腎臟移植病人 1.5 克劑量，每日二次時，食物對 mycophenolate mofetil 的吸收程度(MPA 的 AUC)沒有影響，然而食物存在時，MPA 的 C_{max} 會減少 40%。

口服劑型的相等性

已評估 CellCept 各種口服劑型的生體相等性。二顆 500 毫克膜衣錠與四顆 250 毫克膠囊具生體相等性。

11.2 分佈

由於腸肝再循環的結果，通常在給藥後約 6 至 12 小時內觀察到血漿 MPA 濃度再度升高。併用 cholestyramine (4 克，每日三次)使 MPA 的 AUC 減少約 40%，相當於阻斷腸肝再循環。

在臨床有意義的濃度下，有 97%的 MPA 與血漿白蛋白結合。該數值取決於病人的腎功能;起始治療後白蛋白結合率的改變可能可以解釋 MPA 藥物動力學的非平穩性。

11.3 代謝

MPA 主要經由尿甘酸轉化酶 (UGT1A9 異構物) 代謝成 MPA 的不活化型 phenolic glucuronide (MPAG)。在體內，MPAG 經由腸肝再循環轉換回去成為自由態的 MPA。一小部分的 acylglucuronide (AcMPAG) 也會形成。AcMPAG 是具藥理活性的，且被懷疑會造成一些 MMF 的副作用 (腹瀉、白血球減少症)。

11.4 排除

口服放射線標記的 mycophenolate mofetil 可完全回收給藥的劑量，其中 93%出現在尿液中，6%於糞便中，大部分(約 87%)以 MPAG 的型式由尿液排除。極微量藥物(小於給藥劑量的 1%)以 MPA 的型式由尿液排出。

腸肝再循環會干擾 MPA 排除參數的準確測量；只能顯示表觀值。在健康受試者與患有自體免疫疾病的病人中，觀察到清除率分別約為 10.6 L/h 與 8.27 L/h，半衰期為 17 小時。在移植病人平均清除率較高 (範圍為 11.9-34.9 L/h)，平均半衰期較短 (5-11 小時)，在腎臟、肝臟或心臟移植的病人間有微小差異。對於個別病人，這些排除參數會因為併用其他免疫抑制劑、移植後經過的時間、血漿白蛋白濃度與腎功能而有所不同。這些因素解釋了為何當 CellCept 與 cyclosporine 併用時會觀察到曝藥量降低 (*見 7. 章節*)，以及為何相較於移植後立即觀察到的血漿中濃度有隨著時間增加的傾向 (*見 11.1 及 11.2 章節的非平穩性*)。

在臨床上所見到的濃度，血液透析不會排除 MPA 和 MPAG，然而，MPAG 在

高濃度(>100 微克/毫升)時，少量的 MPAG 會被排除。膽酸吸收劑例如 cholestyramine 利用干擾藥物的腸肝再循環，降低 MPA 的 AUC(見 9. 過量)。MPA 的分布取決於數種轉運蛋白。有機陰離子轉運多肽 (OATPs)與多重抗藥性相關性蛋白 2 (MRP2) 會參與 MPA 的分布。OATP 異構物、MRP2 與乳癌抗性蛋白 (BCRP)皆為與葡萄糖苷酸膽汁分泌相關的轉運蛋白。多重抗藥性蛋白 1 (MDR1) 也能夠運輸 MPA，但它的影響似乎侷限於吸收作用。在腎臟的 MPA 及其代謝物會強力地與腎臟有機陰離子轉運蛋白產生作用。

11.5 特殊族群之藥物動力學

腎功能受損

在單一劑量研究中(每組 6 人)，嚴重的慢性腎受損病人(腎小球過濾率低於 25 毫升/分/1.73 平方公尺)在口服用藥後的血漿 MPA 的平均 AUC 較正常健康受試者或較輕度腎受損的受試者高出 28-75%；嚴重腎受損病人平均在單一劑量下之 MPAG 的 AUC 為較輕度腎受損及正常健康受試者的高出 3 到 6 倍，與已知之 MPAG 的腎排除狀況一致。尚未有針對嚴重慢性腎受損病人使用 mycophenolate mofetil 的多劑量研究。

對重度腎受損的狼瘡性腎炎病人資訊也很少。對於腎小球過濾速率低於 30 毫升/分的狼瘡性腎炎病人，建議進行藥物血中濃度監測。

移植後移植腎臟的功能有延遲現象的病人

在移植後移植腎臟的功能有延遲現象的病人，其平均 MPA 的 $AUC_{0\text{-}12h}$ 與未發生功能延遲現象的移植後病人相當。在移植後移植腎臟的功能有延遲現象的病人，血漿 MPA 的自由態部分和濃度有短暫的增加。CellCept 的劑量似乎不需調整(見 3.3 特殊族群用法用量)。平均血漿 MPAG 的 $AUC_{0\text{-}12h}$ 則為未發生功能延遲現象的移植後病人的 2 到 3 倍。

在腎移植後移植器官於最初沒有發揮功能的病人，MPAG 的血漿濃度會蓄積；如果有 MPA 的蓄積，也是非常少量。

肝功能受損

整體而言，口服或靜脈注射 MMF 的酒精性肝硬化志願受試者的 MPA 和 MPAG 藥動學，相對地不受肝實質疾病的影響。肝臟疾病對這些過程的影響可能視個別疾病而定，然而，以膽管受損為主的肝臟疾病，如初發性膽管硬化，可能表現出不同的影響。

老年族群(≥65 歲)

未觀察到老年移植病人與年輕移植病人的 mycophenolate mofetil 及代謝物在藥物動力學方面有所差異。

12. 臨床試驗資料

移植研究

在臨床試驗中曾將 CellCept 和下列藥物合併投予，藉以預防腎臟、心臟及肝臟的排斥反應：抗胸腺細胞球蛋白、OKT3、cyclosporin 及皮質類固醇。也曾將 CellCept 和 cyclosporin 及皮質類固醇合併使用於頑固的腎臟排斥反應的治療。在使用 CellCept 治療之前，病人也可能已經使用過抗淋巴細胞球蛋白、抗胸腺細胞球蛋白及 OKT3。在臨床試驗中曾進一步將 CellCept 與 daclizumab 及 tacrolimus 合併使用。

器官排斥之預防 1122601

有三項針對腎臟移植病人所進行的隨機雙盲多中心試驗、一項針對心臟移植病人所進行的隨機雙盲多中心試驗、以及一項針對肝臟移植病人所進行的隨機雙盲多中心試驗曾評估過將 CellCept 與皮質類固醇及 cyclosporin 合併使用於預防器官排斥時的安全性與療效。

腎臟移植

這三項研究係針對兩種劑量的口服用 CellCept (1 克一天兩次及 1.5 克一天兩次)和 azathioprine (兩項研究)或安慰劑(一項研究)比較，並與 cyclosporin 及皮質類固醇合併使用，評估預防急性排斥反應的效果。

主要療效評估指標為各治療組於移植手術後 6 個月內治療失敗的病人比例(治療失敗的定義為在治療期間出現經切片檢查證實的急性排斥反應，或是在未經切片檢查證實是否發生排斥反應的情況下發生死亡、移植失敗或因任何原因提早退出研究)。CellCept 於下列三種療程中進行的研究：(1)抗胸腺細胞球蛋白誘導治療/MMF 或 azathioprine/cyclosporin/皮質類固醇，(2) MMF 或 azathioprine/cyclosporin/皮質類固醇，以及(3) MMF 或安慰劑/cyclosporin/皮質類固醇。

CellCept 與皮質類固醇及 cyclosporin 合併使用可降低 (具統計意義的程度為 <0.05)移植手術後最初 6 個月內的治療失敗率。這些研究的結果如下表所示。並針對提早停止治療的病人追蹤死亡或移植失敗的情形，移植失敗及病人死亡的累計發生率單獨列於另一表中。並未針對提早停止治療的病人追蹤停藥後發生急性排斥反應的情形。CellCept 治療組中的停藥病人 (未經切片檢查證實是否發生排斥反應、死亡或移植失敗的病人)要比對照組中的停藥病人多，其中以 CellCept 3 克/天治療組中的停藥率最高。因此，急性排斥反應率可能有低估的現象，尤其是 CellCept 3 克/天治療組。

腎臟移植研究
治療失敗之發生率
(經切片檢查證實的排斥反應或因任何原因而提早退出研究)

美國研究* (N=499 位病人)	CellCept 2 克/天 (N=167 位病人)	CellCept 3 克/天 (N=166 位病人)	Azathioprine 1 至 2 毫克/公斤/天 (N=166 位病人)
所有治療失敗病例	31.1%	31.3%	47.6%
在先前未發生急性排斥反應	9.6%	12.7%	6.0%

的情況下提早退出研究**			
在治療期間發生經切片檢查證實的排斥反應	19.8%	17.5%	38.0%

*抗胸腺細胞球蛋白誘導治療/MMF 或 azathioprine/cyclosporin/皮質類固醇

歐洲/加拿大/澳洲研究* (N=503 位病人)	CellCept 2 克/天 (N=173 位病人)	CellCept 3 克/天 (N=164 位病人)	Azathioprine 100 至 150 毫克/天 (N=166 位病人)
所有治療失敗病例	38.2%	34.8%	50.0%
在先前未發生急性排斥反應的情況下提早退出研究**	13.9%	15.2%	10.2%
在治療期間發生經切片檢查證實的排斥反應	19.7%	15.9%	35.5%

* MMF 或 azathioprine/cyclosporin/皮質類固醇

歐洲研究* (N=491 位病人)	CellCept 2 克/天 (N=165 位病人)	CellCept 3 克/天 (N=160 位病人)	安慰劑 (N=166 位病人)
所有治療失敗病例	30.3%	38.8%	56.0%
在先前未發生急性排斥反應的情況下提早退出研究**	11.5%	22.5%	7.2%
在治療期間發生經切片檢查證實的排斥反應	17.0%	13.8%	46.4%

* MMF 或安慰劑/cyclosporin/皮質類固醇
**不包括因死亡及移植失敗而提早退出研究的病例

移植失敗及病人死亡的 12 個月累計發生率如下表所示。CellCept 在移植失敗及病人死亡方面並未呈現任何優勢。就數值而言，接受 CellCept 2 克/天與 3 克/天治療之病人在這三項研究中的結果都要優於對照組；接受 CellCept 2 克/天治療之病人在其中兩項研究中的結果要優於接受 CellCept 3 克/天治療的病人。在所有的治療組中，提早停止治療的病人在移植後一年移植失敗及病人死亡方面的結果都較差。

腎臟移植研究
第 12 個月時的移植失敗與病人死亡合併累計發生率

研究	CellCept 2 克/天	CellCept 3 克/天	對照組 (Azathioprine

			或安慰劑)
美國研究	8.5%	11.5%	12.2%
歐洲/加拿大/澳洲研究	11.7%	11.0%	13.6%
歐洲研究	8.5%	10.0%	11.5%

心臟移植

曾有針對首次接受心臟移植手術的病人進行之一項雙盲、隨機、比較性、平行分組、多中心研究。這項研究共收錄了 650 位病人；其中有 72 位始終未使用研究藥物，有 578 位接受研究藥物的治療。病人分別使用 CellCept 1.5 克，一天兩次 (n=289)或 azathioprine 1.5 至 3 毫克/公斤/天(n=289)治療，並合併使用 cyclosporin 與皮質類固醇進行維持性免疫抑制治療。兩項主要療效評估指標為：(1)在移植手術後的最初 6 個月內曾發生至少一次經心內膜切片檢查證實之排斥反應合併血液動力學表現惡化、或必須重新接受移植手術或死亡的病人比例，以及(2)在移植手術後的最初 12 個月期間死亡或接受移植手術的病人比例。並針對提早停止治療的病人追蹤發生異體移植排斥反應(為期長達 6 個月)及死亡(為期 1 年)的情形。

*1.排斥反應：*如下表所示，在發生經切片檢查證實之排斥反應合併血液動力學表現惡化比例方面，CellCept 與 azathioprine (AZA)之間並無任何差異。

6 個月內發生排斥反應的病人

	所有病人		接受治療的病人	
	AZA N = 323	CellCept N = 327	AZA N = 289	CellCept N = 289
經切片檢查證實之排斥反應合併血液動力學表現惡化*	121 (38%)	120 (37%)	100 (35%)	92 (32%)

*如果符合下列條件，即表示血液動力學表現惡化：肺微血管楔壓≥20 mm 或升高 25%；心輸出指數<2.0 l/min/m² 或降低 25%；射出分率≤30%；肺動脈血氧飽和度≤60%或降低 25%；出現新的 S_3 心室奔馬音；心肌短縮分率≤20%或降低 25%；必須使用心肌收縮支持療法來控制臨床情況。

*2.存活率：*在納入的病人中，隨機分配到 MMF 治療組的病人與隨機分配到 AZA 治療組的病人之間在死亡率及重新接受移植手術的比例方面並無任何具統計意義的差異。如下表所示，在接受研究藥物治療的病人中，一年內死亡與重新接受移植手術之病人比例差異的 97.5%信賴區間的下限為 0.9、這表示 MMF 在這些病人中的表現要優於 AZA。

1年內死亡或重新接受移植手術的病人

	所有病人		接受治療的病人	
	AZA N = 323	CellCept N = 327	AZA N = 289	CellCept N = 289
死亡或重新接受移植手術	49 (15.2%)	42 (12.8%)	33 (11.4%)	18 (6.2%)
加權治療差異	2.6%		5.3%	
單尾分析 97.5%信賴區間的下限	-2.5%		+0.9%	

肝臟移植

曾在美國的 16 個中心、加拿大的 2 個中心、歐洲的 4 個中心及澳洲的 1 個中心針對第一次接受肝臟移植手術的病人進行一項雙盲、隨機、比較性、平行分組、多中心研究。這項研究共收錄了 565 位病人，其中有 564 位接受研究藥物的治療。病人分別以靜脈輸注 CellCept 1 克，一天兩次的方式治療達 14 天後再改用口服 CellCept 1.5 克，一天兩次的方式治療，或是以靜脈輸注 azathioprine 1-2 毫克/公斤/天的方式治療後再改用口服 azathioprine 1-2 毫克/公斤/天的方式治療，並合併使用 cyclosporin 與皮質類固醇進行維持性免疫抑制治療。兩項主要評估指標為：(1)在移植手術後的最初 6 個月內曾發生一次(含)以上經切片檢查證實並須接受治療之排斥反應或死亡/重新接受移植手術的病人比例，以及(2)在移植手術後的最初 12 個月期間發生移植器官功能喪失(死亡/重新接受移植手術)的病人比例。並針對提早停止治療之病人發生異體移植排斥反應及移植失敗(死亡/重新接受移植手術)的情形進行為期 1 年的追蹤。結果：主要(意圖治療)分析的結果顯示，在急性排斥反應的預防效果方面，CellCept 與皮質類固醇及 cyclosporin 合併使用的表現優於 azathioprine (p=0.025)，在存活率方面的表現則和 azathioprine 相當。

6 個月內發生排斥反應 / 1 年內死亡或重新接受移植手術

	AZA N = 287	CellCept N = 278
6 個月內發生經切片檢查證實並須接受治療之排斥反應	137 (47.7%)	107 (38.5%)
1年內死亡或重新接受移植手術	42 (14.6%)	41 (14.7%)

頑固之器官排斥之治療

有一項隨機、開放性比較研究曾針對 150 位出現頑固的、急性、細胞性異體移植排斥反應的腎臟移植病人比較 MMF 每日 3 克與靜脈注射皮質類固醇的治療。主要評估指標為進入研究 6 個月後仍然存活且移植器官可發揮功能的病人比例。

結果：對照組中的移植器官功能喪失發生率意外的低，但依據後續可能性比率試驗所進行的主要分析顯示，在 MMF 治療組中，移植物存活率有較為改善的傾向(p=0.081)。利用 Cochran-Mantel-Haenzel 檢定(未依後續追蹤結果進行校正)所進行的次要分析顯示，在 MMF 治療組中，進入研究後 6 個月內發生移植失敗或死亡的病人比例降低了 45% (p=0.062)。

6個月內發生移植失敗或死亡

	靜脈注射類固醇 N = 73	CellCept N = 77
6個月內發生移植失敗或死亡	19 (26.0%)	11 (14.3%)

狼瘡性腎炎研究

已有許多研究針對 CellCept 用於狼瘡性腎炎的前導及維持治療。

其中一項狼瘡性腎炎最大型的隨機分配、對照試驗 Asperva Lupus Management Study（ALMS），該研究是一項兩階段研究，分別比較 CellCept 在前導和維持治療中在第 III-V 類狼瘡性腎炎病人的療效。在前導治療試驗，病人隨機分配接受 CellCept 3 克/天或靜脈注射 cyclophosphamide 0.5-1.0 克/m^2/月治療達 6 個月，兩組均合併使用 prednisone，並從最大起始劑量為 60 毫克/天逐漸降低。結果發現，兩組在達到主要試驗指標 (primary endpoint)的病人數，包含:預先標定的尿蛋白/尿肌酸酐比值下降量、血清肌酸酐值穩定或改善程度沒有顯著的差異，顯示 CellCept 用於前導治療和靜脈注射 cyclophosphamide 的療效無顯著差異。

在此試驗的 36 個月之維持治療期中，主要試驗指標為病人開始治療至治療失敗的時間，測量方式為開始治療直到發生第一次事件的時間，事件定義為:死亡、末期腎臟疾病、持續性的血清肌酸酐倍增、腎臟復發(renal flare)或需要救援治療。結果發現在開始治療至治療失敗的時間上，使用 CellCept（2 克/天）表現優於 AZA（2 毫克/公斤/天）（風險比 0.44, 95%信賴區間，0.25-0.77; P=0.003）顯示 MMF 在預防復發方面的療效優於 Azathioprine。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

膠 囊 250 毫克　　16-1000 粒盒裝。
膜衣錠 500 毫克　　8-1000 粒盒裝。

請將本藥置於孩童無法取得之處。

13.2 效期

有效期限: 請見外盒標示。

13.3 儲存條件

CellCept 膠囊：請勿儲存於 25°C 以上的溫度下，並儲存於原包裝。

CellCept 膜衣錠：請勿儲存於 25°C 以上的溫度下，並儲存於原包裝。

該藥品在超過包裝所示保存期限(EXP)後不應使用。

14. 病人使用須知

使用、處置及丟棄的特殊指示

已證實 mycophenolate mofetil 有致畸胎作用(見 *6.1 懷孕*)，因此不應將 CellCept 膜衣錠壓碎，且不應將 CellCept 膠囊打開或弄碎。病人應避免將 CellCept 膠囊所含的粉末吸入或與皮膚或黏膜直接接觸，若發生接觸，以肥皂及水徹底清洗，以清水沖洗眼睛。

15. 其他

山喜多膠囊 250 毫克 (衛署藥輸字第 021757 號)
山喜多膜衣錠 500 毫克 (衛署藥輸字第 024215 號)
2 張許可證為共用仿單。

CDS~~1921.0~~
~~2021~~5 年 ~~6~~7 月
~~01.23-CEL-3B01~~ 07.25-CEL-3B01

"山喜多"與"CellCept"註冊商標係由欣德斯大藥廠授權使用。

山喜多膠囊 250 毫克 (衛署藥輸字第 021757 號)
製造廠及分包裝廠：Delpharm Milano S.r.l.
地址：Via Carnevale 1, 20054 Segrate (MI), Italy
山喜多膜衣錠 500 毫克 (衛署藥輸字第 024215 號)
製造廠及分包裝廠：Delpharm Milano S.r.l.
地址：Via Carnevale 1, 20054 Segrate (MI), Italy

藥　商：羅氏大藥廠股份有限公司
臺北市南港區經貿一路 170 號 10 樓、10 樓之 1 至之 3、10 樓之 5 至之 8