

# 山喜多® 膠囊250毫克

膜衣錠500毫克

注射劑500毫克

注射劑500毫克(法國廠)

# CellCept®

Capsules 250 mg  
F.C. Tablets 500 mg  
Powder for concentrate for infusion 500 mg



## Mycophenolate mofetil

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(第一 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. 說明

#### 1.1 治療/藥理分類

免疫抑制劑；IMPDH抑制劑

#### 1.2 劑型

膠囊和膜衣錠。

靜脈注射：

輸注溶液用粉末之單次使用小瓶。

#### 1.3 使用途徑

膠囊及膜衣錠口服授予。

小瓶以靜脈注射方式授予。

#### 1.4 組成及容量

主成分為：Mycophenolate mofetil (MMF)。

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

靜脈注射：

每小瓶含500毫克mycophenolate mofetil (以hydrochloride鹽類形式)。

賦形劑：

口服：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。

靜脈注射：

每小瓶含 Polysorbate 80、Chloric Acid、Sodium Chloride、Sodium Hydroxide、Hydrochloric Acid。

### 2. 臨床特性

#### 2.1 適應症

膠囊/膜衣錠

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。

注射劑

與cyclosporin和類固醇合併使用，以預防腎臟、心臟和肝臟移植之器官排斥。

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。

CellCept®注射劑可作為CellCept®膠囊劑、膜衣錠及口服懸浮液劑的替代劑型。CellCept®注射劑應於移植手術後24小時內給予。CellCept®注射劑可持續給予至14天；一旦病人可以口服時，應立即改授予CellCept®口服劑型。

#### 2.2 用法用量

預防腎臟排斥的標準劑量

建議給予腎臟移植病人的口服或靜脈注射(注射2個小時以上)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或靜脈注射(注射2個小時以上)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靜脈注射(注射兩個小時以上)劑量，每次1克(每日劑量2克)，或每天口服二次每次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或靜脈注射(至少2小時)劑量為每天二次每次1.5克(每日劑量3克)。

口服給藥(見3.2.1藥物動力學特性，吸收)

在腎臟、心臟和肝臟移植後應儘速給予CellCept®的起始劑量。

靜脈注射

注意：CellCept®注射劑不可以靜脈快速注射或靜脈推注方式給藥。

CellCept®注射劑乃是CellCept®膠囊劑與膜衣錠的替代劑型，建議用於無法口服使用CellCept®的病人。CellCept®注射劑應於移植手術後24小時內授予。CellCept®注射劑可連續授予至14天。一旦病人在可接受口服藥物之後，應立即改改用口服CellCept®。

CellCept®注射劑在以5%右旋葡萄糖輸液泡製並稀釋成6毫克/毫升的濃度之後，應以至少2小時以上的時間經由週邊或中央靜脈緩慢輸注。

#### 2.1.1 特殊劑量指示

中性白血球減少症的病人

如果發生嗜中性白血球減少症(絕對嗜中性白血球數低於1.3x10<sup>9</sup>/微升)，應中止使用CellCept®或減低劑量(見2.4警語及注意事項)。

特殊族群之劑量指示請見2.5.3老年人之使用，2.5.4腎功能受損及2.5.5肝功能受損。

#### 2.3 禁忌

曾發現對CellCept®過敏的病例，因此CellCept®禁用於對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。

#### 2.4 警語及注意事項

##### 2.4.1 一般

注意：CellCept®注射劑不可以靜脈快速注射或靜脈推注方式給藥。

##### 腫瘍

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腫瘤尤其是皮膚方面一面的危險性會增高(見2.6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一包括伺機性感染、致毒性感染及潛在的病毒再活化(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型肝炎或C型肝炎帶原者在接受免疫抑制劑產生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，且臨牀顯示不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。此感染可能導致嚴重的結果，有時會導致腎移植失敗。監測病人可能幫助偵測出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劑治療。

##### 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核紅血球再生不良(PRCA)的報告。目前尚不清楚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使用是否也會導致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、病毒毒感染或與這些發生中的某些組合有關(見2.1.1特殊劑量指示)。若發生嗜中性白血球減少症(絕對嗜中性白血球數低於1.3x10<sup>9</sup>/微升)，應中止使用CellCept®或減低劑量並小觀察病人(見2.2.1特殊劑量指示)。

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。

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2.4.2與其他藥品之交互作用及其他形式之交互作用)。

##### 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cyclosporin)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。會干擾MPA腸肝再循環的藥物(如cholethylramine、抗生素)等，因為他們可能減低CellCept®的血漿濃度及療效，使用時須特別小心(見2.4.2與其他藥品之交互作用及其他形式之交互作用)。

當合併治療藥物改變時(例如從cyclosporin換成tacrolimus，或是相反的轉換)，或為確保免疫學風險高的病人(例如具有排斥的風險或正在接受免疫治療)，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。

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。

##### 致畸胎性(見2.3.禁忌、2.5.2懷孕)

山喜多(Mycophenolate mofetil)為強力的人類致畸胎劑，在懷孕期間曾有自然流產(通報比率為45至49%)及先天性畸形(通報比率約為23至27%)的案例通報；因此CellCept®用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應在開始CellCept®治療之前，治療期間及女性治療後，應該開始此一風險並遵循避孕及懷孕檢測等相關建議。醫師應確保避免受孕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2.5.2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®授予後至少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(包括巨細胞病毒病感染高毒性疾病)，以及可能胃腸出血和肺水腫(見2.6不良反應)。

嚴重慢性腎受損且接受腎臟移植的病人應避免服用每天二次，一次大於1克的劑量(見3.2藥物動力學特性及2.2.1特殊劑量指示)。

在移植手術後移植腎臟功能有延遲現象的病人建議不需調整劑量，但應小心觀察這類病人(見3.2藥物動力學特性及2.2.1特殊劑量指示)。目前沒有嚴重腎受損病人接受心臟或肝臟移植的資料。

2.4.2 與其他藥品之交互作用及其他形式之交互作用  
Acylovir：當mycophenolate mofetil併用acyclovir單一使用時，MPAG (MPA的代謝產物)及acyclovir血漿濃度較高。因為在腎受損時MPAG的血漿濃度會增加，acylovir也一樣，mycophenolate及acylovir或其前驅藥物，如：valaciclovir，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。

Proton pump inhibitors (PPIs) 與離子幫浦抑制劑(proton pump inhibitors, PPIs)：CellCept®與制酸劑(如氫氣氫氧化鎂)及離子幫浦抑制劑(包括 lansoprazole 及 pantoprazole)併用時，已觀察到mycophenolic acid (MPA)的暴露量下降。

Cholestyramine：在給予正常健康受試者單次劑量的mycophenolate mofetil 1.5克治療期間，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2.4警語及注意事項)。

Cyclosporin A：Cyclosporin A (CsA)的藥效不會受到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類似劑量的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暴露量降低30-50%。相反地，當病人從CsA轉換使用不會干擾MPA腸肝再循環的免疫抑制藥物，應小心(見2.4警語及注意事項)。

##### 影響前糖苷酶化的藥物

併用可抑制MPA葡萄糖苷酶化的藥物可能會增加MPA暴露(例如，曾觀察到併用isavucentin會使MPA的AUC<sub>0-12</sub>增加35%)。因此，建議當CellCept®同時併用這些藥物時必須留意。

Telmisartan：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，因而改變MPA的排除率。當比較CellCept®與病人併用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。

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3.2藥物動力學及2.4警語及注意事項)和ganciclovir的藥效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的藥動力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。

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)及levonorgestrel (0.05-0.20毫克)的研究，desogestrel (0.15毫克)及etonogestrel (0.05-0.10毫克)的研究，研究期間為3個月經週期，其結果顯示CellCept®對血清黃體素、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藥物作用沒有影響。併用CellCept®不會對口服避孕藥的藥物動力學造成臨床上的顯著影響(見2.5.1具有生育能力的女性及男性)。

Ritampicin：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暴露量(AUC<sub>0-12</sub>)降低了70%。因此，同時使用這兩種藥物時，建議應監視MPA暴露量，並依監視結果調整CellCept®的劑量，藉以維持其臨床療效。

Tacrolimus：在接受肝臟移植的病人中，將tacrolimus和CellCept®合併授予並不會對MPA的AUC或C<sub>max</sub>造成任何影響。在最新一項針對接受腎臟移植之病人所進行的研究中也具有類似的發現。

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：會消除腸道中β-葡聚糖酶生成細菌

(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的全身暴露量降低(見2.4.1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：曾有腎臟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整體暴露量的改變，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<sub>0-12</sub>降低30%。這兩項抗生素分別與CellCept®併用時，則未觀察到對於MPA的全身暴露量有前述的影響。

Trimethoprim/sulphamethoxazole：使用Trimethoprim/sulphamethoxazole時，投與單一劑量CellCept®，未觀察到對於MPA的全身暴露量(AUC、C<sub>max</sub>)有影響。

其他交互作用：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的藥物可由腎小管分泌的藥物的血漿濃度升高。

在成人及小兒病人中，將sevelamer與CellCept®合併授予會使MPA的C<sub>max</sub>與AUC<sub>0-12</sub>分別降低30%與25%。此數據顯示，在服用CellCept®之前，最好隔開2小時再使用sevelamer及其其他的無鈣磷酸鹽化合物，以減低對MPA吸收的影響。

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2.4警語及注意事項)。

### 2.5 特殊族群之使用

#### 2.5.1 具有生育能力的女性及男性生育力

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2.3禁忌)。

雌性大鼠在接受口服mycophenolate mofetil治療時，使用對母體沒有毒性的劑量下，其第一代後代發生胎兒畸形(包括無眼胎兒、無頷胎兒和腦水腫)(3.3.1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須得到陰性結果，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

##### 懷孕女性

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2.3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，且至少包含一項高度有效。

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	具殺精劑的子宮帽 具殺精劑的子宮頸帽 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 (務必運用兩種方法)	具殺精劑的子宮帽 具殺精劑的子宮頸帽 避孕棉	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，可通過精液轉移至懷孕伴侶的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的2.5倍產生基因毒性。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的風險，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，使用有效的避孕方法。

#### 2.5.2 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2.3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2.3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)和先天性畸形的風險(見2.6.2不良反應，病人後)。在醫學文獻中曾指出，於懷孕期間暴露於山喜多的上市後，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間暴露於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)。以上資料供比較參考；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(如眼器官缺陷、小眼症)；
- 手指畸形(如多指、併指、短指)；
- 心臟異常，如心房和室中膈缺陷；
- 食道畸形(如食道閉鎖)；
- 神經系統畸形(如脊柱裂)。

動物實驗曾顯示具有生殖毒性(見3.3.1生育力損害、3.3.2致畸胎性)。

這些發現與在大鼠和兔子的致畸胎研究中，當對母體不具毒性的劑量時，但會出現胎兒吸收和畸形的發現是一致的(見3.3.2致畸胎性)。

陣痛與分娩：尚未建立於陣痛與分娩時安全使用CellCept®的數據。

#### 2.5.3 哺乳

關於此藥是否排出至人類乳汁中仍未知。由於CellCept®可能使哺乳嬰兒產生嚴重不良反應，因此於授乳期間禁止使用(見2.3禁忌)。

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

#### 2.5.4 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2.4警語及注意事項)。

#### 2.5.5 腎功能受損

嚴重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不需調整劑量(見3.2藥物動力學)。

沒有嚴重腎實質性疾病的病人接受心臟移植的資料。

#### 2.6 不良反應

由於潛在疾病的存在以及併用許多其他藥品，使用免疫抑制劑的副作用通常難以確立。

#### 2.6.1 臨床試驗

預防腎臟、心臟和肝臟移植後器官排斥的CellCept®併用cyclosporin及皮質類固醇時主要的不良反應包括腹瀉、白血球減少症、敗血症及嘔吐，並有證據顯示某些類型的感染如何機性感染，發生率較高(見2.4警語及注意事項)。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。

CellCept®用於治療頑固的腎臟移植排斥的安全性與在三個控制研究中觀察到以每天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。

#### 惡性腫瘤

和接受數種藥物併用的免疫抑制療法的病人一樣，以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腫瘤尤其是皮膚方面一面的危險性增高(見2.4警語及注意事項)。

在腎臟、心臟和肝臟移植的控制性臨床試驗中，病人接受CellCept®(每天2克或3克)併用其他免疫抑制劑，在移植手術後追蹤至少一年，發現0.4%至1%的病人有淋巴瘤發生或淋巴瘤。1.6%至3.2%的病人發現有非黑色素瘤皮膚癌；0.7%至1.6%的病人發現其他種類的惡性腫瘤。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，發現有三年。

在治療頑固的腎臟排斥的控制性臨床試驗中，平均追蹤42個月，發現淋巴瘤的發生率為3%。



胃腸	≥10%	便秘、腹瀉、消化不良、噁心及嘔吐、口腔念珠菌感染	便秘、腹瀉、消化不良、噁心及嘔吐、口腔念珠菌感染	肝功能試驗值增高(包括AST、ALT)、厭食、腹脹、腸胃炎、腸胃出血、胃腸念珠菌感染、齒齦炎、肝腎炎、腸胃出血、腸胃念珠菌感染	肝臟試驗值增高(包括AST、ALT)、厭食、腹脹、腸胃炎、齒齦炎、齒齦增生、黃疸、黑便、食道炎、直腸炎、胃腸潰瘍
	3- $<$ 10%	肝功能試驗值增高(包括AST、ALT)、厭食、腹脹、腸胃炎、腸胃出血、胃腸念珠菌感染、齒齦炎、肝腎炎、腸胃出血、腸胃念珠菌感染	肝功能試驗值增高(包括AST、ALT)、厭食、腹脹、腸胃炎、齒齦炎、齒齦增生、黃疸、黑便、食道炎、直腸炎、胃腸潰瘍	吞嚥困難、胃腸炎、腸胃出血、黃疸、黑便、口腔潰爛、食道炎、直腸炎、胃腸潰瘍	吞嚥困難、胃腸炎、腸胃出血、黃疸、黑便、口腔潰爛、食道炎、直腸炎、胃腸潰瘍
呼吸	≥10%	咳嗽增加、呼吸困難、肺炎、支氣管炎	氣喘、咳嗽增加、呼吸困難、肺炎、支氣管炎	肺炎增加、呼吸困難、肺炎、支氣管炎	肺炎增加、呼吸困難、肺炎、支氣管炎
	3- $<$ 10%	氣喘、胸腺液、肺水腫、肺炎、鼻竇炎	呼吸暫停、肺腫脹、單側性呼吸不全、支氣管炎、流鼻血、咳嗽、打噴嚏、腎臟、氣胸、肺水腫、痰多、聲音改變	氣喘、支氣管炎、流鼻血、換氣過度、氣胸、肺水腫、肺水腫、痰多、聲音改變	氣喘、支氣管炎、流鼻血、換氣過度、氣胸、肺水腫、肺水腫、痰多、聲音改變
皮膚及附屬物	≥10%	青春瘡、單純性疱疹	青春瘡、單純性疱疹、帶狀疱疹、出疹	搔癢、出疹、出汗	搔癢、出疹、出汗
	3- $<$ 10%	掉髮、皮膚的良性贅瘤、黴菌性皮膚炎、帶狀疱疹、多毛症、搔癢、皮膚肥大(包括光化性角化病)、出汗、皮膚潰爛、出疹	皮膚的良性贅瘤、黴菌性皮膚炎、出血、搔癢、皮膚潰爛、皮膚肥大、出汗	青春瘡、黴菌性皮膚炎、出血、搔癢、帶狀疱疹、多毛症、皮膚的良性贅瘤、囊狀水泡疹	青春瘡、黴菌性皮膚炎、出血、搔癢、帶狀疱疹、多毛症、皮膚的良性贅瘤、囊狀水泡疹
神經	≥10%	憂鬱、失眠、震顫	情緒激動、焦慮、困倦、憂鬱、震顫、張力過高、失眠、感覺異常、嗜睡、震顫	焦慮、困倦、憂鬱、震顫、感覺異常、震顫	焦慮、困倦、憂鬱、震顫、感覺異常、震顫
	3- $<$ 10%	焦慮、憂鬱、張力過高、感覺異常、嗜睡	痙攣、情緒不安、幻覺、神經病變、思考異常、眩暈	情緒激動、痙攣、精神錯亂、口乾、張力過高、感覺異常、嗜睡、思考異常	情緒激動、痙攣、精神錯亂、口乾、張力過高、感覺異常、嗜睡、思考異常
肌肉骨骼	≥10%	-	腿痙攣、肌肉痛、肌肉無力	-	-
	3- $<$ 10%	關節痛、腿痙攣、肌肉無力	關節痛	關節痛、腿痙攣、肌肉無力、骨質疏鬆	關節痛、腿痙攣、肌肉無力、骨質疏鬆
特殊感覺	≥10%	-	弱視	視力異常、弱視、結膜炎、耳聾	視力異常、弱視、結膜炎、耳聾
	3- $<$ 10%	弱視、白內障、結膜炎	視力異常、結膜炎、耳聾、耳痛、眼睛出血、耳鳴	視力異常、弱視、結膜炎、耳聾	視力異常、弱視、結膜炎、耳聾
內分泌	≥10%	-	-	-	-
	3- $<$ 10%	糖尿病、副甲狀腺疾病(PTH值上升)	糖尿病、庫欣氏症候群、甲狀腺機能低下	糖尿病	糖尿病

\* (全部n=1483) \*\* (全部n=578) \*\*\* (全部n=564)

在三個預防腎臟移植排斥的控制試驗中，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。

### 2.6.2 上市後

感染：危及生命的嚴重感染，例如腦膜炎及感染性心臟炎偶爾報告，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)的病例，有時是致死性的。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。

曾觀察到使用CellCept®治療的病人發生BK病毒引發的腎病變。此項感染可能會導致嚴重的結果，有時會導致腎移植失敗。

血液及免疫系統：曾有併用CellCept®和其他免疫抑制劑治療的病人發生單純紅血球再生不良(PRCA)與低伽瑪球蛋白血症的報告。

其它慢性疾病：上市後曾有在懷孕期間合併使用CellCept®與其它免疫抑制劑之女性病人在其子女中，出現先天性畸形(包括耳朵、眼睛、臉部、食道、手指、心臟與神經系統)的報告(見2.5.2懷孕)。

懷孕、產後及產後後狀況：暴露於山毒藥的病人曾有自然流產的病例通報，大多發生在前三個月(見2.5.2懷孕)。

房事方面：結膜炎(有時由巨細胞病毒導致)、胰臟炎、腸絨毛萎縮個案。

CellCept®上市後發生的有些不良反應相似於在腎臟、心臟和肝臟移植的試驗中所觀察到的。

### 2.7 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2.4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(見2.4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3.2藥物動力學)。

### 3 藥效性及療效

#### 3.1 藥效學特性

##### 3.1.1 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核苷酸合成重新(de novo)抑制劑，因此能抑制鳥嘧啶核苷酸的合成及MPA的結構類似於醌酸腺嘌呤二核糖輔因子(nicotinamide adenine dinucleotide cofactor)及一種觸媒分子有關。這種作用可阻遏IMP氧化成xanthosine-5'-monophosphate，亦即鳥嘧啶核苷酸重新合成作用(其de novo guanosine nucleotide biosynthesis)的決定步驟。相較於其它核苷酸，MPA對淋巴球產生較強力的細胞抑制作用，因為T淋巴球與B淋巴球的增生極為倚賴新嘧啶的重新合成作用，而其它細胞類型則可利用救援路徑(salvage pathways)進行增生。

##### 3.1.2 臨床療效研究

在臨床試驗中曾將CellCept®與下列藥物合併投予，藉以預防腎臟、心臟及肝臟的排斥反應：也曾用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、抗胸腺細胞蛋白及OKT3。在臨床試驗中曾進一步將CellCept®與tacrolimus合併使用。

##### 器官排斥之預防

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的效力。

這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)及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，以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接受移植手術後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移植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*	CellCept® 2克/天 (N=499位病人)	CellCept® 3克/天 (N=167位病人)	CellCept® 3克/天 (N=166位病人)	Azathioprine 1至2克/ 公斤/天 (N=166位病人)
所有治療失敗病例	31.1%	31.3%	31.3%	47.6%
在先前提發生急性排斥反應的情況下提早退出研究**	9.6%	12.7%	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%	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*	CellCept® 2克/天 (N=503位病人)	CellCept® 3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	31.1%	31.3%	31.3%	47.6%
在先前提發生急性排斥反應的情況下提早退出研究**	13.9%	15.2%	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%	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%
在先前提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/天及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臟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。為針對提早停止治療的病人追蹤發生異體移植排斥反應(包括長達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：肺血管壓>20 mmHg或升高25%；心輸出指數<2.0 l/min/m<sup>2</sup>或降低25%；射血分率<30%；肺動脈血氧飽和度<60%或降低25%；出現新的S<sub>1</sub>心室奔馬音；心臟短縮分率<20%或降低25%；必須使用心肌收縮支持療法来控制臨床情況。

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，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：沒有重新接受治療)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)。而在存活率方面的表現則與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，移植器官存活率有較為改善的傾向(p=0.081)。利用Cochran-Mantel-Haenszel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%)

#### 3.2 藥物動力學特性

已在腎臟、心臟和肝臟移植病人中研究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MPA或靜脈輸注1克MPA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。

##### 3.2.1 吸收

口服和靜脈輸注後，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的平均生物利用度以MPA的AUC計之，為靜脈注射mycophenolate mofetil的94%。靜脈輸注時可全身性測定mycophenolate mofetil；然而口服給藥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<sub>max</sub>值較移植後早期階段(移植後3-6個月)的病人約降低30%及40%。在移植後的早期階段以建議的輸注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<sub>max</sub>會減少40%。

##### 3.2.2 分布

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。

##### 3.2.3 代謝

MPA主要經由尿苷酸轉化酶(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)。

##### 3.2.4 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的形式由尿液排除。極微量藥物(小於給藥劑量的1%)以MPA的形式由尿液排出。

在臨床所見到的濃度，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)能藉由增加此藥的排出移除MPA(見3.2藥物動力學)。

肝受損病人

嚴重腎受損病人

在單一劑量研究(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/1.73平方米)在口服用藥後血漿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%；然而，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。

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<sub>0-12</sub>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2.2.1特殊劑量指示)。平均血漿MPAG的AUC<sub>0-12</sub>則為未發生功能延遲現象的移植後病人的2到3倍。

在腎臟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。

##### 肝受損病人

嚴重腎受損病人

在單一劑量研究(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/1.73平方米)在口服用藥後血漿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%；然而，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。

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<sub>0-12</sub>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2.2.1特殊劑量指示)。平均血漿MPAG的AUC<sub>0-12</sub>則為未發生功能延遲現象的移植後病人的2到3倍。

在腎臟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。

##### 肝受損病人

嚴重腎受損病人

在單一劑量研究(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/1.73平方米)在口服用藥後血漿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%；然而，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。

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<sub>0-12</sub>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2.2.1特殊劑量指示)。平均血漿MPAG的AUC<sub>0-12</sub>則為未發生功能延遲現象的移植後病人的2到3倍。

在腎臟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。

##### 肝受損病人

嚴重腎受損病人

在單一劑量研究(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/1.73平方米)在口服用藥後血漿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%；然而，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。

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<sub>0-12</sub>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2.2.1特殊劑量指示)。平均血漿MPAG的AUC<sub>0-12</sub>則為未發生功能延遲現象的移植後病人的2到3倍。

在腎臟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。

##### 肝受損病人

嚴重腎受損病人

在單一劑量研究(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/1.73平方米)在口服用藥後血漿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%；然而，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。

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<sub>0-12</sub>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