

# 異莫分膠囊250毫克

## Immufine Capsules 250mg (Mycophenolate mofetil)

衛署藥製字第050154號  
本藥須由醫師處方使用

<p>由於含mycophenolate成分藥品具有<span><b>胚胎毒性</b></span>(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。</p>
---

**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
**1.3 使用途徑**
口服投予
**1.4 組成**
主成分：Mycophenolate mofetil 250mg
賦形劑：Starch Sta-Rx 1500, Povidone K90, Sodium Starch Glycolate, Magnesium Stearate, Ethyl Alcohol 95%, H-Shell Cap. No.1 藍/橘紅膠囊(Titanium Dioxide, Brilliant Blue FCF, Erythrosine, New Coccin, Tartrazine, Gelatin, Purified Water)。

**2. 臨床特性**
**2.1 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。**說明**
Mycophenolate mofetil膠囊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。Mycophenolate mofetil膠囊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。Mycophenolate mofetil用於預防接受同種異體肝臟移植的急性器官排斥。Mycophenolate mofetil應與cyclosporin及皮質類固醇時使用。

**2.2 用法用量【依文獻記載】**
**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Mycophenolate mofetil的整體安全性比每天服用3克Mycophenolate mofetil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)。**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Mycophenolate mofetil的起始劑量。**2.2.1 特殊劑量指示用法**
嗜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1.3 x 10<sup>9</sup>/微升)，應中止使用Mycophenolate mofetil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【依文獻記載】**
曾發現對Mycophenolate mofetil過敏的病例，因此Mycophenolate mofetil禁用於對Mycophenolate mofetil或mycophenolic acid (MPA)過敏的病人。由於Mycophenolate mofetil有誘發突變和致畸胎的可能性，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(見2.5.1懷孕)。Mycophenolate mofetil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2.5.1懷孕)。Mycophenolate mofetil禁止使用於授乳女性(見2.5.2授乳母親)。

**2.4 警語及注意事項【依文獻記載】**

**2.4.1 一般**

**腫瘤**

和接受數種藥物的免疫抑制療法的病患一樣，接受Mycophenolate mofetil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—包括伺機性感染、致命性感染及敗血症—的敏感度增加(見2.6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Mycophenolate mofetil治療的病患曾發生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患中，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Mycophenolate mofetil的病患發生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。監測病患可以幫助偵測出BK病毒引發腎病變的高危險群病患。病患產生BK病毒引發的腎病變時應考慮降低其免疫抑制治療。

**血液與免疫系統**

曾有Mycophenolate mofetil併用其他免疫抑制劑治療的病患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Mycophenolate mofetil劑量的降低或治療的停止而逆轉；可是在移植病患中，降低免疫抑制作用可能會對移植物產生危險。應告知服用Mycophenolate mofetil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Mycophenolate mofetil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Mycophenolate mofetil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Mycophenolate mofetil、併用藥物、病毒感染或與這些原因中的某些組合有關(見2.2.1特殊劑量指示用法)。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)，應中斷使用Mycophenolate mofetil或減低劑量並小心觀察病人(見2.2.1特殊劑量指示用法)。

在Mycophenolate mofetil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)。接種流行性感冒疫苗可能是有益利的，醫師應參照該國的規範來給予此疫苗。

**胃腸道**

Mycophenolate mofetil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Mycophenolate mofetil應審慎。

Mycophenolate mofetil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，並含有會干擾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腸肝循環的藥物如cholestyramine、抗生素)，因為他們可能減低Mycophenolate mofetil的血漿濃度與療效，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)。建議Mycophenolate mofetil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、2.5.1懷孕)**

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Mycophenolate mofetil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患在開始Mycophenolate mofetil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懷孕及懷孕檢測等相關建議。醫師應確保接受Mycophenolate mofetil治療的女性和男性病患了解此藥品對胎兒的傷害及採取有效避孕措施的必要性，並應指示病患如果有懷孕情形需立即向醫師諮詢。

**避孕(詳見2.5.1懷孕)**

由於Mycophenolate mofetil有誘發突變和致畸胎的可能性，因此在開始Mycophenolate mofetil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。在治療期間以及在停止治療後至少90天內，有性行為的男性建議使用保險套。使用保險套的建議使用於具有生育能力的男性以及接受過輸精管切除術的男性，因為接受過輸精管切除術的男性同樣會有傳遞精液所伴隨的風險。此外，在治療期間以及在最後一劑Mycophenolate mofetil投與後90天內，建議男性病患的女性伴侶應使用高度有效避孕方法。

**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(包括巨細胞病毒組織侵害性疾病)，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特殊劑量指示用法)。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特殊劑量指示用法)。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**

**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，可能會競爭抑制腎小管排泄的現象，因此進一步增加這兩種藥物的濃度。制劑劑與氫離子幫浦抑制劑(proton pump inhibitors, PPIs)：Mycophenolate mofetil與制劑劑(如氫氧化鎂與氫氧化鈣)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。**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2.4警語及注意事項)。

**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患者中，和合併使用sirolimus或belatacept與類似劑量之Mycophenolate mofetil的患者相比較，Mycophenolate mofetil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，當病患從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。

**Telmisartan** : 合併投與telmisartan與Mycophenolate mofetil會造成Mycophenolic acid (MPA)濃度降低約30%。Telmisartan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Mycophenolate mofetil病患併用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藥物動力學特性及2.4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。

**口服避孕藥** : 在18位有牛皮癬的女性進行Mycophenolate mofetil (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Mycophenolate mofetil對血清黃體酮素、LH和FSH沒有臨床上有意義的影響，因此指出Mycophenolate mofetil對口服避孕藥的抑制排泄作用沒有影響(見2.5.1懷孕)。

**Rifampicin** : 曾在一位合併使用rifampicin的心肺移植患者身上發現，依劑量進行校正之後，MPA曝藥量(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曝藥量，並依監視結果調整Mycophenolate mofetil的劑量，藉以維持其臨床療效。

**Tacrolimus** : 在接受肝臟移植的患者中，將tacrolimus和Mycophenolate mofetil合併投予並不會對MPA的AUC或C<sub>max</sub>造成任何影響。在新近一項針對接受腎臟移植之患者所進行的研究中有類似的發現。在腎臟移植病人中，顯示Mycophenolate mofetil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Mycophenolate mofetil (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-葡萄糖醛酸酶生成細菌(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 : 曾有腎移植病患一開始使用口服ciprofloxacin或amoxicillin加上clavulanic acid幾天後，MPA給藥前濃度(皮谷)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Mycophenolate mofetil後，併用norfloxacin和metronidazole會使MPA AUC<sub>0-6</sub>降低30%。這兩項抗生素分別與Mycophenolate mofetil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Mycophenolate mofetil，未觀察到對於MPA的全身曝藥量(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或其他由腎小管分泌的藥物的血漿濃度升高。在成人及小兒病患中，將sevelamer與Mycophenolate mofetil合併投予會使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Mycophenolate mofetil之後，最好間隔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。

**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【依文獻記載】**

**2.5.1 懷孕**

**懷孕分級D**

**避孕**

Mycophenolate mofetil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)。

由於Mycophenolate mofetil有誘發突變和致畸胎的可能性，因此在開始Mycophenolate mofetil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，且其中至少包含一項高度有效的方法。

在治療期間以及在停止治療後至少90天內，有性行為的男性建議使用保險套。使用保險套的建議適用於具有生育能力的男性以及接受過輸精管切除術的男性，因為接受過輸精管切除術的男性同樣會有傳遞精液所伴隨的風險。此外，在治療期間以及在最後一劑Mycophenolate mofetil投與後90天內，建議男性病患的女性伴侶應使用高度有效避孕方法。

**懷孕**

Mycophenolate mofetil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Mycophenolate mofetil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Mycophenolate mofetil。具有生育能力的女性和男性病患在開始治療之前，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。

具有生育能力的女性病患，在開始接受Mycophenolate mofetil治療之前，必須在兩次靈敏度至少25 mIU/mL的血清或尿液懷孕檢測中得到陰性結果；進行第二次檢測的時間，應在第一次檢測的8-10天後，且在即將開始使用Mycophenolate mofetil之前。在例行追蹤回診時，應重複進行懷孕檢測。應與病患討論所有的懷孕檢測結果。應指示病患如果有懷孕情形需立即向醫師諮詢。

異莫分(Mycophenolate mofetil)為強力的人類致畸胎劑，於懷孕期間使用將增加自然流產和先天性畸胎的風險：

●在醫學文獻中曾指出，因懷孕早期暴露於Mycophenolate mofetil而導致的活產兒童畸形為23至27%。以下資料供比較參考：整體人口的活產畸形風險估計約為2%，而接受其他免疫抑制劑治療的臟器器官移植病患約為4至5%。●暴露於Mycophenolate mofetil的病患曾有自然流產的通報案例，且大多發生在前三個月(見2.6.2不良反應，上市後)。在醫學文獻中曾指出，於懷孕早期暴露於Mycophenolate mofetil的病患中，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患，通報比率則約為12至33%。

曾有上市後的報告指出，於懷孕期間合併使用Mycophenolate mofetil和其他免疫抑制劑的病患，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(如外耳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)。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)。

**2.5.2 授乳母親**

在大鼠的研究顯示Mycophenolate mofetil會排出至乳汁中，關於此藥是否排出至人類乳汁中仍未知。由於Mycophenolate mofetil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2.3禁忌)。

**2.5.3 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)。

**2.5.4 腎功能受損**

**嚴重腎受損病人**

嚴重腎受損病人(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2.4警語及注意事項)。

沒有嚴重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(見3.2藥物動力學)。

**2.5.5 肝功能受損**

患有嚴重肝實質疾病的腎臟移植病人不需調整劑量(見3.2藥物動力學)。

沒有嚴重肝實質疾病的病人接受心臟移植的資料。

**2.6 不良反應【依文獻記載】**

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Mycophenolate mofetil併用cyclosporine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)。

Mycophenolate mofetil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Mycophenolate mofetil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患一樣，以Mycophenolate mofetil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Mycophenolate mofetil(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%的病人有淋巴瘤增生疾病或淋巴瘤。1.6%至3.2%的病人發現有非黑色素瘤皮膚癌：0.7%至2.1%的病人發現有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並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3.9%。

**伺機性感染**

所有接受移植病人發生伺機感染的危險性升高，且隨使用的全部免疫抑制劑劑量升高(見2.4 警語與注意事項)。在腎臟(服用2克的數據)、心臟和肝臟移植的控制性臨床試驗中，病人接受Mycophenolate mofetil (每天2克或3克)和其他免疫抑制劑，在移植手術後追蹤至少一年，發現常見的伺機性感染有皮膚黏膜念珠菌、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。老年病人(≥65歲) 特別是以Mycophenolate mofetil作為免疫抑制療法的部份者，可能發生某些感染(包括CMV組織侵害性感染)及可能腸胃出血及肺水腫的危險性較年輕人高更多(見2.4 警語及注意事項)。

**口服後Mycophenolate mofetil的安全性**

在預防腎臟移植排斥的控制試驗(三個試驗，服用2克或3克的數據)，一個控制心臟移植控制試驗，和一個肝臟移植控制的試驗中，將≥10%和3<10%以Mycophenolate mofetil治療的病人所報告的副作用列於下表：

以Mycophenolate mofetil併用cyclosporine和類固醇治療成年病人的臨床試驗中，通報率≥10%和3<10%的副作用			
身體系統	腎臟移植病人所報告的副作用 (n = 991)*	心臟移植病人所報告的副作用 (n = 289)**	肝臟移植病人所報告的副作用 (n = 277)***
全身性	≥10%	無力、發燒、頭痛、感染、疼痛(包括腹、背及胸)，水腫、敗血症	無力、發燒、冷顫、頭痛、發燒、頭痛、疝氣、感染、疼痛(包括腹、背及胸)，水腫、腹膜炎、敗血症
	3 - <10%	囊腫(包括淋巴囊腫及水囊腫)、腹部腫大、臉部水腫、流行性感冒症狀、出血、疝氣、身體不適、骨盆腔疼痛	蜂窩組織炎、囊腫(包括淋巴囊腫及水囊腫)、腹部腫大、臉部水腫、流行性感冒症狀、出血、疝氣、身體不適、頸痛、骨盆腔疼痛
血液及淋巴	≥10%	貧血(包括低著色貧血)、白血球過多症、白血球減少症、血小板減少症	貧血(包括低著色貧血)、貧血、白血球過多症、白血球減少症、血小板減少症
	3 - <10%	瘀血、紅血球增多症	瘀點、凝血酶原時間增加，凝血激素時間增加
泌尿生殖道	≥10%	血尿、腎小管壞死、泌尿道感染	腎功能不正常(腎功能降低、血清肌酸酐增加)、寡尿、泌尿道感染
	3 - <10%	蛋白尿、排尿困難、腎盂積水、陽痿、腎盂腎炎、頻尿	排尿困難、血尿、陽痿、夜尿、腎衰竭、頻尿、尿失禁、尿液滯留
心血管	≥10%	高血壓	心律不整、心跳過慢、心臟衰竭、高血壓、低血壓、心包滲液
	3 - <10%	心絞痛、心房纖維性顫動、低血壓、姿勢性低血壓、心跳過快、血栓、血管擴張	心絞痛、心律不整(包括心室上及心室期外收縮)、心房撲動、心室上及心室搏動過速)、心房纖維性顫動、心臟停止、充血性心臟衰竭、姿勢性低血壓、肺動脈高血壓、昏厥、血管痙攣、靜脈壓增高
代謝/營養	≥10%	高膽固醇血症、高血糖、高血鉀、低血鉀、低磷酸血症	酸中毒(代謝性或呼吸性)、膽紅素血症、BUN升高、肌酸酐升高、不正常癒合、高血糖、高血鉀、低血鈣、低血鉀、低血鎂、低磷酸血症、低蛋白血症
	3 - <10%	酸中毒(代謝性或呼吸性)、磷酸酶增加、脫水、酵素濃度升高(加馬麩氨基轉性胺酶、乳糖去氫酶、SGOT及SGPT)、肌酸酐升高、高血鈣、高血鉀、多血症、低血鈣、低血鎂、低蛋白血症、高尿酸血症、體重增加	酸中毒(代謝性或呼吸性)、磷酸酶增加、脫水、酵素濃度升高(SGOT及SGPT)、高膽固醇血症、高血鉀、高磷酸血症、高血鎂、低血鈣、組織缺氧、血容積減少、體重減輕
胃腸	≥10%	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、細腸管炎、膽汁滯鬱性黃疸、便秘、腹瀉、消化不良、脹氣、肝炎、噁心及嘔吐、口腔念珠菌感染
	3 - <10%	肝功能試驗值增高(包括AST、ALT)、厭食、脹氣、腸胃炎、腸胃出血、胃腸念珠球菌、齒齦炎、齒齦增生、肝炎、腸阻塞、食道炎、口腔炎	肝功能試驗值增高(包括AST、ALT)、厭食、吞嚥困難、腸胃炎、齒齦炎、齒齦增生、黃疸、黑糞、食道炎、口腔炎
呼吸	≥10%	咳嗽增加、呼吸困難、咽喉炎、肺炎、支氣管炎	氣喘、咳嗽增加、呼吸困難、咽炎、胸膜滲液、肺炎、鼻炎、竇炎
肺	≥10%	肺膨脹不全、咳嗽增加、呼吸困難、咽炎、胸膜滲液、肺炎、竇炎	

	3- <10%	氣喘、胸膜滲液、肺水腫、鼻炎、竇炎	呼吸暫停、肺膨脹不全、支氣管炎、流鼻血、換氣過度、氣胸、肺水腫、呼吸道念珠球菌病感染、鼻炎	氣喘、支氣管炎、流鼻血、換氣過度、氣胸、肺水腫、呼吸道念珠球菌感染、鼻炎
皮膚及附屬物	≥10%	青春痘、單純性疱疹	青春痘、單純性疱疹、帶狀疱疹、出疹	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、皮膚癌、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、皮膚癌、皮膚肥大、皮膚潰爛、出汗	青春痘、黴菌性皮膚炎、出血、單純性疱疹、帶狀疱疹、多毛症、皮膚的良性贅瘤、皮膚潰爛、囊狀水泡出疹
神經	≥10%	暈眩、失眠、震顫	情緒激動、焦慮、困惑、憂鬱、暈眩、張力過高、失眠、感覺異常、嗜睡、震顫	焦慮、困惑、憂鬱、暈眩、失眠、感覺異常、震顫
	3- <10%	焦慮、憂鬱、張力過高、感覺異常、嗜睡	癡癡、情緒不穩定、幻覺、神經病變、思考異常、眩暈	情緒激動、癡癡、精神錯亂、口乾、張力過高、感覺遲鈍、神經病變、精神病、嗜睡、思考異常
肌肉骨骼	≥10%	-	眼痙攣、肌肉痛、肌肉無力	-
	3- <10%	關節痛、腿痙攣、肌肉痛、肌肉無力	關節痛	關節痛、眼痙攣、肌肉痛、肌肉無力、骨質疏鬆
特殊感覺	≥10%	-	弱視	-
	3- <10%	弱視、白內障、結膜炎	視力異常、結膜炎、耳鳴	視力異常、弱視、結膜炎、耳痛、眼睛出血、耳炎、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

\* (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Mycophenolate mofetil的整體安全性比接受3克的Mycophenolate mofetil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Mycophenolate mofetil治療的病患發生進行性多發性腦白質病變(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。曾觀察到使用Mycophenolate mofetil治療的病患發生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Mycophenolate mofetil和其他免疫抑制劑治療的病患發生單純紅血球再生不良(PRCA)與低伽瑪球蛋白血症的報告。

**先天性疾病：**上市後曾在有懷孕期間合併使用Mycophenolate mofetil與其它免疫抑制劑之患者的子女中，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2.5.1懷孕)。懷孕期、產後期以及產期前後狀況：暴露於Mycophenolate mofetil的病患曾有自然流產的案例通報，大多發生在前三個月(見2.5.1懷孕)。

**腎腸道方面：**結腸炎(有時由巨細胞病毒導致)，胰臟炎、腸絨毛萎縮個案。

Mycophenolate mofetil上市後發生的其他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【依文獻記載】**

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，並會升高患者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)。血液透析不會移除MPA，然而，MPAG在高濃度(>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藥物動力學特性)。

**3. 藥理特性及療效【依文獻記載】**

**3.1 藥效學特性【依文獻記載】**

**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IMPA的結構類似菸酰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。相較於其它細胞，MPA對淋巴球可產生較為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。

**3.1.2 臨床療效研究**

在臨床試驗中曾將Mycophenolate mofetil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Mycophenolate mofetil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Mycophenolate mofetil之前，患者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Mycophenolate mofetil與daclizumab及tacrolimus合併使用。

**器官排斥之預防**

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

**腎臟移植**

這三項研究係針對兩種劑量的口服用Mycophenolate mofetil (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患比例(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)。Mycophenolate mofetil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/MMF/皮質類固醇。

Mycophenolate mofetil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患者追蹤死亡或移植失敗的情形，移植失敗及病患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患者追蹤移植後發生急性排斥反應的情形(Mycophenolate mofetil治療組中的停藥患者(未經切片檢查證實是否發生排斥反應、死亡或移植失敗的患者)要比對照組中的停藥患者多，其中以Mycophenolate mofetil 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Mycophenolate mofetil 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位患者)	Mycophenolate mofetil 2克/天 (N=167位患者)	Mycophenolate mofetil 3克/天 (N=166位患者)	Azathioprine 1至2毫克/公斤/天 (N=166位患者)
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位患者)	Mycophenolate mofetil 2克/天 (N=173位患者)	Mycophenolate mofetil 3克/天 (N=164位患者)	Azathioprine 100至150毫克/天 (N=166位患者)
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位患者)	Mycophenolate mofetil 2克/天 (N=165位患者)	Mycophenolate mofetil 3克/天 (N=160位患者)	安慰劑 (N=166位患者)
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

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

研究	Mycophenolate mofetil 2克/天	Mycophenolate mofetil 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患者進行之一項雙盲、隨機、比較性、平行分組、多中心研究。這項研究共收錄了650位患者；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。患者分別使用Mycophenolate mofetil 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患比例，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患比例。並針對提早停止治療的患者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，Mycophenolate mofetil與azathioprine (AZA)之間並無任何差異。

#### 6個月內發生排斥反應的患者

	所有患者		接受治療的患者	
	AZA N=323	Mycophenolate mofetil N=327	AZA N=289	Mycophenolate mofetil N=289
經切片檢查證實之排斥反應合併血液動力學表現	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：肺動血管楔壓≥20 mm或升高25%；心輸出指數<2.0 l/min/m<sup>2</sup>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<sub>3</sub>心室奔馬音；心肌縮分率≤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：在納入的患者中，隨機分配到MMF治療組的患者與隨機分配到AZA治療組的患者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患者中，一年內死亡與重新接受移植手術之病患比例差異的97.5%信賴區間的下限為0.9，這表示MMF在這些患者中的表現要優於AZA。

	所有患者		接受治療的患者	
	AZA N=323	Mycophenolate mofetil N=327	AZA N=289	Mycophenolate mofetil 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患者進行一項雙盲、隨機、比較性、平行分組、多中心研究。這項研究共收錄了565位患者，其中有564位接受研究藥物的治療。患者分別以靜脈輸注Mycophenolate mofetil 1克，一天兩次的方式治療14天後再改用口服Mycophenolate mofetil 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患比例，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)的病患比例。並針對提早停止治療之患者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，Mycophenolate mofetil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/一年內死亡或重新接受移植手術

	AZA N=287	Mycophenolate mofetil 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患者比較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患比例。

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MMP治療組中，進入研究後6個月內發生移植失敗或死亡的病患比例降低了45% (p=0.062)。

#### 6個月內發生移植失敗或死亡

	靜脈注射類固醇	Mycophenolate mofetil 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【依文獻記載】**

已在腎臟、心臟和肝臟移植病人中研究Mycophenolate mofetil (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MM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<sub>max</sub>值較移植後初期階段(移植後3-6個月)的病人各約降低30%及40%。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Mycophenolate mofetil，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Mycophenolate mofetil之後，換口服給予1.5克每天二次Mycophenolate mofetil，其所導致的MPA AUC值與在給予1克每天二次Mycophenolate mofetil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%。

**口服劑型的相等性**

已評估Mycophenolate mofetil各種口服劑型的生體相等性。二期500毫克膜衣錠與四顆250毫克膠囊具生體相等性。

**3.2.2 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。在臨床上有意義的濃度下，有97%的MPA與血漿白蛋白結合。

**3.2.3 代謝**

MPA主要經由尿苷酰胺轉化酶(UGT1A9異構物)代謝成MPA的不活化型phenolic glucuronide (MPAG)。在體內，MPAG經由腸肝再循環轉回去成自由態的MPA。一小部分的acylglyceronide (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。膽酸吸收劑如cholestyramine利用干擾藥物的腸肝再循環，降低MPA的AUC(見2.7過量)。MPA的分布取決於數種轉運蛋白。有機陰離子轉運多肽族(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與乳腺癌抗性蛋白(BCRP)皆為與葡萄糖苷酸鹽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及其代謝物強力地與腎臟有機陰離子轉運蛋白產生作用。

**3.2.5 特殊族群的藥物動力學**

**嚴重腎受損病人**

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%；然而，嚴重腎受損病人均在單一劑量下之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。

**移植後移植器官的功能有延遲現象的病人**

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。Mycophenolate mofetil的劑量似乎不需調整(見2.2.1 特殊劑量指示用法)。平均血漿MPAG的AUC<sub>0-12</sub>則為未發生功能延遲現象病人的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。

**肝受損病人**

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。

**老年人(≥65歲)**

尚未正式評估過Mycophenolate mofetil用在老年人的藥動學。

**3.3 臨床前安全性【依文獻記載】**

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患者於建議劑量下(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患族群較為相關的安全性資料(參見2.6不良反應)。

**3.3.1 生育力傷害**

Mycophenolate mofetil的口服劑量高至20毫克/公斤/天時對雄性的生育力沒有影響；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，及是在服用建議劑量3克/天的心臟移植病人中所觀察到的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，但會造成第一代小後代畸形(包括無眼畸形、無頰頭胎和腦水腫)；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，及是在服用建議劑量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。

**3.3.2 致畸胎性**

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(包括無眼畸形、無頰頭胎和腦水腫)，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，及橫膈膜和膈帶疝氣)。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約相當或少於0.5倍，及是在服用建議劑量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。

**3.3.3 其他**

在實驗模型中，Mycophenolate mofetil並不具致瘤毒性。動物致瘤性研究中曾探討過之最高劑量所達到的全身曝藥量約為腎臟移植患者在建議臨床劑量下(2克/天)所達到之全身曝藥量(AUC或C<sub>max</sub>)的2-3倍，或是心臟移植患者在建議臨床劑量下(3克/天)所達到之全身曝藥量(AUC或C<sub>max</sub>)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在具最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。

**4. 藥劑特性**

**4.1 儲存**

請將本藥置於孩童無法取得之處。

請置於25°C以下

**4.2 使用、處置及丟棄的特殊指示【依文獻記載】**

該藥品不應於超過包裝所示保存期限(EXP)後使用。

**Mycophenolate mofetil口服劑型**

由於已證實Mycophenolate mofetil有致畸胎作用(見2.5.1懷孕)，不應將Mycophenolate mofetil膠囊打開或弄碎，避免將Mycophenolate mofetil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。

**4.3 包裝**

16-1000粒以下 鋁箔盒裝及塑膠瓶裝。

**製造廠**

製造廠名稱：歐帕生技醫藥股份有限公司

製造廠地址：新竹縣湖口鄉湖南村光復路1號

**委託者**

藥商：友華生技醫藥股份有限公司

地址：台北市復興南路一段368號7樓