

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，應中斷授予CellCept®或降低其劑量(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)。

2.8 與其他藥品之交互作用及其他形式之交互作用

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之其他藥物，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3.2藥物動力學及2.4警語及注意事項)的藥動力學的藥學作用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。不需要MPA的藥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。

*鉀離子幫浦抑制劑(*proton pump inhibitors*，PPIs)* : CellCept®與制酸劑(如氫氧化鋁與氧化銦)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)。

Sevelamer : 在成人及小兒病人中，將sevelamer與CellCept®合併授予會使MPA的C_{max}與AUC₀₋₁₂分別降低30%與25%(見2.4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2.4警語及注意事項)。

Tacrolimus : 在接受肝臟移植的病人中，將tacrolimus和CellCept®合併授予並不會對MPA的AUC或Cmax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之中也有類似的發現。

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(AUC₀₋₁₂)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。

β-葡萄糖苷酸-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；此作用會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及metronidazole會使MPA AUC₀₋₈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位有牛痘癩的女性進行CellCept® (1克每天二次)併口服避孕藥含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，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临床上顯著的影响(見2.5.1具有生育能力的女性及男性)。

其他交互作用 : *影響葡萄糖酸化的藥物* : 併用可抑制MPA葡萄糖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-∞}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，而增加葡萄糖酸化，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 : 免疫反應受提升的病人不應該給予活體疫苗。對其他疫苗的抗體反應可能減弱(見2.4警語及注意事項)。

3. 藥理特性及療效

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為高選擇性、非競爭性及可逆的強力纖維核甘單磷酸去氫酶(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的結構酷似菸酰胺腺嘌呤二核糖輔因子(nicotinamide adenine dinucleotide cofactor)及一種腺嘌呤分子有關。這種作用可遏阻IMP氧化成xanthos-5'-monophosphate，亦即鳥嘌呤核苷酸重新合成作用(*de novo* guanosine nucleotide biosynthesis)的決定步驟。相較於其細胞，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合成合成作用，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®和下列藥物合併授予，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。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 : 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性療效。

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而提早退出研究)。CellCept®於下列三種療效中進行的研究：(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率及移植失敗的情形，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	CellCept® 3克/天	Azathioprine 1至2毫克/ 公斤/天
(N=499位病人)	(N=167位病人)	(N=166位病人)	(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*	CellCept® 2克/天	CellCept® 3克/天	Azathioprine 100至150 毫克/天
(N=503位病人)	(N=173位病人)	(N=164位病人)	(N=166位病人)
所有治療失敗病例	32.2%	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，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。在所有研究的治療組中，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656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及死亡(為期1年)的情形。(2)在移植手術後的最初12個月期間發生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方面，CellCept®與azathioprine (AZA)之間並無任何差異。

6個月內發生排斥反應/1年內死亡或重新接受移植手術

	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 毫米汞柱，心輸出指數<2.0 l/min/m²或降低25%；射血分≤30%；肺動脈血氧飽和度≤60%或降低25%；出現新的S₃心室奔馬音；心肌短縮分率≤20%或降低25%；必須使用心室收缩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治療組的病人在隨機分配到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學意義的差異。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這些病人中的表現要優於AZA。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%)	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® 1.5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/重新接受治療手術)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

	所有病人		接受治療的病人	
	AZA N=287	CellCept® N=278	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/m²/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/尿肌酐比值下降量、血清肌酐酶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、持續性的血清肌酐酶值倍增、腎臟復發(renal flare)或需要救療治療。結果發現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。

3.2 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的藥代學。

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。

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的平均生理體可予以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}值較移植後后期階段(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®各種口服劑型的生理相等性。二顆500毫克膜衣錠與四顆250毫克膠囊其生體相等性。

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。

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2.7過量)。

MPA的分佈取決於數種轉運蛋白。有機陰離子轉運多肽(OATPs)具多種抗藥性相關性蛋白2 (MRP2)會參與MPA的分佈。OATP具異構物、MRP2與乳脂抗性蛋白(BCRP)皆為與葡萄糖輸注分泌相關轉運蛋白。多重抗藥性蛋白1 (MDR1)也能夠輸注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。

3.2.5 特殊族群之藥物動力學

腎功能受損 : 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/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3/6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AUC₀₋₁₂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的自由應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移植現象指示)。平均血漿MPAG的AUC₀₋₁₂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的血漿濃度會累積，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的酒精性肝硬化性顯受試者的MPA和MPAG藥動學，相對於非肝實質疾病的影響。肝臟疾病對這些過程的影響可能視個別疾病而定，然而，以適當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患與年輕移植病患的mycophenolate mofetil及代謝物在藥物動力學方面有所差異。

3.3 非臨床安全性

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之全身曝藥量。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之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2.6不良反應)。

3.3.1 致畸性

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均為腎臟移植病人在建議劑量下(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。

3.3.2 基因毒性

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體染色體變異分析)並未發現任何致突變作用。

3.3.3 生育力損害

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，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(包括無眼畸形、無頭畸形和腦水腫)；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。

3.3.4 生殖毒性

在大鼠和猴子的畸形學研究中，在母鼠沒有毒性時，曾出現胎兒吸收和畸形，是在大鼠6毫克/公斤/天，但包括無眼畸形、無頭畸形和腦水腫，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，及橫隔膜和膈帶氣竇)。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低於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。

參考2.5.2懷孕。

4. 藥劑特性

4.1 儲存

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。

CellCept®靜脈注射劑 : 乾粉注射劑：請儲存於30°C以下。

</