

Everolimus和sirolimus對於環孢靈的藥物動力學只有些微的影響。同時服用環孢靈會顯著地增加血液中的 everolimus 和 sirolimus 濃度。

環孢靈可能會使 repaglinide的血漿濃度上升，因而增加血糖過低的風險。

建議

若因無法避免而須併用已知會和環孢靈發生交互作用的藥物時，應遵循下列基本建議：在併用可能顯現腎毒性協同作用的藥物期間，應嚴密監測腎功能(尤其是血清肌酸酐值)。如果發生明顯的腎功能損害，應降低併用藥物的劑量，或改用其它治療藥物。在接受移植的患者中，有獨立的報告指出，同時服用纖維酸衍生物後(例如：bezafibrate、fenofibrate)，發生許多可逆的腎功能受損(與血清中的肌酸酐增加是一致的)。必須嚴密地監控這些患者的腎功能。如果發生腎臟功能的嚴重受損，必須停止服用共同治療的藥物。

已知會降低或升高環孢靈之生體可用率的藥物：對移植病患，應經常檢測環孢靈的濃度，必要時並應調整環孢靈的劑量，特別是在開始使用或停用併用藥物的時候。對非移植病患，是否應監測環孢靈的血中濃度仍然存疑，因為這類患者的血中濃度與臨床作用間的關聯性尚未完全確立。當併用已知會升高環孢靈濃度的藥物時，經常評估腎功能及小心監測與環孢靈相關的副作用可能要比檢測血中濃度更為恰當。對因使用環孢靈而發生過齒齦增生之副作用的患者，應避免併用 nifedipine。併用已知會經過高度首渡代謝作用的非類固醇抗炎藥時(例如diclofenac)，其給予劑量應低於未併用環孢靈之患者所使用的劑量。

將 digoxin、colchicine 或 HMG-CoA 還原酶抑制劑(statins)和環孢靈同時使用時，須進行嚴密的臨床觀察，以便能夠及早發現此藥物的毒性表徵，然後再據以降低其劑量或停藥。

懷孕及授乳

懷孕

動物研究結果顯示老鼠與白兔有生殖毒性現象產生(見“臨床前安全性數據”)。新體睦對懷孕婦女相關的臨床研究資料有限。孕婦在器官移植後接受免疫抑制療法(包括環孢靈及含有環孢靈的療程)，會有早產的風險(<37 週)。有限的觀察資料顯示，胎兒在子宮內一直到出生後七歲的這段時間，接觸環孢靈不會造成腎功能及血壓異常。然而，對懷孕婦女並無適當且完整的研究資料下，除了在對母親有利遠大於胎兒風險的情況之外，新體睦不建議懷孕婦女使用。**授乳**環孢靈會出現在乳汁中。接受新體睦治療的母親不可餵哺母乳。

對駕駛及操作機械之能力的影響

目前並無任何有關新體睦對駕駛能力和機械操作能力之影響的資料。

不良反應

許多伴隨環孢靈治療而發生的副作用都具有劑量依賴性，並且會隨劑量降低而恢復正常。在各種不同適應症中所發生之副作用的整體系列範圍大致相同；不過，在發生率和嚴重度方面則會出現差異。由於移植手術後所需要的起始劑量較高，進行維持治療的時間也較長，因此，移植病患之副作用的發生頻率與嚴重度通常都要高於因其它適應症而接受治療的患者。

曾於靜脈輸注給藥後觀察到過敏性反應(見"使用時之警告事項與特殊注意事項")。

感染與寄生蟲感染

接受免疫抑制療法(包括環孢靈及含有環孢靈的療程)的患者，會有較高的感染風險(病毒、細菌、真菌、寄生蟲)(見"使用時之警告事項與特殊注意事項")。全身性或局部感染都可能發生。既存感染可能亦會惡化，多瘤病毒感染的再活化可能會導致多瘤病毒相關腎病變(PVAN)或JC 病毒相關的漸進性多病灶腦白質病(PML)。在以往亦有嚴重和/或死亡治療結果通報案例。

良性、惡性與未知腫瘤(包括囊腫和息肉)

接受免疫抑制療法(包括環孢靈及含有環孢靈的療程)的患者，會有較高的淋巴瘤或淋巴增生疾病及其他惡性腫瘤的風險，尤其是在皮膚部分。惡性腫瘤出現的頻率隨治療的強度、時間增加而上升(見“使用時之警告事項與特殊注意事項”)。某些惡性腫瘤可能會致命。

不良反應(表1)依發生頻率分為數個等級，從最常發生者開始列出，使用以下的慣用表示：極常見(≥ 1/10)；常見(≥ 1/100，< 1/10)；不常見(≥ 1/1,000，< 1/100)；罕見(≥ 1/10,000，< 1/1,000)；極罕見(< 1/10,000)，包含獨立報告。

表 1	
心臟和淋巴系統疾病	
不常見	貧血、血小板減少症。
罕見	微血管病變溶血性貧血、溶血性尿毒症候群。
代謝和營養失調	
極常見	高血脂症。
常見	厭食症、高尿酸血症、高血鉀症、低鎂血症。
罕見	高血糖。
神經系統失調	
極常見	震顫、頭痛。
常見	感覺異常。
不常見	腦病變徵象，如癱瘓、意識混淆、定向障礙、反應性減低、焦躁不安、失眠、視覺障礙、皮質性失明、昏迷、輕癱、小腦性共濟失調。
	運動性多發性神經病變。
罕見	視神經盤水腫，包括乳頭狀水腫，合併良性顱內高血壓引發之可能的視覺障礙。
血管性疾病	
極常見	高血壓。
胃腸道疾病	
常見	厭食、噁心、嘔吐、腹痛、腹瀉、齒齦增生。
罕見	胰臟炎。
肝膽疾病	
常見	肝功能不良。
皮膚及附屬組織疾病	
常見	多毛症。
不常見	過敏性皮膚疹。
肌肉骨骼和結締組織疾病	
常見	肌肉痙攣、肌痛。
罕見	肌肉無力、肌病。

腎臟和泌尿疾病	
極常見	腎功能不良(見"使用時的特殊警告事項與特殊注意事項")。
生殖系統和乳房疾病	
罕見	月經不順、男性女乳症。
全身性疾病和輸注部位症狀	
常見	疲倦。
不常見	水腫、體重增加。
過量	
環孢靈口服的半致死劑量(LD50) 於小鼠為 2329 公絲/公斤，大鼠為 1480 公絲/公斤及兔子為>1000 公絲/公斤。靜脈注射的致死劑量(LD50) 於小鼠為 148 公絲/公斤，大鼠為 104 公絲/公斤及兔子為 46 公絲/公斤。	
症狀	
環孢靈急性過量的經驗很有限。曾有可耐受高達 10 克(約 150 mg/kg)之口服劑量的病例，這些病例大都僅發生相對較輕微的臨床反應，如嘔吐、困倦、頭痛、心跳過速；有少數病患曾發生中度嚴重的可逆性腎功能損害。不過，曾有早產嬰兒因家長意外給予過高之劑量而發生嚴重中毒症狀的報告。	
治療	
對所有的過量病例均應遵循一般的支持措施，並採取症狀療法。在口服投藥後的最初數小時內進行引吐或洗胃也許相當有用。環孢靈並無法大幅經由透析排出體外，也無法透過碳酸血液灌注法充分地予以清除。	

藥效學

環孢靈(亦稱為 cyclosporin A)為含有 11 個胺基酸的環狀多肽狀，是一種強效的免疫抑制劑。動物實驗顯示，當進行皮膚、心臟、腎臟、胰臟、骨髓、小腸或肺臟的同種異體移植時，環孢靈可延長這些器官的存活時間。環孢靈可抑制細胞性免疫反應的發生，這些反應包括：同種異體免疫、延遲性皮膚過敏、實驗性過敏性腦脊髓炎、Freund氏佐劑性關節炎、移植物抗宿主疾病(GVHD)、以及T細胞依賴性抗體的產生。於細胞方面，環孢靈也會抑制淋巴激素(lymphokines)的生成與釋出，包括白血球間素2(白細胞介素2; T細胞成長因子，TCGF)。環孢靈可阻斷在細胞週期G0期或G1初期的未活化淋巴球，並能抑制因接觸抗原而活化之T細胞所釋出的淋巴激素。現有的證據均顯示，環孢靈對淋巴球的作用具有專一性及可逆性。其與細胞抑制劑(cytostatic agents)的不同之處在於：環孢靈並不會抑制造血功能，也不會影響吞噬細胞的功能。因此，相較於使用其它免疫抑制療法的病患，以環孢靈治療的病患較不易受到感染。使用環孢靈治療及預防排斥反應與移植物反宿主疾病(GVHD)，可使器官移植和骨髓移植手術成功地完成。對一些已知或可能具有免疫機制的疾病，環孢靈也已證實可產生顯著的治療效益。

藥物動力學

當給予新體睦，新體睦相較於傳統的環孢靈可提供劑量與體內環孢靈含量(AUC₀)間較佳的線性關係，吸收較穩定，且較不受食物及日夜生理節奏的影響；且其在患者間的藥物動力學差異性較小，血中最低濃度與體內環孢靈總量(AUC₀)間的相互關係也較佳。因此，服用新體睦的時間不必再考慮餐點的影響。且新體睦提供一整天較穩定的環孢靈濃度且日復一日規律的維持。新體睦軟膠囊與新體睦口服溶液具生體相等性。現有的資料顯示，以 1:1 轉換換日標(Sandimmun)為新體睦(Sandimmun Neoral)時，仍可產生程度相當且維持在治療範圍內之目標值(也就是較低值)的最低血中濃度。與環孢靈(達最高濃度的時間1-6小時)比較，新體睦的吸收更快(達最高濃度的時間提前了 1 小時，平均最高血中濃度提高了 59%)，而展現其生體可用率平均提高了 29%。

環孢靈主要分佈於血管外的空間中。於血液中，血漿中的分佈比例為 33-47%，在淋巴球中為 4-9%，在顆粒性白血球中為 5-12%，在紅血球中為 41-58%。在血漿中，約90%會與蛋白質(主要是脂蛋白)結合。環孢靈會大量的經生物轉化形成約15種代謝物。並無單一的主要代謝途徑。主要經由膽汁排除，只有 6% 的口服劑量會經由尿液排除；只有 0.1% 的原形藥物由尿液排除。環孢靈的最終半衰期數據，隨使用方法與研究對象的不同，而有所相當大的差異；其最終半衰期範圍可由健康志願者的 6.3 小時，乃至嚴重肝臟疾病患者的 20.4 小時。

臨床前安全性數據

口服標準試驗系統中(大鼠每日口服劑量達17 mg/kg，兔子劑量達30 mg/kg)，並無證據顯示環孢靈會導至基因突變或造成畸形。達毒性劑量時(大鼠每日口服劑量 30 mg/kg，兔子劑量 100 mg/kg)，環孢靈具胚胎毒性及胎兒毒性，產前及產後的致死性會增加、胎兒體重會降低以及出現相關骨骼發育遲緩的情形。根據兩篇已發表的研究，在胎內暴露於環孢靈(每天10 mg/kg皮下注射)達35週時，兔子會表現出腎單位的數目下降、腎臟肥大、全身性高血壓和進行性腎官能不足(progressive renal insufficiency)。接受靜脈注射環孢靈每天12 mg/kg (為人類靜脈注射建議劑量的兩倍)的懷孕大鼠，其胎兒發生心室中膈缺損的情形會增加。這些發現尚未在其他動物實驗中獲得證實，且與人類的關連也未知。致癌性研究已在雄性及雌性大鼠和小鼠中施行。在 78 週的小鼠研究中，當劑量為每天1、4 和16 mg/kg時，在雌性有統計上明顯傾向於產生淋巴球淋巴瘤的跡象，而中劑量雄性則有明顯超過正常值的肝細胞癌情形發生。在24個月的大鼠研究中，每天給予0.5、2和18 mg/kg，在低劑量濃度時，胰島細胞瘤明顯超出正常比例。肝細胞癌和胰島細胞瘤並無劑量相依性。雄性和雌性大鼠並無生殖力損傷的情形發生。在 Ames test (細菌突變性試驗)、v79-hgprt test (哺乳類細胞致突變性試驗)、小鼠和中國倉鼠的細胞小核試驗、中國倉鼠骨髓的染色體結構變異試驗、顯性致死分析和服用環孢靈的小鼠精子DNA修補試驗中都沒有發現環孢靈的致突變性/基因毒性。一項在試管內使用人類淋巴細胞、並由環孢靈誘導姊妹染色體交換(SCE)的研究顯示，在此系統中，高濃度的環孢靈會有正向反應(即 SCE 的誘導)的跡象。

惡性腫瘤發生率的增加，是器官移植受贈者已經確定的免疫抑制劑併發症。最常見的腫瘤形式為非何杰金氏淋巴瘤和皮膚癌。在環孢靈治療期間，惡性腫瘤的風險比普遍、健康的族群高，但是和接受其他免疫抑制劑治療的病患類似。有報導顯示降低或終止免疫抑制劑可能會造成病灶的復發。

賦形劑

新體睦膠囊

膠囊內含: dl-*α*-tocopherol, ethanol anhydrous, propylene glycol, corn oil - mono - di - triglycerides, macrogolglycerol hydroxystearate (Ph.Eur) polyoxyl 40 hydrogenated 蓖麻油。

膠囊: Iron oxide black(E 172) (25和 100公絲膠囊),二氧化鈦(E 171)，甘油85%, 丙烯甘油，明膠。

印劑: 胭脂紅酸(E 120)。

新體睦口服溶液

dl-*α*-tocopherol, ethanol anhydrous, propylene glycol, corn oil-mono-di-triglycerides, macrogolglycerol hydroxystearate (Ph.Eur)/polyoxyl 40 hydrogenated castor oil.

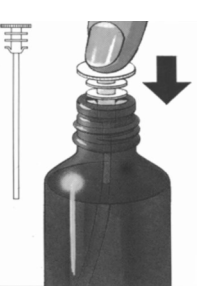
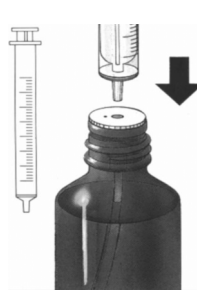
賦形劑依上市國家不同，而有所不同。

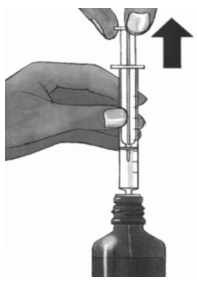
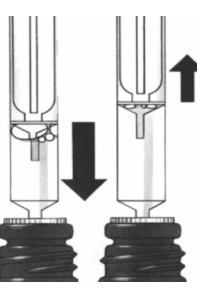
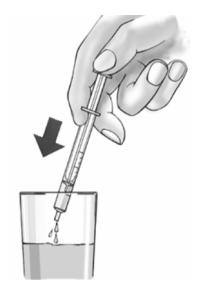
貯存

新體睦膠囊應貯存於 25℃ 以下的室溫中。偶爾溫度上升至 30℃ 並不影響本品的品質。新體睦膠囊需置於原鋁箔包裝中直到需要服用時才可剝開，當打開鋁箔，可聞到特定的氣味。這是正常的且並非顯示膠囊有任何不正常。新體睦口服溶液應在開封後2個月內使用完畢，且應貯存於15-30℃，最好不要長時間放置於20℃以下的溫度中，因所含的天然油脂在低溫下可能會凝固。在20℃以下的溫度中，可能會變成膠狀，但在溫度達 30℃時此變化會恢復正常。可能仍會有輕微的結塊或微量的沉澱，但此現象對療效、安全性或所附之吸管取藥量的正確性並不會有任何的影響。當新體睦超過包裝上所標示之 "EXP" 日期即不可使用。

使用與放置說明

新體睦口服溶液提供兩種注射器，1 毫升注射器適用於抽取量小於或等於1毫升溶液時(每一刻度 0.05 毫升相當於 5 毫克的 ciclosporin)，4 毫升注射器適用於抽取量大於 1 毫升至 4 毫升溶液時(每一刻度為 0.1 毫升相當於 10 毫克的 ciclosporin)。

1.	向上開啟金屬封環的中央。	
2.	完全撕開封口的環狀物。	
3.	移除黑色的塞子並丟棄之。	
4.	將含有白色塞子的軟管組牢固地推擠入瓶頸中。	
5.	依規定的溶液體積選擇適當的注射器。體積小於或等於 1 毫升的話，使用 1 毫升注射器；體積大於 1 毫升的話，使用 4 毫升注射器。將注射器插入白色塞子中。	

6.	取出規定的溶液體積。(把底部活塞環拉到與規定體積相符合的刻度)	
7.	在從瓶身移開含有規定劑量的注射器之前，利用向下壓和向後拉注射器活塞的方式，去除所有的大氣泡。如果有幾顆微小的氣泡存在，是沒有關係的，無論如何都不會影響劑量。	
8.	將藥物從注射器擠入一個含有一些液體的小玻璃杯中，但是不可以加入葡萄柚汁中。要避免注射器觸碰到玻璃杯內的液體。在服用之前可以將藥物與液體混合。應立刻攪拌和喝掉整杯混合物。在製備後應立即服用！	
9.	使用後，以乾燥的紙巾擦拭注射器外面，再放回到盒中。白色塞子仍保留在瓶中。以供應的瓶蓋蓋上藥瓶。	

後續使用

見第五點。

注意：新體睦應置於兒童不可觸及與看見之處。

包裝

軟膠囊 25 公絲：1000 粒以下盒裝。

口服溶液：50 公撮瓶裝，附兩支有刻度的吸管。

<軟膠囊 25 公絲>

製造廠：Manufactured by R.P. Scherer GmbH & Co.KG for Novartis Pharma AG

廠 址：Gammelsbacher Strasse 2, D-69412 Eberbach/Baden, Germany for Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

<口服溶液>

製造廠：Manufactured by Novartis Pharma S.A.S for Novartis Pharma AG

廠 址：(P) Site Industriel de Huningue 26 rue de la Chapelle, 68330 Huningue Cedex, France
(O) Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

藥 商：台灣諾華股份有限公司

地 址：台北市仁愛路二段 99 號 11 樓

電 話：(02) 2341-6580

IPL issued: 09 July 2009

TWI-081209