

Mycophenolate mofetil 500 mg- Box

Composition: Mycophenolate mofetil 500 mg/tablet.
Indications, Contra-indications, Posology and Administration, Warnings and Precautions for use, Undesirable effects: See package insert.
Storage: Store below 30°C, in a dry and cool place.
Keep out of reach of children.
Read carefully the package insert before use.

BỘ Y TẾ
 CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
 ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 3/11/2016

Rx-Thuốc bán theo đơn

Mycophenolate mofetil Teva
Mycophenolate mofetil 500 mg
Film-coated tablets

Oral use

Mycophenolate 30 tablets

TEVA

Batch No.: XXXXXX

Manuf. date: dd mm yy

Expiry date: dd mm yy

Pharma Code

Sản xuất tại Hungary bởi:
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
 Pallagi ut 13, Debrecen, H-4042 - Hungary

EAN-CODE

SDK: XX-XXXX-XX.

Hoạt chất: Mycophenolat mofetil 500mg/viên. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim. NSX, HD, Số lô SX: Xem "Manuf. date", "Expiry date", "Batch No." trên bao bì. Bảo quản dưới 30°C, ở nơi khô ráo và thoáng mát. Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều lượng, tác dụng không mong muốn và các dấu hiệu cần lưu ý: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng. Các thông tin khác đề nghị xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn trước khi dùng.

DNNK: XXXXX, địa chỉ: XXXXX

TEVA

Mycophenolate mofetil Teva
Mycophenolate mofetil 500 mg
Film-coated tablets

3 blisters x 10 tablets

Pharma Code



Mycophenolate mofetil 500 mg - Blister

Batch No.: XXXXX Expiry date: dd mm yy

Mycophenolate mofetil Teva
Mycophenolate mofetil 500 mg
Film-coated tablets

Mfg. by:
**Teva Pharmaceutical Works
Private Limited Company**
Hungary



Mycophenolate mofetil Teva
Mycophenolate mofetil 500 mg
Film-coated tablets

Mfg. by:
**Teva Pharmaceutical Works
Private Limited Company**
Hungary



Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để thuốc xa tầm tay trẻ em. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ. Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Mycophenolate mofetil Teva

Viên nén bao phim

Mycophenolat mofetil 500 mg/viên

Thành phần:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Mycophenolat mofetil 500 mg.

Tá dược:

- *Lõi viên:* Celulose vi tinh thể, povidon, magnesi stearat, natri croscarmellose.
- *Bao phim: Opadry 03B20221 đồ tía gồm:* Hypromelose (HPMC 2910), titan dioxit (E171), macrogol, talc, màu đỏ indigo carmin nhôm (E132), oxid sắt đen (E172), oxid sắt đỏ (E172).

Đặc tính dược lực học:

Phân loại dược trị liệu: Thuốc ức chế miễn dịch.

Mã ATC: L04A A06

Cơ chế tác dụng: Mycophenolat mofetil là dạng este 2-morpholinoethyl của acid mycophenolic (MPA). MPA là một chất ức chế mạnh, chọn lọc, không cạnh tranh và có hồi phục trên inosin monophosphat dehydrogenase và do đó ức chế con đường tổng hợp mới nhân nucleotid của guanosin mà không kết hợp với ADN. Do sự tăng sinh của các tế bào lympho T và B phụ thuộc chặt chẽ vào quá trình tổng hợp mới nhân purin trong khi các dòng tế bào khác có thể tận dụng cơ chế tái sử dụng nhân purin nên MPA có tác dụng kìm hãm tế bào lympho mạnh hơn so với các tế bào khác.

Đặc tính dược động học:

Hấp thu: Sau khi uống, mycophenolat mofetil được hấp thu nhanh, mạnh và chuyển hóa lần đầu hoàn toàn thành dạng chuyển hóa có hoạt tính là MPA. Kết quả ức chế thải ghép cấp sau ghép thận cho thấy hoạt tính ức chế miễn dịch của mycophenolat mofetil có liên quan với nồng độ MPA. Sinh khả dụng trung bình của mycophenolat mofetil dùng theo đường uống, tính theo trị số AUC của MPA là 94% so với khi dùng theo đường tĩnh mạch. Thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu (trị số AUC của MPA) của mycophenolat mofetil khi sử dụng liều 1,5 g ngày 2 lần cho bệnh nhân ghép thận. Tuy nhiên, trị số C_{max} của MPA giảm 40% khi có mặt thức ăn. Sau khi uống, nồng độ mycophenolat mofetil trong huyết tương ở mức thấp, không xác định được.

Phân bố: Do kết quả của tuần hoàn ruột gan, tình trạng tăng nồng độ MPA trong huyết tương thứ phát thường được ghi nhận tại thời điểm khoảng 6-12 giờ sau khi dùng thuốc. Trị số AUC của MPA giảm khoảng 40% khi sử dụng đồng thời cholestyramin (4 g ngày 3 lần), cho thấy một lượng lớn thuốc đi vào tuần hoàn ruột gan.

Ở các mức nồng độ trên lâm sàng, 97% MPA liên kết với albumin huyết tương.

Chuyển hóa: MPA được chuyển hóa chủ yếu bởi glycuronyl transferase để tạo thành dạng liên hợp glucuronid phenolic của MPA (MPAG) là dạng không có hoạt tính dược lý.

Thải trừ: Một lượng thuốc không đáng kể (< 1% liều dùng) được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng MPA. Liều mycophenolat mofetil đánh dấu phóng xạ dùng theo đường uống được tìm thấy đầy đủ với 93% liều dùng tìm thấy trong nước tiểu và 6% trong phân. Phần lớn (khoảng 87%) liều sử dụng được đào thải qua nước tiểu dưới dạng MPAG.

Ở các mức nồng độ trên lâm sàng, MPA và MPAG không bị loại khỏi tuần hoàn qua thẩm phân máu. Tuy nhiên, ở các mức nồng độ cao của MPAG trong huyết tương (> 100 µg/ml), một lượng nhỏ PAG được loại khỏi tuần hoàn qua thẩm phân máu.



Ở giai đoạn sớm (< 40 ngày) sau ghép tạng, bệnh nhân ghép thận, tim và gan có trị số AUC trung bình của MPA thấp hơn khoảng 30% và C_{max} thấp hơn khoảng 40% so với ở giai đoạn muộn (3-6 tháng sau ghép tạng).

Bệnh nhân suy thận: Trong một nghiên cứu (6 bệnh nhân/nhóm) sử dụng liều duy nhất, trị số AUC trung bình của MPA trong huyết tương ghi nhận được ở bệnh nhân bị suy thận mạn tính nặng (tốc độ lọc cầu thận < 25 ml/phút/1,73 m²) cao hơn 28 - 75% so với ở người khỏe mạnh hoặc người có mức độ suy thận nhẹ hơn. Tuy nhiên, trị số AUC trung bình của MPAG khi dùng liều duy nhất ở bệnh nhân suy thận nặng cao hơn 3 - 6 lần so với ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc người khỏe mạnh, phù hợp với đặc điểm thải trừ của MPAG qua thận. Việc sử dụng đa liều mycophenolat mofetil cho bệnh nhân suy thận mạn tính nặng chưa được nghiên cứu. Chưa có dữ liệu về sử dụng thuốc cho bệnh nhân ghép tim hoặc ghép gan bị suy thận nặng.

Thận ghép chậm hoạt động: Ở những bệnh nhân mà thận ghép chậm hoạt động sau ghép tạng, trị số AUC (0-12 giờ) trung bình của MPA tương đương như ở bệnh nhân mà thận ghép không bị chậm hoạt động sau ghép tạng. Trị số AUC (0-12 giờ) trung bình của MPAG trong huyết tương ở những bệnh nhân này cao gấp 2-3 lần so với ở bệnh nhân mà thận ghép không bị chậm hoạt động sau ghép tạng. Tỷ lệ dạng MPA tự do và nồng độ MPA trong huyết tương ở bệnh nhân có chức năng thận ghép chậm hoạt động tăng thoáng qua. Không cần hiệu chỉnh liều mycophenolat mofetil trong trường hợp này.

Bệnh nhân suy gan: Ở người tình nguyện bị xơ gan do rượu, quá trình liên hợp glucuronid của MPA tại gan không bị ảnh hưởng bởi bệnh nhu mô gan. Ảnh hưởng của bệnh gan lên quá trình này có thể phụ thuộc vào tình trạng bệnh cụ thể. Tuy nhiên, bệnh gan, chủ yếu là các tình trạng tổn thương đường mật như xơ hóa đường mật nguyên phát có thể có ảnh hưởng khác.

Trẻ em và thiếu niên (2 đến 18 tuổi): Các thông số dược động học đã được đánh giá trên 49 bệnh nhân nhi ghép thận sử dụng mycophenolat mofetil liều 600 mg/m² theo đường uống, ngày 2 lần. Sử dụng mức liều này thu được trị số AUC của MPA tương tự như ở người lớn ghép thận dùng mycophenolat mofetil với liều 1 g ngày 2 lần trong giai đoạn sớm và muộn sau ghép tạng. Trị số AUC của MPA giữa các nhóm là như nhau khi so sánh ở giai đoạn sớm và muộn.

Bệnh nhân cao tuổi (> 65 tuổi): Dược động học của mycophenolat mofetil ở bệnh nhân cao tuổi chưa được đánh giá chính thức.

Các thuốc tránh thai dùng theo đường uống: Dược động học của các thuốc tránh thai dùng theo đường uống không bị ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời mycophenolat mofetil (xem thêm mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác). Một nghiên cứu dùng đồng thời mycophenolat mofetil (1 g, ngày 2 lần) và thuốc tránh thai dạng phối hợp đường uống chứa ethinylestradiol (0,02 mg đến 0,04 mg) và levonorgestrel (0,05 mg đến 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) hoặc gestoden (0,05 mg đến 0,10 g) được tiến hành trên 18 phụ nữ không ghép tạng (không sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch khác) trong 3 chu kỳ kinh nguyệt liên tiếp cho thấy mycophenolat mofetil không ảnh hưởng đến tác dụng ức chế rụng trứng của thuốc tránh thai dùng theo đường uống. Nồng độ hormon tạo hoàng thể (LH), hormon kích thích nang (FSH) và progesteron trong huyết thanh không bị ảnh hưởng đáng kể.

Chỉ định điều trị:

Mycophenolat mofetil được chỉ định phối hợp với ciclosporin và corticosteroid để dự phòng thải ghép cấp ở bệnh nhân ghép thận, tim hoặc gan dị thân.

Liều lượng và cách dùng:

Việc điều trị bằng mycophenolat mofetil cần được bắt đầu và duy trì bởi các chuyên gia ghép tạng có đủ chuyên môn thích hợp.

Sử dụng trong ghép thận:

Người lớn: Cần bắt đầu uống mycophenolat mofetil trong vòng 72 giờ sau khi ghép thận. Liều đề nghị cho bệnh nhân ghép thận là 1 g, ngày 2 lần (liều 2 g/ngày).

Trẻ em và thiếu niên (2 đến 18 tuổi): Liều mycophenolat mofetil đề nghị là 600 mg/m², uống ngày 2 lần (tối tối đa 2 g/ngày). Chỉ được sử dụng viên nén mycophenolat mofetil cho bệnh nhân có diện tích bề mặt cơ thể trên 1,5 m² với liều 1 g, ngày 2 lần (2 g/ngày). Do một số phản ứng bất lợi xuất hiện ở nhóm tuổi này (xem mục Tác dụng không mong muốn) với tần suất cao hơn so với ở người lớn, có thể cần giảm liều hoặc ngừng thuốc tạm thời, có cân nhắc đến các yếu tố lâm sàng liên quan như mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi.

Trẻ em (< 2 tuổi): Chưa có đủ dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em dưới 2 tuổi. Chưa đủ thông tin để đưa ra khuyến cáo về liều dùng và do đó, không khuyến cáo sử dụng mycophenolat mofetil cho nhóm tuổi này.

Sử dụng trong ghép tim:

Người lớn: Cần bắt đầu uống mycophenolat mofetil trong vòng 5 ngày sau khi ghép tim. Liều đề nghị cho bệnh nhân ghép tim là 1,5 g, ngày 2 lần (liều 3 g/ngày).

Trẻ em: Chưa có dữ liệu về việc sử dụng cho bệnh nhân nhi ghép tim.

Sử dụng trong ghép gan:

Người lớn: Cần sử dụng mycophenolat mofetil theo đường tĩnh mạch trong 4 ngày đầu tiên sau ghép gan cùng với mycophenolat mofetil đường uống bắt đầu dùng ngay sau khi sử dụng theo đường tĩnh mạch nếu thuốc được dung nạp. Liều uống đề nghị cho bệnh nhân ghép gan là 1,5 g, ngày 2 lần (3 g/ngày).

Trẻ em và thiếu niên: Chưa có dữ liệu về việc sử dụng thuốc cho bệnh nhân nhi ghép gan.

Sử dụng cho bệnh nhân cao tuổi (> 65 tuổi):

Liều đề nghị 1 g, ngày 2 lần trong trường hợp ghép thận và 1,5 g, ngày 2 lần trong trường hợp ghép tim hoặc ghép gan là phù hợp với bệnh nhân cao tuổi.

Sử dụng cho bệnh nhân suy thận:

Ở bệnh nhân ghép thận bị suy thận mạn tính nặng (tốc độ lọc cầu thận < 25 ml/phút/1,73 m²), ngoài việc sử dụng thuốc ngay sau ghép thận, cần tránh sử dụng liều trên 1 g, ngày 2 lần. Cũng cần theo dõi cẩn thận những bệnh nhân này. Không cần hiệu chỉnh liều ở những bệnh nhân mà thận ghép chậm hoạt động sau phẫu thuật (xem mục Đặc tính dược động học). Chưa có dữ liệu về việc sử dụng thuốc cho bệnh nhân ghép tim hoặc gan bị suy thận mạn tính nặng.

Sử dụng cho bệnh nhân suy gan nặng:

Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân ghép thận mắc bệnh nhu mô gan nặng. Chưa có dữ liệu về việc sử dụng thuốc cho bệnh nhân ghép tim mắc bệnh nhu mô gan nặng.

Điều trị trong các giai đoạn thải ghép:

Acid mycophenolic (MPA) là dạng chuyển hóa có hoạt tính của mycophenolat mofetil. Tình trạng thải ghép thận không làm thay đổi dược động học của MPA; không cần giảm liều hoặc ngừng sử dụng mycophenolat mofetil. Chưa có cơ sở để hiệu chỉnh liều mycophenolat mofetil sau thải ghép tim. Chưa có dữ liệu về dược động học của thuốc trong quá trình thải ghép gan.

Chống chỉ định:

Các phản ứng quá mẫn với mycophenolat mofetil đã được ghi nhận (xem mục Tác dụng không mong muốn). Do đó, chống chỉ định mycophenolat mofetil cho bệnh nhân quá mẫn với mycophenolat mofetil hoặc acid mycophenolic.

Chống chỉ định mycophenolat mofetil cho phụ nữ đang cho con bú (xem mục Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú).

Để biết thêm thông tin về việc sử dụng thuốc trong thai kỳ và các yêu cầu tránh thai, xem mục Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng:

Bệnh nhân đang sử dụng các phác đồ ức chế miễn dịch phối hợp các thuốc như mycophenolat mofetil bị tăng nguy cơ tiến triển u lympho và các loại u ác tính khác, đặc biệt là trên da (xem mục Tác dụng không mong muốn). Nguy cơ này liên quan đến cường độ và thời gian điều trị ức chế miễn dịch hơn là do sử dụng một thuốc cụ thể nào. Khuyến cáo chung để giảm thiểu nguy cơ mắc ung thư da là hạn chế tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và tia tử ngoại bằng cách mặc quần áo bảo hộ và sử dụng kem chống nắng có chỉ số bảo vệ cao.

Cần hướng dẫn bệnh nhân đang sử dụng mycophenolat mofetil thông báo ngay bất kỳ dấu hiệu nhiễm khuẩn, vết thâm tím, xuất huyết bất thường nào hoặc các biểu hiện suy tủy xương cho bác sĩ.

Bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch như mycophenolat mofetil bị tăng nguy cơ nhiễm trùng cơ hội (vi khuẩn, nấm, virus và động vật đơn bào), nhiễm trùng gây tử vong và nhiễm trùng máu (xem mục Tác dụng không mong muốn). Các trường hợp nhiễm vi sinh bao gồm tái hoạt hóa virus tiềm tàng như tái hoạt hóa virus viêm gan B hoặc C và nhiễm polyomavirus (virus BK liên quan đến bệnh thận, virus JC liên quan đến bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển). Các trường hợp viêm gan do tái hoạt hóa virus viêm gan B hoặc C đã được ghi nhận ở bệnh nhân mang mầm bệnh được điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch. Các trường hợp nhiễm này thường liên quan đến việc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch liều cao và có thể dẫn đến các tình trạng nghiêm trọng hoặc tử vong; bác sĩ cần cân nhắc khi chẩn đoán phân biệt ở bệnh nhân bị ức chế miễn dịch có chức năng thận kém hoặc có các triệu chứng thần kinh.

Cần theo dõi tình trạng giảm bạch cầu trung tính ở bệnh nhân sử dụng mycophenolat mofetil do tình trạng này có thể liên quan đến chính mycophenolat mofetil, các thuốc dùng đồng thời, nhiễm virus hoặc nhiều nguyên nhân cùng lúc. Bệnh nhân sử dụng mycophenolat mofetil cần xét nghiệm công thức máu toàn phần hàng tuần trong tháng đầu điều trị, 2 lần mỗi tháng trong tháng thứ 2 và 3 cũng như hàng tháng sau đó trong năm đầu tiên. Nếu tình trạng giảm bạch cầu trung tính tiến triển (số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), có thể phải tạm ngưng hoặc dừng sử dụng mycophenolat mofetil.

Các trường hợp bất sản hồng cầu đơn thuần (PRCA) đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng mycophenolat mofetil phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Chưa rõ cơ chế gây PRCA do mycophenolat mofetil. PRCA có thể biến mất khi giảm liều hoặc ngừng sử dụng mycophenolat mofetil. Chỉ nên thay đổi liệu pháp điều trị bằng mycophenolat mofetil ở bệnh nhân ghép tạng dưới sự giám sát thích hợp để giảm thiểu nguy cơ thải ghép (xem mục Tác dụng không mong muốn).

Cần thông báo cho bệnh nhân biết rằng trong quá trình điều trị bằng mycophenolat mofetil, các vaccin có thể bị giảm hiệu lực và cần tránh sử dụng vaccin có chứa vi sinh vật sống đã làm yếu (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác). Vaccin cúm có thể có hiệu quả. Bác sĩ cần tham chiếu các hướng dẫn quốc gia về sử dụng vaccin cúm.

Do mycophenolat mofetil có liên quan đến việc gia tăng tỷ lệ các biến cố bất lợi trên đường tiêu hóa như loét, xuất huyết và thủng đường tiêu hóa với tần suất ít gặp, cần thận trọng khi sử dụng mycophenolat mofetil cho bệnh nhân mắc bệnh đường tiêu hóa nặng, giai đoạn hoạt động.

Mycophenolat mofetil là một thuốc ức chế inosin monophosphat dehydrogenase (IMPDH). Do đó, trên lý thuyết, cần tránh sử dụng cho bệnh nhân mắc bệnh di truyền hiếm gặp thiếu hypoxanthin-guanin phosphoribosyl transferase (HGPRT) như hội chứng Lesch-Nyhan và Kelley-Seegmiller.

Khuyến cáo không nên sử dụng phối hợp mycophenolat mofetil cùng với azathioprin do việc dùng đồng thời hai thuốc này chưa được nghiên cứu.

Do trị số diện tích dưới đường cong (AUC) của MPA bị giảm đáng kể bởi cholestyramin, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời mycophenolat mofetil cùng với các thuốc ảnh hưởng đến tuần hoàn ruột gan do nguy cơ giảm hiệu lực của mycophenolat mofetil.

Lợi ích-nguy cơ của việc phối hợp mycophenolat mofetil với tacrolimus hoặc sirolimus chưa được xác minh (xem thêm mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác:

Các nghiên cứu về tương tác thuốc chỉ được tiến hành trên người lớn.

Aciclovir: Nồng độ aciclovir cao hơn đã được ghi nhận khi mycophenolat mofetil được sử dụng cùng với aciclovir so với chỉ dùng aciclovir đơn độc. Thay đổi về dược động học của MPAG (dạng liên hợp glucuronid của MPA) (MPAG tăng 8%) là nhỏ và không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Do nồng độ MPAG trong huyết tương tăng lên trong trường hợp suy thận, tương tự như nồng độ aciclovir, có thể xảy ra nguy cơ cạnh tranh bài tiết qua ống thận giữa mycophenolat mofetil với aciclovir hoặc tiền chất của aciclovir là valaciclovir, làm tăng thêm nồng độ của cả hai thuốc.

Antacid và các thuốc ức chế bơm proton (PPI): Tình trạng giảm nồng độ acid mycophenolic (MPA) đã được ghi nhận khi các antacid như magesi và nhôm hydroxid cũng như các PPI như lansoprazol và pantoprazol được sử dụng cùng với mycophenolat mofetil. Khi so sánh tỉ lệ thải ghép hoặc tỉ lệ mất mô ghép giữa bệnh nhân điều trị bằng mycophenolat mofetil đang dùng các PPI so với bệnh nhân không dùng PPI, không thấy khác biệt đáng kể. Những dữ liệu này cho phép ngoại suy cho tất cả các antacid do mức giảm nồng độ thuốc khi mycophenolat mofetil dùng đồng thời với magesi và nhôm hydroxid ít hơn so với khi dùng đồng thời với các PPI.

Cholestyramin: Khi dùng liều duy nhất 1,5 g mycophenolat mofetil cho người tình nguyện khỏe mạnh đã được dùng trước 4 g cholestyramin ngày 3 lần trong 4 ngày, trị số AUC của MPA giảm 40% (xem mục Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng và mục Đặc tính dược động học). Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời hai thuốc này do nguy cơ làm giảm hiệu quả điều trị của mycophenolat mofetil.

Các thuốc ảnh hưởng đến tuần hoàn ruột gan: Cần thận trọng khi sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến tuần hoàn ruột gan cùng với mycophenolat mofetil do nguy cơ làm giảm hiệu quả điều trị của mycophenolat mofetil.

Ciclosporin A: Dược động học của ciclosporin A (CsA) không bị ảnh hưởng bởi mycophenolat mofetil.

Ngược lại, nếu ngừng sử dụng đồng thời với ciclosporin, trị số AUC của MPA có thể tăng khoảng 30%.

Ganciclovir: Dựa trên các kết quả của một nghiên cứu dùng liều duy nhất mức liều đề nghị của mycophenolat mofetil theo đường uống và ganciclovir theo đường tĩnh mạch cũng như những ảnh hưởng đã biết của tình trạng suy thận đến dược động học của mycophenolat mofetil (xem mục Liều lượng và cách dùng) và ganciclovir, có thể dự đoán rằng sử dụng đồng thời các thuốc này (cạnh tranh bài tiết qua ống thận) sẽ làm tăng nồng độ MPAG và ganciclovir. Dược động học của MPA không thay đổi đáng kể và không cần hiệu chỉnh liều mycophenolat mofetil. Ở bệnh nhân suy thận mà mycophenolat mofetil và ganciclovir hoặc các tiền chất của ganciclovir như valganciclovir được sử dụng đồng thời, cần tham khảo khuyến cáo về liều dùng của ganciclovir và theo dõi cẩn thận bệnh nhân.

Các thuốc tránh thai dùng theo đường uống: Dược động học và dược lực học của các thuốc tránh thai dùng theo đường uống không bị ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời với mycophenolat mofetil (xem thêm mục Đặc tính dược động học).

Rifampicin: Ở bệnh nhân không sử dụng ciclosporin, dùng đồng thời mycophenolat mofetil và rifampicin làm giảm nồng độ MPA (trị số $AUC_{0-12 \text{ giờ}}$) từ 18% đến 70%. Khuyến cáo theo

đôi nồng độ MPA để hiệu chỉnh liều mycophenolat mofetil tương ứng nhằm duy trì hiệu quả lâm sàng của mycophenolat mofetil khi sử dụng đồng thời với rifampicin.

Sirolimus: Ở bệnh nhân ghép thận, sử dụng đồng thời mycophenolat mofetil cùng với CsA làm giảm nồng độ MPA từ 30-50% so với ở bệnh nhân dùng phối hợp sirolimus và liều tương đương mycophenolat mofetil (xem thêm mục Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Sevelamer: Tình trạng giảm C_{max} và AUC_{0-12} của MPA lần lượt 30% và 25% đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời mycophenolat mofetil và sevelamer mà không gây ra bất kỳ hậu quả nào trên lâm sàng (ví dụ như thải ghép). Tuy nhiên, nên sử dụng mycophenolat mofetil ít nhất 1 giờ trước và 3 giờ sau khi dùng sevelamer để giảm thiểu ảnh hưởng đến hấp thu MPA. Chưa có dữ liệu về tương tác giữa mycophenolat mofetil với các thuốc gắn phosphat khác ngoài sevelamer.

Trimethoprim/sulfamethoxazol: Chưa ghi nhận ảnh hưởng của các thuốc này đến sinh khả dụng của MPA.

Norfloxacin và metronidazol: Ở người tình nguyện khỏe mạnh, chưa ghi nhận tương tác đáng kể nào khi mycophenolat mofetil được sử dụng đồng thời với từng thuốc norfloxacin và metronidazol. Tuy nhiên, dùng phối hợp cả norfloxacin và metronidazol làm giảm nồng độ MPA khoảng 30% khi sử dụng liều duy nhất mycophenolat mofetil.

Ciprofloxacin và amoxicillin cùng với acid clavulanic: Tình trạng giảm nồng độ MPA trước mỗi liều (nồng độ đáy) ở mức khoảng 50% đã được ghi nhận ở bệnh nhân ghép thận trong những ngày đầu tiên ngay sau khi bắt đầu dùng ciprofloxacin hoặc amoxicillin cùng với acid clavulanic theo đường uống. Tác dụng này có xu hướng giảm đi khi tiếp tục sử dụng kháng sinh hoặc biến mất trong vòng vài ngày sau khi ngừng dùng kháng sinh. Việc thay đổi nồng độ MPA trước mỗi liều có thể không đại diện cho sự thay đổi nồng độ MPA toàn thể. Do đó, việc thay đổi liều mycophenolat mofetil thường không cần thiết nếu không có biểu hiện rối loạn chức năng mô ghép trên lâm sàng. Tuy nhiên, cần theo dõi chặt chẽ tình trạng bệnh nhân trên lâm sàng trong khi phối hợp thuốc và ngay sau khi điều trị bằng kháng sinh.

Tacrolimus: Ở bệnh nhân ghép gan bắt đầu sử dụng mycophenolat mofetil và tacrolimus, trị số AUC và C_{max} của MPA, dạng chuyển hóa có hoạt tính của mycophenolat mofetil không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng đồng thời tacrolimus. Ngược lại, trị số AUC của tacrolimus tăng khoảng 20% khi dùng đa liều mycophenolat mofetil (1,5 g ngày 2 lần vào buổi sáng và buổi tối) cho bệnh nhân đang sử dụng tacrolimus. Tuy nhiên, ở bệnh nhân ghép thận, nồng độ tacrolimus không bị thay đổi bởi mycophenolat mofetil (xem thêm mục Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Các tương tác khác: Sử dụng đồng thời probenecid cùng với mycophenolat mofetil trên lâm sàng làm tăng trị số AUC của MPAG lên 3 lần. Do đó, các thuốc khác đã biết là được bài tiết qua ống thận có thể cạnh tranh đào thải với MPAG và do đó làm tăng nồng độ trong huyết tương của MPAG hoặc các thuốc bài tiết qua ống thận.

Vacin chứa vi sinh vật sống: Không nên sử dụng các vacin có chứa vi sinh vật sống cho bệnh nhân giảm đáp ứng miễn dịch. Đáp ứng kháng thể với các vacin khác có thể giảm (xem thêm mục Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ có thai: Khuyến cáo không nên bắt đầu sử dụng mycophenolat mofetil cho đến khi thu được kết quả xét nghiệm mang thai âm tính. Phải áp dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trước khi bắt đầu, trong và 6 tuần sau khi ngừng sử dụng mycophenolat mofetil (Xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác). Cần hướng dẫn bệnh nhân tham vấn bác sĩ ngay khi phát hiện mang thai.

Không khuyến cáo sử dụng mycophenolat mofetil trong thai kỳ và chỉ nên dùng mycophenolat mofetil trong trường hợp không còn liệu pháp thay thế nào thích hợp hơn. Chỉ

nên sử dụng mycophenolat mofetil cho phụ nữ mang thai nếu lợi ích thu được vượt hẳn rủi ro tiềm tàng với thai nhi. Chưa có đủ dữ liệu về việc sử dụng mycophenolat mofetil cho phụ nữ có thai. Tuy nhiên, các dị tật bẩm sinh như dị dạng tai, nghĩa là bất thường hoặc không có tai ngoài/tai giữa, đã được ghi nhận ở những trẻ mà người mẹ dùng mycophenolat mofetil phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác trong thai kỳ. Các trường hợp sảy thai tự nhiên đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính của thuốc với sinh sản.

Phụ nữ cho con bú: Mycophenolat mofetil được tiết vào sữa ở chuột. Chưa rõ thuốc có tiết vào sữa ở người hay không. Do nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ, chống chỉ định mycophenolat mofetil ở phụ nữ cho con bú (xem mục Chống chỉ định).

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Chưa tiến hành các nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Dược lực học của thuốc và các phản ứng bất lợi ghi nhận được cho thấy thuốc ít có nguy cơ ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tác dụng không mong muốn:

Các tác dụng không mong muốn sau đây bao gồm những phản ứng bất lợi ghi nhận được trong các thử nghiệm lâm sàng: Các phản ứng bất lợi chủ yếu liên quan đến việc sử dụng phối hợp mycophenolat mofetil cùng với ciclosporin và corticosteroid bao gồm tiêu chảy, giảm bạch cầu, nhiễm trùng máu, nôn và có dấu hiệu tăng tần suất một số loại nhiễm khuẩn (xem mục Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

U ác tính: Bệnh nhân đang áp dụng các phác đồ ức chế miễn dịch phối hợp thuốc, kể cả mycophenolat mofetil bị tăng nguy cơ tiến triển u lympho và các loại u ác tính khác, đặc biệt là trên da (xem thêm mục Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng). Bệnh rối loạn tăng sinh lympho hoặc u lympho tiến triển ở 0,6% bệnh nhân sử dụng mycophenolat mofetil (2 g hoặc 3 g hàng ngày) phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng trên bệnh nhân ghép thận (dùng liều 2 g), tim và gan trong ít nhất 1 năm. Ung thư da không phải melanoma xuất hiện ở 3,6% bệnh nhân, các loại ung thư ác tính khác được ghi nhận ở 1,1% bệnh nhân. Dữ liệu về độ an toàn sau 3 năm ở bệnh nhân ghép thận và tim không cho thấy thay đổi bất thường nào về tỉ lệ u ác tính so với khi theo dõi 1 năm. Bệnh nhân ghép gan được theo dõi ít nhất 1 năm, nhưng dưới 3 năm.

Nhiễm trùng cơ hội: Tất cả các bệnh nhân ghép tạng đều bị tăng nguy cơ nhiễm trùng cơ hội; nguy cơ này tăng lên khi dùng liều nạp gây ức chế miễn dịch hoàn toàn (xem mục Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng). Các loại nhiễm trùng cơ hội hay gặp nhất ở bệnh nhân sử dụng mycophenolat mofetil (2 g hoặc 3 g hàng ngày) cùng với các thuốc ức chế miễn dịch khác trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng trên bệnh nhân ghép thận (dùng liều 2 g), tim và gan trong ít nhất 1 năm là nhiễm nấm candida niêm mạc, nhiễm/mắc hội chứng virus cytomegalovirus (CMV) trong máu và nhiễm Herpes simplex. Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm/mắc hội chứng virus CMV trong máu là 13,5%.

Trẻ em và thiếu niên (2 đến 18 tuổi): Loại và tần suất của các phản ứng bất lợi trong một nghiên cứu lâm sàng trên 92 bệnh nhân nhi từ 2 đến 18 tuổi sử dụng liều 600 mg mycophenolat mofetil/m² dùng theo đường uống, ngày 2 lần tương tự như ở người lớn dùng liều 1 g mycophenolat mofetil, ngày 2 lần. Tuy nhiên, các phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc sau đây hay gặp hơn ở bệnh nhân nhi so với ở người lớn, đặc biệt là ở trẻ em dưới 6 tuổi: Tiêu chảy, nhiễm trùng máu, giảm bạch cầu, thiếu máu và nhiễm khuẩn.

Bệnh nhân cao tuổi (> 65 tuổi): Bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) thường bị tăng nguy cơ gặp phải các phản ứng bất lợi do ức chế miễn dịch. Bệnh nhân cao tuổi sử dụng mycophenolat mofetil như một phần của phác đồ ức chế miễn dịch phối hợp có thể bị tăng nguy cơ mắc một

số loại nhiễm khuẩn (như bệnh xâm lấn mô do cytomegalovirus), xuất huyết tiêu hóa và phù phổi so với ở bệnh nhân trẻ tuổi hơn.

Các phản ứng bất lợi khác: Các phản ứng bất lợi, có thể hoặc có khả năng liên quan đến mycophenolat mofetil, đã được ghi nhận ở $\geq 1/10$ và ở $\geq 1/100$ đến $< 1/10$ bệnh nhân được điều trị bằng mycophenolat mofetil trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng trên bệnh nhân ghép thận (dùng liều 2 g), tim và gan được liệt kê trong bảng dưới đây.

Trong mỗi hệ cơ quan, các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo các mức tần suất sau đây: Rất hay gặp ($\geq 1/10$); hay gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và chưa rõ tần suất (chưa thể ước lượng được tần suất từ dữ liệu hiện có). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Các phản ứng bất lợi có thể hoặc có khả năng liên quan đến mycophenolat mofetil được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng mycophenolat mofetil phối hợp với ciclosporin và corticosteroid trong các thử nghiệm lâm sàng ghép thận, tim và gan.

Hệ cơ quan	Tần suất	Các phản ứng bất lợi
Xét nghiệm	Rất hay gặp	-
	Hay gặp	Tăng men gan, tăng creatinin máu, tăng lactat dehydrogenase trong máu, tăng urê máu, tăng phosphatase kiềm trong máu, giảm cân.
Rối loạn tim	Rất hay gặp	-
	Hay gặp	Nhịp tim nhanh
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất hay gặp	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu
	Hay gặp	Giảm toàn thể huyết cầu, tăng bạch cầu
Rối loạn hệ thần kinh	Rất hay gặp	-
	Hay gặp	Cơ giật, tăng trương lực, run, ngủ gà, hội chứng nhược cơ, chóng mặt, đau đầu, dị cảm, rối loạn vị giác
Rối loạn hô hấp, vùng ngực và trung thất	Rất hay gặp	-
	Hay gặp	Tràn dịch màng phổi, khó thở, ho
Rối loạn tiêu hóa	Rất hay gặp	Nôn, đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn
	Hay gặp	Xuất huyết tiêu hóa, viêm màng bụng, tắc ruột, viêm đại tràng, loét dạ dày, loét tá tràng, viêm dạ dày, viêm thực quản, viêm miệng, táo bón, khó tiêu, đầy hơi, ợ hơi
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất hay gặp	-
	Hay gặp	Suy thận
Rối loạn da và mô dưới da	Rất hay gặp	-
	Hay gặp	Tăng sản da, phát ban, mụn trứng cá, rụng tóc
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất hay gặp	-
	Hay gặp	Đau khớp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất hay gặp	-
	Hay gặp	Nhiễm toan, tăng kali huyết, hạ kali huyết, tăng đường huyết, hạ magesi huyết, hạ calci huyết, tăng cholesterol máu, tăng lipid máu, hạ phosphat máu, tăng uric máu, gút, chán ăn
Nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn lan tỏa	Rất hay gặp	Nhiễm trùng máu, nhiễm nấm candida tiêu hóa, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm Herpes simplex, Herpes zoster.

	Hay gặp	Viêm phổi, cúm, nhiễm khuẩn đường hô hấp, nhiễm nấm Monilia hô hấp, nhiễm khuẩn tiêu hóa, nhiễm nấm candida, viêm dạ dày - ruột, nhiễm khuẩn, viêm phế quản, viêm hầu họng, viêm xoang, nhiễm nấm da, nhiễm candida trên da, nhiễm candida âm đạo, viêm mũi.
khối tân sinh lạnh tính, ác tính và chưa rõ bản chất (kể cả u nang và polyp)	Rất hay gặp	-
	Hay gặp	Ứng thư da, u lành tính trên da
Rối loạn mạch máu	Rất hay gặp	-
	Hay gặp	Tụt huyết áp, tăng huyết áp, giãn mạch
Rối loạn toàn thân và phản ứng tại vị trí sử dụng	Rất hay gặp	-
	Hay gặp	Phù, sốt, ón lạnh, đau, khó chịu, suy nhược
Rối loạn gan mật	Rất hay gặp	-
	Hay gặp	Viêm gan, vàng da, tăng bilirubin máu
Rối loạn tâm thần	Rất hay gặp	-
	Hay gặp	Kích động, trạng thái lữ lẩn, trầm cảm, lo lắng, suy nghĩ bất thường, mất ngủ

Ghi chú: 501 (2 g mycophenolat mofetil hàng ngày), 289 (3 g mycophenolat mofetil mỗi ngày) và 277 (2 g mycophenolat mofetil theo đường tĩnh mạch/ 3 g theo đường uống mỗi ngày) bệnh nhân được điều trị trong các nghiên cứu pha III để dự phòng thải ghép tương ứng thận, tim và gan.

Những tác dụng không mong muốn sau đây bao gồm các phản ứng bất lợi ghi nhận được trong quá trình theo dõi sau khi thuốc được lưu hành: Các loại phản ứng bất lợi ghi nhận được ở bệnh nhân sử dụng mycophenolat mofetil trong quá trình theo dõi sau khi thuốc được lưu hành tương tự như các tác dụng không mong muốn quan sát thấy trong các nghiên cứu ghép thận, tim và gan có đối chứng. Các phản ứng bất lợi bổ sung được báo cáo trong quá trình theo dõi sau khi thuốc được lưu hành được mô tả dưới đây với các mức tần suất trong ngoặc đơn, nếu có.

Tiêu hóa: Tăng sản lợi ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), viêm đại tràng, kể cả viêm đại tràng do cytomegalovirus ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), viêm tụy ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$) và teo nhung mao ruột non.

Các rối loạn liên quan đến ức chế miễn dịch: Nhiễm trùng nặng gây nguy hiểm tính mạng bao gồm viêm màng não, viêm màng trong tim, lao và nhiễm mycobacteria không điển hình. Các trường hợp mắc bệnh thận do virus BK cũng như mắc bệnh não chất trắng đa ổ (PML) do virus JC đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch như mycophenolat mofetil. Mất bạch cầu hạt ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$) và giảm bạch cầu trung tính đã được ghi nhận; do đó, cần thường xuyên giám sát bệnh nhân sử dụng mycophenolat mofetil (xem mục Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng). Đã có báo cáo về tình trạng thiếu máu bất sản và suy tủy xương ở bệnh nhân điều trị bằng mycophenolat mofetil, một số trường hợp dẫn đến tử vong.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Các trường hợp bất sản hồng cầu đơn thuần (PRCA) đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng mycophenolat mofetil (xem mục Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Các ca đơn lẻ gặp bất thường hình thái bạch cầu hạt trung tính, kể cả dị dạng Pelger-Huet mắc phải đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng mycophenolat mofetil. Những thay đổi này không liên quan đến giảm chức năng bạch cầu hạt trung tính. Những thay đổi này có thể gợi ý tình trạng “chuyển trái” trong quá trình phát triển của bạch cầu trung tính trong các xét nghiệm huyết học, có thể bị hiểu lầm thành dấu hiệu nhiễm khuẩn ở bệnh nhân bị ức chế miễn dịch như ở những đối tượng sử dụng mycophenolat mofetil.

Quá mẫn: Các phản ứng quá mẫn như phù mạch thần kinh và phản ứng phản vệ đã được ghi nhận.

Rối loạn bẩm sinh: Xem chi tiết ở mục Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Rối loạn hô hấp, vùng ngực và trung thất: Đã có những báo cáo đơn lẻ về bệnh viêm phổi kẽ và xơ hóa phổi ở bệnh nhân điều trị bằng mycophenolat mofetil phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác, một số ca dẫn đến tử vong.

Báo cáo phản ứng bất lợi nghi ngờ: Việc báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi thuốc được cấp phép lưu hành là rất quan trọng. Điều này giúp theo dõi liên tục cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các nhân viên y tế được đề nghị thông báo bất kỳ phản ứng bất lợi nghi ngờ nào thông qua hệ thống báo cáo quốc gia được nêu tại Phụ lục V.

Thông báo cho bác sĩ bất kỳ tác dụng mong muốn nào gặp phải trong quá trình dùng thuốc.

Quá liều:

Đã có báo cáo về tình trạng quá liều mycophenolat mofetil trong các thử nghiệm lâm sàng và trong quá trình theo dõi sau khi thuốc được lưu hành. Ở nhiều trường hợp trong số này, không ghi nhận biến cố bất lợi nào. Trong các trường hợp quá liều có ghi nhận biến cố bất lợi, các biến cố đều nằm trong số tác dụng không mong muốn đã biết của thuốc.

Quá liều mycophenolat mofetil được dự đoán là có thể dẫn tới tình trạng ức chế quá mức hệ miễn dịch cũng như làm tăng khả năng dễ bị nhiễm khuẩn và ức chế tủy xương (xem mục Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng). Nếu tiến triển tình trạng giảm bạch cầu trung tính, nên tạm ngừng sử dụng hoặc giảm liều mycophenolat mofetil (xem mục Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Thăm phân máu không giúp loại một lượng MPA hoặc MPAG có ý nghĩa lâm sàng khỏi tuần hoàn. Các thuốc gắn acid mật như cholestyramin có thể loại bỏ MPA bằng cách làm giảm tuần hoàn ruột gan của thuốc (xem mục Đặc tính dược động học).

Tương kỵ:

Không có.

Hạn dùng:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Bảo quản:

Bảo quản dưới 30°C, ở nơi khô ráo và thoáng mát.

Đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Sản xuất tại Hungary bởi:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi ut 13, Debrecen, H-4042 - Hungary



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng