

Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ

CKDMYREPT Tab. 500MG

Viên nén bao phim
Mycophenolat mofetil

Thành phần

Mỗi viên chứa Mycophenolat mofetil 500mg.

Tá dược: Tinh bột tiến gelatin hóa, Natri croscarmellose, Povidon, Magnesi Stearat, Nước tinh khiết, Opadry 85F18422.

Dược lực học

Mycophenolat mofetil (MMF) là dạng este 2-morpholinoethyl của mycophenolic acid (MPA). MPA là một chất ức chế enzym inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) với tính chất ức chế mạnh, chọn lọc, không cạnh tranh và có khả năng phục hồi, vì vậy, thuốc ức chế con đường de novo của quá trình tổng hợp guanosine nucleotide. MPA có tác dụng kìm hãm dòng lympho bào mạnh hơn đối với các dòng tế bào khác bởi vì tế bào lympho T và lympho B bị lệ thuộc rất nhiều vào sự tăng sinh của chúng trong con đường de novo của quá trình tổng hợp purines, trong khi những dòng tế bào khác có thể tận dụng những con đường tái tạo khác.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi được dùng theo đường uống, mycophenolate mofetil được hấp thu nhanh và rộng và chuyển hoàn toàn thành chất chuyển hóa có hoạt tính, đó là MPA. Sinh khả dụng trung bình của mycophenolate mofetil dùng đường uống, dựa vào AUC của MPA, là 94% so với mycophenolate mofetil dùng theo đường tĩnh mạch.

Mycophenolate mofetil có thể được đánh giá một cách hệ thống sau khi truyền tĩnh mạch. Tuy nhiên, sau khi uống, nồng độ thuốc thấp hơn mức giới hạn xác định (0,4 mcg/ml).

Thời gian đầu sau khi ghép (< 40 ngày), những bệnh nhân ghép thận, tim và gan có giá trị AUC trung bình của MPA thấp hơn khoảng 30% và mức C_{max} thấp hơn khoảng 40% so với khoảng thời gian sau ghép lâu hơn (sau 3-6 tháng).

Thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu (AUC của MPA) của mycophenolate mofetil khi được dùng với liều 1,5g dùng ngày 2 lần cho các bệnh nhân ghép thận. Tuy nhiên, nồng độ đỉnh của MPA giảm khoảng 40% khi có mặt thức ăn.

Phân phối

Nhờ có sự tái hấp thu qua vòng tuần hoàn gan-ruột, nồng độ MPA huyết tương thường tăng lên khoảng 6-12 giờ sau khi dùng thuốc. AUC của MPA giảm đi gần 40% khi sử dụng đồng thời cholestyramine (4g ba lần một ngày) phù hợp với sự gián đoạn của vòng tái tuần hoàn gan-ruột.

Ở nồng độ có tác dụng trên lâm sàng, 97% MPA gắn với albumin huyết tương.

Chuyển hóa

MPA được chuyển hóa bởi glucuronyl transferase thành dạng kết hợp với glucuronide có phenol (MPAG), là chất không có tác dụng dược lý.

Thải trừ

Dùng mycophenolate mofetil đường uống có gần phóng xạ có thể thu được hoàn toàn lượng thuốc đã dùng, với 93% lượng thuốc được tìm thấy trong nước tiểu và 6% được tìm thấy trong phân. Phần lớn (khoảng 87%) của liều thuốc được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng MPAG. Một số lượng không đáng kể (< 1% của liều) được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng MPA.

Ở các nồng độ điều trị lâm sàng, MPA và MPAG không bị đào thải bởi quá trình lọc máu. Tuy nhiên, với nồng độ MPAG cao (> 100 g/ml), một lượng nhỏ MPAG cũng bị loại bỏ.

Bệnh nhân bị suy thận nặng

Trong một nghiên cứu dùng liều đơn (mỗi nhóm 6 đối tượng), nồng độ AUC trung bình của MPA được quan sát sau khi dùng đường uống ở những bệnh nhân bị suy thận mạn tính nặng (mức lọc cầu thận < 25ml/phút/1,73m²), ở mức cao hơn 28-75% so với nồng độ này quan sát được ở những đối tượng khỏe mạnh hay ở những bệnh nhân có suy thận mức độ nhẹ hơn. Tuy nhiên, nồng độ trung bình AUC của MPAG khi dùng liều đơn ở những bệnh nhân suy thận nặng cao hơn gấp 3-6 lần so với những trường hợp khỏe mạnh hoặc bị suy thận nhẹ, phù hợp với sự thải trừ của MPAG qua thận đã được biết.

Được động học khi dùng nhiều liều mycophenolate mofetil ở bệnh nhân suy thận mạn tính nặng chưa được nghiên cứu.

Những bệnh nhân có chức năng thận phục hồi chậm sau ghép

Ở những bệnh nhân có chức năng thận phục hồi chậm sau ghép, AUC₀₋₁₂ trung bình trong huyết tương của MPA tương đương với nồng độ ở những bệnh nhân có chức năng tạng ghép phục hồi bình thường. Có thể có tăng nhẹ nồng độ MPA huyết tương và MPA tự do ở những bệnh nhân có chức năng thận phục hồi chậm sau ghép. Không cần điều chỉnh liều của Mycophenolate mofetil (xem mục Các hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt). AUC₀₋₁₂ trung bình của MPAG trong huyết tương cao gấp 2-3 lần so với những bệnh nhân có chức năng thận ghép hồi phục bình thường sau ghép thận.

Ở những bệnh nhân sau ghép thận mà tạng ghép không hồi phục chức năng, nồng độ trong huyết tương của MPAG được tích lũy; sự tích lũy của MPA, nếu có thì nhỏ hơn nhiều.

Bệnh nhân bị suy gan

Nhìn chung, được động học của MPA và MPAG không bị ảnh hưởng bởi bệnh nhu mô gan ở những người tình nguyện bị xơ gan do rượu khi dùng MMF đường uống hoặc đường tiêm tĩnh mạch. Ảnh hưởng của bệnh gan đối với quá trình này

có thể tùy theo từng bệnh cụ thể. Bệnh gan với tổn thương chủ yếu ở đường mật, ví dụ như xơ gan ứ mật tiên phát, có thể gây ra một ảnh hưởng khác.

Người già (≥ 65 tuổi): Được động học ở người già chưa được đánh giá một cách chính thức.

Chỉ định

Mycophenolat mofetil được sử dụng đồng thời với cyclosporin và corticosteroid để chỉ định dự phòng hiện tượng thải ghép cấp tính và để điều trị tình trạng thải ghép lần đầu hoặc đáp ứng kém với điều trị ở những bệnh nhân ghép thận, ghép tim, ghép gan không cùng huyết thống.

Liều lượng và cách dùng

Liều chuẩn để dự phòng thải ghép thận

Người lớn: liều uống Mycophenolat mofetil nên được bắt đầu trong vòng 72 giờ sau khi ghép. Liều khuyến dùng là 1g, hai lần mỗi ngày (dùng 2g mỗi ngày).

Trẻ em và trẻ vị thành niên (từ 2 đến 18 tuổi): Liều khuyến dùng là 600 mg/m² diện tích cơ thể hai lần mỗi ngày (tối đa 2g mỗi ngày). Mycophenolat mofetil chỉ nên sử dụng ở bệnh nhân có diện tích cơ thể > 1,5 m², với liều 1g, hai lần mỗi ngày (dùng 2g mỗi ngày).

Do tỉ lệ gặp phải các tác dụng không mong muốn ở độ tuổi này cao hơn ở người lớn, nếu cần thiết nên giảm liều hoặc ngưng sử dụng.

Trẻ em (< 2 tuổi): chưa có số liệu dùng cho trẻ em ghép thận ở độ tuổi này.

Liều chuẩn để dự phòng thải ghép tim

Người lớn: liều uống Mycophenolate mofetil nên được bắt đầu trong vòng 5 ngày sau khi ghép. Liều khuyến dùng là 1,5g, hai lần mỗi ngày (dùng 3g mỗi ngày).

Trẻ em: chưa có số liệu dùng cho trẻ em ghép tim.

Liều chuẩn để dự phòng thải ghép gan

Người lớn: sau khi ghép gan, nên dùng Mycophenolate mofetil đường tiêm tĩnh mạch, liều uống Mycophenolate mofetil nên được tiếp tục vào ngày thứ 4 sau khi ghép với liều 1,5g, hai lần mỗi ngày (3g một ngày).

Trẻ em: chưa có số liệu dùng cho trẻ em ghép gan.

Người lớn tuổi (≥ 65 tuổi):

Liều khuyến dùng là 1g, hai lần mỗi ngày (dùng 2g mỗi ngày).

Để dự phòng thải ghép thận và 1,5g, hai lần mỗi ngày để dự phòng thải ghép tim và gan.

Chống chỉ định

Các phản ứng dị ứng với mycophenolat mofetil đã được ghi nhận. Vì vậy, mycophenolat mofetil được chống chỉ định ở những bệnh nhân bị quá mẫn với mycophenolat mofetil hoặc acid mycophenolic.

Chống chỉ định ở phụ nữ cho con bú.

Thận trọng

Cũng như đối với tất cả những bệnh nhân sử dụng phác đồ kết hợp các thuốc ức chế miễn dịch, những bệnh nhân có sử dụng mycophenolat mofetil trong phác đồ ức chế miễn dịch đều có tăng nguy cơ bị u lympho hoặc các bệnh ác tính khác, đặc biệt là ở da. Nguy cơ này dường như có liên quan tới cường độ và thời gian điều trị ức chế miễn dịch hơn là do việc sử dụng một loại thuốc nào đó. Như tất cả các bệnh nhân có nguy cơ cao bị ung thư da, nên hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia cực tím bằng cách mặc quần áo bảo vệ và đeo kính chống nắng có yếu tố bảo vệ cao.

Nên hướng dẫn những bệnh nhân đang dùng mycophenolat mofetil báo cáo ngay những biểu hiện của nhiễm trùng, vết thâm tím tự nhiên xuất hiện, chảy máu hoặc bất cứ biểu hiện nào khác của sự ức chế tủy xương.

Sự ức chế hệ thống miễn dịch quá mức cũng có thể làm tăng tính dễ bị nhiễm trùng bao gồm nhiễm trùng cơ hội, các nhiễm trùng và nhiễm khuẩn nặng đe dọa tính mạng.

Những bệnh nhân sử dụng mycophenolat mofetil cần được kiểm tra công thức máu toàn phần, mỗi tuần một lần trong tháng đầu tiên, mỗi tháng 2 lần trong tháng thứ 2 và 3, sau đó kiểm tra hàng tháng cho tới hết năm đầu tiên. Đặc biệt, những bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil cần được theo dõi để phát hiện sự giảm bạch cầu trung tính. Tình trạng giảm bạch cầu trung tính có thể liên quan đến việc sử dụng mycophenolat mofetil, các thuốc phối hợp, nhiễm vi rút hoặc do kết hợp của các nguyên nhân này. Nếu có tình trạng giảm bạch cầu trung tính (số lượng bạch cầu trung tính huyết đối < 1,3 x 10⁹/mcl), nên ngưng sử dụng mycophenolat mofetil hoặc giảm liều và bệnh nhân cần được theo dõi một cách cẩn thận.

Một số trường hợp bất sản nguyên bào hồng cầu đơn thuần (PRCA) đã được ghi nhận trên bệnh nhân điều trị bằng mycophenolat mofetil có kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Cơ chế gây ra PRCA của mycophenolat mofetil hiện chưa rõ. Trong một số trường hợp, PRCA đã được ghi nhận là phục hồi được nếu giảm liều hoặc ngưng điều trị bằng mycophenolat mofetil. Tuy nhiên, ở bệnh nhân ghép tạng, nếu giảm liều hoặc ngừng sử dụng sẽ xuất hiện nguy cơ tại mô ghép.

Nên cho bệnh nhân biết rằng trong quá trình điều trị bằng mycophenolate mofetil, hiệu quả của sự tiêm chủng có thể bị giảm và nên tránh sử dụng các loại vaccine sống đã làm giảm độc lực. Có thể tiêm chủng influenza. Các bác sĩ nên tham khảo các hướng dẫn quốc gia về tiêm chủng influenza.

Do mycophenolat mofetil làm tăng tỉ lệ các biến cố bất lợi xảy ra ở hệ tiêu hóa, bao gồm các trường hợp ít gặp như loét đường tiêu hóa, xuất huyết và thủng, nên thận trọng khi dùng mycophenolat mofetil cho các bệnh nhân có bệnh của hệ tiêu hóa.

Vì mycophenolat mofetil là một thuốc ức chế inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH), cho nên về mặt lý thuyết, không nên sử dụng cho bệnh nhân bị thiếu enzym hypoxanthin-guaninephosphoribosyl-transferase (HGPRT) có tính chất di truyền và hiếm gặp như hội chứng Lesch-Nyhan và Kelley-Seegmiller.

Người ta khuyến cáo không nên dùng mycophenolat mofetil cùng với azathioprin bởi vì cả hai thuốc này có thể làm ức chế tủy xương và sự kết hợp này chưa được nghiên cứu.

Vì cholestyramin làm giảm đáng kể AUC của MPA, nên thận trọng khi dùng mycophenolat mofetil cùng với các thuốc gây hạn chế vòng tái tuần hoàn gan-ruột, do những thuốc này có thể làm giảm hiệu quả của mycophenolate mofetil.

Tương tác thuốc

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

Acyclovir: nồng độ huyết tương của acyclovir và MPAG khi dùng cùng mycophenolate mofetil với acyclovir cao hơn khi dùng riêng rẽ từng thuốc một. Bởi vì nồng độ MPAG trong huyết tương cũng như nồng độ acyclovir hay dạng tiền chất của nó, valacyclovir, tăng khi có suy thận, có khả năng hai thuốc có sự cạnh tranh thải trừ ở ống thận và có thể gây tăng hơn nữa nồng độ cả hai thuốc. Các thuốc kháng acid chứa hydroxit magne và hydroxit nhôm: Khi uống kèm chất kháng acid độ hấp thu của mycophenolate mofetil bị giảm.

Cholestyramine: ở những người khỏe mạnh bình thường đã được dùng 4g cholestyramine ba lần một ngày trong 4 ngày sau đó dùng liều đơn 1,5 g mycophenolate mofetil, diện tích dưới đường cong của MPA giảm 40%. Nên thận trọng khi dùng cùng với các thuốc làm hạn chế vòng tái tuần hoàn gan-ruột.

Ciclosporin A: Dược động học của ciclosporin A không bị ảnh hưởng bởi mycophenolate mofetil. Tuy nhiên, nếu điều trị ciclosporin đồng thời được dùng lại, AUC của MPA tăng khoảng 30%.

Ganciclovir: Trên cơ sở kết quả nghiên cứu liều đơn của liều khuyến dùng mycophenolate mofetil đường uống và ganciclovir tiêm tĩnh mạch; và ảnh hưởng đã biết của suy thận đối với dược động học của mycophenolate mofetil và ganciclovir, khi dùng đồng thời các thuốc này (có sự cạnh tranh về cơ chế bài tiết ở ống thận) sẽ làm tăng nồng độ MPAG và ganciclovir. Không có sự thay đổi đáng kể về dược động học của MPA và không cần điều chỉnh liều mycophenolate mofetil. Ở những bệnh nhân suy thận dùng đồng thời mycophenolate mofetil và ganciclovir hoặc các tiền chất của nó, ví dụ valganciclovir, cần theo dõi bệnh nhân một cách cẩn thận.

Thuốc tránh thai đường uống: Dược động học của các thuốc tránh thai đường uống không bị ảnh hưởng bởi việc dùng cùng Mycophenolate mofetil.

Rifampicin: Nên theo dõi sát nồng độ MPA và cần phải điều chỉnh nồng độ Mycophenolate mofetil cho phù hợp để duy trì hiệu quả lâm sàng khi sử dụng đồng thời với rifampicin.

Tacrolimus: Dùng tacrolimus đồng thời với Mycophenolate mofetil không làm ảnh hưởng đến diện tích dưới đường cong AUC cũng như nồng độ đỉnh Cmax của MPA ở những bệnh nhân được ghép gan. Tuy nhiên, ở các bệnh nhân ghép gan ổn định, có hiện tượng tăng giá trị AUC của tacrolimus khoảng 20% khi dùng nhiều liều Mycophenolate mofetil (1,5g x 2 lần/ngày) phối hợp với tacrolimus. Ở những bệnh nhân được ghép thận, nồng độ tacrolimus dường như không bị thay đổi bởi Mycophenolate mofetil.

Trimethoprim/sulphamethoxazole, norfloxacin và metronidazole: Dùng phối hợp Mycophenolate mofetil với một trong những kháng sinh này không làm ảnh hưởng đến nồng độ toàn thân của MPA. Ngược lại, nếu dùng hỗn hợp norfloxacin + metronidazole sau khi dùng một liều đơn Mycophenolate mofetil sẽ làm giảm giá trị AUC của MPA khoảng 30%.

Ciprofloxacin và amoxicillin phối hợp với clavulanic acid: Giảm 50% nồng độ MPA (trùng) trước liều đã được ghi nhận ở bệnh nhân ghép thận vào những ngày ngay sau khi bắt đầu uống ciprofloxacin và amoxicillin phối hợp với clavulanic acid. Ảnh hưởng này có xu hướng dẫn tới giảm việc tiếp tục sử dụng kháng sinh và ngừng sử dụng. Sự thay đổi nồng độ trước liều này có thể không đại diện cho nồng độ MPA toàn phần, do đó sự liên quan về mặt lâm sàng của sự thay đổi này hiện vẫn chưa rõ.

Các tương tác khác: Dùng phối hợp probenecid với mycophenolate mofetil ở khi làm tăng diện tích dưới đường cong của MPAG 3-lần. Như vậy, các thuốc khác được biết là được bài tiết qua ống thận có thể cạnh tranh với MPAG và do đó tăng nồng độ huyết tương của MPAG hoặc các thuốc thải qua ống thận.

Vaccine sống: Vaccine sống không nên dùng cho bệnh nhân có đáp ứng miễn dịch bị suy giảm. Đáp ứng kháng thể với những vaccine khác có thể bị giảm.

Thời kỳ mang thai

Người ta khuyến cáo rằng không nên dùng Mycophenolate mofetil cho bệnh nhân trước khi nhận được test thử thai âm tính. Phải sử dụng các biện pháp tránh thai hữu hiệu trước khi bắt đầu được điều trị bằng Mycophenolate mofetil, trong thời gian điều trị và 6 tuần sau khi ngừng điều trị. Nếu xảy ra có thai trong thời gian điều trị, bác sĩ điều trị và bệnh nhân cần phải bàn bạc có nên tiếp tục mang thai hay không. Không được dùng Mycophenolate mofetil cho phụ nữ có thai trừ khi việc điều trị mang lại nhiều lợi ích hơn khả năng gây nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Những nghiên cứu trên chuột cho thấy mycophenolate mofetil được bài tiết qua sữa. Hiện chưa rõ liệu Mycophenolate mofetil có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Vì mycophenolate mofetil có khả năng gây ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng đối với trẻ bú mẹ, do đó dựa trên tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ mà quyết định nên ngừng cho con bú hay nên ngừng thuốc.

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

Chưa có dữ liệu nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn gặp phải sau lưu hành thuốc như sau:

Đường tiêu hóa: tăng sản nước (≥1/100 to <1/10), viêm kết tràng (đôi khi do

cytomegalovirus) (≥1/100 to <1/10), viêm tụy (≥1/100 to <1/10) và một số trường hợp đơn lẻ bị teo nhung mao ruột.

Rối loạn về ức chế miễn dịch: Các nhiễm trùng đe dọa đến tính mạng như là viêm màng não và viêm nội tâm mạc, lao và nhiễm trùng mycobacterial không điển hình.

Liên quan đến các trường hợp bệnh lý chất trắng não đa ổ tiến triển (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy - PML), vài trường hợp tử vong đã được ghi nhận trên bệnh nhân điều trị bằng Mycophenolate mofetil. Các ca được ghi nhận thường có nguy cơ cao cho PML, bao gồm cả điều trị ức chế miễn dịch và chức năng miễn dịch bị suy giảm.

Mất bạch cầu hạt (≥ 1/1000 đến <1/100) và bạch cầu trung tính đã được báo cáo, do đó, nên thường xuyên theo dõi bệnh nhân. Đã có báo cáo của thiếu máu bất sản suy giảm tủy xương ở những bệnh nhân dùng mycophenolate mofetil, một vài trường hợp đã dẫn đến tử vong.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Một vài trường hợp ngừng sản xuất hồng cầu (PRCA) đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng mycophenolate mofetil.

Một số ít trường hợp báo cáo có sự bất thường hình thái bạch cầu trung tính, bao gồm cả giảm số lượng nhân có hai múi (Pelger - Huet) đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng mycophenolat mofetil. Những thay đổi này không liên quan đến chức năng bạch cầu trung tính bị suy giảm.

Nhạy cảm: có phản ứng nhạy cảm, bao gồm phù mạch thần kinh và phản ứng phản vệ đã được báo cáo.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Đã có báo cáo riêng biệt về bệnh phổi kẽ và xơ phổi ở những bệnh nhân được điều trị bằng mycophenolat mofetil kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch khác, một vài trường hợp đã dẫn đến tử vong.

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và xử trí

Những báo cáo về tình trạng quá liều mycophenolate mofetil đã được ghi nhận từ những thử nghiệm lâm sàng và trong suốt thời gian thuốc được lưu hành trên thị trường. Trong rất nhiều trường hợp quá liều được báo cáo, không thấy có những biến cố bất lợi nào được ghi nhận. Những biến cố bất lợi được báo cáo trong những trường hợp quá liều đều đã được biết đến từ trước trong các dữ liệu về tính an toàn của thuốc.

Người ta cho rằng tình trạng quá liều của mycophenolate mofetil có thể làm ức chế quá mức hệ thống miễn dịch, làm tăng tính nhạy cảm với nhiễm trùng và làm ức chế tủy xương. MPA không bị đào thải bởi lọc máu. Các thuốc làm tăng thải acid mật như cholestyramine, có thể loại bỏ MPA bằng cách tăng đào thải thuốc.

Qui cách đóng gói: Hộp 10 vỉ x 10 viên nén.

Bảo quản: Ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ẩm và ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc khi đã quá hạn sử dụng.

THUỐC ĐỘC.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Tránh xa tầm tay trẻ em.

Sản xuất bởi:



Chong Kun Dang
Pharm
Seoul, Korea

Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp.

797-48 Manghyang-ro, Seonggeo-eup, Seobuk-gu, Choeon-si,
Chungcheongnam-do 331-831, Hàn Quốc.