

MẪU NHÃN VỈ, HỘP XIN ĐĂNG KÝ

557/44

1/ Mẫu nhãn vỉ

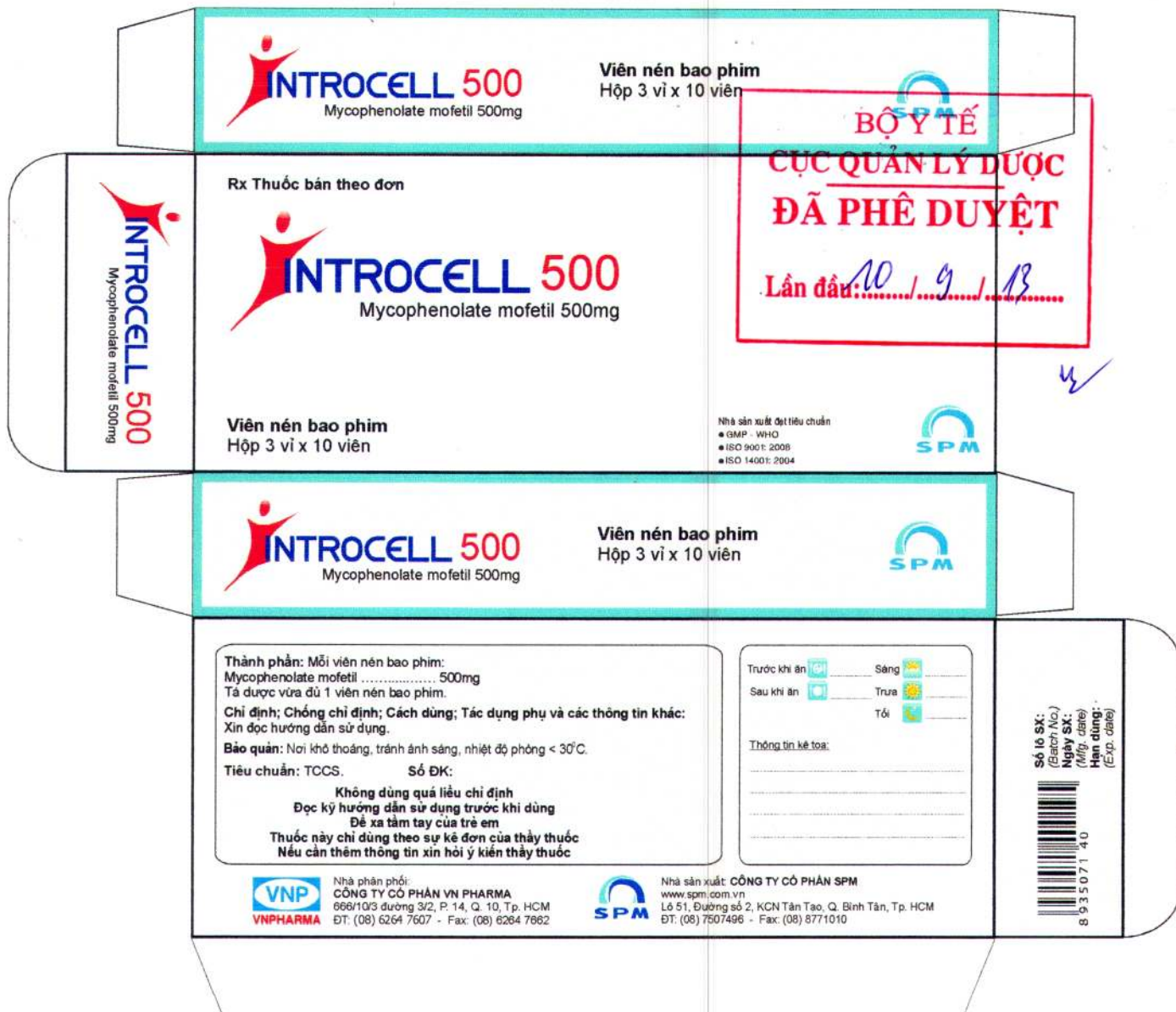
Ghi chú: Số lô sản xuất, ngày sản xuất,
hạn dùng được phun in nổi lên vỉ thuốc

2/ Mẫu nhãn hộp

Tp. HCM, ngày 25/06/2013
TỔNG GIÁM ĐỐC



DS. NGUYỄN THẾ KỶ



Rx: Thuốc bán theo đơn

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC VIÊN NÉN BAO PHIM INTROCELL 500



THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

- Mycophenolate mofetil..... 500,00 mg
- Tá dược vừa đủ..... 1 viên nén bao phim.

(Lactose, Colloidal silicon dioxid, Kolidon K90, Natri Croscarmellose, Cellulose vi tinh thể, Talc, Magnesi stearat, HPMC 606, HPMC 615, Màu Brilliant, Polyethylen glycol 400, Titan dioxid, Ethanol 96%, Nước tinh khiết).

DƯỢC LỰC HỌC:

- Mycophenolate mofetil có tên hóa học là ester 2-morpholinoethylique de acide mycophenolique (MPA). MPA là một chất ức chế chọn lọc men ionosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH), do đó nó ức chế sự tổng hợp nhân nucleotide của guanosine mà không cần thâm nhập vào ADN.

- Do sự tổng hợp nhân purine rất cần thiết cho tạo thành các tế bào lymphô B và T, trong khi các loại tế bào khác thì có thể tận dụng cơ chế tái sử dụng nhân purine, MPA có hiệu lực kìm tế bào trên các tế bào lymphô đáng kể hơn hẳn so với trên các tế bào khác.

- Mycophenolate mofetil cũng có tác dụng ức chế miễn dịch.

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Chu kỳ gan ruột của thuốc:

- Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch, mycophenolate mofetil chuyển hóa hoàn toàn để tạo thành chất có hoạt tính là mycophenolate acid (MPA). Chuyển hóa để tạo thành MPA xảy ra ngay sau khi uống thuốc. MPA tiếp tục được chuyển hóa do men glucuronyl để tạo thành các glucuronide phenolic của mycophenolate acid (MPAG) chất này không có hoạt tính dược lý. Thông qua chu trình gan ruột trong cơ thể, MPAG được biến đổi lại thành MPA.

- Ở những người có chức năng gan, thận bình thường, sau khi uống mycophenolate mofetil cũng thấy trong nước tiểu các chất chuyển hóa của 2-hydroxyethyl-morpholino là: N-(2-carboxymethyl) morpholine, N-(2-hydroxyethyl) morpholine, và N oxit của N-morpholine (2-hydroxyethyl).

- Định thứ cấp trong huyết tương của mycophenolic acid được quan sát thấy 6-12 giờ sau khi dùng thuốc. Nếu dùng chung với cholestyramine (4 g - ngày 3 lần) dẫn đến giảm khoảng 40% AUC của mycophenolic acid (chủ yếu là do hậu quả của nồng độ thấp hơn ở phần đầu ngay sau khi dùng thuốc). Những quan sát này cho thấy rằng tuần hoàn gan ruột góp phần duy trì nồng độ mycophenolic acid trong huyết tương.

- Trên những bệnh nhân suy thận, nồng độ trong huyết tương của các chất chuyển hóa từ mycophenolat mofetil thường tăng cao (mycophenolic acid (MPA) tăng 50% và MPAG tăng khoảng 3 - 6 lần)

Hấp thu:

- Sau khi uống thuốc, mycophenolate mofetil được hấp thu nhanh và phần lớn qua đường tiêu hóa, sau đó được chuyển hóa thành MPA là chất chuyển hóa có hoạt tính. Mycophenolate mofetil và chất chuyển hóa glucuronide của nó không khuếch tán vào các tế bào máu, do đó nó có nồng độ cao trong huyết tương.

- Ảnh hưởng của thức ăn: C_{max} giảm còn 77%.

- Độ sinh khả dụng trung bình của mycophenolate mofetil dùng đường uống, tính theo AUC của AMP, bằng 94% so với sinh khả dụng của mycophenolate mofetil khi dùng đường tĩnh mạch.



Phân bố:

- Do ảnh hưởng của chu kỳ gan-ruột, thường quan sát thấy có một đỉnh thứ nhì của AMP sau khi uống thuốc từ 6 đến 12 giờ. Diện tích dưới đường cong (AUC) của MPA giảm khoảng 40% khi mycophenolate mofetil được dùng đồng thời với cholestyramine (mỗi lần 4 g, ngày 3 lần), điều này cho thấy ảnh hưởng quan trọng của chu kỳ gan-ruột.

- Có 97% MPA gắn kết với albumine huyết tương. Những bệnh nhân ghép thận đã ổn định, có 82% MPAG gắn kết với albumine huyết tương. Ở những bệnh nhân có mảnh ghép chậm hoạt động hay ở bệnh nhân bị suy thận nặng, tỉ lệ gắn kết in vitro chỉ có 62%.

Chuyển hóa:

- MPA chủ yếu được chuyển hóa nhờ men glucuronyl transferase thành glucuronide phenolique MPA (MPAG), chất này không có hoạt tính dược lý.

Đào thải:

- Thời gian bán hủy biểu kiến vào khoảng 16 đến 18 giờ. Khoảng 93% liều dùng được đào thải qua thận, phần lớn dưới dạng MPAG, và khoảng 5,5% được đào thải qua phân.

Dược động trong một số trường hợp đặc biệt:

- AUC của MPA ở bệnh nhân bị suy thận nặng mạn tính (tốc độ lọc dưới 25 ml/phút/1,73 m²) cao hơn khoảng 28-75% so với AUC ở người khỏe mạnh hay ở bệnh nhân bị suy thận nhẹ hơn.

- Việc tăng trung bình AUC của MPA ở bệnh nhân suy thận nặng có thể liên quan khi tăng liều mycophenolate mofetil đến 2-3 g/ngày. Ở những bệnh nhân có mảnh ghép chậm hoạt động, AUC₀₋₁₂ trung bình của MPA có thể so sánh với ở những bệnh nhân được ghép cơ quan có tiến triển bình thường.

- Suy gan không ảnh hưởng đến dược động của thuốc.

- Chưa có nghiên cứu dược động ở bệnh nhân cao tuổi.

CHỈ ĐỊNH:

- Thuốc được dùng để ngừa thải ghép ở những bệnh nhân cấy ghép gan, tim, thận hay các bộ phận khác trên cơ thể. Nên phối hợp đồng thời với cyclosporine và corticosteroid.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

➤ **Cách dùng:** Dùng uống

➤ **Liều lượng:** Liều dùng có thể điều chỉnh theo tuổi và triệu chứng.

- Điều trị với Introcell nên bắt đầu trong vòng 72 giờ sau cấy ghép và theo dõi thường xuyên bởi những chuyên gia cấy ghép có đủ khả năng thích hợp.

Sử dụng đối với cấy ghép thận:

Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi:

- Nên bắt đầu dùng Introcell (Mycophenolate mofetil) trong vòng 72 giờ sau khi cấy ghép. Liều khuyến dùng cho bệnh nhân cấy ghép là 1,0g x 2 lần/ngày (2g mỗi ngày).

Trẻ em và thanh thiếu niên (tuổi từ 2 -18):

- Liều khuyến dùng là 600mg mycophenolate mofetil/ m² uống 2 lần/ ngày (liều tối đa là 2g mỗi ngày). Chỉ nên dùng Introcell cho những bệnh nhân có diện tích bề mặt lớn hơn 1,5m² với liều là 1g x 2 lần/ngày.

Trẻ em dưới 2 tuổi:

- Những số liệu về hiệu quả và độ an toàn của thuốc đối với trẻ dưới 2 tuổi còn hạn chế.

- Những số liệu nghiên cứu không đủ để phân liều và do đó sử dụng thuốc ở độ tuổi này không được khuyến dùng.

Sử dụng đối với cấy ghép tim:

- Người lớn: Nên bắt đầu uống Introcell trong vòng 5 ngày sau khi cấy ghép. Liều khuyến dùng đối với bệnh nhân cấy ghép tim là 1,5g x 2 lần/ ngày (3g mỗi ngày).
- Trẻ em: Chưa có số liệu cho trẻ em cấy ghép tim.

Sử dụng đối với cấy ghép gan:

- Liều tiêm tĩnh mạch được khuyến dùng cho bệnh nhân cấy ghép gan là 1,0g/ lần, ngày 2 lần, trong 4 ngày liên tiếp, thời gian truyền không dưới 2 giờ/ lần.
- Liều uống được khuyến dùng cho bệnh nhân cấy ghép gan là 1,5g x 2 lần/ngày (3g mỗi ngày).
- Liều dùng không thay đổi, nếu dùng chung với một trong hai ciclosporin/ corticosteroid hoặc tacrolimus/ corticosteroid.
- Trẻ em: Chưa có số liệu về liều dùng cho trẻ em.

Bệnh nhân cao tuổi (65 tuổi):

- Liều khuyến dùng là 1,0g x 2 lần/ngày đối với cấy ghép thận và 1,5g x 2 lần/ngày cho cấy ghép tim và gan.

Đối với bệnh nhân suy thận:

- Ở bệnh nhân cấy ghép thận bị suy thận mạn tính (tốc độ lọc cầu thận < 25ml/phút – 101,73 m²), không nên dùng liều cao hơn 1g x 2 lần/ngày trong khoảng thời gian sau khi cấy ghép. Những bệnh nhân này nên được theo dõi cẩn thận.
- Không cần chỉnh liều đối với những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận do cấy ghép sau cuộc phẫu thuật.
- Chưa có số liệu cho bệnh nhân bị suy thận mạn nặng cấy ghép tim và gan.

Bệnh nhân suy gan nặng:

- Không cần điều chỉnh liều cho những bệnh nhân mô gan nặng tiến hành cấy ghép thận. Chưa có số liệu cho bệnh nhân bị nhu mô gan nặng cấy ghép tim.

Điều trị trong quá trình thải ghép:

- MPA (Mycophenolic acid) là một chất chuyển hóa của mycophenolate mofetil. Sự thải ghép thận không làm thay đổi dược động học của MPA.
- Không yêu cầu phải giảm liều hoặc tạm ngưng dùng thuốc. Không có cơ sở cho việc điều chỉnh liều dùng Introcell sau khi có sự thải tim.
- Chưa có những số liệu dược động học của thuốc trong quá trình thải ghép gan.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Không dùng khi người bệnh mẫn cảm với Mycophenolate mofetil và mycophenolic acid (MPA).
- Không dùng cho phụ nữ có thai vì nguy cơ gây quái thai rất cao. Trong một nghiên cứu về khả năng thụ thai và sinh sản của chuột cống cái, đã quan sát thấy có dị dạng (nhất là ở mắt và ở đầu) ở lứa chuột con đầu (F₁) trong khi ở chuột mẹ không có dấu hiệu ngộ độc.
- Trẻ em < 2 tuổi: Do những số liệu về hiệu quả và độ an toàn của thuốc đối với trẻ dưới 2 tuổi còn hạn chế. Do đó không sử dụng thuốc ở độ tuổi này.

THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO:

- Cũng như đối với tất cả các bệnh nhân được dùng thuốc ức chế miễn dịch và thường dùng dưới dạng phối hợp, những bệnh nhân dùng Introcell có nguy cơ bị u lymphô bào và các loại bướu ác tính khác, nhất là ở da.
- Không nên dùng thuốc này cho phụ nữ đang mang thai và cho con bú. Nếu cần thiết cần dùng thuốc này phải hỏi ý kiến thầy thuốc.
- Báo cho thầy thuốc về tất cả các bệnh bạn có, đặc biệt là nếu bạn có bệnh thận, hoặc bệnh của hệ thống tiêu hóa đang hoạt động.
- Nguy cơ gây nhiễm trùng nghiêm trọng: Dùng thuốc này có nguy cơ tăng mắc các bệnh nhiễm khuẩn. Mycophenolate mofetil không làm tăng nguy cơ nhiễm bệnh Cytomegalovirus (CMV – Là một nhóm virus herpes như virus herpes zoster gây bệnh thủy đậu, zona và virus simplex gây lở loét) nhưng Mycophenolate mofetil làm tăng



nguy cơ nhiễm trùng, làm bệnh nặng thêm, tăng tần suất tái phát và lây lan nhanh đến nhiều cơ quan khác trên cơ thể ở những người đã bị bệnh CMV.

- Trong khi đang dùng thuốc này, không được dùng các loại vaccin giảm độc tố. Các loại tiêm chủng khác có thể bị giảm tác dụng.

- Uống thuốc này theo sự chỉ dẫn của thầy thuốc và không tự ngừng dùng nếu không có sự đồng ý của thầy thuốc, dù người bệnh cảm thấy đã tốt hơn.

- Không tự tăng liều dùng.

- Nên kiểm tra công thức máu mỗi tuần một lần trong tháng điều trị đầu, sau đó 2 tuần một lần trong 2 tháng kế và mỗi tháng một lần trong những tháng tiếp theo trong năm điều trị đầu.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

- Những nghiên cứu về tương tác thuốc chỉ được tiến hành trên người trưởng thành.

Acyclovir. Nồng độ acyclovir và MPAG tăng lên khi phối hợp sử dụng mycophenolate mofetil với acyclovir so với việc dùng riêng biệt mỗi thuốc.

Thuốc kháng acid có chứa magie và nhôm hydroxide: Sự hấp thu của mycophenolate mofetil giảm xuống khi dùng thuốc chung với các thuốc kháng acid.

Các thuốc ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn đường ruột: Thuốc làm thay đổi hệ vi khuẩn đường tiêu hóa có thể tương tác với Mycophenolate mofetil bằng cách phá vỡ chu trình gan ruột. Đồng thời làm giảm sự hấp thu Mycophenolate mofetil.

Colestyramine: Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời hai thuốc này bởi vì có khả năng làm giảm hiệu quả của mycophenolate.

Ciclosporin A: Dược động học của Ciclosporin A không bị ảnh hưởng bởi mycophenolate mofetil.

Gancyclovir. Không thấy có tương tác thuốc giữa mycophenolate mofetil và gancyclovir dùng đường tĩnh mạch. Đối với bệnh nhân suy thận có dùng đồng thời mycophenolate với gancyclovir hoặc những thuốc như valgancyclovir thì liều dùng gancyclovir nên được theo dõi cẩn thận.

Thuốc tránh thai đường uống: Dược động và dược học của các thuốc tránh thai đường uống không bị ảnh hưởng bởi việc dùng chung với Introcell. Trimethoprim/sulfamethoxazole không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của MPA.

Những tương tác thuốc khác:

Sử dụng đồng thời probenecid với mycophenolate mofetil cho thấy diện tích dưới đường cong trong huyết tương của MPAG tăng lên gấp 3 lần và do đó những hoạt chất được biết có trải qua sự bài tiết ở ống thận có thể cạnh tranh với MPAG và bằng cách ấy làm tăng nồng độ huyết tương của MPAG hoặc những chất tham gia bài tiết qua thận.

Vaccine sống: Không nên dùng vaccine sống cho những bệnh nhân có đáp ứng miễn dịch kém. Những đáp ứng kháng thể đối với những vaccine khác có thể giảm xuống.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Tổng quát: Khảo sát lâm sàng có kiểm soát ở những bệnh nhân được điều trị bằng Mycophenolate mofetil với tần suất $\geq 10\%$ và từ 3 đến 10%:

- $\geq 10\%$: Nhiễm trùng máu (19,7%), nhiễm trùng (20,9%), sốt (23,3%), suy nhược (16,1%), nhức đầu (21,1%), đau bụng (27,6%), đau lưng (12,1%), đau không xác định được vị trí (33,0%).

- Từ 3 đến 10%: U nang, xuất huyết, thoát vị, căng bụng, đau âm hộ, hội chứng cúm, phù mắt.

Trên Máu và hệ bạch huyết:

- $\geq 10\%$: Giảm bạch cầu (34,5%), giảm tiểu cầu (10,1%), thiếu máu (25,8%), thiếu máu nhược sắc (11,5%).

- Từ 3 đến 10%: Tăng bạch cầu, tăng hồng cầu.



- Giảm bạch cầu trung tính nặng ($ANC < 500/\text{microlitre}$) xảy ra ở $< 1,5\%$ bệnh nhân.

Ngoài ra:

- Thường thấy có máu trong nước tiểu, đau ngực, khàn giọng, ho nhiều, sốt hoặc rét run, đau lưng hoặc sườn, tiểu tiện khó hoặc đau, khó thở, nặng chân hoặc phần dưới của chân.

- Những hiện tượng ít phổ biến hơn: Đau bụng, phân có màu sẫm, nôn ra máu, loạn nhịp tim, đau cơ, khớp; nổi nốt mẩn đỏ ở da, sưng lợi, lợi đỏ hoặc chảy máu; tổn thương trong miệng, run tay hoặc chân; chảy máu hoặc tụ máu bất thường; nổi những nốt trắng ở miệng, lưỡi, họng.

- Những tác dụng không mong muốn như: Táo bón, tiêu chảy, đau đầu, ợ nóng, buồn nôn, đau bụng, nôn, mệt mỏi, chóng mặt, nổi mẩn ở da, những vấn đề liên quan đến giấc ngủ thì không cần đến sự chăm sóc y tế.

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

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:

- Cho đến nay, không có trường hợp nào được báo cáo về quá liều mycophenolate mofetil ở người.

- MPA và MPAG không thẩm phân được. Tuy nhiên, trường hợp nồng độ MPAG trong máu tăng cao ($> 100 \text{ mcg/ml}$), dùng biện pháp thẩm phân có thể loại một lượng nhỏ MPAG. Dùng các tác nhân giữ acid mật như cholestyramine có thể làm tăng sự đào thải của thuốc và của MPA.

BẢO QUẢN: Nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ phòng ($< 30^\circ\text{C}$)

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

TIÊU CHUẨN: Theo tiêu chuẩn cơ sở.

KHÔNG DÙNG QUÁ LIỀU CHỈ ĐỊNH
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
ĐỂ XA TÀM TAY CỦA TRẺ EM
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO SỰ KÊ ĐƠN CỦA THẦY THUỐC
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN THẦY THUỐC

Tên và địa chỉ nhà sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN SPM

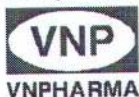
www.spm.com.vn



Lô 51, Đường số 2, KCN Tân Tạo, P. Tân Tạo A, Q. Bình Tân, Tp. HCM

ĐT: (08) 37 507 496 - Fax: (08) 38 771 010

Tên và địa chỉ nhà phân phối:



VN PHARMA

666/10/3 đường 3/2, P. 14, Q. 10, Tp. HCM

ĐT: 1900 558825 - Fax: (08) 6264 7662



Tp. Hồ Chí Minh, ngày 25 tháng 06 năm 2013

Tổng Giám Đốc

PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh



Ds. Nguyễn Thế Kỳ