

Rx

MYCEPT-500

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THUỐC ĐỘC

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên chứa:

Thành phần hoạt chất: Mycophenolat mofetil 500 mg

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose (avicel PH 101), croscarmellose sodium, povidone (K-90), low substituted hydroxypropyl cellulose (LH-21), magnesium stearate, opadry 03B50051 purple.

2. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén bao phim hình bầu dục, màu hồng phấn, được khắc chữ MYT 500 ở một mặt và nhãn ở mặt còn lại.

3. Chỉ định:

Mycophenolat mofetil được chỉ định kết hợp với cyclosporin và corticosteroid để dự phòng thải ghép cấp tính ở những bệnh nhân được ghép thận, tim hoặc gan của người hiến tặng.

4. Liều dùng, cách dùng:

Điều trị bằng mycophenolat mofetil nên được bắt đầu và duy trì bởi các chuyên gia cấy ghép có trình độ phù hợp.

Liều dùng:

Sử dụng trong ghép thận

Người lớn

Nên bắt đầu điều trị mycophenolat mofetil đường uống trong vòng 72 giờ sau khi cấy ghép. Liều khuyến cáo ở bệnh nhân ghép thận là 1 g, dùng hai lần mỗi ngày (liều 2 g mỗi ngày).

Trẻ em từ 2 đến 18 tuổi

Liều khuyến cáo của mycophenolat mofetil là 600 mg/m², uống hai lần mỗi ngày (tối đa 2 g mỗi ngày). Viên nén mycophenolat mofetil chỉ nên được kê đơn cho những bệnh nhân có diện tích bề mặt cơ thể lớn hơn 1,5 m², với liều 1 g hai lần mỗi ngày (liều 2 g mỗi ngày). Vì một số phản ứng không mong muốn xảy ra với tần suất lớn hơn ở nhóm tuổi này so với người lớn, có thể cần phải giảm hoặc ngắt liều tạm thời; những điều này sẽ cần phải tính đến các yếu tố lâm sàng liên quan bao gồm cả mức độ nghiêm trọng của phản ứng.

Trẻ em < 2 tuổi

Dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em dưới 2 tuổi còn hạn chế. Những dữ liệu này không đủ để đưa ra khuyến nghị về liều lượng và do đó việc sử dụng ở nhóm tuổi này không được khuyến cáo.



Sử dụng trong cấy ghép tim

Người lớn

Nên bắt đầu điều trị mycophenolat mofetil đường uống trong vòng 5 ngày sau khi cấy ghép. Liều khuyến cáo ở bệnh nhân ghép tim là 1,5 g, dùng hai lần mỗi ngày (liều 3 g mỗi ngày).

Trẻ em

Không có sẵn dữ liệu về bệnh nhân trẻ em được ghép tim.

Sử dụng trong cấy ghép gan

Người lớn

Nên điều trị bằng mycophenolat mofetil đường tiêm tĩnh mạch trong 4 ngày đầu tiên sau khi cấy ghép gan, với mycophenolat mofetil đường uống được bắt đầu ngay sau khi có thể dung nạp được. Liều uống khuyến cáo ở bệnh nhân ghép gan là 1,5 g, dùng hai lần mỗi ngày (3 g mỗi ngày).

Trẻ em

Không có sẵn dữ liệu cho bệnh nhân trẻ em được ghép gan.

Sử dụng trong các quần thể đặc biệt

Người cao tuổi

Liều khuyến cáo 1 g dùng hai lần một ngày cho bệnh nhân ghép thận và 1,5 g hai lần một ngày cho bệnh nhân ghép gan hoặc tim là thích hợp cho người cao tuổi.

Suy thận

Ở những bệnh nhân ghép thận bị suy thận nặng mạn tính (độ lọc cầu thận <25 mL/phút/1,73 m²), ngoài giai đoạn ngay sau ghép thận, nên tránh dùng liều lớn hơn 1 g, dùng hai lần một ngày. Những bệnh nhân này cũng cần được quan sát cẩn thận. Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân bị chậm chức năng ghép thận sau phẫu thuật. Không có dữ liệu cho những bệnh nhân ghép gan hoặc tim bị suy thận nặng mạn tính.

Suy gan nặng

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân ghép thận bị bệnh nhu mô gan nặng. Không có sẵn dữ liệu cho bệnh nhân ghép tim bị bệnh nhu mô gan nặng.

Điều trị trong các đợt tái ghép

Acid mycophenolic (MPA) là chất chuyển hóa có hoạt tính của mycophenolat mofetil. Thái ghép thận không dẫn đến thay đổi dược động học của MPA; không cần giảm liều hoặc gián đoạn mycophenolat mofetil. Không có cơ sở cho việc điều chỉnh liều mycophenolat mofetil sau khi tái ghép tim. Không có dữ liệu dược động học trong quá trình tái ghép gan.

Trẻ em

Không có dữ liệu về điều trị tái ghép lần đầu hoặc kháng trị ở bệnh nhân trẻ em được ghép tạng.

Cách dùng:

Dùng đường uống

Các biện pháp phòng ngừa cần thực hiện trước khi xử lý hoặc sử dụng sản phẩm thuốc.

Vì mycophenolat mofetil đã chứng minh tác dụng gây quái thai ở chuột và thỏ, không được nghiền nát viên mycophenolat mofetil.

5. Chống chỉ định:

• Phản ứng quá mẫn với mycophenolat mofetil đã được quan sát thấy (xem phần *Tác dụng không mong muốn*)

Do đó, chống chỉ định dùng mycophenolat mofetil ở những bệnh nhân quá mẫn với mycophenolat mofetil hoặc acid mycophenolic hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.



- Mycophenolat mofetil không nên dùng cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ mà không sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả cao.
- Không nên bắt đầu điều trị bằng mycophenolat mofetil ở phụ nữ có khả năng sinh con mà không cung cấp kết quả thử thai để loại trừ việc sử dụng ngoài ý muốn trong thai kỳ.
- Mycophenolat mofetil không nên được sử dụng trong khi mang thai trừ khi không có phương pháp điều trị thay thế phù hợp để ngăn ngừa thai ghép
- Mycophenolat mofetil chống chỉ định ở phụ nữ đang cho con bú.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Khối u

Bệnh nhân dùng phác đồ ức chế miễn dịch kết hợp các thuốc, bao gồm mycophenolat mofetil, có nguy cơ phát triển u lympho và các khối u ác tính khác, đặc biệt là ở da. Nguy cơ dường như liên quan đến cường độ và thời gian ức chế miễn dịch hơn là việc sử dụng bất kỳ tác nhân cụ thể nào.

Theo lời khuyên chung để giảm thiểu nguy cơ ung thư da, nên hạn chế tiếp xúc với ánh nắng và tia UV bằng cách mặc quần áo bảo vệ và sử dụng kem chống nắng có chỉ số bảo vệ cao.

Nhiễm trùng

Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm mycophenolat mofetil, có nguy cơ cao bị nhiễm trùng cơ hội (vi khuẩn, nấm, virus và động vật nguyên sinh), nhiễm trùng gây tử vong và nhiễm trùng huyết. Các bệnh nhiễm trùng này bao gồm tái hoạt động virus tiềm ẩn, chẳng hạn như tái phát viêm gan B hoặc viêm gan C và nhiễm trùng do polyomavirus gây ra (bệnh thận liên quan đến virus BK, bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển liên quan đến virus JC). Các trường hợp viêm gan do tái phát viêm gan B hoặc viêm gan C đã được báo cáo ở những bệnh nhân mang mầm bệnh được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch. Những bệnh nhiễm trùng này thường liên quan đến gánh nặng ức chế miễn dịch tổng thể cao và có thể dẫn đến tình trạng nghiêm trọng hoặc tử vong mà bác sĩ nên xem xét trong chẩn đoán phân biệt ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch có chức năng thận suy giảm hoặc có triệu chứng thần kinh. Axit mycophenolic có tác dụng kim tế bào đối với tế bào lympho B và T, do đó mức độ nghiêm trọng của bệnh COVID-19 có thể tăng lên và cần xem xét hành động lâm sàng thích hợp.

Đã có báo cáo về tình trạng giảm gamma globulin huyết liên quan đến nhiễm trùng tái phát ở những bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Trong một số trường hợp, việc chuyển mycophenolat mofetil sang một loại thuốc ức chế miễn dịch thay thế dẫn đến nồng độ IgG trong huyết thanh trở lại bình thường. Những bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil bị nhiễm trùng tái phát nên được đo globulin miễn dịch trong huyết thanh. Trong trường hợp giảm gamma globulin máu kéo dài và có liên quan đến lâm sàng, nên xem xét hành động lâm sàng thích hợp có tính đến tác dụng kim tế bào mạnh mẽ của axit mycophenolic đối với tế bào lympho T và B.

Đã có báo cáo được công bố về bệnh giãn phế quản ở người lớn và trẻ em dùng mycophenolat mofetil kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Trong một số trường hợp, việc chuyển mycophenolat mofetil sang một loại thuốc ức chế miễn dịch khác đã giúp cải thiện các triệu chứng hô hấp. Nguy cơ giãn phế quản có thể liên quan đến tình trạng hạ đường huyết hoặc do ảnh hưởng trực tiếp lên phổi. Cũng có những báo cáo riêng lẻ về bệnh phổi kẽ và xơ hóa phổi, một số trong đó đã gây tử vong. Khuyến cáo nên kiểm tra những bệnh nhân có các triệu chứng phổi dai dẳng, chẳng hạn như ho và khó thở.

Máu và hệ thống miễn dịch

Bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil nên được theo dõi về tình trạng giảm bạch cầu trung tính, có thể liên quan đến chính mycophenolat mofetil, thuốc dùng đồng thời, nhiễm virus hoặc một số nguyên nhân kết hợp. Bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil nên xét nghiệm công thức máu toàn phần hàng tuần trong tháng đầu tiên, hai lần mỗi tháng trong tháng thứ hai và thứ ba của điều trị, sau



đó hàng tháng cho đến năm đầu tiên. Nếu giảm bạch cầu trung tính phát triển (số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), có thể nên tạm dừng hoặc ngừng sử dụng mycophenolat mofetil.

Các trường hợp bất sản hồng cầu đơn thuần (PRCA) đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng mycophenolat mofetil kết hợp với các chất ức chế miễn dịch khác. Cơ chế gây ra PRCA của mycophenolat mofetil vẫn chưa được biết rõ. PRCA có thể hồi phục bằng cách giảm liều hoặc ngừng điều trị bằng mycophenolat mofetil. Những thay đổi đối với liệu pháp mycophenolat mofetil chỉ nên được thực hiện dưới sự giám sát thích hợp ở những người nhận ghép tạng để giảm thiểu nguy cơ thải ghép.

Bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil cần được hướng dẫn báo cáo ngay lập tức bất kỳ bằng chứng nào về nhiễm trùng, bầm tím bất ngờ, chảy máu hoặc bất kỳ biểu hiện nào khác của suy tủy xương.

Bệnh nhân nên được khuyến cáo rằng trong thời gian điều trị bằng mycophenolat mofetil, việc tiêm chủng có thể kém hiệu quả hơn và nên tránh sử dụng vắc xin sống giảm độc lực. Tiêm phòng cúm có thể có giá trị. Bác sĩ kê đơn nên tham khảo các hướng dẫn quốc gia về tiêm chủng cúm.

Tiêu hóa

Mycophenolat mofetil có liên quan đến việc gia tăng tỷ lệ các tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa, bao gồm các trường hợp ít gặp như loét, xuất huyết và thủng đường tiêu hóa. Mycophenolat mofetil nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân đang mắc bệnh hệ tiêu hóa nghiêm trọng.

Mycophenolat mofetil là một chất ức chế IMPDH (inosin monophosphat dehydrogenase). Do đó, nên tránh dùng thuốc này ở những bệnh nhân mắc chứng thiếu hụt hypoxanthin-guanin phosphoribosyl-transferase (HGPRT) do di truyền hiếm gặp như hội chứng Lesch-Nyhan và Kelley-Seegmiller.

Tương tác

Cần thận trọng khi chuyển đổi liệu pháp phối hợp từ các phác đồ có chứa chất ức chế miễn dịch, có ảnh hưởng đến sự tái tuần hoàn gan ruột của MPA, ví dụ: cyclosporin đối với những người khác không có tác dụng này, ví dụ: tacrolimus, sirolimus, belatacept, hoặc ngược lại, vì điều này có thể dẫn đến thay đổi phơi nhiễm MPA. Thuốc thuộc các nhóm khác can thiệp vào chu trình gan ruột của MPA, (ví dụ: cholestyramin, kháng sinh) nên được sử dụng thận trọng do chúng có khả năng làm giảm nồng độ trong huyết tương và hiệu quả của mycophenolat mofetil. Việc theo dõi thuốc điều trị MPA có thể phù hợp khi chuyển đổi liệu pháp phối hợp (ví dụ từ ciclosporin sang tacrolimus hoặc ngược lại) hoặc để đảm bảo ức chế miễn dịch đầy đủ ở những bệnh nhân có nguy cơ miễn dịch cao (ví dụ: nguy cơ bị thải ghép, điều trị bằng kháng sinh, bổ sung hoặc loại bỏ một loại thuốc tương tác)

Khuyến cáo rằng không nên dùng đồng thời mycophenolat mofetil với azathioprin vì việc dùng đồng thời như vậy chưa được nghiên cứu.

Tỷ lệ lợi ích/nguy cơ của mycophenolat mofetil kết hợp với tacrolimus hoặc sirolimus chưa được thiết lập.

Quần thể đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi có thể có nhiều nguy cơ bị các tác dụng không mong muốn như một số bệnh nhiễm trùng (bao gồm bệnh xâm lấn mô cytomegalovirus) và có thể xuất huyết đường tiêu hóa và phù phổi, so với những người trẻ tuổi.

Tác dụng gây quái thai

Mycophenolat là một chất gây quái thai mạnh ở người. Sảy thai tự nhiên (tỷ lệ 45-49%) và dị tật bẩm sinh (tỷ lệ ước tính 23-27%) đã được báo cáo sau khi tiếp xúc với MMF trong thai kỳ. Do đó mycophenolat mofetil được chống chỉ định trong thai kỳ trừ khi không có phương pháp điều trị thay thế phù hợp để ngăn ngừa thải ghép.



Bệnh nhân nữ và nam giới có khả năng sinh sản nên nhận thức được các rủi ro và tuân theo các khuyến nghị được cung cấp trước (ví dụ: các biện pháp tránh thai, thử thai), trong và sau khi điều trị bằng mycophenolat mofetil. Bác sĩ nên đảm bảo rằng phụ nữ và nam giới dùng mycophenolat hiệu rõ nguy cơ có hại cho em bé, nhu cầu tránh thai hiệu quả và cần hỏi ý kiến bác sĩ ngay lập tức nếu có khả năng mang thai.

Tránh thai

Do có bằng chứng lâm sàng mạnh mẽ cho thấy nguy cơ sảy thai và dị tật bẩm sinh cao khi sử dụng mycophenolat mofetil trong thai kỳ, nên thực hiện mọi nỗ lực để tránh mang thai trong quá trình điều trị. Do đó, phụ nữ có khả năng sinh con phải sử dụng ít nhất một hình thức tránh thai đáng tin cậy trước khi bắt đầu điều trị bằng mycophenolat mofetil, trong khi điều trị và trong sáu tuần sau khi ngừng điều trị, trừ khi kiêng cử là phương pháp tránh thai được lựa chọn. Hai hình thức tránh thai bổ sung đồng thời được ưu tiên sử dụng để giảm thiểu khả năng tránh thai thất bại và mang thai ngoài ý muốn.

Nam giới hoạt động tình dục được khuyến cáo sử dụng bao cao su trong thời gian điều trị và ít nhất 90 ngày sau khi ngừng điều trị. Sử dụng bao cao su áp dụng cho cả nam giới có khả năng sinh sản và đã thất ống dẫn tinh, vì những rủi ro liên quan đến việc vận chuyển tinh dịch cũng áp dụng cho nam giới đã thất ống dẫn tinh. Ngoài ra, bạn tình nữ của bệnh nhân nam được điều trị bằng mycophenolat mofetil được khuyến cáo sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả cao trong quá trình điều trị và trong 90 ngày sau liều mycophenolat mofetil cuối cùng.

Tài liệu giáo dục

Để hỗ trợ bệnh nhân trong việc tránh đẻ thai nhi tiếp xúc với mycophenolat và cung cấp thêm thông tin quan trọng về an toàn, cơ sở đăng ký thuốc sẽ cung cấp tài liệu giáo dục cho các chuyên gia chăm sóc sức khỏe. Các tài liệu giáo dục sẽ củng cố các cảnh báo về khả năng gây quái thai của mycophenolat, đưa ra lời khuyên về các biện pháp tránh thai trước khi bắt đầu điều trị và hướng dẫn về sự cần thiết phải thử thai. Bác sĩ phải cung cấp đầy đủ thông tin cho bệnh nhân về nguy cơ gây quái thai và các biện pháp phòng ngừa mang thai cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và nếu thích hợp cho cả bệnh nhân nam.

Các thân trong khác

Bệnh nhân không nên hiến máu trong khi điều trị hoặc ít nhất 6 tuần sau khi ngừng sử dụng mycophenolat. Nam giới không nên hiến tặng tinh dịch trong khi điều trị hoặc trong 90 ngày sau khi ngừng sử dụng mycophenolat.

Hàm lượng natri

Sản phẩm thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản là 'không chứa natri'.

7. Khả năng sinh sản, mang thai và cho con bú:

Phụ nữ có khả năng sinh con

Phải tránh mang thai trong khi dùng mycophenolat. Do đó, phụ nữ có khả năng sinh con phải sử dụng ít nhất một hình thức tránh thai đáng tin cậy trước khi bắt đầu điều trị bằng mycophenolat mofetil, trong khi điều trị và trong sáu tuần sau khi ngừng điều trị, trừ khi kiêng cử là phương pháp tránh thai được lựa chọn. Hai hình thức tránh thai bổ sung đồng thời được ưu tiên.

Thai kỳ

Mycophenolat mofetil bị chống chỉ định trong thời kỳ mang thai trừ khi không có phương pháp điều trị thay thế phù hợp để ngăn ngừa tái ghép. Không nên bắt đầu điều trị mà không cho kết quả thử thai âm tính để loại trừ việc sử dụng ngoài ý muốn trong thai kỳ.

Bệnh nhân nữ có khả năng sinh sản phải được biết về nguy cơ sảy thai và dị tật bẩm sinh khi bắt đầu điều trị và phải được tư vấn về kế hoạch và phòng ngừa mang thai.



Trước khi bắt đầu điều trị bằng mycophenolat mofetil, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên có hai xét nghiệm thai kỳ bằng huyết thanh hoặc nước tiểu âm tính với độ nhạy ít nhất 25 mIU/ml để loại trừ việc phơi thai tiếp xúc ngoài ý muốn với mycophenolat. Nên thực hiện lần kiểm tra thứ hai sau 8 - 10 ngày sau lần kiểm tra đầu tiên. Đối với cây ghép từ người hiến tặng đã qua đời, nếu không thể thực hiện hai xét nghiệm cách nhau 8 - 10 ngày trước khi bắt đầu điều trị (vì thời gian có sẵn cơ quan cấy ghép), phải thực hiện xét nghiệm mang thai ngay trước khi bắt đầu điều trị và xét nghiệm tiếp theo 8 - 10 ngày sau. Các xét nghiệm mang thai nên được lặp lại theo yêu cầu lâm sàng (ví dụ: sau khi có bất kỳ khoảng trống nào trong biện pháp tránh thai được báo cáo). Kết quả của tất cả các xét nghiệm mang thai nên được thảo luận với bệnh nhân. Bệnh nhân nên được hướng dẫn tham khảo ý kiến bác sĩ ngay lập tức nếu có thai.

Mycophenolat là một chất gây quái thai mạnh ở người, làm tăng nguy cơ sảy thai tự nhiên và dị tật bẩm sinh trong trường hợp phơi nhiễm trong thời kỳ mang thai;

- Sảy thai tự nhiên đã được báo cáo ở 45 đến 49% phụ nữ mang thai tiếp xúc với mycophenolat mofetil, so với tỷ lệ được báo cáo là từ 12 đến 33% ở những bệnh nhân ghép tạng rắn được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch khác ngoài mycophenolat mofetil.
- Dựa trên các báo cáo tài liệu, dị tật xảy ra ở 23 đến 27% ca sinh sống ở phụ nữ tiếp xúc với mycophenolat mofetil trong thời kỳ mang thai (so với 2 đến 3 % ca sinh sống trong toàn bộ dân số và khoảng 4 đến 5% ca sinh sống ở người nhận cấy ghép tạng được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch khác với mycophenolat mofetil).

Các dị tật bẩm sinh, bao gồm các báo cáo về nhiều dị tật, đã được quan sát thấy sau khi đưa thuốc ra thị trường ở trẻ em của những bệnh nhân sử dụng mycophenolat mofetil khi mang thai kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Các dị tật sau đây được báo cáo thường xuyên nhất:

- Các bất thường của tai (ví dụ: tai ngoài có hình dạng bất thường hoặc không có), teo ống tai ngoài (tai giữa);
- Các dị tật trên khuôn mặt như sứt môi, hở hàm ếch, hàm nhỏ và lồi mắt;
- Các bất thường ở mắt (ví dụ như bệnh coloboma);
- Bệnh tim bẩm sinh như thông liên nhĩ và thông liên thất;
- Các dị tật ở ngón tay (ví dụ như polydactyly, syndactyly);
- Dị tật khí quản-thực quản (ví dụ teo thực quản);
- Dị tật hệ thần kinh như tật nứt đốt sống;
- Bất thường ở thận.

Ngoài ra, đã có báo cáo riêng lẻ về các dị tật sau:

- Bệnh mắt nhỏ;
- U nang đám rối màng đệm bẩm sinh;
- Vách ngăn trong suốt;
- Suy nhược thần kinh khứu giác.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản.

Cho con bú

Dữ liệu hạn chế cho thấy axit mycophenolic được bài tiết qua sữa mẹ. Do có khả năng gây ra các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng đối với axit mycophenolic ở trẻ bú mẹ, mycophenolat mofetil bị chống chỉ định ở các bà mẹ đang cho con bú.

Đàn ông

Bằng chứng lâm sàng hạn chế hiện có không cho thấy nguy cơ dị tật hoặc sảy thai tăng lên sau khi người cha tiếp xúc với mycophenolat mofetil.



MPA là một chất gây quái thai mạnh. Người ta không biết liệu MPA có trong tinh dịch hay không. Các tính toán dựa trên dữ liệu trên động vật cho thấy lượng MPA tối đa có thể được truyền sang phụ nữ thấp đến mức khó có thể có tác dụng. Mycophenolat đã được chứng minh là gây độc gen trong các nghiên cứu trên động vật ở nồng độ vượt quá mức phơi nhiễm điều trị ở người chỉ với một tỷ lệ nhỏ nên không thể loại trừ hoàn toàn nguy cơ tác dụng gây độc gen trên tế bào tinh trùng.

Do đó, các biện pháp phòng ngừa sau đây được khuyến nghị: bệnh nhân nam có quan hệ tình dục hoặc bạn tình nữ của họ nên sử dụng biện pháp tránh thai đáng tin cậy trong quá trình điều trị cho bệnh nhân nam và trong ít nhất 90 ngày sau khi ngừng sử dụng mycophenolat mofetil. Bệnh nhân nam có khả năng sinh sản nên được biết và thảo luận với bác sĩ có trình độ chuyên môn.

Khả năng sinh sản

Mycophenolat mofetil không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột đực ở liều uống lên tới 20 mg/kg/ngày. Mức phơi nhiễm toàn thân ở liều này gấp 2 – 3 lần mức phơi nhiễm lâm sàng ở liều lâm sàng khuyến cáo là 2 g/ngày ở bệnh nhân ghép thận và gấp 1,3 – 2 lần mức phơi nhiễm lâm sàng ở liều lâm sàng khuyến cáo là 3 g/ngày ở bệnh nhân ghép tim. Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản và khả năng sinh sản ở chuột cái được tiến hành ở chuột, liều uống 4,5 mg/kg/ngày gây ra dị tật (bao gồm tật không nhãn cầu, tật agnathia và não úng thủy) ở thế hệ con đầu tiên mà không bị nhiễm độc ở chuột mẹ. Mức phơi nhiễm toàn thân ở liều này xấp xỉ 0,5 lần mức phơi nhiễm lâm sàng ở liều lâm sàng khuyến cáo là 2 g/ngày cho bệnh nhân ghép thận và khoảng 0,3 lần mức phơi nhiễm lâm sàng ở liều lâm sàng khuyến cáo là 3 g/ngày cho bệnh nhân ghép tim. Không có ảnh hưởng rõ ràng nào đến khả năng sinh sản hoặc các thông số sinh sản ở chuột mẹ hoặc thế hệ tiếp theo.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Mycophenolat mofetil có ảnh hưởng vừa phải đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

Mycophenolat mofetil có thể gây buồn ngủ, lú lẫn, chóng mặt, run hoặc hạ huyết áp, do đó bệnh nhân nên thận trọng khi lái xe hoặc sử dụng máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác:

Aciclovir

Nồng độ aciclovir trong huyết tương cao hơn được ghi nhận khi dùng mycophenolat mofetil với aciclovir so với khi chỉ dùng aciclovir. Những thay đổi về dược động học của MPAG (phenolic glucuronid của MPA) (MPAG tăng 8%) là rất ít và không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Vì nồng độ MPAG trong huyết tương tăng lên khi có suy thận, cũng như nồng độ aciclovir, có khả năng tồn tại đối với mycophenolat mofetil và aciclovir, hoặc các tiền chất của nó,

ví dụ, valaciclovir, cạnh tranh bài tiết ở ống thận và có thể làm tăng thêm nữa nồng độ của cả hai chất.

Thuốc kháng acid và thuốc ức chế bơm proton (PPI)

Giảm phơi nhiễm MPA đã được quan sát thấy khi các thuốc kháng axit, chẳng hạn như magie và nhôm hydroxid, và PPI, bao gồm lansoprazol và pantoprazol, được sử dụng với mycophenolat mofetil. Khi so sánh tỷ lệ thải ghép hoặc tỷ lệ mất mảnh ghép giữa bệnh nhân mycophenolat mofetil dùng PPI với bệnh nhân mycophenolat mofetil không dùng PPI, không có sự khác biệt đáng kể. Những dữ liệu này hỗ trợ việc ngoại suy phát hiện này cho tất cả các thuốc kháng acid vì mức giảm phơi nhiễm khi mycophenolat mofetil được sử dụng đồng thời với magie và nhôm hydroxid ít hơn đáng kể so với khi mycophenolat mofetil được sử dụng đồng thời với PPI.

Các sản phẩm thuốc cản trở tuần hoàn gan ruột (ví dụ: Cholestyramin, Cyclosporin A, kháng sinh)

Nên thận trọng khi sử dụng các sản phẩm thuốc cản trở tuần hoàn gan ruột vì chúng có khả năng làm giảm hiệu quả của mycophenolat mofetil.



Cholestyramin

Sau khi dùng liều duy nhất 1,5 g mycophenolat mofetil cho những người khỏe mạnh bình thường được điều trị trước với 4 g x 3 lần/ngày của cholestyramin trong 4 ngày, AUC của MPA giảm 40%. Thận trọng khi dùng đồng thời vì có khả năng làm giảm hiệu quả của mycophenolat mofetil.

Cyclosporin A

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

Ngược lại, nếu ngừng điều trị đồng thời với cyclosporin, dự kiến sẽ tăng AUC của MPA khoảng 30%. CsA cản trở vào quá trình tái sử dụng MPA qua gan, dẫn đến giảm phơi nhiễm MPA 30-50% ở bệnh nhân ghép thận được điều trị bằng mycophenolat mofetil và CsA so với bệnh nhân dùng sirolimus hoặc belatacept và các liệu tương tự của mycophenolat mofetil. Ngoài ra, ngược lại, nên dự kiến những thay đổi về phơi nhiễm MPA khi chuyển từ CsA sang một trong những thuốc ức chế miễn dịch không can thiệp vào chu trình gan ruột của MPA.

Ciprofloxacin hoặc amoxicillin cộng với axit clavulanic

Việc giảm nồng độ MPA trước khi dùng liều thuốc (nồng độ đáy) khoảng 50% đã được báo cáo ở những người được ghép thận trong những ngày ngay sau khi bắt đầu dùng ciprofloxacin hoặc amoxicillin và axit clavulanic đường uống. Tác dụng này có xu hướng giảm dần khi tiếp tục sử dụng kháng sinh và sẽ hết trong vòng vài ngày sau khi ngừng sử dụng kháng sinh. Sự thay đổi về nồng độ trước khi dùng liều thuốc có thể không thể hiện chính xác những thay đổi về toàn bộ mức độ phơi nhiễm MPA. Do đó, việc thay đổi liều mycophenolat mofetil thường không cần thiết trong trường hợp không có bằng chứng lâm sàng về rối loạn chức năng của mô ghép. Tuy nhiên, cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ trong quá trình điều trị phối hợp và ngay sau khi điều trị bằng kháng sinh.

Norfloxacin và metronidazole

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, không quan sát thấy tương tác đáng kể khi dùng mycophenolat mofetil đồng thời với norfloxacin hoặc metronidazole riêng biệt. Tuy nhiên, norfloxacin và metronidazole kết hợp làm giảm mức phơi nhiễm MPA khoảng 30% sau một liều mycophenolat mofetil.

Trimethoprim/sulfamethoxazole

Không quan sát thấy ảnh hưởng đến sinh khả dụng của MPA.

Các sản phẩm thuốc ảnh hưởng đến quá trình glucuronid hóa (ví dụ isavuconazole, telmisartan)

Sử dụng đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến quá trình glucuronid hóa MPA có thể làm thay đổi mức độ phơi nhiễm với MPA. Do đó, cần thận trọng khi dùng các thuốc này đồng thời với mycophenolat mofetil.

Isavuconazol

Đã quan sát thấy mức tăng phơi nhiễm MPA ($AUC_{0-\infty}$) thêm 35% khi dùng đồng thời với isavuconazol.

Telmisartan

Sử dụng đồng thời telmisartan và mycophenolat mofetil làm giảm khoảng 30% nồng độ MPA. Telmisartan thay đổi sự thải trừ của MPA bằng cách tăng cường biểu hiện PPAR gamma (gamma thụ thể kích hoạt peroxisom tăng sinh), do đó dẫn đến tăng cường hoạt động và biểu hiện của UGT1A9. Khi so sánh tỷ lệ thải ghép, tỷ lệ mất mảnh ghép hoặc các tác dụng không mong muốn giữa bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil có dùng và không dùng đồng thời với thuốc telmisartan, không thấy hậu quả lâm sàng nào của tương tác dược động học giữa thuốc và thuốc.

Ganciclovir

Dựa trên kết quả của một nghiên cứu việc sử dụng một liều duy nhất về các liều khuyến cáo của mycophenolat uống và ganciclovir tiềm mạch và các tác động đã biết của suy thận đối với dược



động học của mycophenolat mofetil và ganciclovir, người ta dự đoán rằng việc sử dụng đồng thời các thuốc này (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 nào về dược động học của MPA và không cần điều chỉnh liều mycophenolat mofetil. Ở những bệnh nhân suy thận dùng đồng thời mycophenolat mofetil và ganciclovir hoặc các tiền chất của nó, ví dụ: valganciclovir, nên tuân thủ các khuyến cáo về liều dùng cho ganciclovir và bệnh nhân phải được theo dõi cẩn thận.

Thuốc tránh thai đường uống

Dược động học và dược lực học của thuốc tránh thai không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời mycophenolat mofetil.

Rifampicin

Ở những bệnh nhân không dùng ciclosporin, việc dùng đồng thời mycophenolat mofetil và rifampicin làm giảm phơi nhiễm MPA (AUC_{0-12h}) từ 18% đến 70%. Nên theo dõi mức độ phơi nhiễm MPA và điều chỉnh liều mycophenolat mofetil cho phù hợp để duy trì hiệu quả lâm sàng khi dùng đồng thời rifampicin.

Sevelamer

Giảm C_{max} và AUC_{0-12h} của MPA lần lượt là 30% và 25% khi mycophenolat mofetil được sử dụng đồng thời với sevelamer mà không có bất kỳ hậu quả lâm sàng nào (tức là thải ghép).

Tuy nhiên, khuyến cáo sử dụng mycophenolat mofetil ít nhất một giờ trước hoặc ba giờ sau khi uống sevelamer để giảm thiểu tác động đến sự hấp thu của MPA. Không có dữ liệu nào về mycophenolat mofetil với chất kết dính phosphat khác ngoài sevelamer.

Tacrolimus

Ở những bệnh nhân ghép gan bắt đầu sử dụng mycophenolat mofetil và tacrolimus, AUC và C_{max} của MPA, chất chuyển hóa có hoạt tính của mycophenolat mofetil, không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng đồng thời với tacrolimus. Ngược lại, có sự gia tăng khoảng 20% AUC của tacrolimus khi dùng nhiều liều mycophenolat mofetil (1,5 g x 2 lần/ngày) cho bệnh nhân ghép gan dùng tacrolimus. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân ghép thận, nồng độ tacrolimus dường như không bị thay đổi bởi mycophenolat mofetil.

Vaccin sống

Không nên tiêm vaccin sống cho những bệnh nhân bị suy giảm đáp ứng miễn dịch. Đáp ứng của kháng thể đối với các vaccin khác có thể bị giảm đi.

Trẻ em

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương tác tiềm năng

Sử dụng đồng thời probenecid với mycophenolat mofetil ở khi làm tăng AUC huyết tương của MPAG lên 3 lần. Do đó, các chất khác được biết là bài tiết qua ống thận có thể cạnh tranh với MPAG, và do đó làm tăng nồng độ trong huyết tương của MPAG hoặc chất khác được bài tiết qua ống thận.

Tương kỵ:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Tiêu chảy (lên tới 52,6%), giảm bạch cầu (lên tới 45,8%), nhiễm khuẩn (lên tới 39,9%) và nôn mửa (lên tới 39,1%) là những phản ứng không mong muốn phổ biến nhất và/hoặc nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng mycophenolat mofetil ở bệnh nhân phối hợp với ciclosporin và corticosteroid. Có



bảng chứng về tần suất cao hơn của một số loại bệnh nhiễm trùng.

Bảng liệt kê các phản ứng không mong muốn

Các phản ứng không mong muốn từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm hậu lưu hành được liệt kê trong Bảng 1, theo nhóm cơ quan của hệ thống MedDRA (SOC) cùng với tần suất của chúng. Phân loại tần suất tương ứng cho mỗi phản ứng không mong muốn dựa trên quy ước sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$), hiếm ($> 1/10.000$ đến $<1/1.000$) và rất hiếm ($<1/10.000$). Do sự khác biệt lớn quan sát được về tần suất của một số phản ứng không mong muốn nhất định giữa các chỉ định ghép tạng khác nhau, tần suất được trình bày riêng cho bệnh nhân ghép thận, gan và tim.

Bảng 1: Phản ứng không mong muốn

Phản ứng không mong muốn (MedDRA) Hệ cơ quan	Ghép thận	Ghép gan	Ghép tim
	Tần suất	Tần suất	Tần suất
Nhiễm trùng và nhiễm độc			
Nhiễm khuẩn	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Nhiễm nấm	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Nhiễm trùng đơn bào	Không phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến
Nhiễm virus	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)			
Khối u lành tính của da	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Ung thư hạch	Không phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến
Rối loạn tăng sinh bạch huyết	Không phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến
Tân sinh	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Ung thư da	Phổ biến	Không phổ biến	Phổ biến
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết			
Thiếu máu	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Bất sản hồng cầu đơn thuần	Không phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến
Suy tủy xương	Không phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến
Vết bầm máu	Phổ biến	Phổ biến	Rất phổ biến
Tăng bạch cầu	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Giảm bạch cầu	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Thiếu máu toàn phần	Phổ biến	Phổ biến	Không phổ biến
Già u lympho	Không phổ biến	Không phổ biến	Phổ biến
Giảm tiểu cầu	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			
Nhiễm toan	Phổ biến	Phổ biến	Rất phổ biến



Tăng cholesterol máu	Rất phổ biến	Phổ biến	Rất phổ biến
Tăng đường huyết	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Tăng kali máu	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Tăng lipid máu	Phổ biến	Phổ biến	Rất phổ biến
Hạ canxi máu	Phổ biến	Rất phổ biến	Phổ biến
Hạ kali máu	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Hạ magie máu	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Giảm phosphat máu	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Phổ biến
Tăng axit uric máu	Phổ biến	Phổ biến	Rất phổ biến
Bệnh gout	Phổ biến	Phổ biến	Rất phổ biến
Giảm cân	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Rối loạn tâm thần			
Trạng thái bối rối	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Trầm cảm	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Mất ngủ	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Kích động	Không phổ biến	Phổ biến	Rất phổ biến
Lo lắng	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Suy nghĩ bất thường	Không phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Rối loạn hệ thần kinh			
Chóng mặt	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Đau đầu	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Tăng trương lực	Phổ biến	Phổ biến	Rất phổ biến
Dị cảm	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Buồn ngủ	Phổ biến	Phổ biến	Rất phổ biến
Run	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Cơ giật	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Chứng loạn vị giác	Không phổ biến	Không phổ biến	Phổ biến
Rối loạn tim			
Nhịp tim nhanh	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Rối loạn mạch máu			
Tăng huyết áp	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Hạ huyết áp	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
U lympho	Không phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến



Huyết khối tĩnh mạch	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Giãn mạch	Phổ biến	Phổ biến	Rất phổ biến
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất			
Giãn phế quản	Không phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến
Ho	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Khó thở	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Bệnh phổi kẽ	Không phổ biến	Rất hiếm	Rất hiếm
Tràn dịch màng phổi	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Xơ phổi	Rất hiếm	Không phổ biến	Không phổ biến
Rối loạn tiêu hóa			
Chướng bụng	Phổ biến	Rất phổ biến	Phổ biến
Đau bụng	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Viêm đại tràng	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Táo bón	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Giảm sự thèm ăn	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Tiêu chảy	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Khó tiêu	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Viêm thực quản	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Ợ hơi	Không phổ biến	Không phổ biến	Phổ biến
Đầy hơi	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Viêm dạ dày	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Xuất huyết tiêu hóa	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Loét đường tiêu hóa	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Tăng sản nướu răng	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Tắc ruột	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Loét miệng	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Buồn nôn	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Viêm tụy	Không phổ biến	Phổ biến	Không phổ biến
Viêm miệng	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Nôn mửa	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Rối loạn hệ thống miễn dịch			
Quá mẫn	Không phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Giảm gamma globulin huyết	Không phổ biến	Rất hiếm	Rất hiếm

Rối loạn gan mật			
Tăng phosphatase kiềm trong máu	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Tăng Lactate dehydrogenase trong máu	Phổ biến	Không phổ biến	Rất phổ biến
Tăng men gan	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Viêm gan	Phổ biến	Rất phổ biến	Không phổ biến
Tăng bilirubin máu	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Vàng da	Không phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Rối loạn da và mô dưới da			
Mụn	Phổ biến	Phổ biến	Rất phổ biến
Rụng tóc	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Phát ban	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Phi đại da	Phổ biến	Phổ biến	Rất phổ biến
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			
Đau khớp	Phổ biến	Phổ biến	Rất phổ biến
Yếu cơ	Phổ biến	Phổ biến	Rất phổ biến
Rối loạn thận và tiết niệu			
Tăng Creatinin máu	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Tăng Urê máu	Không phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Tiểu máu	Rất phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Suy thận	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi dùng thuốc			
Suy nhược	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Ốn lạnh	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Phù nề	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Thoát vị	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Khó chịu	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Đau	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Sốt	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Thuốc ức chế tổng hợp De novo purine liên quan đến hội chứng viêm cấp tính	Không phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến

Mô tả các phản ứng không mong muốn được lựa chọn

Khởi u ác tính:



Bệnh nhân dùng phác đồ ức chế miễn dịch kết hợp các thuốc, bao gồm mycophenolat mofetil, có nguy cơ phát triển u lympho và các khối u ác tính khác, đặc biệt là ở da. Dữ liệu an toàn trong 3 năm ở bệnh nhân ghép thận và tim không cho thấy bất kỳ thay đổi bất ngờ nào về tỷ lệ bệnh ác tính so với dữ liệu 1 năm. Bệnh nhân ghép gan được theo dõi ít nhất 1 năm, nhưng ít hơn 3 năm.

Nhiễm trùng:

Tất cả bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch đều có nguy cơ bị nhiễm trùng do vi khuẩn, virus và nấm (một số có thể dẫn đến tử vong), bao gồm cả những bệnh do tác nhân cơ hội và sự tái hoạt động của virus tiềm ẩn. Nguy cơ tăng lên với tổng tải lượng ức chế miễn dịch. Các bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng nhất là nhiễm trùng huyết, viêm phúc mạc, viêm màng não, viêm nội tâm mạc, lao và nhiễm trùng mycobacteria không điển hình. Các bệnh nhiễm trùng cơ hội thường gặp nhất ở bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil (2 g hoặc 3 g mỗi ngày) với các thuốc ức chế miễn dịch khác trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở bệnh nhân ghép thận, tim và gan được theo dõi trong ít nhất 1 năm là nấm candida da, hội chứng/tăng virus CMV và Herpes simplex. Tỷ lệ bệnh nhân mắc hội chứng tăng virus CMV là 13,5%. Các trường hợp bệnh thận liên quan đến virus BK, cũng như các trường hợp bệnh bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển PML liên quan đến virus JC (PML), đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm mycophenolat mofetil.

Rối loạn máu và bạch huyết

Giảm các tế bào máu, bao gồm giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu và giảm toàn thể huyết cầu, là những nguy cơ đã biết liên quan đến mycophenolat mofetil và có thể dẫn đến hoặc góp phần gây ra nhiễm trùng và xuất huyết. Mất bạch cầu hạt và giảm bạch cầu trung tính đã được báo cáo; do đó, nên theo dõi thường xuyên bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil. Đã có báo cáo về tình trạng thiếu máu bất sản và suy tủy xương ở những bệnh nhân được điều trị bằng mycophenolat mofetil, một số trường hợp đã tử vong.

Các trường hợp bất sản hồng cầu đơn thuần (PRCA) đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng mycophenolat mofetil.

Các trường hợp biệt lập về hình thái bạch cầu trung tính bất thường, bao gồm cả dị thường Pelger-Huet mắc phải, đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng mycophenolat mofetil. Những thay đổi này không liên quan đến suy giảm chức năng của bạch cầu trung tính. Những thay đổi này có thể gợi ý 'sự dịch chuyển trái' trong quá trình trưởng thành của bạch cầu trung tính trong các nghiên cứu huyết học, có thể bị hiểu nhầm là dấu hiệu nhiễm trùng ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch như những bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil.

Rối loạn tiêu hóa

Các rối loạn tiêu hóa nghiêm trọng nhất là loét và xuất huyết, những nguy cơ đã biết liên quan đến mycophenolat mofetil. Loét miệng, thực quản, dạ dày, tá tràng và ruột thường có biến chứng xuất huyết, cũng như các dạng nôn ra máu, phân đen và xuất huyết của viêm dạ dày và viêm đại tràng thường được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng quan trọng. Tuy nhiên, các rối loạn tiêu hóa phổ biến nhất là tiêu chảy, buồn nôn và nôn. Kiểm tra nội soi ở những bệnh nhân bị tiêu chảy liên quan đến mycophenolat mofetil cho thấy một số các trường hợp teo nhung mao ruột.

Quá mẫn cảm

Phản ứng quá mẫn, bao gồm phù mạch và phản ứng phản vệ đã được báo cáo.

Các tình trạng mang thai, hậu sản và chu sinh

Các trường hợp sảy thai tự nhiên đã được báo cáo ở những bệnh nhân tiếp xúc với mycophenolat mofetil, chủ yếu trong ba tháng đầu thai kỳ.

Các rối loạn bẩm sinh

Dị tật bẩm sinh đã được quan sát thấy, sau khi thuốc lưu hành, ở trẻ em của bệnh nhân tiếp xúc với



mycophenolat mofetil kết hợp với các chất ức chế miễn dịch khác.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Đã có những báo cáo riêng biệt về bệnh phổi kẽ và xơ phổi ở những bệnh nhân được điều trị bằng mycophenolat mofetil kết hợp với các chất ức chế miễn dịch khác, một số trường hợp đã tử vong. Cũng đã có báo cáo về tình trạng giãn phế quản ở trẻ em và người lớn.

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Giảm gamma globulin huyết đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác.

Các rối loạn toàn thân và tình trạng nơi dùng thuốc

Phù, bao gồm phù ngoại vi, mặt và bìu, được báo cáo rất phổ biến trong các thử nghiệm quan trọng. Đau cơ xương như đau cơ, đau cổ và lưng cũng rất phổ biến.

Các chất ức chế tổng hợp de novo purin liên quan đến hội chứng viêm cấp tính đã được mô tả từ kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường như một phản ứng tiền viêm nghịch lý liên quan đến mycophenolat mofetil và acid mycophenolic, đặc trưng bởi sốt, đau khớp, viêm khớp, đau cơ và các dấu hiệu viêm tăng cao. Các báo cáo y văn cho thấy sự cải thiện nhanh chóng sau khi ngừng thuốc.

Quần thể đặc biệt

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

Loại và tần suất của các phản ứng không mong muốn trong một nghiên cứu lâm sàng, 92 bệnh nhi từ 2 đến 18 tuổi được cho uống 600 mg/m² mycophenolat mofetil hai lần mỗi ngày, nhìn chung tương tự như những gì quan sát thấy ở bệnh nhân người lớn sử dụng 1 g mycophenolat mofetil hai lần mỗi ngày. Tuy nhiên, các tác dụng ngoại ý liên quan đến điều trị sau đây xảy ra thường xuyên hơn ở trẻ em, đặc biệt ở trẻ em dưới 6 tuổi, khi so với người lớn: tiêu chảy, nhiễm trùng huyết, giảm bạch cầu, thiếu máu và nhiễm trùng.

Bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi):

Bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) nói chung có thể tăng nguy cơ bị các phản ứng không mong muốn do ức chế miễn dịch. Bệnh nhân cao tuổi dùng mycophenolat mofetil như một phần của phác đồ ức chế miễn dịch phối hợp, có thể tăng nguy cơ mắc một số bệnh nhiễm trùng (bao gồm cả bệnh xâm lấn mô cytomegalovirus) và có thể xuất huyết đường tiêu hóa và phù phổi, so với những người trẻ hơn.

Báo cáo các phản ứng không mong muốn nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng không mong muốn nghi ngờ sau khi sản phẩm thuốc được cấp phép là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng lợi ích/nguy cơ của sản phẩm thuốc. Trong trường hợp bạn gặp bất kỳ tác dụng không mong muốn nào sau khi sử dụng sản phẩm, vui lòng liên hệ với chúng tôi theo bất kỳ chi tiết liên hệ nào sau đây: Địa chỉ e-mail: pvg@panaceabiotech.com, Số Fax: +91-11-41679069; Số điện thoại: +91-9650138282.

11. Quá liều và cách xử trí:

Các báo cáo về quá liều với mycophenolat mofetil đã được thu nhận từ kinh nghiệm sử dụng khác. Trong nhiều trường hợp, không có tác dụng không mong muốn nào được báo cáo. Trong những trường hợp quá liều mà các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo, các biến cố này nằm trong dữ liệu an toàn đã biết của thuốc.

Người ta cho rằng sử dụng quá liều mycophenolat mofetil có thể dẫn đến sự ức chế quá mức của hệ thống miễn dịch và tăng tính nhạy cảm với các bệnh nhiễm trùng và ức chế xương. Nếu giảm bạch cầu trung tính, nên ngưng liều với mycophenolat mofetil hoặc giảm liều.

Thảm tách máu sẽ không loại bỏ được MPA hoặc MPAG một lượng có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Các chất cô lập acid mật, chẳng hạn như cholestyramin, có thể loại bỏ MPA bằng cách giảm chu trình tái tuần hoàn gan ruột của thuốc.



12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế miễn dịch

Mã ATC: L04AA06

Mycophenolat mofetil là este 2-morpholinoethyl của MPA. MPA là một chất ức chế mạnh, chọn lọc, không cạnh tranh và có thể phục hồi của inosin monophosphat dehydrogenase, và do đó ức chế con đường de novo tổng hợp guanosin nucleotid mà không kết hợp vào DNA. Bởi vì các tế bào lympho T và B phụ thuộc rất nhiều vào sự tăng sinh của chúng vào quá trình tổng hợp nhân purin trong khi các loại tế bào khác có thể sử dụng các con đường cứu cánh, MPA có tác dụng kìm tế bào mạnh hơn đối với tế bào lympho so với các tế bào khác.

Ngoài việc ức chế IMPDH và làm giảm tế bào lympho, MPA còn ảnh hưởng đến các điểm kiểm tra tế bào chịu trách nhiệm lập trình trao đổi chất của tế bào lympho. Người ta đã chứng minh rằng, bằng cách sử dụng tế bào T CD4+ của người, MPA chuyển các hoạt động phiên mã trong tế bào lympho từ trạng thái tăng sinh sang quá trình dị hóa liên quan đến quá trình trao đổi chất và sự sống sót, dẫn đến trạng thái dị ứng của tế bào T, theo đó các tế bào trở nên không phản ứng với kháng nguyên đặc hiệu của chúng.

13. Đặc tính dược động học:

Hấp thu

Sau khi uống, mycophenolat mofetil trải qua quá trình hấp thu nhanh chóng, rộng rãi và chuyển hóa toàn bộ trước khi vào vòng tuần hoàn chung thành chất chuyển hóa có hoạt tính, MPA. Bằng chứng là sự ức chế thái ghép cấp tính sau khi ghép thận, hoạt tính ức chế miễn dịch của mycophenolat mofetil có tương quan với nồng độ MPA. Sinh khả dụng trung bình của mycophenolat mofetil đường uống, dựa trên MPA AUC, là 94% so với mycophenolat mofetil đường tiêm tĩnh mạch. Thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu (AUC của MPA) của mycophenolat mofetil khi dùng với liều 1,5 g 2 lần mỗi ngày cho bệnh nhân ghép thận. Tuy nhiên, C_{max} của MPA đã giảm 40% khi có thức ăn. Mycophenolat mofetil không thể đo lường toàn thân trong huyết tương sau khi uống.

Phân bố

Do sự tuần hoàn gan ruột, nồng độ MPA trong huyết tương tăng thứ phát thường được quan sát thấy sau khoảng 6 - 12 giờ sau khi dùng thuốc. Việc giảm AUC của MPA khoảng 40% có liên quan đến việc sử dụng đồng thời cholestyramine (4g, 3 lần/ngày), cho thấy rằng có một lượng đáng kể tuần hoàn gan ruột.

MPA ở nồng độ có ý nghĩa lâm sàng liên kết 97% với albumin huyết tương.

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

Chuyển hóa

MPA được chuyển hóa chủ yếu nhờ glucuronyl transferase (isoform UGT1A9) để tạo thành glucuronide phenolic không hoạt động của MPA (MPAG). In vivo, MPAG được chuyển đổi trở lại thành MPA tự do thông qua tuần hoàn gan ruột. Một acylglucuronide nhỏ (AcMPAG) cũng được hình thành. AcMPAG có hoạt tính dược lý và bị nghi ngờ là nguyên nhân gây ra một số tác dụng phụ của MMF (tiêu chảy, giảm bạch cầu).

Thải trừ

Một lượng không đáng kể chất này được bài tiết dưới dạng MPA (<1% liều dùng) qua nước tiểu. Dùng đường uống mycophenolat mofetil có đánh dấu phóng xạ giúp hồi phục hoàn toàn liều dùng với 93% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu và 6% được tìm thấy trong phân. Hầu hết (khoảng 87%) liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng MPAG.

Ở nồng độ gặp trên lâm sàng, MPA và MPAG không bị loại bỏ bằng thẩm tách máu. Tuy nhiên, ở



nồng độ MPAG cao trong huyết tương ($> 100 \mu\text{g/ml}$), một lượng nhỏ MPAG sẽ bị loại bỏ. Bằng cách can thiệp vào quá trình tuần hoàn gan ruột của thuốc, các chất cô lập axit mật như cholestyramine sẽ làm giảm AUC của MPA.

Việc xử lý MPA phụ thuộc vào một số nhà vận chuyển. Các polypeptide vận chuyển anion hữu cơ (OATP) và protein liên quan đến đa kháng thuốc 2 (MRP2) có liên quan đến việc xử lý MPA; Các đồng dạng OATP, MRP2 và protein kháng ung thư vú (BCRP) là các chất vận chuyển liên quan đến sự bài tiết qua mật của glucuronide. Protein đa kháng thuốc 1 (MDR1) cũng có khả năng vận chuyển MPA, nhưng sự đóng góp của nó dường như chỉ giới hạn ở quá trình hấp thụ. Ở thận, MPA và các chất chuyển hóa của nó có khả năng tương tác với các chất vận chuyển anion hữu cơ ở thận.

Tuần hoàn gan ruột cản trở việc xác định chính xác các thông số xử lý của MPA; chỉ có thể chỉ ra các giá trị rõ ràng. Ở những người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân mắc bệnh tự miễn dịch, giá trị thanh thải xấp xỉ lần lượt là $10,6 \text{ L/giờ}$ và $8,27 \text{ L/giờ}$ và giá trị thời gian bán hủy là 17 giờ. Ở bệnh nhân ghép tạng, giá trị thanh thải trung bình cao hơn (khoảng $11,9\text{--}34,9 \text{ L/giờ}$) và giá trị thời gian bán hủy trung bình ngắn hơn (5-11 giờ) với rất ít sự khác biệt giữa bệnh nhân ghép thận, gan hoặc tim. Ở từng bệnh nhân, các thông số đào thải này thay đổi tùy theo loại điều trị phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác, thời gian sau ghép, nồng độ albumin huyết tương và chức năng thận. Những yếu tố này giải thích tại sao nồng độ thuốc trong huyết tương giảm khi mycophenolat mofetil được dùng đồng thời với cyclosporine và tại sao nồng độ trong huyết tương có xu hướng tăng theo thời gian so với những gì được quan sát thấy ngay sau khi ghép.

Quần thể đặc biệt

Suy thận: Trong một nghiên cứu dùng liều duy nhất (6 đối tượng/nhóm), AUC huyết tương trung bình của MPA quan sát thấy ở những đối tượng suy thận mạn tính nặng (độ lọc cầu thận $<25 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$) cao hơn 28–75% so với trung bình quan sát thấy ở những đối tượng khỏe mạnh bình thường hoặc những đối tượng bị suy thận ở mức độ nhẹ hơn. Tuy nhiên, AUC trung bình của MPAG sau liều đơn trung bình ở người suy thận nặng cao hơn 3-6 lần so với người suy thận nhẹ hoặc người khỏe mạnh bình thường, phù hợp với mức thải trừ MPAG qua thận đã biết. Việc dùng nhiều mycophenolat mofetil ở bệnh nhân suy thận mạn tính nặng vẫn chưa được nghiên cứu. Không có dữ liệu cho bệnh nhân ghép gan hoặc tim bị suy thận mạn tính nặng.

Chức năng thận ghép bị chậm trễ: Ở những bệnh nhân bị chậm chức năng thận sau ghép, AUC trung bình của MPA (0–12h) tương đương với ở những bệnh nhân sau ghép mà không bị chậm chức năng thận ghép. AUC trung bình của MPAG trong huyết tương (0-12h) cao hơn 2-3 lần so với bệnh nhân sau ghép không bị chậm chức năng thận ghép. Có thể có sự gia tăng thoáng qua phần tự do và nồng độ của MPA huyết tương ở những bệnh nhân bị chậm chức năng thận ghép. Điều chỉnh liều mycophenolat mofetil dường như không cần thiết.

Suy gan: Ở những người tình nguyện bị xơ gan do rượu, quá trình glucuronid hóa MPA ở gan tương đối không bị ảnh hưởng bởi bệnh nhu mô gan. Ảnh hưởng của bệnh gan đến quá trình này có thể phụ thuộc vào từng bệnh cụ thể. Tuy nhiên, bệnh gan với tổn thương chủ yếu là mật, chẳng hạn như xơ gan mật nguyên phát, có thể cho thấy một ảnh hưởng khác.

Trẻ em và thanh thiếu niên (từ 2 đến 18 tuổi): Các thông số dược động học được đánh giá ở 49 bệnh nhân trẻ em ghép thận được cho uống mycophenolat mofetil 600mg/m^2 hai lần mỗi ngày. Liều này đạt được giá trị AUC của MPA tương tự như ở bệnh nhân người lớn ghép thận dùng mycophenolat mofetil với liều 1g , 2 lần/ngày trong giai đoạn đầu và cuối sau ghép thận. Giá trị AUC của MPA giữa các nhóm tuổi là tương tự nhau trong giai đoạn đầu và giai đoạn cuối sau ghép tạng.

Bệnh nhân cao tuổi (>65 tuổi): Dược động học của mycophenolat mofetil và các chất chuyển hóa của nó không bị thay đổi ở bệnh nhân cao tuổi (> 65 tuổi) khi so sánh với bệnh nhân ghép tạng trẻ tuổi hơn.

Bệnh nhân đang dùng thuốc tránh thai đường uống: Một nghiên cứu về việc sử dụng đồng thời



mycophenolat mofetil (1g, 2 lần/ngày) và thuốc tránh thai kết hợp đường uống có chứa ethinylestradiol (0,02 mg đến 0,04 mg) và levonorgestrel (0,05 mg đến 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) hoặc gestodene (0,05 mg đến 0,10 mg).) được tiến hành ở 18 phụ nữ không ghép tạng (không dùng thuốc ức chế miễn dịch khác) trong 3 chu kỳ kinh nguyệt liên tiếp cho thấy không có ảnh hưởng lâm sàng nào của mycophenolat mofetil lên tác dụng ức chế rụng trứng của thuốc tránh thai đường uống. Nồng độ LH, FSH và progesterone trong huyết thanh không bị ảnh hưởng đáng kể. Dược động học của thuốc tránh thai đường uống không bị ảnh hưởng ở mức độ liên quan đến lâm sàng khi sử dụng đồng thời mycophenolat mofetil.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

- **Điều kiện bảo quản:** Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng và ẩm.
- **Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
- **Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** USP

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

Panacea Biotec Pharma Ltd.

Malpur, Baddi, Distt. Solan, H.P. - 173205, Ấn Độ.

