

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



ECOPHELIC 360

"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

"Để xa tầm tay trẻ em"

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao tan trong ruột chứa:

Thành phần dược chất: acid mycophenolic 360 mg (dưới dạng natri mycophenolat)

Thành phần tá dược: tinh bột mì, lactose, avicel PH 101, croscarmellose natri, povidon K30, natri lauryl sulfat, talc, magnesi stearat, eudragit L30 D-55, PEG 6000.

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao tan trong ruột.

Mô tả: Viên nén bao tan trong ruột màu trắng, hình thuôn dài, hai mặt lõm, cạnh và thành viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Ecophelic 360 được chỉ định kết hợp với ciclosporin và corticosteroid để dự phòng thải ghép cấp tính ở bệnh nhân là người lớn sau cấy ghép thận.

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều khuyến cáo là 720 mg/ lần, dùng mỗi ngày hai lần.

Ở bệnh nhân *de novo*, Ecophelic 360 nên được bắt đầu sử dụng trong vòng 72 giờ sau khi cấy ghép.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng thuốc ở trẻ em còn hạn chế.

Người cao tuổi

Liều khuyến cáo ở bệnh nhân cao tuổi là 720 mg, 2 lần/ngày (1,440 mg liều hàng ngày).

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân chậm chức năng thận sau ghép thận.

Bệnh nhân suy thận nặng (mức lọc cầu thận < 25 ml/phút $\times 1,73m^2$) cần được theo dõi cẩn thận và liều hàng ngày của Ecophelic không được vượt quá 1,440 mg.

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân ghép thận bị suy gan nặng.

Điều trị trong các đợt thải ghép

Việc thải ghép thận không dẫn đến thay đổi dược động học của acid mycophenolic. Do đó, không cần điều chỉnh liều hoặc gián đoạn việc sử dụng Ecophelic 360.

Cách dùng

Ecophelic 360 có thể được sử dụng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Không nên nghiền nát viên nén Ecophelic 360 để giữ được tính toàn vẹn của lớp bao tan trong ruột.

Nếu cần nghiền nát viên nén Ecophelic, tránh hít phải bột hoặc để bột tiếp xúc trực tiếp với da hoặc niêm mạc. Nếu tiếp xúc, cần rửa kỹ phần tiếp xúc bằng xà phòng và nước, rửa mắt bằng nước thường.

Điều này là do tác dụng gây quái thai của mycophenolat.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với natri mycophenolat, acid mycophenolic hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Phụ nữ có khả năng mang thai không sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả cao.
- Phụ nữ mang thai, trừ khi không có phương có phương pháp điều trị thay thế thích hợp để ngăn ngừa thai ghép.
- Phụ nữ đang cho con bú.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

U lympho và các khối u ác tính

Điều trị theo phác đồ ức chế miễn dịch liên quan đến sự kết hợp của nhiều loại thuốc, bao gồm Ecophelic 360 làm tăng nguy cơ phát triển u lympho và các khối u ác tính khác, đặc biệt là ở da (xem phần **Tác dụng không mong muốn của thuốc**). 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 hộ và sử dụng kem chống nắng có hệ số bảo vệ cao.

Suy tủy xương

Bệnh nhân cần báo cáo ngay lập tức khi gặp bất kỳ dấu hiệu nào về nhiễm trùng, bầm tím không rõ nguyên nhân, chảy máu hoặc bất kỳ biểu hiện nào khác của bệnh suy tủy xương.

Nhiễm trùng cơ hội

Bệnh nhân điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch, trong đó có Ecophelic 360, có nhiều nguy cơ mắc các bệnh nhiễm trùng cơ hội (vi khuẩn, nấm, vi-rút, động vật nguyên sinh), nhiễm trùng huyết và các loại nhiễm trùng gây tử vong (xem phần **Tác dụng không mong muốn của thuốc**). Trong số đó, có vi-rút BK liên quan đến bệnh thận và vi-rút JC liên quan đến bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển. Bệnh này thường gây ức chế miễn dịch cao và có thể dẫn đến tử vong. Vì vậy, cần cân nhắc khi chẩn đoán riêng biệt ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch do chức năng thận suy giảm hoặc các triệu chứng thần kinh khác.

Hạ gamma globulin huyết

Đã có báo cáo về tình trạng hạ gamma globulin huyết liên quan đến nhiễm trùng tái phát ở những bệnh nhân đang được điều trị kết hợp Ecophelic 360 và các thuốc ức chế miễn dịch khác. Trong một số trường hợp, nồng độ IgG huyết thanh trở lại bình thường khi chuyển từ các dẫn xuất của acid mycophenolic sang sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch thay thế khác. Bệnh nhân điều trị Ecophelic 360 bị nhiễm trùng tái phát nên được đo nồng độ các globulin miễn dịch trong huyết thanh.

Giãn phế quản

Đã có báo cáo về tình trạng giãn phế quản ở những bệnh nhân đang được điều trị kết hợp natri mycophenolat và các thuốc ức chế miễn dịch khác. Trong một số trường hợp, các triệu chứng hô hấp được cải thiện khi chuyển từ các dẫn xuất của acid mycophenolic sang sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch thay thế khác. Nguy cơ giãn phế quản có thể liên quan đến hạ đường huyết hoặc ảnh hưởng trực tiếp đến phổi. Đã có những báo cáo riêng biệt về bệnh phổi kẽ (xem phần **Tác dụng không mong muốn của thuốc**). Những bệnh nhân có các triệu chứng bệnh hô hấp kéo dài như ho, khó thở nên được kiểm tra về bệnh phổi kẽ trước khi sử dụng thuốc.

Tái hoạt viêm gan B hoặc viêm gan C

Sự tái hoạt của viêm gan B và viêm gan C đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm các dẫn xuất của acid mycophenolic. Cần giám sát những bệnh nhân có các dấu hiệu lâm sàng hoặc xét nghiệm mắc viêm gan B hoặc viêm gan C khi sử dụng thuốc.

Chứng bất sản hồng cầu đơn thuần

Các trường hợp bị bất sản hồng cầu đơn thuần đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng các dẫn xuất acid mycophenolic kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Cơ chế liên quan chưa được làm rõ. Có thể giải quyết chứng bất sản hồng cầu đơn thuần bằng cách giảm liều hoặc ngừng điều trị. Việc sử dụng Ecophelic 360 chỉ nên được thực hiện dưới sự giám sát thích hợp.

Rối loạn về máu

Bệnh nhân dùng Ecophelic 360 nên được theo dõi các rối loạn về máu (như giảm bạch cầu hoặc thiếu máu). Các rối loạn này có thể liên quan đến acid mycophenolic, việc dùng thuốc đồng thời, nhiễm vi-rút hoặc do kết hợp những nguyên nhân trên. Bệnh nhân sử dụng Ecophelic 360 nên được xét nghiệm công thức máu hàng tuần trong tháng đầu tiên, hai lần mỗi tháng trong tháng thứ hai và thứ ba, và hàng tháng trong những tháng còn lại trong năm đầu tiên. Nếu xảy ra các rối loạn về máu (số lượng bạch cầu trung tính $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ hoặc thiếu máu), có thể tạm thời ngừng hoặc ngừng sử dụng Ecophelic 360.

Vắc xin

Bệnh nhân nên được khuyến cáo rằng trong quá trình sử dụng acid mycophenolic, tiêm vắc xin có thể giảm hiệu quả. Tránh dùng vắc xin giảm độc lực. Vắc xin phòng cúm có thể còn tác dụng. Bác sĩ kê đơn nên tham khảo hướng dẫn quốc gia về tiêm phòng cúm.

Bệnh tiêu hóa

Do các dẫn xuất của acid mycophenolic có liên quan đến việc tăng tỷ lệ gặp tác dụng phụ trên đường tiêu hóa, Ecophelic 360 nên được dùng thận trọng ở các bệnh nhân mắc các bệnh về đường tiêu hóa nghiêm trọng.

Kết hợp thuốc

Ecophelic 360 không nên dùng đồng thời với azathioprin vì việc kết hợp sử dụng hai loại thuốc này chưa được đánh giá. Natri mycophenolat có thể sử dụng kết hợp với corticosteroid và ciclosporin. Có ít kinh nghiệm về việc sử dụng đồng thời Ecophelic 360 và các liệu pháp điều trị thuyên giảm như globulin kháng lympho T hoặc basiliximab. Hiệu quả và tính an toàn khi sử dụng natri mycophenolat với các chất ức chế miễn dịch khác chưa được nghiên cứu.

Sử dụng đồng thời Ecophelic 360 và các thuốc can thiệp đến tuần hoàn đường ruột, như cholestyramin hoặc than hoạt tính, có thể gây phơi nhiễm acid mycophenolic toàn thân dưới và giảm hiệu quả điều trị.

Vấn đề di truyền

Natri mycophenolat là một chất ức chế IMPDH (inosine monophosphate dehydrogenase). Do đó, những bệnh nhân bị thiếu hụt hypoxanthine-guanine phosphoribosyl - transferase (HGPRT) do di truyền hiếm gặp như hội chứng Lesch - Nyhan và Kelley-Seegmiller cần tránh sử dụng Ecophelic 360.

Thuốc chứa lactose. Không được dùng thuốc nếu bệnh nhân có vấn đề hiếm gặp về di truyền không dung nạp được galactose, chứng thiếu hụt men lactase Lapp hay kém hấp thu glucose-galactose.

Tác dụng gây quái thai

Mycophenolat là một chất gây quái thai mạnh ở người. Đã có báo cáo về các trường hợp sảy thai tự phát (tỷ lệ 45 đến 49%) và dị tật bẩm sinh (khoảng 23 đến 27%) khi người mẹ sử dụng thuốc này trong thai kỳ.

Do đó Ecophelic 360 được chống chỉ định trong thời kỳ mang thai trừ khi không có phương pháp điều trị thay thế phù hợp để ngăn ngừa thải ghép. Bệnh nhân nữ có khả năng sinh đẻ nên nhận thức được các nguy cơ và tuân theo khuyến nghị được cung cấp trước, trong và sau khi dùng Ecophelic 360. Các bác sĩ nên đảm bảo rằng các bệnh nhân nữ khi sử dụng mycophenolat đã hiểu rõ nguy cơ gây hại cho em bé, các biện pháp tránh thai hiệu quả, và cần hỏi ý kiến bác sĩ ngay lập tức nếu có dấu hiệu mang thai.

Tránh thai

Các bằng chứng lâm sàng đã cho thấy nguy cơ sảy thai và dị tật bẩm sinh cao khi mycophenolat mofetil được sử dụng trong thai kỳ, bệnh nhân nên thực hiện mọi biện pháp để tránh mang thai trong thời gian điều trị. Do đó phụ nữ có khả năng mang thai phải sử dụng ít nhất một hình thức tránh thai đáng tin cậy trước khi bắt đầu sử dụng Ecophelic 360 trong khi điều trị, và trong vòng 6 tuần sau khi ngừng điều trị, trừ khi bệnh nhân lựa chọn tránh thai bằng cách ngừng quan hệ tình dục. Cần ưu tiên sử dụng bổ sung đồng thời hai hình thức tránh thai để giảm thiểu nguy cơ mang thai ngoài ý muốn.

Các biện pháp phòng ngừa bổ sung

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 thời gian điều trị hoặc ít nhất 90 ngày sau khi ngừng sử dụng mycophenolat.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có khả năng mang thai

Cần tránh mang thai trong khi sử dụng mycophenolat. Vì vậy phụ nữ có khả năng mang thai phải sử dụng ít nhất một hình thức tránh thai đáng tin cậy trước khi bắt đầu sử dụng Ecophelic 360, trong khi điều trị và trong 6 tuần sau khi ngừng điều trị, trừ khi bệnh nhân lựa chọn tránh thai bằng cách ngừng quan hệ tình dục. Cần ưu tiên sử dụng bổ sung đồng thời hai hình thức tránh thai.

Phụ nữ mang thai

Ecophelic 360 được chống chỉ định trong thời kỳ mang thai trừ khi không có phương pháp điều trị thay thế thích hợp để ngăn ngừa thải ghép. Không nên bắt đầu điều trị nếu bệnh nhân không cung cấp kết quả thử thai âm tính.

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

Trước khi bắt đầu điều trị bằng Ecophelic, phụ nữ có khả năng mang thai nên có hai kết quả thử thai âm tính trong huyết thanh hoặc nước tiểu độ nhạy ít nhất 25 mIU / mL để loại trừ phôi thai tiếp xúc ngoài ý muốn với mycophenolat. Xét nghiệm thứ hai nên được thực hiện 8 - 10 ngày sau xét nghiệm đầu tiên. Để cấy ghép từ những 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 về tính sẵn có của cơ quan cấy ghép), cần thực hiện thử thai ngay lập tức trước khi bắt đầu điều trị và thực hiện 8-10 ngày sau đó. Các xét

nghiệm thử thai nên được lặp lại theo yêu cầu về lâm sàng. Kết quả của tất cả các lần thử thai nên được thảo luận với bệnh nhân. Bệnh nhân cần được hướng dẫn để hỏi 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 khi 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 bệnh nhân ghép tạng rắn được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch khác.

- Dị tật xảy ra ở 23 đến 27% số trẻ tiếp xúc với mycophenolat mofetil khi còn là phôi thai (so với 2 đến 3% số trẻ em được sinh ra và khoảng 4 đến 5% trẻ được sinh ra từ những người được ghép tạng rắn điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch không phải mycophenolat mofetil).

Dị tật bẩm sinh đã được quan sát thấy ở trẻ em sau sinh tiếp xúc với mycophenolat mofetil kết hợp với các chất ức chế miễn dịch khác khi còn là phôi thai. Các dị tật sau được báo cáo thường xuyên nhất:

- Các bất thường của tai (hình thành bất thường hoặc không có tai ngoài), dị tật ống thính giác bên ngoài (tai giữa)
- Các dị tật trên khuôn mặt như sứt môi, hở hàm ếch, cằm nhỏ và tật hai mắt cách xa
- Các bất thường của mắt
- Bệnh tim bẩm sinh như dị tật thông liên nhĩ và liên thất
- Dị tật của các ngón tay
- Dị dạng khí quản - thực quản (chúng teo thực quản)
- Dị tật hệ thần kinh như nứt đốt sống
- Bất thường về thận

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

- Chúnng mắt nhỏ
- U nang đám rối màng mạch bẩm sinh
- Bất sản vách trong suốt
- Lão hóa thần kinh khứu giác

Các nghiên cứu trên động vật cũng cho thấy độc tính trên thai kỳ của Ecophelic 360.

Phụ nữ đang cho con bú

Chưa có nghiên cứu về khả năng natri mycophenolat bài tiết vào sữa mẹ. Tuy nhiên, acid mycophenolic được bài tiết qua sữa ở chuột đang cho con bú. Do khả năng xảy ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ, Ecophelic 360 chống chỉ định cho phụ nữ đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có nghiên cứu cụ thể nào ở người đánh giá ảnh hưởng của natri mycophenolat đến khả năng sinh sản. Tuy nhiên, nghiên cứu trên chuột cống cái và đực ở liều 40 mg/kg và 20 mg/kg cho thấy thuốc không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột cống.

Nam giới

Bằng chứng lâm sàng còn hạn chế về nguy cơ dị tật hoặc sảy thai tăng lên khi người cha tiếp xúc với mycophenolat mofetil.

Acid mycophenolic là một chất gây quái thai mạnh. Chưa rõ acid mycophenolic có trong tinh dịch hay không. Lượng acid mycophenolic tối đa có thể chuyển sang cơ thể phụ nữ thấp đến mức khó có

khả năng gây ảnh hưởng. Tuy nhiên, không thể loại bỏ hoàn toàn nguy cơ gây độc gen của acid mycophenolic trên tế bào tinh trùng.

Khuyến cáo các biện pháp phòng ngừa sau đây: sử dụng các biện pháp tránh thai đáng tin cậy trong thời gian điều trị và ít nhất 90 ngày sau khi ngừng sử dụng mycophenolat mofetil. Các bệnh nhân nam cần được biết và thảo luận về những rủi ro tiềm ẩn với bác sĩ.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Cơ chế hoạt động, dược lực học và các tác dụng không mong muốn của thuốc đã được báo cáo cho thấy Ecophelic 360 dường như không ảnh hưởng đến khả năng này.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Aciclovir và ganciclovir

Khả năng gây suy tủy ở những bệnh nhân dùng natri mycophenolat và aciclovir hoặc ganciclovir chưa được nghiên cứu. Nồng độ của acid mycophenolic glucuronid (MPAG) và aciclovir hoặc ganciclovir tăng lên khi chúng được sử dụng đồng do cạnh tranh ở con đường bài tiết ở ống thận. Những thay đổi về dược động học của MPAG dường như không có ý nghĩa lâm sàng ở những bệnh nhân chức năng thận bình thường. Khi có suy thận, nồng độ MPAG và nồng độ aciclovir/ganciclovir trong huyết tương tăng lên, bệnh nhân cần giám sát cẩn thận và tuân thủ đúng khuyến cáo về liều dùng cho aciclovir/ganciclovir.

Thuốc bảo vệ dạ dày

Thuốc kháng acid chứa magie và nhôm:

AUC và C_{max} của acid mycophenolic đã được chứng minh là giảm lần lượt khoảng 37% và 25% khi dùng một liều duy nhất thuốc kháng acid có chứa magie-nhôm được dùng đồng thời với Ecophelic 360. Thuốc kháng acid chứa magie và nhôm có thể được sử dụng không liên tục để điều trị chứng khó tiêu không thường xuyên. Tuy nhiên, việc sử dụng hàng ngày thuốc kháng acid chứa magie và nhôm với Ecophelic 360 không được khuyến khích do khả năng làm giảm hiệu quả của acid mycophenolic.

Thuốc ức chế bơm proton:

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, không có thay đổi nào về dược động học của acid mycophenolic được quan sát thấy sau khi dùng đồng thời Ecophelic 360 và pantoprazol ở mức liều 40 mg, 2 lần/ngày trong 4 ngày trước đó. Không có dữ liệu đối với các thuốc ức chế bơm proton khác ở liều cao.

Thuốc tránh thai

Các nghiên cứu về tương tác giữa mycophenolat mofetil và thuốc tránh thai cho thấy không có tương tác. Với các đặc tính chuyển hóa của acid mycophenolic, có thể không có tương tác giữa Ecophelic 360 và thuốc tránh thai.

Cholestyramin và các loại thuốc liên kết acid mật

Thận trọng khi sử dụng đồng thời các thuốc có thể liên kết với acid mật, do khả năng làm giảm phơi nhiễm acid mycophenolic và do đó làm giảm hiệu quả của Ecophelic 360.

Ciclosporin

Khi được nghiên cứu ở những bệnh nhân ghép thận ổn định, dược động học của ciclosporin không bị ảnh hưởng bởi liều lượng của natri mycophenolat. Khi dùng đồng thời với Ecophelic 360, ciclosporin có thể làm giảm nồng độ của acid mycophenolic (khoảng 20%, được ngoại suy từ dữ liệu mycophenolat mofetil), nhưng mức độ chính xác của sự sụt giảm này vẫn chưa được biết rõ do chưa được nghiên cứu. Tuy nhiên, khi các nghiên cứu về hiệu quả được tiến hành kết hợp với ciclosporin, tương tác này không làm thay đổi khuyến cáo của Ecophelic 360. Trong trường hợp sử dụng gián đoạn hoặc ngừng ciclosporin, liều lượng Ecophelic 360 nên được đánh giá lại tùy thuộc vào sự ức chế miễn dịch.

Tacrolimus

Trong một nghiên cứu chéo về calcineurin ở những bệnh nhân ghép thận ổn định, dược động học của natri mycophenolat được đo trong cả phương pháp điều trị sử dụng neoral và tacrolimus. AUC trung bình của acid mycophenolic cao hơn 19%, trong khi AUC trung bình của MPAG thấp hơn khoảng 30% trên tacrolimus so với neoral. Ngoài ra, khả năng biến đổi AUC của acid mycophenolic tăng gấp đôi khi chuyển từ neoral sang tacrolimus. Các bác sĩ lâm sàng cần lưu ý sự gia tăng này, cả về AUC của acid mycophenolic và sự điều chỉnh liều lượng Ecophelic 360 nên được quyết định bởi tình trạng lâm sàng. Cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ khi chuyển từ một chất ức chế calcineurin sang một thuốc khác.

Vắc xin sống giảm độc lực

Không nên tiêm vắc xin sống giảm độc lực cho những bệnh nhân bị suy giảm phản ứng miễn dịch. Đáp ứng của kháng thể đối với vắc xin có thể bị giảm.

Tương kỵ của thuốc

Không có.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Khối u ác tính

Bệnh nhân nhận phác đồ ức chế miễn dịch liên quan đến sự kết hợp của các loại thuốc, bao gồm acid mycophenolic, có nguy cơ phát triển u lympho và các khối u ác tính khác, đặc biệt là ở da. Bệnh tăng sinh lympho hoặc u lympho phát triển ở 2 bệnh nhân *de novo* (0,9%) và ở 2 bệnh nhân duy trì (1,3%) sử dụng natri mycophenolat trong tối đa 1 năm. Ung thư da không phải hắc tố xảy ra ở 0,9% bệnh nhân *de novo* và 1,8% bệnh nhân duy trì sử dụng natri mycophenolat trong tối đa 1 năm; các loại bệnh ác tính khác xảy ra ở 0,5% bệnh nhân *de novo* và 0,6% bệnh nhân duy trì.

Nhiễm trùng cơ hội

Tất cả bệnh nhân ghép tạng đều có nguy cơ mắc các bệnh nhiễm trùng cơ hội cao hơn. Các bệnh nhiễm trùng cơ hội phổ biến nhất ở bệnh nhân ghép thận *de novo* điều trị bằng natri mycophenolat với các chất ức chế miễn dịch khác trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên bệnh nhân ghép thận được theo dõi trong 1 năm là cytomegalovirus (CMV), nấm candida và vi-rút herpes simplex. Nhiễm CMV đã được báo cáo ở 21,6% bệnh nhân *de novo* và 1,9% bệnh nhân ghép thận duy trì.

Người cao tuổi

Người cao tuổi nói chung có thể có nguy cơ gặp các phản ứng có hại của thuốc do ức chế miễn dịch cao hơn.

Các phản ứng phụ khác của thuốc

Các tác dụng không mong muốn ghi nhận trên bệnh nhân điều trị với natri mycophenolat được liệt kê theo hệ cơ quan và tần suất xuất hiện. Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo mức độ nghiêm trọng giảm dần, với phân loại như sau: *rất thường gặp* ($ADR \geq 1/10$), *thường gặp* ($1/100 \leq ADR < 1/10$), *ít gặp* ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), *hiếm gặp* ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$) và *rất hiếm gặp* ($ADR < 1/10.000$).

Nhiễm trùng và nhiễm độc	
Rất thường gặp	Nhiễm vi-rút, vi khuẩn và nấm
Thường gặp	Nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm phổi
Ít gặp	Nhiễm trùng vết thương, nhiễm trùng huyết *, viêm tủy xương *
Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)	
Ít gặp	U mềm treo *, Ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư Kaposi, tăng sinh lympho, ung thư biểu mô tế bào vảy
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Rất thường gặp	Giảm bạch cầu
Thường gặp	Thiếu máu, giảm tiểu cầu
Ít gặp	Giảm bạch cầu lympho *, giảm bạch cầu trung tính *, nổi hạch bạch huyết *
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất thường gặp	Hạ canxi máu, hạ kali máu, tăng acid uric máu
Thường gặp	Tăng kali máu, hạ magie máu
Ít gặp	Chán ăn, tăng lipid máu, đái tháo đường *, tăng cholesterol máu *, giảm phosphate máu
Rối loạn tâm thần	
Rất thường gặp	Lo lắng
Ít gặp	Những giấc mơ bất thường *, tri giác ảo tưởng *, mất ngủ *
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Chóng mặt, nhức đầu
Ít gặp	Run
Rối loạn mắt	
Ít gặp	Viêm kết mạc *, mờ mắt *
Rối loạn tim	
Ít gặp	Nhịp tim nhanh, ngoại thu tâm thất
Rối loạn mạch máu	
Rất thường gặp	Tăng huyết áp
Thường gặp	Hạ huyết áp
Ít gặp	Biến chứng tụ dịch bạch huyết *

Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Thường gặp	Ho, khó thở
Ít gặp	Bệnh phổi kẽ, sung huyết phổi *, thở khò khè *, phù phổi *
Rối loạn tiêu hóa	
Rất thường gặp	Tiêu chảy
Thường gặp	Chướng bụng, đau bụng, táo bón, khó tiêu, đầy hơi, viêm dạ dày, buồn nôn.
Ít gặp	Đau bụng, xuất huyết tiêu hóa, khó tiêu, chứng hôi miệng *, tắc ruột *, rối loạn mỡ máu *, viêm thực quản *, sùi mào gà *, đổi màu lưỡi *, khô miệng *, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản *, tăng sản nướu *, viêm tụy, tắc nghẽn ống mang tai *, loét dạ dày tá tràng *, viêm phúc mạc.
Rối loạn gan-mật	
Thường gặp	Bất thường chức năng gan
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Mụn, ngứa
Ít gặp	Rụng tóc từng mảng
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Rất thường gặp	Đau khớp
Thường gặp	Đau cơ
Ít gặp	Viêm khớp *, đau lưng *, chuột rút
Rối loạn thận và hệ tiết niệu	
Thường gặp	Creatinin máu tăng
Ít gặp	Đái ra máu *, hoại tử ống thận *, hẹp niệu đạo
Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú	
Ít gặp	Liệt dương
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	
Thường gặp	Suy nhược, mệt mỏi, phù ngoại vi, sốt
Ít gặp	Bệnh cúm, phù nề chi dưới *, đau, khó chịu *, khát *, suy nhược *.
Chấn thương, ngộ độc và các tai biến liên quan đến thủ thuật	
Ít gặp	Vết thâm tím *.

* Những phản ứng được báo cáo ở một bệnh nhân (trong số 372 bệnh nhân)

Phát ban và mất bạch cầu hạt đã được xác định là phản ứng phụ của thuốc sau khi đưa thuốc lưu hành trên thị trường.

Các phản ứng bất lợi bổ sung sau đây được quy cho các dẫn xuất của acid mycophenolic như một hiệu ứng nhóm:

Nhiễm trùng và nhiễm độc

Những nhiễm trùng nghiêm trọng đe dọa tính mạng bao gồm viêm màng não, viêm nội tâm mạc bán cấp nhiễm khuẩn, bệnh lao và nhiễm trùng do mycobacteria không điển hình. Các trường hợp bệnh thận liên quan đến vi-rút BK, cũng như các trường hợp bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển liên quan đến vi-rút JC đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, trong đó có natri mycophenolat.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Các trường hợp bất sản hồng cầu đơn thuần (PRCA) đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng các dẫn xuất của acid mycophenolic.

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Hạ đường huyết đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng natri mycophenolat kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch.

Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất

Đã có những báo cáo riêng biệt về bệnh phổi kẽ ở những bệnh nhân được điều trị bằng mycophenolat natri kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Cũng đã có báo cáo về tình trạng giãn phế quản khi dùng kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch.

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 các dẫn xuất của acid mycophenolic. Những thay đổi này không liên quan đến quá trình suy giảm chức năng của bạch cầu trung tính. Những thay đổi này có thể gợi đến “*sự dịch chuyển trái*” trong quá trình trưởng thành của bạch cầu trung tính trong các xét nghiệm huyết học. Điều này có thể bị hiểu nhầm là dấu hiệu nhiễm trùng ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch, chẳng hạn như những bệnh nhân sử dụng natri mycophenolat.

Rối loạn hệ tiêu hóa

Viêm đại tràng, viêm dạ dày do CMV, thủng ruột, viêm loét dạ dày, hành tá tràng.

Thai kỳ, hậu sản và khoảng thời gian sinh

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

Dị tật bẩm sinh, hội chứng di truyền và tiền sử gia đình

Dị tật bẩm sinh đã được quan sát thấy ở những đứa trẻ có cha/mẹ sử dụng mycophenolat với các thuốc ức chế miễn dịch khác sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường.

Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc

Hội chứng viêm cấp tính liên quan đến chất ức chế tổng hợp *de novo purin* đã được mô tả 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 cho thấy triệu chứng được cải thiện nhanh chóng sau khi ngừng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Đã có báo cáo về việc sử dụng quá liều natri mycophenolat, trong đó không phải tất cả bệnh nhân đều gặp phải các phản ứng bất lợi liên quan.

Trong những trường hợp quá liều trong đó các tác dụng phụ đã được báo cáo, các tác dụng này nằm trong số các tác dụng không mong muốn (chủ yếu là rối loạn máu, nhiễm trùng huyết...).

Cách xử trí

Mặc dù thẩm tách có thể được sử dụng để loại bỏ chất chuyển hóa không hoạt động MPAG, nhưng sẽ khó có thể loại bỏ trên lâm sàng một lượng đáng kể acid mycophenolic hoạt động, phần lớn là do tỷ lệ acid mycophenolic liên kết với protein huyết tương rất cao khoảng 97%. Bằng cách can thiệp vào tuần hoàn qua đường ruột, các acid mật nhóm resin, chẳng hạn như cholestyramin, có thể làm giảm phân bố toàn thân của acid mycophenolic.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: ức chế miễn dịch, ức chế miễn dịch chọn lọc

Mã ATC: L04AA06

Cơ chế tác dụng

Acid mycophenolic là một chất ức chế mạnh, chọn lọc, không cạnh tranh và có thể đảo ngược của inosine monophosphate dehydrogenase, và do đó ức chế con đường *de novo* tổng hợp nucleotid guanosine mà không kết hợp vào DNA. Do tế bào lympho T và B phụ thuộc vào sự phát triển của chúng qua con đường *de novo* tổng hợp purin trong khi những loại tế bào khác có thể sử dụng các con đường khác, acid mycophenolic có tác dụng kìm hãm tế bào lympho mạnh hơn so với các tế bào khác.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, natri mycophenolat được hấp thu rộng rãi. Phù hợp với thiết kế bao tan trong ruột, thời gian để đạt được nồng độ tối đa (T_{max}) của acid mycophenolic là khoảng 1,5-2 giờ. Khoảng 10% trong tổng số tất cả các nghiên cứu về dược động học vào buổi sáng cho thấy T_{max} trễ, đôi khi lên đến vài giờ, trong khi không có bất kỳ tác động dự kiến nào trên 24 giờ/ liều phơi nhiễm acid mycophenolic mỗi ngày.

Ở những bệnh nhân ghép thận ổn định khi điều trị ức chế miễn dịch dựa trên ciclosporin, sự hấp thu qua đường tiêu hóa của acid mycophenolic là 93% và sinh khả dụng tuyệt đối là 72%. Dược động học của natri mycophenolat tỷ lệ với liều lượng và tuyến tính trong phạm vi liều nghiên cứu từ 360 đến 2,160 mg.

So với trạng thái đói, sử dụng một liều natri mycophenolat 720 mg duy nhất với bữa ăn nhiều chất béo (55g chất béo, 1,000 calo) không ảnh hưởng đến sự tiếp xúc toàn thân của acid mycophenolic (AUC), là thông số dược động học có liên quan nhất đến hiệu quả của thuốc. Tuy nhiên, nồng độ tối đa của acid mycophenolic (C_{max}) giảm 33%. Ngoài ra, T_{lag} và T_{max} trễ, trung bình 3-5 giờ, một số bệnh nhân có $T_{max} > 15$ giờ. Ảnh hưởng của thức ăn đối với natri mycophenolat có thể dẫn đến sự trùng lặp hấp thu từ khoảng liều này sang khoảng liều khác. Tuy vậy, điều này không được chứng minh là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Phân bố

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định đối với acid mycophenolic là 50 lít. Cả tỷ lệ acid mycophenolic và acid mycophenolic glucuronid liên kết với protein cao (tương ứng là 97% và 82%). Nồng độ acid

mycophenolic tự do có thể tăng lên khi giảm liên kết với protein (trong các trường hợp tăng urê máu, suy gan, giảm albumin máu, sử dụng đồng thời các thuốc liên kết với protein cao). Điều này có thể khiến bệnh nhân tăng nguy cơ bị các tác dụng phụ liên quan đến acid mycophenolic.

Chuyển hóa

Acid mycophenolic được chuyển hóa chủ yếu bởi glucuronyl transferase để tạo thành dạng glucuronid phenolic của acid mycophenolic, acid mycophenolic glucuronid (MPAG). MPAG là chất chuyển hóa chủ yếu của acid mycophenolic và không có hoạt tính sinh học. Ở những bệnh nhân ghép thận ổn định điều trị ức chế miễn dịch dựa trên ciclosporin, khoảng 28% liều uống natri mycophenolat được chuyển thành MPAG khi chuyển hóa qua gan lần đầu. Thời gian bán hủy của MPAG dài hơn acid mycophenolic, khoảng 16 giờ, và độ thanh thải của nó là 0,45 l/h.

Thải trừ

Thời gian bán thải của acid mycophenolic là khoảng 12 giờ và độ thanh thải là 8,6 l/h. Dù chỉ có một lượng acid mycophenolic không đáng kể trong nước tiểu (< 1,0%), phần lớn acid mycophenolic được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng MPAG. MPAG được tiết ra trong mật là có sẵn để khử liên hợp bởi hệ vi sinh đường ruột. Sau đó, MPA tạo ra từ quá trình tách liên hợp này có thể được tái hấp thu. Khoảng 6-8 giờ sau khi dùng natri mycophenolat, có thể đo được đỉnh thứ hai của nồng độ acid mycophenolic, phù hợp với sự tái hấp thu của acid mycophenolic đã liên hợp. Có sự thay đổi lớn về nồng độ đáy của acid mycophenolic vốn có đối với acid mycophenolic từ chế phẩm. Nồng độ đáy cao vào buổi sáng ($C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$) đã được quan sát thấy ở khoảng 2% bệnh nhân sử dụng natri mycophenolat. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu, AUC ở trạng thái ổn định (0-12h).

Được động học ở bệnh nhân ghép thận điều trị ức chế miễn dịch dựa trên ciclosporin

Trong giai đoạn đầu sau ghép, AUC trung bình và C_{max} trung bình của acid mycophenolic xấp xỉ một nửa giá trị đo sáu tháng sau khi cấy ghép.

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Được động học của acid mycophenolic dường như không thay đổi trong phạm vi chức năng thận bình thường. Ngược lại, MPAG tăng phơi nhiễm khi giảm chức năng thận. Độ phơi nhiễm MPAG cao hơn khoảng 8 lần khi bệnh nhân vô niệu. Độ thanh thải của acid mycophenolic hoặc MPAG không bị ảnh hưởng bởi việc chạy thận nhân tạo. Acid mycophenolic tự do cũng có thể tăng đáng kể khi bệnh nhân ở tình trạng suy thận, có thể do liên kết với protein huyết tương của acid mycophenolic giảm khi có nồng độ ure máu cao.

Suy gan

Ở những người tình nguyện bị xơ gan do rượu, quá trình glucuronid hóa acid mycophenolic ở gan tương đối không bị ảnh hưởng bởi tình trạng của gan. Ảnh hưởng của bệnh gan đến quá trình này có thể phụ thuộc vào từng bệnh cụ thể. Tuy vậy, bệnh gan với tổn thương mật chủ yếu như xơ gan mật nguyên phát, có thể cho thấy một ảnh hưởng khác.

Trẻ em

Có ít dữ liệu về việc sử dụng mycophenolat natri ở bệnh nhi.

AUC trung bình của acid mycophenolic ở liều 450 mg/m^2 tương tự như khi đo ở người lớn với 720 mg natri mycophenolat. Độ thanh thải biểu kiến của acid mycophenolic là khoảng $6,7 \text{ l/h/m}^2$.

Giới tính

Không có sự khác biệt về giới có ý nghĩa lâm sàng về dược động học của natri mycophenolat.

Người cao tuổi

Dược động học ở người cao tuổi chưa được nghiên cứu chính thức. Phơi nhiễm MPA dường như không thay đổi về mặt lâm sàng đáng kể theo độ tuổi.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03 vỉ x 10 viên (vỉ nhôm – PVC), kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 05 vỉ x 10 viên (vỉ nhôm – PVC), kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 10 vỉ x 10 viên (vỉ nhôm – PVC), kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C.

16. HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

18. TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất: **CÔNG TY DƯỢC PHẨM VÀ THƯƠNG MẠI PHƯƠNG ĐÔNG-(TNHH)**

Địa chỉ: TS 509, tờ bản đồ số 01, cụm CN Hạp Lĩnh, Phường Hạp Lĩnh, Thành phố Bắc Ninh, Việt Nam.

