

R<sub>x</sub>

## MOFECON-S 180/360

(Viên nén bao tan trong ruột Acid mycophenolic 180 mg/360 mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

### THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

#### MOFECON-S 180:

Mỗi viên nén bao tan trong ruột chứa:

*Thành phần hoạt chất:* Mycophenolate Sodium

Tương đương với Acid Mycophenolic.....180 mg

*Thành phần tá dược:* Microcrystalline cellulose (Microcel MC 101), Croscarmellose sodium (SOLUTAP Type A), Povidone (Kollidon 30), Colloidal silicon dioxide (Aerosil 200 Pharma), Talc (Luzenac Pharma), Magnesium stearate (LIGAMED MF-2-V), Acryl-EZE green (93O510003), Purified water.

#### MOFECON-S 360:

Mỗi viên nén bao tan trong ruột chứa:

*Thành phần hoạt chất:* Mycophenolate Sodium

Tương đương với Acid Mycophenolic.....360 mg

*Thành phần tá dược:* Microcrystalline cellulose (Microcel MC 101), Croscarmellose sodium (SOLUTAP Type A), Povidone (Kollidon 30), Colloidal silicon dioxide (Aerosil 200 Pharma), Talc (Luzenac Pharma), Magnesium stearate (LIGAMED MF-2-V), Acryl-EZE pink (93O54222), Purified water.

### DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao tan trong ruột

#### Mô tả sản phẩm:

**MOFECON-S 180:** Viên nén bao tan trong ruột màu xanh hơi vàng, hình tròn, hai mặt lõm, một mặt dập nổi ký hiệu "C 1" và mặt còn lại trơn.

**MOFECON-S 360:** Viên nén bao tan trong ruột màu hồng hoặc màu hồng nhạt, hình bầu dục, hai mặt lõm, một mặt được dập nổi ký hiệu "C 2" và mặt còn lại trơn.

### CHỈ ĐỊNH

Mofecon-S được chỉ định dùng kết hợp với ciclosporin và các corticosteroid trong dự phòng thải ghép cấp tính ở bệnh nhân người lớn ghép thận không cùng huyết thống.

### LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Điều trị bằng viên nén Mofecon-S nên được bắt đầu và duy trì bởi các chuyên gia ghép tạng có nhiều kinh nghiệm.

#### Liều dùng:

Liều khuyến cáo là 720 mg dùng 2 lần mỗi ngày (liều 1440 mg/ngày). Liều mycophenolate sodium này tương ứng với 1 g mycophenolate mofetil dùng 2 lần mỗi ngày (liều 2 mỗi ngày) về hàm lượng acid mycophenolic (MPA).

Để biết thêm thông tin về liều điều trị tương ứng giữa mycophenolate sodium và mycophenolate mofetil, xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Đặc tính dược động học*.

Ở bệnh nhân mới ghép, nên bắt đầu dùng Mofecon-S trong vòng 72 giờ sau khi cấy ghép.

#### Các đối tượng đặc biệt

##### Trẻ em

Chưa có đủ dữ liệu sẵn có về độ an toàn và hiệu quả của Mofecon-S cho trẻ em và trẻ vị thành niên. Các dữ liệu dược động học hiện có đối với bệnh nhi ghép thận còn hạn chế (xem mục *Đặc tính dược động học*).



#### *Người cao tuổi*

Liều dùng khuyến cáo cho người cao tuổi là 720 mg x 2 lần mỗi ngày.

#### *Bệnh nhân suy thận*

Ở bệnh nhân tri hoãn chức năng thận sau ghép, không cần điều chỉnh liều (xem mục *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân suy thận nặng (tốc độ lọc cầu thận  $< 25 \text{ ml/phút/1,73m}^2$ ) nên được theo dõi cẩn thận và liều Mofecon-S hàng ngày không nên vượt quá 1440 mg.

#### *Bệnh nhân suy gan*

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

#### **Điều trị trong giai đoạn thải ghép**

Thải loại thận ghép không làm thay đổi dược động học của acid mycophenolic (MPA), do đó, không cần điều chỉnh liều hoặc gián đoạn điều trị với Mofecon-S.

#### **Cách dùng:**

Mofecon-S có thể dùng khi có hoặc không có thức ăn. Bệnh nhân có thể chọn một trong hai sự lựa chọn trên nhưng cần tuân thủ theo sự lựa chọn đó (xem mục *Đặc tính dược động học*).

Để giữ tính toàn vẹn của lớp màng bao tan, không được nghiền nát viên Mofecon-S. Nếu cần thiết phải nghiền Mofecon-S, tránh hít phải hoặc để bột thuốc tiếp xúc trực tiếp với da hoặc niêm mạc. Nếu xảy ra tiếp xúc, rửa bằng xà phòng và nước, rửa mắt dưới vòi nước chảy. Điều này là do tác động gây quái thai của mycophenolate.

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Bệnh nhân quá mẫn với mycophenolate sodium, acid mycophenolic hoặc mycophenolate mofetil hay với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc được liệt kê trong mục *Thành phần công thức thuốc*.
- Không sử dụng Mofecon-S cho phụ nữ có khả năng mang thai (WOCBP) mà không dùng các biện pháp tránh thai có hiệu quả cao.
- Không bắt đầu điều trị bằng Mofecon-S cho phụ nữ có khả năng mang thai khi chưa có kết quả thử thai để loại trừ việc sử dụng thuốc không chủ ý trong thai kỳ (xem mục *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).
- Không nên sử dụng Mofecon-S trong thai kỳ trừ khi không có phương pháp điều trị thay thế phù hợp để ngăn ngừa thải ghép (xem mục *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).
- Chống chỉ định dùng Mofecon-S cho phụ nữ cho con bú (xem mục *Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai và cho con bú*).

#### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

Bệnh nhân dùng liệu pháp các thuốc ức chế miễn dịch phối hợp, bao gồm cả Mofecon-S làm tăng nguy cơ phát triển các u lympho và các bệnh u ác tính khác, đặc biệt là ở da (xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Nguy cơ xuất hiện dường như có liên quan đến cường độ và thời gian điều trị ức chế miễn dịch nhiều hơn là do việc sử dụng bất kỳ loại thuốc cụ thể nào đó. Theo khuyến cáo chung, để giảm thiểu nguy cơ ung thư da, nên hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia cực tím (UV) bằng cách mặc quần áo bảo hộ và sử dụng kem chống nắng có chỉ số bảo vệ cao.

Bệnh nhân sử dụng Mofecon-S cần được hướng dẫn là phải thông báo ngay lập tức khi có bất kỳ biểu hiện nhiễm khuẩn nào, bầm tím, chảy máu hoặc bất kỳ dấu hiệu nào khác của suy tủy xương. Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm cả Mofecon-S, có nguy cơ gia tăng nhiễm khuẩn cơ hội (vi khuẩn, nấm, virus và động vật nguyên sinh), nhiễm khuẩn đe dọa đến tính mạng và nhiễm khuẩn huyết (xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Trong số các bệnh nhiễm khuẩn cơ hội là virus BK liên quan đến bệnh thận, virus JC liên quan đến bệnh lý chất trắng não đa ổ tiến triển (progressive multifocal leukoencephalopathy - PLM). Các nhiễm khuẩn này thường liên quan đến ức chế miễn dịch mạnh và có thể làm tình trạng trầm trọng thêm hoặc có thể gây đến tử vong mà các bác sĩ cần chú ý khi chẩn đoán phân biệt ở bệnh nhân ức chế miễn dịch bị suy giảm chức năng thận hoặc có các triệu chứng thần kinh.

Đã có các báo cáo về giảm gamma-globulin huyết liên quan đến nhiễm khuẩn tái phát ở những bệnh nhân sử dụng Mofecon-S kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch khác. Một trong số các trường



hợp này, việc chuyển từ dùng MPA sang một chất ức chế miễn dịch thay thế làm nồng độ trong huyết thanh trở lại bình thường. Bệnh nhân sử dụng Mofecon-S bị nhiễm khuẩn tái phát cần được đo nồng độ immunoglobulin trong huyết thanh của họ. Trong trường hợp giảm gamma - globulin huyết kéo dài liên quan trên lâm sàng, cần cần nhắc các hoạt động lâm sàng có tính đến tác dụng kìm tế bào mạnh của acid mycophenolic đối với các tế bào lympho T và lympho B.

Đã có những báo cáo về bệnh giãn phế quản ở bệnh nhân sử dụng Mofecon-S kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Trong một số trường hợp, việc chuyển đổi từ dùng các dẫn xuất MPA sang một chất ức chế miễn dịch khác dẫn đến cải thiện các triệu chứng hô hấp. Nguy cơ giãn phế quản có thể liên quan đến hạ gamma-globulin huyết hoặc các tác động trực tiếp lên phổi. Cũng đã có những báo cáo về bệnh phổi kẽ (xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Vì vậy, khuyến cáo nên kiểm tra bệnh nhân khi có bất kỳ triệu chứng phổi dai dẳng như ho, khó thở, vì đây là triệu chứng của bệnh phổi kẽ tiềm ẩn.

Tái phát viêm gan B (HBV) hoặc viêm gan C (HCV) đã được ghi nhận ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm cả các dẫn xuất của acid mycophenolic (MPA) như mycophenolate sodium hay mycophenolate mofetil (MMF). Khuyến cáo nên theo dõi bệnh nhân bị nhiễm về các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm của nhiễm HBV và HCV hoạt động.

Các trường hợp bất sản nguyên bào hồng cầu đơn thuần (PRCA) đã được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị bằng các dẫn xuất MPA (bao gồm cả mycophenolate mofetil và mycophenolate sodium) phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Cơ chế gây ra PRCA của các dẫn xuất MPA là chưa rõ. PRCA có thể được giải quyết khi giảm liều hoặc ngừng điều trị. Các thay đổi liệu pháp điều trị Mofecon-S ở bệnh nhân ghép thận chỉ nên được thực hiện dưới sự giám sát thích hợp để giảm thiểu nguy cơ thải ghép (xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Bệnh nhân sử dụng Mofecon-S cần được theo dõi kiểm tra tình trạng rối loạn về tạo máu (ví dụ giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu - xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*), điều này có thể liên quan đến sử dụng MPA, hoặc dùng các thuốc phối hợp, nhiễm virus hoặc sự kết hợp của một số nguyên nhân này. Bệnh nhân dùng Mofecon-S nên được kiểm tra công thức máu toàn phần hàng tuần trong tháng đầu tiên, hai lần mỗi tháng trong tháng thứ hai và tháng thứ ba của đợt điều trị, sau đó một lần mỗi tháng trong suốt một năm đầu tiên. Nếu xảy ra các rối loạn máu (ví dụ giảm bạch cầu trung tính với số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối  $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  hoặc thiếu máu), nên dùng gián đoạn hoặc ngưng dùng Mofecon-S.

Bệnh nhân cần được thông báo rằng trong quá trình điều trị bằng MPA, hiệu quả tiêm chủng có thể giảm đi và nên tránh sử dụng vắc xin sống giảm động lực (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Vắc xin chủng ngừa cúm có thể có hiệu quả. Các bác sĩ nên tham khảo các hướng dẫn quốc gia về chủng ngừa cúm.

Do các dẫn xuất MPA có liên quan đến việc làm tăng tỷ lệ xảy ra các tác dụng không mong muốn đối với hệ tiêu hóa, bao gồm cả các trường hợp hiếm khi xảy ra như loét đường tiêu hóa, xuất huyết và thủng, nên thận trọng khi sử dụng Mofecon-S ở những bệnh nhân có các bệnh nghiêm trọng về hệ tiêu hóa.

Khuyến cáo không dùng đồng thời Mofecon-S với azathioprine vì dùng kết hợp các thuốc này chưa được đánh giá.

Không nên thay đổi, sử dụng bữa hay sử dụng thay thế lẫn nhau giữa acid mycophenolic (dạng muối natri) và mycophenolate mofetil, do dược động học của hai dẫn xuất này khác nhau.

Acid mycophenolic đã được dùng kết hợp với corticosteroid và ciclosporin.

Các kinh nghiệm còn hạn chế với việc sử dụng đồng thời các liệu pháp cảm ứng như thuốc chống T lymphocyte globulin (ATG) hoặc basiliximab. Độ an toàn và hiệu quả của việc sử dụng Mofecon-S với các thuốc ức chế miễn dịch khác (ví dụ tacrolimus) chưa được nghiên cứu.

Sử dụng đồng thời Mofecon-S với các thuốc ức chế tuần hoàn gan-ruột, ví dụ cholestyramine hoặc than hoạt tính có thể dẫn đến giảm mức tiếp xúc toàn thân của MPA dẫn đến giảm hiệu quả điều trị.

Mofecon-S là một thuốc ức chế inosine monophosphate dehydrogenase (IMDPH). Vì vậy, không nên dùng thuốc ở những bệnh nhân thiếu hụt enzyme hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase (HGPRT) có tính di truyền và hiếm gặp như hội chứng Lesch-Nyhan và Kelley-Seegmiller.



Không nên bắt đầu sử dụng Mofecon-S cho đến khi thu được kết quả thử thai âm tính. Phải áp dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trước, trong và sau khi ngừng điều trị với Mofecon-S (xem mục *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

#### **Tác động gây quái thai**

Mycophenolate là một chất gây quái thai mạnh. 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 mycophenolate mofetil trong thai kỳ. Vì vậy, chống chỉ định dùng Mofecon-S 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 trong độ tuổi sinh sản cần được nhận thức về những nguy cơ và nên thực hiện các khuyến cáo được đưa ra trong mục *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai hoặc cho con bú* (ví dụ: các biện pháp tránh thai, thử thai) trước, trong và sau khi điều trị với Mofecon-S. Bác sĩ cần đảm bảo rằng phụ nữ và nam giới dùng mycophenolate hiểu được nguy cơ gây hại cho thai nhi, và sự cần thiết phải tránh thai hiệu quả và cần tham khảo ý kiến bác sĩ ngay lập tức nếu mang thai xảy ra.

#### **Biện pháp tránh thai (xem mục *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai hoặc cho con bú*)**

Do khả năng gây độc và gây quái thai của Mofecon-S, phụ nữ có khả năng sinh sản nên sử dụng đồng thời hai biện pháp tránh thai tin cậy trước khi bắt đầu điều trị, trong khi điều trị và trong 6 tuần sau khi ngừng điều trị với Mofecon-S; trừ khi lựa chọn biện pháp tránh thai là không sinh hoạt tình dục.

Nam giới hoạt động tình dục nên dùng bao cao su trong khi điều trị và trong ít nhất 90 ngày sau khi ngừng điều trị. Việc sử dụng bao cao su nên được thực hiện cho cả nam giới có khả năng sinh sản và nam giới thất ống dẫn tinh do nguy cơ liên quan đến việc truyền tinh dịch cũng có thể xảy ra ở cả những người đã thất ống dẫn tinh. Ngoài ra, vợ của những bệnh nhân nam được điều trị bằng Mofecon-S cũng được khuyến cáo nên sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả cao trong khi điều trị và tổng cộng 90 ngày sau khi dùng liều Mofecon-S cuối cùng.

#### **Tài liệu hướng dẫn**

Để hỗ trợ cho bệnh nhân tránh để mycophenolate tiếp xúc với thai nhi và cung cấp thêm thông tin an toàn quan trọng, chủ sở hữu giấy phép lưu hành thuốc sẽ cung cấp tài liệu hướng dẫn cho các chuyên gia y tế. Tài liệu hướng dẫn sẽ bổ sung các cảnh báo về khả năng gây quái thai của mycophenolate, cung cấp lời khuyên về biện pháp tránh thai trước khi bắt đầu điều trị và hướng dẫn về việc cần thiết phải thử thai. Bác sĩ cần đưa ra thông tin đầy đủ cho bệnh nhân về nguy cơ gây quái thai và các biện pháp phòng ngừa mang thai cho phụ nữ có khả năng sinh sản và cho cả các bệnh nhân nam thích hợp.

#### **Các thận trọng bổ sung**

Bệnh nhân không nên hiến máu trong khi điều trị hoặc trong ít nhất 6 tuần sau khi ngưng dùng mycophenolate. Đàn ông không nên hiến tinh dịch trong khi điều trị hoặc trong 90 ngày sau khi ngưng dùng mycophenolate.

### **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

#### **Phụ nữ có khả năng mang thai.**

Không nên bắt đầu điều trị bằng Mofecon-S cho đến khi có kết quả thử thai âm tính.

#### **Ngừa thai ở nam và nữ**

Chống chỉ định dùng Mofecon-S cho phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả cao.

Do khả năng gây độc và gây quái thai của Mofecon-S, phụ nữ có khả năng mang thai nên sử dụng đồng thời hai biện pháp tránh thai đáng tin cậy trước khi bắt đầu điều trị với Mofecon-S, trong khi điều trị và trong 6 tuần sau khi ngừng điều trị với Mofecon-S, trừ khi lựa chọn biện pháp tránh thai là không sinh hoạt tình dục.

Nam giới hoạt động tình dục nên dùng bao cao su trong khi điều trị và trong ít nhất 90 ngày sau khi ngừng điều trị. Việc sử dụng bao cao su nên được thực hiện cho cả nam giới có khả năng sinh sản và nam giới thất ống dẫn tinh do nguy cơ liên quan đến việc truyền tinh dịch cũng có thể xảy ra ở cả những người đã thất ống dẫn tinh.

Ngoài ra, vợ của những bệnh nhân nam được điều trị bằng Mofecon-S cũng được khuyến cáo nên sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả cao trong khi điều trị và tổng cộng 90 ngày sau khi dùng liều Mofecon-S cuối cùng.



### **Phụ nữ mang thai:**

Chỉ định dùng Mofecon-S ở phụ nữ mang thai trừ khi không có phương pháp điều trị thay thế phù hợp để ngăn chặn sự thai ghép.

Không nên bắt đầu điều trị khi chưa có kết quả xét nghiệm không mang thai để loại trừ việc sử dụng không chủ định trong thai kỳ.

Bệnh nhân nam và nữ có khả năng sinh sản phải được nhận thức về khả năng tăng nguy cơ sảy thai và dị dạng bẩm sinh khi bắt đầu điều trị và phải được tư vấn về phòng ngừa và lập kế hoạch mang thai.

Trước khi điều trị với Mofecon-S, phụ nữ có khả năng có thai nên tiến hành thử thai để loại trừ khả năng tiếp xúc không mong muốn của mycophenolate với phôi thai. Hai xét nghiệm thử thai được khuyến cáo là xét nghiệm huyết thanh và nước tiểu có độ nhạy tối thiểu là 25 mIU/ml; lần kiểm tra thứ hai (khi thích hợp) nên được thực hiện cách 8- 10 ngày sau lần kiểm tra thứ nhất và ngay trước khi bắt đầu dùng Mofecon-S. Thử thai nên được nhắc lại theo yêu cầu lâm sàng (ví dụ: sau khi có bất kỳ khoảng trống tránh thai nào được báo cáo). Kết quả của tất cả các xét nghiệm thử thai nên được thảo luận với bệnh nhân. Bệnh nhân nên được hướng dẫn để tham khảo ý kiến bác sĩ của họ ngay lập tức nếu họ mang thai.

Mycophenolate là một chất gây quái thai mạnh ở người, với khả năng làm tăng nguy cơ sảy thai tự nhiên và dị dạng bẩm sinh trong trường hợp tiếp xúc trong khi mang thai;

- Sảy thai tự nhiên đã được báo cáo trong khoảng 45 đến 49% phụ nữ mang thai tiếp xúc với mycophenolate mofetil, so với tỷ lệ báo cáo từ 12 đến 33% ở những bệnh nhân ghép tạng được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch không phải mycophenolate mofetil.
- Dựa trên các báo cáo tham khảo, dị tật xảy ra ở 23 đến 27% số trẻ sinh ra còn sống ở phụ nữ tiếp xúc với mycophenolate mofetil trong thai kỳ (so với 2 đến 3% số ca trong tổng dân số và khoảng 4 đến 5% số trẻ sinh ra còn sống trong ở bệnh nhân nhận ghép tạng điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch không phải mycophenolate mofetil).

Dị tật bẩm sinh, bao gồm nhiều dị tật đã được quan sát thấy sau hậu mãi ở trẻ được sinh ra từ những bệnh nhân dùng mycophenolate mofetil kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch khác trong khi mang thai. Các dị tật được báo cáo là thường gặp nhất bao gồm:

- Những bất thường ở tai (như hình dạng khác thường hoặc thiếu tai ngoài/tai giữa), hẹp ống tai ngoài.
- Bất thường về tim như thông liên nhĩ và thông liên thất.
- Dị tật trên khuôn mặt như sứt môi, hở hàm ếch, khe hở vòm miệng, tật hàm nhỏ, hai ổ mắt cách xa nhau.
- Những bất thường ở mắt (như khuyết tật của mắt).
- Dị tật các ngón tay (ví dụ tật thừa ngón, tật dính ngón).
- Dị tật thực quản (như hẹp thực quản).
- Các dị tật thần kinh như tật nứt đốt sống.
- Những bất thường về thận.

Ngoài ra cũng đã có một số báo cáo cá biệt về những dị tật sau:

- Tật mắt nhỏ.
- Nang đám rối mạch mạc bẩm sinh.
- Không có vách trong suốt.
- Không có dây thần kinh khứu giác.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính của thuốc đối với sinh sản (xem mục *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

### **Phụ nữ cho con bú:**

MPA được bài tiết vào sữa của chuột cống. Mofecon-S có được bài tiết vào sữa người hay không là chưa rõ. Do khả năng xảy ra phản ứng không mong muốn nghiêm trọng liên quan đến MPA ở trẻ bú mẹ, chống chỉ định dùng Mofecon-S cho phụ nữ đang cho con bú (xem mục *Chống chỉ định*).

### **Khả năng sinh sản:**

Chưa có các nghiên cứu cụ thể được thực hiện để đánh giá ảnh hưởng của Mofecon-S đến khả năng sinh sản ở người. Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột cống đực và cái, không



thấy có tác động ở các liều tương ứng 40 mg/kg và 20 mg/kg (xem mục *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

### **ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Chưa có các nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các dữ liệu dược lực học và báo cáo các tác dụng không mong muốn cho thấy khó xảy ra ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC**

#### **Tương tác của thuốc:**

*Các tương tác sau đây đã được báo cáo giữa MPA và các chế phẩm thuốc khác:*

#### **Aciclovir và ganciclovir**

Khả năng gây suy giảm tủy xương ở bệnh nhân sử dụng phối hợp Mofecon-S với aciclovir hoặc ganciclovir chưa được nghiên cứu. Tăng nồng độ của mycophenolate acid glucuronide (MPAG) và acyclovir/ganciclovir có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời acyclovir/ganciclovir với Mofecon-S, có thể là do sự cạnh tranh thải trừ ở ống thận của hai thuốc.

Các thay đổi trong dược động học của MPAG dường như không có ý nghĩa lâm sàng ở những bệnh nhân có chức năng thận thích hợp. Do nồng độ MPAG và acyclovir/ganciclovir tăng khi bị suy thận, khuyến cáo nên theo dõi liều dùng của acyclovir/ganciclovir và theo dõi bệnh nhân cẩn thận.

#### **Các thuốc tiêu hóa**

*Thuốc kháng acid có chứa magie và nhôm:*

AUC và  $C_{max}$  của MPA đã được báo cáo là tăng tương ứng khoảng 37% và 25% khi dùng đồng thời một liều duy nhất của thuốc kháng acid có chứa nhôm và magie với Mofecon-S. Thuốc kháng acid chứa nhôm - magie có thể được sử dụng gián đoạn để điều trị chứng khó tiêu. Tuy nhiên, trong điều trị kéo dài, khuyến cáo không sử dụng các thuốc kháng acid có chứa nhôm-magie với Mofecon-S hàng ngày do giảm nồng độ của acid mycophenolic và giảm hiệu quả điều trị.

#### **Thuốc ức chế bơm proton**

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, đã quan sát thấy không có thay đổi nào trong dược động học của MPA sau khi dùng đồng thời Mofecon-S với pantoprazole ở liều 40 mg x 2 lần/ngày trong 4 ngày điều trị trước đó. Chưa có dữ liệu đối với các thuốc ức chế bơm proton khác ở liều cao.

#### **Thuốc tránh thai đường uống**

Các nghiên cứu tương tác thuốc giữa mycophenolate mofetil với các thuốc tránh thai đường uống cho thấy không có tương tác xảy ra. Với đặc điểm trao đổi chất của MPA, dự kiến sẽ không có tương tác nào giữa Mofecon-S với thuốc tránh thai đường uống.

#### **Cholestyramine và thuốc gắn kết acid mật**

Cần thận trọng khi dùng chung thuốc hoặc liệu pháp có thể gắn kết với acid mật, ví dụ như cô lập acid mật hoặc uống than hoạt tính do khả năng làm giảm nồng độ của MPA và dẫn đến làm giảm hiệu quả của Mofecon-S.

#### **Ciclosporin**

Trong nghiên cứu ở những bệnh nhân ghép thận đã ổn định, dược động học của ciclosporin không bị ảnh hưởng bởi liều dùng ở trạng thái ổn định của Mofecon-S. Khi sử dụng đồng thời với mycophenolate mofetil, ciclosporin được biết đến là làm giảm nồng độ của MPA. Khi sử dụng đồng thời với Mofecon-S, ciclosporin cũng có thể làm nồng độ MPA (khoảng 20%, ngoại suy từ dữ liệu của mycophenolate mofetil), nhưng mức giảm nồng độ chính xác này là chưa rõ vì tương tác chưa được nghiên cứu. Tuy nhiên, theo như các nghiên cứu hiệu quả đã được thực hiện trong kết hợp với ciclosporin, tương tác này không làm thay đổi liều dùng của Mofecon-S. Trong trường hợp gián đoạn điều trị hoặc ngưng sử dụng ciclosporin, nên đánh giá lại liều dùng Mofecon-S tùy theo mức độ ức chế miễn dịch.

#### **Tacrolimus**

Trong một nghiên cứu bắt chéo của calcineurin ở bệnh nhân ghép thận đã ổn định, dược động học của Mofecon-S ở trạng thái ổn định được đo trong cả điều trị bằng Neoral và tacrolimus. AUC trung bình của MPA cao hơn 19% (khoảng tin cậy 90%; -3, + 47) trong khi AUC trung bình của MPAG thấp hơn khoảng 30 % (khoảng tin cậy 90%; 16, 42) ở nhóm dùng tacrolimus so với nhóm



dùng Neoral. Ngoài ra, AUC của MPA giữa các đối tượng đã tăng gấp đôi khi chuyển từ dùng Neoral sang dùng tacrolimus. Các bác sĩ cần chú ý đến cả sự gia tăng cũng như sự biến thiên AUC của MPA và điều chỉnh liều Mofecon-S nên được quyết định dựa trên tình trạng lâm sàng. Cần theo dõi chặt chẽ lâm sàng khi chuyển từ dùng thuốc ức chế calcineurin sang một liệu pháp điều trị khác.

#### **Vắc xin sống giảm động lực**

Không nên sử dụng vắc xin sống giảm động lực ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch đáp ứng. Đáp ứng kháng thể với các loại vắc xin khác có thể bị giảm.

#### **Tương kỵ của thuốc:**

Không áp dụng.

### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

Các tác dụng không mong muốn dưới đây bao gồm các phản ứng bất lợi từ các thử nghiệm lâm sàng:

#### **Khởi u ác tính**

Bệnh nhân điều trị các thuốc ức chế miễn dịch phối hợp, bao gồm cả MPA, làm tăng nguy cơ phát triển u lympho và các bệnh ác tính, đặc biệt là bệnh của da (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Bệnh tăng sinh mô bạch huyết hay u lympho xuất hiện ở 2 bệnh nhân mới ghép (0,9%) và 2 bệnh nhân trong giai đoạn duy trì (1,3%) sử dụng Mofecon-S trong tối đa 1 năm. Ung thư da không phải u sắc tố xảy ra ở khoảng 3,6% bệnh nhân mới và 1,8% bệnh nhân đang dùng duy trì Mofecon-S trong tối đa 1 năm. Các loại u ác tính khác xảy ra ở 0,5% bệnh nhân mới ghép và 0,6% bệnh nhân trong giai đoạn duy trì sử dụng Mofecon-S.

#### **Nhiễm khuẩn cơ hội**

Tất cả bệnh nhân ghép tạng đều có nguy cơ mắc các bệnh nhiễm khuẩn cơ hội; nguy cơ này tăng khi tăng tổng liều dùng của các thuốc ức chế miễn dịch (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Các bệnh nhiễm khuẩn cơ hội thường gặp nhất ở bệnh nhân mới ghép dùng Mofecon-S đồng thời với các thuốc ức chế miễn dịch khác trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng của các bệnh nhân ghép thận được theo dõi trong 1 năm là cytomegalovirus (CMV), nấm candida và bệnh herpes. Nhiễm CMV (trong huyết thanh, nhiễm virus huyết hoặc bệnh CMV) đã được báo cáo ở 21,6% bệnh nhân mới ghép và 1,9% bệnh nhân trong giai đoạn duy trì.

#### **Người cao tuổi**

Bệnh nhân cao tuổi thường có nguy cơ dễ mắc các tác dụng không mong muốn do ức chế miễn dịch.

#### **Các tác dụng không mong muốn khác**

Bảng 1 dưới đây trình bày các tác dụng không mong muốn có thể hoặc hầu như chắc chắn có liên quan đến Mofecon-S được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở bệnh nhân ghép thận trong đó Mofecon-S với liều 1440 mg/ngày được dùng phối hợp với ciclosporin dạng vi nhũ tương và corticosteroid trong 12 tháng. Các tác dụng không mong muốn này được sắp xếp theo hệ cơ quan.

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê với các tần suất như sau:

Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ )

Thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ )

Ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ )

Hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ )

Rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ )

#### **Bảng 1**

| <b>Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng</b>                                 |                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rất thường gặp                                                            | Nhiễm virus, nhiễm khuẩn và nhiễm nấm                                                                        |
| Thường gặp                                                                | Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm phổi                                                                     |
| Ít gặp                                                                    | Nhiễm khuẩn vết thương, nhiễm khuẩn huyết*, viêm tủy xương*                                                  |
| <b>U lành tính, u ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)</b> |                                                                                                              |
| Ít gặp                                                                    | U nhú da*, ung thư biểu mô tế bào đáy*, Kaposi's sarcoma*, tăng sinh mô lympho, ung thư biểu mô tế bào vảy*, |



|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rối loạn máu và hệ lympho</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Rất thường gặp                             | Giảm bạch cầu                                                                                                                                                                                                                                           |
| Thường gặp                                 | Thiếu máu, giảm tiểu cầu                                                                                                                                                                                                                                |
| Ít gặp                                     | Giảm lympho bào*, giảm bạch cầu trung tính*, bệnh hạch lympho*                                                                                                                                                                                          |
| <b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>   |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Rất thường gặp                             | Giảm calci máu, giảm kali máu, tăng acid uric máu                                                                                                                                                                                                       |
| Thường gặp                                 | Tăng kali máu, giảm magie máu                                                                                                                                                                                                                           |
| Ít gặp                                     | Chán ăn, tăng lipid máu, đái tháo đường*, tăng cholesterol máu*, giảm phosphat máu                                                                                                                                                                      |
| <b>Rối loạn tâm thần</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Rất thường gặp                             | Lo âu,                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ít gặp                                     | Mơ ác mộng*, suy nghĩ ảo tưởng*, mất ngủ*                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Rối loạn hệ thần kinh</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Thường gặp                                 | Chóng mặt, nhức đầu                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ít gặp                                     | Run                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Rối loạn mắt</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ít gặp                                     | Viêm kết mạc*, thị lực mờ*                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Rối loạn tim</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ít gặp                                     | Nhịp tim nhanh, ngoại tâm thu                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Rối loạn mạch máu</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Rất thường gặp                             | Tăng huyết áp                                                                                                                                                                                                                                           |
| Thường gặp                                 | Hạ huyết áp                                                                                                                                                                                                                                             |
| Ít gặp                                     | U lympho*                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</b> |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Thường gặp                                 | Ho, khó thở                                                                                                                                                                                                                                             |
| Ít gặp                                     | Bệnh phổi kẽ, sung huyết phổi*, thở khô khè*, phù phổi*                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Rối loạn tiêu hóa</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Rất thường gặp                             | Tiêu chảy                                                                                                                                                                                                                                               |
| Thường gặp                                 | Chướng bụng, đau bụng, táo bón, khó tiêu, đầy hơi, viêm dạ dày, buồn nôn, nôn                                                                                                                                                                           |
| Ít gặp                                     | Nhạy cảm đau ở bụng, xuất huyết dạ dày, ợ hơi, hôi miệng*, tắc ruột*, loét môi*, viêm thực quản*, bán tắc ruột*, lưỡi mất màu*, khô miệng*, trào ngược dạ dày-thực quản*, tăng sản nướu*, viêm tụy, tắc ống tụy mang tai*, loét dạ dày*, viêm phúc mạc* |
| <b>Rối loạn gan-mật</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Thường gặp                                 | Xét nghiệm chức năng gan bất thường                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Rối loạn da và mô dưới da</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Thường gặp                                 | Mụn trứng cá, ngứa                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ít gặp                                     | Rụng tóc lông                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>    |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Rất thường gặp                             | Đau khớp                                                                                                                                                                                                                                                |
| Thường gặp                                 | Đau cơ                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ít gặp                                     | Viêm khớp*, đau lưng*, chuột rút                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Thường gặp                                 | Tăng creatin máu                                                                                                                                                                                                                                        |
| Ít gặp                                     | Huyết niệu*, hoại tử ống thận*, hẹp niệu đạo                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Rối loạn hệ sinh sản và vú</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ít gặp                                     | Liệt dương*                                                                                                                                                                                                                                             |



| Rối loạn toàn thân và tình trạng tại vị trí điều trị |                                                                        |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Thường gặp                                           | Suy nhược, mệt mỏi, phù ngoại biên, sốt                                |
| Ít gặp                                               | Triệu chứng giống cúm, phù chi dưới*, đau, rét run*, khát*, yếu người* |
| Tổn thương, ngộ độc và các biến chứng                |                                                                        |
| Ít gặp                                               | Thâm tím*                                                              |

\*Các tác dụng không mong muốn được báo cáo chỉ xảy ra một bệnh nhân suy nhất (trong số 372 bệnh nhân)

Chú ý: Bệnh nhân ghép thận được điều trị với Mofecon-S liều 1440 mg mỗi ngày cho đến một năm. Kết quả thu được tương tự nhau ở nhóm dùng thuốc ngay lúc mới ghép và nhóm dùng trong giai đoạn duy trì sau ghép, mặc dù tỷ lệ có khuynh hướng thấp hơn ở bệnh nhân trong giai đoạn duy trì.

Phát ban và mất bạch cầu hạt đã được xác nhận là các tác dụng không mong muốn của thuốc từ kinh nghiệm sau hậu mãi.

Các tác dụng không mong muốn dưới đây được quy cho các được quy cho các dẫn xuất của MPA như là tác dụng của nhóm:

#### **Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng:**

Nhiễm khuẩn nặng, đe dọa tính mạng, bao gồm viêm màng não, viêm nội tâm mạc do nhiễm khuẩn, bệnh lao và nhiễm *Mycobacterial* không điển hình. Trường hợp bệnh thận liên quan đến virus BK, cũng như các trường hợp mắc bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML) liên quan đến virus JC đã được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm cả Mofecon-S (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

#### **Rối loạn máu và hệ bạch huyết:**

Giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu.

Các trường hợp bất sản nguyên bào hồng cầu đơn thuần (PRCA) đã được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị bằng các dẫn xuất MPA (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

#### **Rối loạn hệ miễn dịch:**

Giảm gamma-globulin huyết đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng phối hợp Mofecon-S với một thuốc ức chế miễn dịch khác. Cũng đã có báo cáo về giãn phế quản khi kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác.

Các trường hợp riêng biệt của bạch cầu trung tính có hình thái bất thường, bao gồm cả bất thường Pelger-Huet mắc phải đã được ghi nhận ở bệnh nhân được điều trị bằng dẫn xuất MPA. Những thay đổi này có thể gợi ý sự phát triển lệch trái trong sự trưởng thành của bạch cầu trung tính trong các nghiên cứu về huyết học, điều này có thể bị hiểu nhầm là dấu hiệu nhiễm khuẩn ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch chẳng hạn như những bệnh nhân sử dụng Mofecon-S.

#### **Rối loạn tiêu hóa:**

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

#### **Phụ nữ mang thai, thời kỳ sinh đẻ và ở cữ:**

Các trường hợp sảy thai tự nhiên đã được báo cáo ở những bệnh nhân tiếp xúc với mycophenolate chủ yếu trong ba tháng đầu (xem mục *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

#### **Di tật bẩm sinh:**

Di tật bẩm sinh đã được báo cáo sau hậu mãi ở trẻ sơ sinh là con của bệnh nhân sử dụng phối hợp mycophenolate với các thuốc ức chế miễn dịch khác (xem mục *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

## **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Đã có các báo cáo về việc quá liều có chủ ý hoặc vô tình với Mofecon-S, trong khi không phải tất cả các bệnh nhân đều bị các tác dụng không mong muốn liên quan.

Trong các trường hợp quá liều mà có các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo, các tác dụng không mong muốn này rơi vào nhóm đặc tính an toàn đã biết (chủ yếu là loạn cấu tạo máu, nhiễm khuẩn huyết, v.v...) (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Mặc dù thâm phân máu có thể loại bỏ chất chuyển hóa không có hoạt tính MPAG, nhưng cũng không được dự kiến là loại bỏ một lượng có ý nghĩa trên lâm sàng đối với MPA. Điều này chủ yếu là do khả năng liên kết cao của MPA với protein huyết tương, 97%. Bằng cách can thiệp vào tuần



hoàn ruột - gan của MPA, sử dụng các chất liên kết với acid mật như cholestyramine, có thể làm giảm sự tiếp xúc toàn thân của MPA.

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

Nhóm điều trị: Thuốc ức chế miễn dịch.

Mã ATC: L04AA06

MPA là một chất ức chế inosine monophosphate dehydrogenase mạnh, chọn lọc, không cạnh tranh và có khả năng phục hồi, vì vậy thuốc ức chế con đường *de novo* của quá trình tổng hợp guanosine nucleotide mà không cần thâm nhập vào DNA. Do các tế bào lympho B và lympho T phụ thuộc rất nhiều vào sự tăng sinh của chúng qua con đường *de novo* của quá trình tổng hợp purine, trong khi những dòng tế bào khác có thể tận dụng những con đường tái tạo khác nhau. MPA có tác dụng kìm tế bào lympho mạnh hơn so với các tế bào khác.

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

#### **Hấp thu:**

Sau khi uống, mycophenolate sodium được hấp thu tốt. Phù hợp theo thiết kế bao tan trong ruột, thời gian đạt đỉnh ( $T_{max}$ ) của MPA trong huyết tương là khoảng 1,5 đến 2 giờ. Khoảng 10% trong tất cả các hồ sơ dược động học đã cho thấy khoảng thời gian  $T_{max}$  bị trì hoãn lên tới vài giờ mà không có bất kỳ tác động dự kiến nào đến nồng độ MPA 24 giờ/ngày.

Ở bệnh nhân ghép thận ổn định nhờ tác dụng ức chế miễn dịch của ciclosporin, sự hấp thu qua đường tiêu hóa của MPA là 93% và khả dụng sinh học tuyệt đối là 72%. Dược động học của Mofecon-S tỷ lệ thuận với liều dùng trong khoảng liều đã nghiên cứu từ 180 đến 2160 mg.

So với trạng thái đói, sử dụng Mofecon-S với một bữa ăn nhiều chất béo (55g chất béo, 1000 calo) không có ảnh hưởng đến sự tiếp xúc toàn thân của MPA (AUC), đó là thông số dược động học có liên quan nhất đến hiệu quả. Tuy nhiên, nồng độ tối đa của MPA ( $C_{max}$ ) giảm 33%. Hơn nữa,  $T_{lag}$  và  $T_{max}$  trung bình bị trì hoãn khoảng 3-5 giờ, đặc biệt ở bệnh nhân nặng thì  $T_{max} > 15$  giờ. Ảnh hưởng của thức ăn trên Mofecon-S có thể dẫn đến một sự hấp thu chông chéo từ liều này sang liều khác. Tuy nhiên, tác động này được xem là không có ý nghĩa lâm sàng.

#### **Phân bố:**

Thể tích phân bố MPA ở trạng thái ổn định là 50L. Cả acid mycophenolic và dạng acid mycophenolic glucuronide đều gắn kết cao với protein huyết tương (tương ứng là 97% và 82%). Nồng độ MPA tự do có thể tăng trong điều kiện các vị trí gắn kết với protein giảm (tăng ure máu, suy gan, giảm albumin máu, sử dụng đồng thời với các thuốc gắn kết cao với protein huyết tương). Điều này có thể làm bệnh nhân có nguy cơ cao bị các tác dụng không mong muốn liên quan đến MPA.

#### **Chuyển hóa:**

MPA được chuyển hóa chủ yếu bởi glucuronyl transferase để tạo thành glucuronide phenolic của MPA, acid glucuronide mycophenolic (MPAG). MPAG là chất chuyển hóa chủ yếu của MPA và không có hoạt tính sinh học. Ở bệnh nhân ghép thận ổn định nhờ ức chế miễn dịch của ciclosporin, khoảng 28% liều uống của Mofecon-S được chuyển thành MPAG do sự chuyển hóa trước hệ tuần hoàn. Thời gian bán thải của MPAG dài hơn so với MPA, khoảng 16 giờ và độ thanh thải của nó là 0,45 l/h.

#### **Thải trừ:**

Thời gian bán thải của MPA là khoảng 12 giờ và độ thanh thải là 8,6 l/h. Mặc dù chỉ có một lượng không đáng kể MPA có mặt trong nước tiểu (< 1%), phần lớn MPA được thải trừ trong nước tiểu dưới dạng MPAG. MPAG tiết vào mật rồi được khử liên hợp bởi hệ vi khuẩn đường ruột. MPA sinh ra do sự khử liên hợp này có thể được tái hấp thu. Khoảng 6-8 giờ sau khi sử dụng Mofecon-S, có thể đo được nồng độ MPA đạt đỉnh lần thứ 2, đó là do sự tái hấp thu của MPA. Đây là sự thay đổi lớn trong vùng lõm xuống của nồng độ MPA sẵn có của các chế phẩm MPA, và mức lõm xuống sâu ( $C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$ ) đã được ghi nhận trong khoảng 2% bệnh nhân được điều trị bằng Mofecon-S. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu bất chéo, AUC ở trạng thái hằng định (0-12h) cho thấy mức tiếp xúc toàn thân có độ biến thiên thấp hơn tương ứng với mức  $C_{trough}$ .

Dược động học ở bệnh nhân ghép thận được ức chế miễn dịch bằng ciclosporin dạng vi nhũ tương



Thể hiện trong bảng 2 là các thông số dược động học trung bình của MPA sau khi uống Mofecon-S. Trong giai đoạn sớm sau ghép, giá trị AUC và  $C_{max}$  trung bình của MPA xấp xỉ bằng một nửa so với thời giá trị đo được ở thời điểm 6 tháng sau khi ghép.

**Bảng 2 Các thông số dược động học trung bình (SD) của MPA sau khi uống Mofecon-S ở bệnh nhân ghép thận được ức chế miễn dịch bằng ciclosporin dạng vi nhũ tương**

| Người lớn, dùng dài ngày, đa liều, 720 mg x 2 lần/ngày (nghiên cứu ERLB 301) n = 48                   | Liều   | $T_{max}^*$ (giờ) | $C_{max}$ (µg/ml) | AUC 0-12 (µg x giờ/ml) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------|-------------------|------------------------|
| 14 ngày sau ghép                                                                                      | 720 mg | 2                 | 13,9 (8,6)        | 29,1 (10,4)            |
| 3 tháng sau ghép                                                                                      | 720 mg | 2                 | 4,6 (13,2)        | 50,7 (17,3)            |
| 6 tháng sau ghép                                                                                      | 720 mg | 2                 | 3,0 (10,1)        | 55,7 (14,6)            |
| Người lớn, dùng dài ngày, đa liều, 720mg x 2 lần/ngày, 18 tháng sau ghép (nghiên cứu ERLB 302) n = 18 | Liều   | $T_{max}^*$ (giờ) | $C_{max}$ (µg/ml) | AUC 0-12 (µg x giờ/ml) |
|                                                                                                       | 720 mg | 1,5               | 18,9 (7,9)        | 57,4 (15,0)            |
| Trẻ em, liều đơn 250 mg/m <sup>2</sup> (nghiên cứu ERL 0106) n=16                                     | Liều   | $T_{max}^*$ (giờ) | $C_{max}$ (µg/ml) | AUC 0-12 (µg x giờ/ml) |
|                                                                                                       | 720 mg | 2,5               | 31,9 (18,2)       | 74,5 (28,3)            |

\* Giá trị trung bình

#### Suy thận

Dược động học của MPA dường như không thay đổi trong phạm vi chức năng thận từ bình thường đến không có. Ngược lại, tiếp xúc MPAG tăng khi chức năng thận giảm; sự tiếp xúc MPAG cao hơn khoảng 8 lần khi vô niệu. Độ thanh thải của cả MPA cũng như MPAG không bị ảnh hưởng bởi thẩm phân máu. Nồng độ MPA tự do cũng có thể tăng có ý nghĩa khi suy thận. Đó có thể là do sự gắn kết của MPA với protein huyết tương giảm khi nồng độ ure trong máu tăng cao.

#### Đối tượng suy gan

Ở những người tình nguyện bị xơ gan do nghiện rượu, quá trình glucuronid hóa MPA ở gan không bị ảnh hưởng bởi bệnh nhu mô gan. Các 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 ở mật, như xơ gan mật nguyên phát, có thể biểu hiện một tác động khác.

#### Trẻ em và trẻ vị thành niên

Các tài liệu sẵn có về việc sử dụng Mofecon-S ở trẻ em và trẻ vị thành niên còn hạn chế. Trong bảng 2 ở trên có biểu thị giá trị trung bình (SD) của các thông số dược động học của MPA đối với bệnh nhi (từ 6-16 tuổi) ghép thận ổn định được ức chế miễn dịch bằng ciclosporin. AUC trung bình của MPA ở liều 450 mg/m<sup>2</sup> là tương tự với giá trị đo được ở người lớn dùng liều 720 mg acid mycophenolic. Độ thanh thải trung bình của MPA là khoảng 6,7 l/h/m<sup>2</sup>.

#### Giới tính

Không có sự khác biệt có ý nghĩa về mặt lâm sàng liên quan đến giới tính trên dược động học của Mofecon-S.

#### Người cao tuổi

Dược động học ở người cao tuổi chưa được nghiên cứu chính thức. Tiếp xúc của MPA không thay đổi đến mức có ý nghĩa lâm sàng theo độ tuổi.

#### DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Hệ tạo máu và hệ lympho là các cơ quan đích bị ảnh hưởng chủ yếu trong nghiên cứu độc tính của liều lặp lại mycophenolate sodium tiến hành trên chuột cống và chuột nhắt. Thiếu máu tái tạo, thiếu máu bất sản được xác định là độc tính liều giới hạn ở các loài gặm nhấm tiếp xúc với MPA. Đánh giá về tùy đồ cho thấy sự giảm rõ rệt của các tế bào hồng cầu (nguyên hồng cầu đa sắc và nguyên hồng cầu có nhân kết đặc) và lách to phụ thuộc liều và tăng tạo máu ngoài tủy xương.



Những tác động này xảy ra ở mức độ tiếp xúc toàn thân tương đương hoặc thấp hơn mức tiếp xúc lâm sàng ở liều khuyến cáo 1,44g/ngày Mofecon-S ở bệnh nhân ghép thận.

Ảnh hưởng đến hệ tiêu hóa được quan sát thấy ở chó có mức tiếp xúc toàn thân tương đương hoặc thấp hơn mức tiếp xúc lâm sàng ở liều khuyến cáo.

Hồ sơ độc tính phi lâm sàng của acid mycophenolic (dạng muối natri) dường như phù hợp với các tác dụng không mong muốn quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng, điều này cung cấp dữ liệu an toàn phù hợp hơn với quần thể bệnh nhân (xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Ba thử nghiệm định lượng độc tính gen (định lượng *in vitro* u lympho chuột, định lượng vi nhân trong tế bào chuột hamster V79 Trung Quốc và định lượng vi nhân trong tủy xương của chuột) đã cho thấy khả năng gây ra quang sai nhiễm sắc thể của acid mycophenolic. Các ảnh hưởng này có thể liên quan đến phương thức hoạt động của dược lực học, nghĩa là ức chế sự tổng hợp nucleotid trong các tế bào nhạy cảm. Các xét nghiệm *in vitro* khác để xác định đột biến gen đã không chứng minh hoạt động độc tính gen.

Acid mycophenolic (dạng muối natri) không có xu hướng tạo u ở chuột cống và chuột nhắt. Liều cao nhất được thử nghiệm trong các nghiên cứu gây ung thư ở động vật cho thấy mức tiếp xúc toàn thân (AUC và  $C_{max}$ ) tăng gấp khoảng 0,6-5 lần so với mức quan sát được ở bệnh nhân ghép thận dùng liều khuyến cáo lâm sàng 1,44 g/ngày.

Acid mycophenolic (dạng muối natri) không gây ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột cống đực và cái ở mức liều gây độc tính gen và độc tính phôi đã được quan sát.

Trong một nghiên cứu quái thai học được thực hiện với acid mycophenolic (dạng muối natri) ở chuột cống, ở liều thấp hơn 1 mg/kg, dị tật ở chuột con đã được quan sát thấy bao gồm cả tật không nhãn cầu, não ngoài hộp sọ, thoát vị rốn. Sự tiếp xúc toàn thân ở mức liều này chỉ bằng 0,05 lần mức tiếp xúc lâm sàng với liều Mofecon-S 1,44 g/ngày (xem mục *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

Trong một nghiên cứu sự phát triển trước và sau khi sinh ở chuột cống, mycophenpolic acid (dưới dạng muối natri) đã gây chậm phát triển (phản xạ đồng tử bất thường ở chuột cái và tách bao quy đầu ở chuột đực) tại liều cao nhất 3 mg/kg.

Acid mycophenolic (dưới dạng muối natri) cho thấy tiềm năng quang độc trong nghiên cứu *in vitro* định lượng quang độc NRU 3T3.

## **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp chứa 6 vỉ x 10 viên.

## **ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng và ẩm.

## **HẠN DÙNG**

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

## **TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

Tiêu chuẩn USP.

## **TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC**

**CONCORD BIOTECH LIMITED**

Địa chỉ: 297-298/2P, Valthera, Tal.- Dholka, Dist. - Ahmedabad - 382 225, Gujarat State, Ấn Độ.