12/87

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 19/9/2014

ALKEM

1 Blister x 10 Capsules

MYCOKEM CAPSULES 250 MG

Mycophenolate Mofetil Capsules 250 mg

Manufactured by:
ALKEM LABOLATORIES LTD.
Village Thana, Baddi, Dist. Solan, (H.P.), India.
H.O.: ALKEM HOUSE
Senapati Bapat Marg, Lower Parel,
Mumbai - 400 013, India.

Rx

Batch No. :
Exp. Date : dd/mm/yy
Mfg. Date : dd/mm/yy

COMPOSITION:
Each hard gelatin capsule contains:
Mycophenolate Mofetil USP 250 mg

Please refer to enclose leaflet for **DOSAGE & ADMINISTRATION/ INDICATIONS/CONTRA-INDICATIONS/PRECAUTIONS/SIDE EFFECTS.**

CAREFULLY READ THE INSTRUCTION BEFORE USE.

Visa No. :
Mfg. Lic. No. :

STORAGE:
Store below 30°C in dry place. Protect from light.
Keep out of reach of children

ALKEM
1 Blister x 10 Capsules
MYCOKEM CAPSULES 250 MG
Mycophenolate Mofetil Capsules 250 mg
Manufactured by:
ALKEM LABOLATORIES LTD.
Village Thana, Baddi, Dist. Solan, (H.P.), India
H.O.: ALKEM HOUSE
Senapati Bapat Marg, Lower Parel,
Mumbai - 400 013, India
Rx

VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
ALKEM LABORATORIES LIMITED

Rx Thuốc kê đơn SĐK:
Viên nang cứng MYCOKEM CAPSULES 250 MG
Thành phần: Mỗi viên nang cứng chứa:
Mycophenolate Mofetil USP 250 mg
Qui cách đóng gói: Hộp có 10 viên (1 vỉ x 10 viên)
Bảo quản dưới 30°C ở nơi khô ráo. Tránh ánh sáng
Để xa tầm tay của trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng và các thông tin khác để nghị xem trong tờ hướng dẫn sử dụng
Số lô SX, NSX, HD: Xem "Batch No.", "Mfg. Date", "Exp. Date" trên bao bì.
Sản xuất bởi: ALKEM LABOLATORIES LTD.
Village Thana, Baddi, Dist. Solan, (H.P.), Ấn Độ.
Nhập khẩu bởi:

MYCOKEM CAPSULES 250 MG
Mycophenolate Mofetil Capsules 250 mg
ALKEM LABOLATORIES LTD.
Village Thana, Baddi, Dist. Solan, (H.P.), India
Batch No. dd/mm/yy dd/mm/yy

12187

Hướng dẫn sử dụng thuốc:

MYCOKEM CAPSULES 250 MG

(Mycophenolat mofetil 250 mg)

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nang cứng chứa:

Mycophenolat mofetil ..... 250 mg

Tá dược: Croscarmellose natri 2,0 mg, Tinh bột bắp tiền gelatin hóa 37,5 mg, Povidon (K-90) 7,5 mg, Magnesi Stearat 3,0 mg.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc.

TÍNH CHẤT DƯỢC LỰC HỌC:

Mycophenolat mofetil là ester của 2-morpholinoethyl với acid mycophenolic (MPA). MPA là một chất ức chế chọn lọc, không thuận nghịch, không cạnh tranh với inosin monophosphat dehydrogenase, do đó nó ức chế sự tổng hợp nhân nucleotid của guanosin mà không cần thâm nhập vào AND. Do sự tổng hợp nhân purin rất cần thiết cho tạo thành các tế bào lympho B và T, trong khi các loại tế bào khác thì có thể tận dụng cơ chế tái sử dụng nhân purin, MPA có hiệu lực kìm tế bào trên các tế bào lympho đáng kể hơn hẳn so với trên các tế bào khác.

TÍNH CHẤT DƯỢC ĐỘNG HỌC:

- Hấp thu:

Sau khi uống thuốc, mycophenolat mofetil được hấp thu nhanh và phần lớn qua đường tiêu hóa, sau đó được chuyển hóa thành MPA là chất chuyển hóa có hoạt tính. Sinh khả dụng trung bình của mycophenolat mofetil dùng đường uống, tính theo AUC của AMP, chiếm 94% so với sinh khả dụng của mycophenolat mofetil khi dùng đường tĩnh mạch. Dùng bằng đường uống, mycophenolat mofetil không được phát hiện trong huyết tương. Thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu (MPA AUC) của mycophenolat mofetil khi sử dụng liều 1,5g x 2 lần mỗi ngày cho bệnh nhân ghép thận. Tuy nhiên thức ăn làm giảm 40% nồng độ C_{max} của MPA.

- Phân bố:

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

Ở những nồng độ đáng kể về lâm sàng, có 97% MPA gắn kết với albumin huyết tương. Ở những nồng độ MPAG được quan sát ở bệnh nhân ghép thận đã được ổn định, có 82% MPAG gắn kết với albumin huyết tương. Ở những nồng độ MPAG cao hơn, chẳng hạn ở những nồng độ được quan sát ở bệnh nhân có mảnh ghép chậm hoạt động hay ở bệnh nhân bị suy thận nặng, tỉ lệ gắn kết *in vitro* chỉ có 62%.

- Chuyển hóa:

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

- Thải trừ:

Khó xác định được thời gian bán hủy của MPA do bị ảnh hưởng của chu kỳ gan-ruột. Thời gian bán hủy biểu kiến vào khoảng 16 đến 18 giờ. Khoảng 93% liều dùng được đào thải qua thận, phần lớn dưới dạng MPAG, và khoảng 6,0% được đào thải qua phân.

Dược động trong một số trường hợp đặc biệt:

Trong một nghiên cứu được thực hiện với liều duy nhất (6 người mỗi nhóm), AUC của MPA ở bệnh nhân bị suy thận nặng mạn tính (tốc độ lọc dưới 25ml/phút/1,73m2) cao hơn khoảng 28-75% so với AUC ở người khỏe mạnh hay ở bệnh nhân bị suy thận nhẹ hơn. Chưa có nghiên cứu về sử dụng đa liều ở bệnh nhân bị suy thận nặng mạn tính.

Suy gan không ảnh hưởng đến dược động của thuốc. Chưa có nghiên cứu dược động ở bệnh nhân cao tuổi

CHỈ ĐỊNH:

Mycophenolat mofetil được sử dụng kết hợp với cyclosporin và corticoid để dự phòng thải ghép ở bệnh nhân ghép thận, gan hoặc tim.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của thầy thuốc.

Trong ghép thận:

Người lớn: 1g x 2 lần mỗi ngày.

Trẻ từ 3 tháng đến 18 tuổi: 600mg/m^2 diện tích da x 2 lần mỗi ngày (tối đa 1g x 2 lần mỗi ngày).

Trẻ với diện tích da từ 1,25 đến 1,5 m^2: 750 mg x 2 lần mỗi ngày.

Trẻ với diện tích da trên 1,5 m^2: 1g x 2 lần mỗi ngày.

Trong ghép tim:

Người lớn: 1,5g x 2 lần mỗi ngày.

Trong ghép gan:

Người lớn: 1,5g x 2 lần mỗi ngày.

Sử dụng ở bệnh nhân suy thận:

Ở những bệnh nhân bị suy thận nặng mạn tính (tốc độ lọc dưới 25ml/phút/1,73m2), nên tránh dùng liều cao hơn 1g x 2 lần/ngày. Không có dữ liệu trong ghép tim và ghép gan ở những bệnh nhân suy thận nặng mạn tính.

Sử dụng ở bệnh nhân suy gan nặng:

Không cần điều chỉnh liều trong ghép thận ở những bệnh nhân bệnh nhu mô gan nặng. Không có dữ liệu trong ghép tim ở những bệnh nhân bệnh nhu mô gan nặng.

Sử dụng ở người cao tuổi:

Liều khuyến cáo 1g x 2 lần mỗi ngày trong ghép thận và 1,5g x 2lần mỗi ngày trong ghép tim và gan.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Chống chỉ định cho bệnh nhân nhạy cảm với mycophenolat mofetil hay với acid mycophenolic.

Chống chỉ định cho phụ nữ có thai.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Cũng như đối với tất cả các bệnh nhân được dùng thuốc ức chế miễn dịch và thường dùng dưới dạng phối hợp, những bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil có nguy cơ bị u lymphô bào và các loại bướu ác tính khác, nhất là ở da. Nguy cơ này dường như có liên quan nhiều đến liều dùng và thời gian điều trị hơn là do việc sử dụng một loại thuốc cụ thể.

Do sự ức chế miễn dịch làm tăng nguy cơ ung thư da, bệnh nhân nên được khuyên hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và các nguồn ánh sáng có chứa tia cực tím khác bằng cách mặc quần áo bảo hộ và sử dụng kem chống nắng.

Bệnh nhân sử dụng mycophenolat mofetil phải được hướng dẫn để báo cáo ngay lập tức bất kỳ bằng chứng nhiễm trùng, bầm tím, chảy máu hoặc bất kỳ biểu hiện khác của tổn thương tủy xương. Sự ức chế hệ thống miễn dịch có thể làm tăng khả năng bị nhiễm trùng, bao gồm nhiễm trùng cơ hội, nhiễm trùng nặng và nhiễm trùng huyết. Trong 1 nghiên cứu có kiểm soát ở bệnh nhân sử dụng mycophenolat mofetil (2g hoặc 3g) để dự phòng thải ghép trong ghép thận, tim, gan, nhiễm trùng nghiêm trọng/nhiễm trùng huyết xảy ra ở khoảng 2% trong bệnh thận, tim và 5% trong bệnh gan.

Dự phòng phản ứng thải ghép bị giảm bạch cầu trung tính nặng (ANC < 500/microlitre).

Cần theo dõi số lượng bạch cầu trung tính ở bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil. Trường hợp giảm bạch cầu trung tính (AUC < 1,3 x 103/microlitre), phải ngưng hoặc giảm liều mycophenolat mofetil, ngoài ra cần làm các test chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân nếu cần.

Một vài trường hợp hiếm ghi nhận có xuất huyết và thủng dạ dày-ruột ở bệnh nhân được điều trị bằng mycophenolat mofetil. Do việc dùng mycophenolat mofetil có liên quan đến việc tăng những tác dụng ngoại ý trên đường tiêu hóa như loét dạ dày-ruột, xuất huyết, thủng... phải thận trọng khi dùng cho những bệnh nhân đang có những bệnh ở đường tiêu hóa. Ở những bệnh nhân bị suy thận nặng mạn tính (tốc độ lọc dưới 25ml/phút/1,73m2), dùng mycophenolat mofetil liều duy nhất, nhận thấy AUC của MPA và MPAG trong huyết tương tăng cao so với bệnh nhân bị suy thận ít hơn hay ở người khỏe mạnh. Những bệnh nhân này không được dùng liều hàng ngày trên 1g x 2 lần, và phải đặc biệt theo dõi.

Ở những bệnh nhân có mảnh ghép chậm hoạt động, AUC(0-12h) trung bình của MPA có thể tương đương ở những bệnh nhân được ghép cơ quan có tiến triển bình thường, trong khi đó AUC(0-12h) của MPAG lại cao gấp 2-3 lần. Không cần phải chỉnh liều ở những bệnh nhân này, nhưng phải tăng cường theo dõi.

Không nên dùng mycophenolat mofetil cùng lúc với azathioprin. Do cholestyramin làm giảm đáng kể AUC của MPA, nên đặc biệt thận trọng khi dùng đồng thời mycophenolat mofetil với các thuốc gây cản trở chu kỳ gan-ruột, do có thể làm giảm hiệu lực của mycophenolat mofetil

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

Sử dụng cho phụ nữ có thai:

Dùng thuốc có thể gây nguy cơ cho bào thai, tuy nhiên có thể cân nhắc với lợi ích điều trị mang đến cho người mẹ. Nên dùng biện pháp tránh thai hữu hiệu trong thời thời gian dùng mycophenolat mofetil.

Sử dụng cho phụ nữ cho con bú:

Các nghiên cứu trên chuột cống cho thấy rằng mycophenolat mofetil được bài tiết qua sữa mẹ. Hiện chưa có số liệu về sự bài tiết qua sữa mẹ ở người. Tuy nhiên do có nhiều loại thuốc được bài tiết qua sữa mẹ và do những nguy cơ về tác dụng ngoại ý của mycophenolat mofetil có thể xảy ra cho trẻ bú mẹ, nên quyết định hoặc ngưng cho con bú hoặc ngưng dùng thuốc. Trong trường hợp này, lợi ích điều trị cho người mẹ phải được ưu tiên.

TÁC DỤNG PHỤ:

Khó có thể xác định đâu là tác dụng ngoại ý của một thuốc ức chế miễn dịch do có thể đó là những triệu chứng của một bệnh lý tiềm ẩn, nhất là do có nhiều thuốc được sử dụng đồng thời. Các tác dụng ngoại ý thường gặp có liên quan đến việc dùng mycophenolat mofetil là tiêu chảy, giảm bạch cầu, nhiễm trùng máu và nôn mửa. Ngoài ra, một số nhiễm trùng có thể xảy ra với tần suất cao.

Dưới đây là một số tác dụng ngoại ý được ghi nhận trong các khảo sát lâm sàng có kiểm soát ở những bệnh nhân được điều trị bằng mycophenolat mofetil với tuần suất ≥ 10% và từ 3 đến 10%:

Tổng quát:

- ≥ 10%: nhiễm trùng máu (19,7%), nhiễm trùng (20,9%), sốt (23,3%), suy nhược (16,1%), nhức đầu (21,1%), đau ngực (4%), đau bụng (27,6%), đau lưng (12,1%), đau không xác định được vị trí (33,0%).
- từ 3 đến 10%: nang, xuất huyết, thoát vị, căng bụng, đau âm hộ, hội chứng cúm, phù mặt.

Máu và hệ bạch huyết:

- ≥ 10%: giảm bạch cầu (34,5%), giảm tiểu cầu (10,1%), thiếu máu (25,8%), thiếu máu nhược sắc (11,5%).
- từ 3 đến 10%: tăng bạch cầu, tăng hồng cầu.

Hệ tiết niệu:

- ≥ 10%: nhiễm trùng đường tiểu (37,2%), hoại tử ống thận (10,0%), huyết niệu (14,0%).
- từ 3 đến 10%: albumin niệu, thận ứ nước, tiểu khó, đái dắt, rối loạn đường tiểu.

Tim mạch:

- ≥ 10%: cao huyết áp (32,4%).
- từ 3 đến 10%: huyết khối, hạ huyết áp (kể cả hạ huyết áp tư thế), rung nhĩ, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, giãn mạch.

Chuyển hóa:

- ≥ 10%: tăng đường huyết (12,4%), giảm phosphat huyết (15,8%), phù nề, ngay cả ở ngoại biên (12,2%).

- từ 3 đến 10%: tăng một số thông số sinh học: gamma-GT, SGPT, SGOT, LDH, phosphatase kiềm, calci, cholesterol, lipid, acid uric và creatinin; giảm nồng độ kali, calci, glucose và protein trong máu, nhiễm toan, mất nước, tăng thể tích máu, tăng cân.

Tiêu hóa:

- ≥ 10%: nôn (23,6%), mửa (13,6%), khó tiêu (17,6%), tiêu chảy (36,1%), táo bón (17,6%), nhiễm Candida ở miệng (12,1%).
- từ 3 đến 10%: xuất huyết dạ dày-ruột, nhiễm trùng, chán ăn, sưng nướu, viêm nứu, viêm thực quản, viêm dạ dày, viêm ruột, đầy hơi, tắc ruột, rối loạn trực tràng, các giá trị bất thường của chức năng gan.

Hô hấp:

- ≥ 10%: nhiễm trùng (23,0%), khó thở (17,3%), ho (15,6%).
- từ 3 đến 10%: viêm phổi, phù phổi, viêm phế quản, viêm hầu, viêm xoang, viêm mũi.

Thần kinh:

- ≥ 10%: mất ngủ (11,8%), run rẩy (11,5%).
- từ 3 đến 10%: chóng mặt, dị cảm, tăng trương lực, lo âu.

Da và phần phụ:

- ≥ 10%: nhiễm trùng Herpes simplex (20,0%).
- từ 3 đến 10%: zona, loét da, ung thư da, bầm máu, mụn trứng cá, ngoại ban, rậm lông, ra mồ hôi nhiều.

Nội tiết:

- từ 3 đến 10%: tiểu đường, rối loạn chức năng tuyến giáp.

Cơ, xương:

- từ 3 đến 10%: đau khớp, đau cơ, vọp bẻ bắp chân, nhược cơ.

Cơ quan cảm giác:

- từ 3 đến 10%: viêm kết mạc, giảm thị lực.

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát trong dự phòng thải ghép, liều hàng ngày của mycophenolat mofetil 2g/ngày được dung nạp tốt hơn so với liều 3g/ngày. Đối chiếu với nhóm bệnh nhân dùng azathioprin hay giả dược thấy nhóm bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil có tần suất bị tiêu chảy, nôn mửa, nhiễm trùng máu và nhiễm trùng tiểu cao hơn. Ngoài ra, giảm bạch cầu cũng thường xảy ra hơn ở nhóm dùng mycophenolat mofetil so với nhóm chứng, và thường xảy ra ở nhóm dùng liều 3g/ngày hơn.

Trong các nghiên cứu dự phòng thải ghép, các nhiễm trùng xâm lấn do cytomegalovirus cũng thường được quan sát ở những bệnh nhân dùng liều 3g/ngày so với nhóm dùng liều 2g/ngày và nhóm dùng các thuốc đối chứng.

Khi dự phòng phản ứng thải ghép bằng mycophenolat mofetil hay một thuốc đối chứng và được phối hợp với thuốc ức chế miễn dịch khác, nguy cơ nhiễm trùng dẫn đến tử vong xảy ra đồng đều ở cả hai nhóm với tỉ lệ < 1%.

Giảm bạch cầu trung tính nặng (ANC < 500/microlit) xảy ra ở < 1,5% bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil để dự phòng thải ghép. Trong các nghiên cứu có kiểm soát về dự phòng thải ghép, tai biến xảy ra các bệnh lý ác tính thấp và tương tự với những tai biến được liệt kê

trong y văn đối với những bệnh nhân được ghép thận dị thân. Tai biến gây tăng sinh tế bào lymphô và u lymphô bào hơi cao ở nhóm bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil (khoảng 1%) so với ở nhóm chứng (0-0,3%).

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

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Không dùng đồng thời mycophenolat mofetil và azathioprin.

Aciclovir: nếu dùng 2 thuốc này đồng thời, AUC của cả hai thuốc này tăng đáng kể: MPAG tăng 8,6% và aciclovir tăng 17,4%. Nồng độ trong huyết tương của MPAG và aciclovir tăng trường hợp bệnh nhân bị suy thận do hai chất này cạnh tranh trên sự bài tiết ở ống thận và do đó dẫn đến việc tăng nồng độ của cả hai chất này.

Thuốc kháng acid (magnesi hydroxyd và nhôm hydroxyd): sự hấp thu của mycophenolat mofetil giảm khi dùng đồng thời với các thuốc kháng acid.

Cholestyramin: AUC của MPA giảm 40%.

Cyclosporin A: dược động của cyclosporin A không bị biến đổi bởi mycophenolat mofetil

Ganciclovir: không thấy có tương tác thuốc giữa mycophenolat mofetil và ganciclovir dùng đường tĩnh mạch.

Thuốc tránh thai dạng uống: không thấy có tương tác thuốc giữa mycophenolat mofetil và dạng phối hợp norethisteron (1 mg) và ethinylestradiol (35 mcg). Nghiên cứu này được thực hiện với liều duy nhất, có thể giúp kết luận rằng không xảy ra tương tác thuốc quan trọng. Tuy nhiên khi mycophenolat mofetil được dùng dài hạn, không thể loại trừ có thể ảnh hưởng đến dược động của các thuốc tránh thai cũng như hiệu lực của chúng.

Trimethoprim/sulfamethoxazol: không thấy có ảnh hưởng trên sinh khả dụng của MPA. Các tương tác khác: dùng đồng thời probenecid và mycophenolat mofetil thấy có dấu hiệu tăng gấp 3 lần AUC của MPA. Một số thuốc khác được bài tiết qua ống thận cũng có thể xảy ra tương tác với MPAG như tăng nồng độ MPAG trong huyết tương hay của các thuốc được bài tiết qua ống thận.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, dựa vào các phản ứng phụ trên thần kinh cho thấy rằng mycophenolat mofetil có thể gây chóng mặt hoặc run rẩy nên cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc phức tạp.

DÙNG QUÁ LIỀU:

Cho đến nay, không có trường hợp nào được báo cáo về quá liều mycophenolat mofetil ở người. MPA và MPAG không thẩm phân được. Tuy nhiên, trường hợp nồng độ MPAG trong máu tăng cao (> 100mcg/ml), dùng biện pháp thẩm phân có thể loại một lượng nhỏ MPAG. Dùng các tác nhân giữ acide mật như cholestyramin có thể làm tăng sự đào thải của thuốc và của MPA.

BẢO QUẢN:

Bảo quản dưới 30°C ở nơi khô ráo. Tránh ánh sáng.

Để xa tầm tay trẻ em.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp có 10 viên nang cứng (1 vỉ x 10 viên nang)

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Nhà sản xuất.

Sản xuất bởi:

M/S. ALKEM LABORATORIES LTD.

Village Thana, Baddi, Dist Solan, (H.P.) India

ALKEM LABORATORIES LTD. VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

PHÓ CỤC TRƯỞNG

Nguyễn Việt Hùng