



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

THUỐC ĐỘC.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất

Mỗi viên nén bao tan trong ruột chứa 180 mg hoặc 360 mg mycophenolic acid (MPA) tương đương với 192,4 mg hoặc 384,4 mg mycophenolat natri.

Mycophenolat natri là dạng muối của mycophenolic acid.

Thành phần tá dược

Tinh bột ngô; povidon (K-30); crospovidon; lactose; silicon dioxyd dạng keo; magnesi stearat.

Màng bao của viên nén bao tan trong ruột Myfortic 180 mg gồm có: hypromellose phthalat/hydroxypropylmethylcellulose phthalat; titan dioxyd; sắt oxyd màu vàng; indigotin.

Màng bao của viên nén bao tan trong ruột Myfortic 360 mg gồm có: hypromellose phthalat/hydroxypropylmethylcellulose phthalat; titan dioxyd; sắt oxyd màu vàng; sắt oxyd màu đỏ.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao tan trong ruột.

Myfortic 180 mg: Viên nén bao phim màu xanh lục, hình tròn, cạnh vát, một mặt in chữ “C”.

Myfortic 360 mg: Viên nén bao phim màu đỏ cam nhạt, hình bầu dục, một mặt in chữ “CT”.

CHỈ ĐỊNH

Myfortic được chỉ định dùng phối hợp với ciclosporin dạng vi nhũ tương và corticosteroid để dự phòng sự thải loại mảnh ghép cấp tính ở bệnh nhân ghép thận dị gen.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều được khuyến cáo là 720 mg (4 viên Myfortic bao tan trong ruột loại 180 mg hoặc 2 viên loại 360 mg), ngày 2 lần (liều mỗi ngày 1.440 mg). Ở bệnh nhân đang dùng mycophenolat mofetil (MMF) 2 g, việc điều trị có thể được thay bằng 720 mg Myfortic ngày 2 lần (liều mỗi ngày 1.440 mg).

Việc điều trị với Myfortic cần được bắt đầu và duy trì bởi các chuyên gia ghép tạng có trình độ thích hợp.

Việc điều trị với Myfortic cần được bắt đầu điều trị ở bệnh nhân mới ghép trong vòng 48 giờ sau khi cấy ghép.

Myfortic có thể được uống cùng với thức ăn hoặc không.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Không cần phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân đang trải qua thời kỳ chức năng thận ghép chậm hoạt động sau phẫu thuật (xem mục ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC). Bệnh nhân bị suy thận mạn tính nặng (tốc độ lọc cầu thận < 25 mL/phút/1,73 m²) cần được theo dõi cẩn thận.

Suy gan

Không cần phải điều chỉnh liều đối với bệnh nhân ghép thận bị bệnh nhu mô gan nặng.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả ở bệnh nhi còn chưa được xác định. Các dữ liệu dược động học hiện có đối với các bệnh nhi ghép thận còn hạn chế (xem mục ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC)

Người cao tuổi

Không cần phải điều chỉnh liều trong nhóm các bệnh nhân này.

Điều trị trong các đợt thải loại

Việc thải loại thận ghép không làm thay đổi dược động học của mycophenolic acid (MPA) nên không cần giảm liều hoặc ngừng dùng Myfortic.

Cách dùng

Không nên nghiền nát viên thuốc Myfortic để duy trì tính nguyên vẹn của màng bao tan trong ruột (xem mục ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC và phần Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ).

Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ

Không được nghiền viên Myfortic để giữ nguyên vẹn màng bao tan trong ruột (xem mục LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG và mục ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Mycophenolat natri đã được chứng minh có tác dụng gây quái thai (xem mục PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN). Nếu vì bất kỳ lý do nào, khi viên Myfortic bị nghiền, cần tránh hít hoặc tiếp xúc trực tiếp bột thuốc với da hoặc niêm mạc.

Cần vứt bỏ theo quy định của địa phương bất cứ sản phẩm không dùng đến hoặc phần vật phẩm còn thừa của sản phẩm.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không được dùng Myfortic cho bệnh nhân quá mẫn với mycophenolate natri, acid mycophenolic hoặc mycophenolate mofetil hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc (xem mục THÀNH PHẦN).

Không được dùng Myfortic ở phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả cao.

Không được bắt đầu dùng Myfortic ở phụ nữ có khả năng mang thai mà không cung cấp kết quả xét nghiệm chẩn đoán thai để loại trừ việc sử dụng thuốc ngoài dự liệu trong khi mang thai (xem mục PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN).

Không được dùng Myfortic ở phụ nữ có thai trừ khi không có điều trị thay thế phù hợp để phòng ngừa thải tạng ghép (xem mục PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN).

Không được dùng Myfortic cho phụ nữ đang cho con bú (xem mục PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Bệnh nhân dùng phác đồ ức chế miễn dịch bao gồm sự phối hợp các thuốc, kể cả Myfortic, có tăng nguy cơ phát triển u lympho và các khối u ác tính khác, đặc biệt là ở da (xem mục PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Nguy cơ dường như liên quan đến cường độ và thời gian sử dụng thuốc ức chế miễn dịch hơn là sử dụng bất kỳ tác nhân cụ thể nào. 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 vệ và sử dụng kem chống nắng có chỉ số bảo vệ cao.

Cần hướng dẫn bệnh nhân dùng Myfortic báo cáo ngay lập tức bất kỳ dấu hiệu nào của nhiễm khuẩn, vết bầm không rõ nguyên nhân, chảy máu hoặc bất kỳ biểu hiện khác của suy tủy xương.

Bệnh nhân điều trị với các thuốc ức chế miễn dịch, kể cả Myfortic, có tăng nguy cơ nhiễm khuẩn cơ hội (nhiễm vi khuẩn, nhiễm nấm, nhiễm virus và sinh vật đơn bào), nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn huyết gây tử vong (xem mục PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Trong số các nhiễm khuẩn cơ hội có bệnh thận liên quan đến virus BK và bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML) liên quan đến virus JC. Những nhiễm khuẩn này thường liên quan đến gánh nặng ức chế miễn dịch cao và có thể dẫn đến các tình trạng nghiêm trọng hoặc tử vong mà các bác sĩ nên xem xét trong chẩn đoán phân biệt ở bệnh nhân được điều trị ức chế miễn dịch có chức năng thận suy giảm hoặc có các triệu chứng thần kinh.

Đã có báo cáo về giảm gammaglobulin máu liên quan đến nhiễm khuẩn tái phát ở bệnh nhân dùng Myfortic phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Trong một số trường hợp này, việc chuyển từ dẫn xuất MPA sang một thuốc ức chế miễn dịch thay thế đã dẫn đến nồng độ IgG trong huyết thanh trở về bình thường. Nên đo immunoglobulin huyết thanh ở những bệnh nhân dùng Myfortic bị nhiễm khuẩn tái phát. Trong các trường hợp giảm gammaglobulin máu kéo dài có ý nghĩa lâm sàng, cần xem xét xử trí lâm sàng thích hợp, lưu ý đến việc acid mycophenolic có tác dụng kìm tế bào mạnh đối với tế bào lympho T và B.

Đã có báo cáo về giãn phế quản ở những bệnh nhân dùng Myfortic phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Trong một số trường hợp này, việc chuyển từ dẫn xuất MPA sang một thuốc ức chế miễn dịch thay thế đã dẫn đến cải thiện các triệu chứng hô hấp. Nguy cơ giãn phế quản có thể liên quan đến giảm gammaglobulin máu hoặc ảnh hưởng trực tiếp đến phổi. Cũng đã có những báo cáo riêng lẻ về bệnh phổi mô kẽ (xem mục **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**). Khuyến cáo rằng những bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng phổi dai dẳng, như ho và khó thở, nên được kiểm tra để phát hiện bằng chứng về bệnh phổi mô kẽ có từ trước.

Tình trạng tái hoạt virus viêm gan B (HBV) hoặc virus viêm gan C (HCV) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, kể cả các dẫn xuất acid mycophenolic (MPA) Myfortic và mycophenolate mofetil (MMF). Khuyến cáo nên theo dõi bệnh nhân nhiễm virus về các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm của nhiễm HBV hoặc HCV hoạt động.

Các trường hợp bất sản đơn thuần dòng hồng cầu (PRCA) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng các dẫn xuất MPA (bao gồm mycophenolate mofetil và mycophenolate natri) phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Cơ chế các dẫn xuất MPA gây ra bất sản đơn thuần dòng hồng cầu vẫn chưa được biết. Bất sản đơn thuần dòng hồng cầu có thể khắc phục bằng cách giảm liều hoặc ngừng điều trị.

Việc thay đổi sang điều trị bằng Myfortic chỉ nên được thực hiện dưới sự giám sát thích hợp ở những người được ghép tạng để giảm thiểu nguy cơ thải tạng ghép (xem mục **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**).

Bệnh nhân dùng Myfortic cần được theo dõi các rối loạn về máu (ví dụ giảm bạch cầu trung tính hoặc thiếu máu - xem mục **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**), là những rối loạn có thể liên quan đến chính MPA, thuốc dùng đồng thời, nhiễm virus hoặc một số phối hợp của những nguyên nhân này. Bệnh nhân dùng Myfortic nên được xét nghiệm công thức máu toàn phần hàng tuần trong tháng điều trị đầu tiên, 2 lần mỗi tháng trong tháng điều trị thứ hai và tháng điều trị thứ ba, sau đó hàng tháng cho đến năm đầu tiên. Nếu các rối loạn về máu xảy ra (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), tạm ngưng hoặc ngừng điều trị bằng Myfortic có thể thích hợp.

Cần thông báo cho bệnh nhân rằng trong khi điều trị bằng MPA, việc tiêm chủng có thể kém hiệu quả hơn và nên tránh sử dụng vắc-xin sống giảm độc lực (xem mục **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC**).

Tiêm chủng ngừa cúm có thể có giá trị. Bác sĩ kê đơn nên tham khảo hướng dẫn quốc gia về tiêm chủng ngừa cúm.

Do các dẫn xuất MPA có liên quan đến việc tăng tỷ lệ các biến cố bất lợi về tiêu hóa, bao gồm các trường hợp ít gặp về loét, xuất huyết và thủng đường dạ dày-ruột, cần thận trọng khi dùng Myfortic cho bệnh nhân đang bị bệnh nghiêm trọng ở hệ tiêu hóa.

Khuyến cáo không nên dùng đồng thời Myfortic với azathioprine vì việc dùng đồng thời các thuốc này chưa được đánh giá.

Acid mycophenolic (dưới dạng muối natri) và mycophenolate mofetil không nên tự ý thay thế lẫn nhau vì hồ sơ dược động học của chúng khác nhau.

Myfortic đã được dùng phối hợp với corticosteroid và ciclosporin.

Có ít kinh nghiệm về việc sử dụng đồng thời Myfortic với các liệu pháp dẫn nhập như globulin kháng tế bào lympho T hoặc basiliximab. Hiệu quả và độ an toàn của việc sử dụng Myfortic với các thuốc ức chế miễn dịch khác (ví dụ tacrolimus) chưa được nghiên cứu.

Myfortic có chứa lactose. Những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Dùng đồng thời Myfortic và các loại thuốc can thiệp vào tuần hoàn ruột-gan, ví dụ cholestyramine hoặc than hoạt, có thể dẫn đến nồng độ MPA toàn thân dưới mức điều trị và giảm hiệu quả.

Myfortic là một chất ức chế IMPDH (inosine monophosphate dehydrogenase). Do đó nên tránh dùng ở những bệnh nhân bị thiếu hụt hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase (HGPRT) di truyền hiếm gặp như hội chứng Lesch-Nyhan và Kelley-Seegmiller.

Không nên bắt đầu điều trị bằng Myfortic cho đến khi có kết quả xét nghiệm chẩn đoán thai âm tính. Phải sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả trước khi bắt đầu điều trị, trong khi điều trị và trong 6 tuần sau khi ngừng điều trị bằng Myfortic (xem mục PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN).

Tác dụng gây quái thai

Mycophenolate là một chất gây quái thai mạnh ở người. Sảy thai tự nhiên (tỷ lệ từ 45-49%) và dị tật bẩm sinh (tỷ lệ ước tính từ 23-27%) đã được báo cáo sau khi sử dụng mycophenolate mofetil trong khi mang thai. Do đó chống chỉ định dùng Myfortic ở phụ nữ có thai trừ khi không có điều trị thay thế phù hợp để phòng ngừa thai tạng ghép. Bệnh nhân nữ có khả năng mang thai phải được cho biết về các nguy cơ và phải tuân theo các khuyến cáo được cung cấp trong mục PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN (ví dụ các biện pháp tránh thai, xét nghiệm mang thai) trước, trong và sau khi điều trị bằng Myfortic. Các bác sĩ cần đảm bảo rằng phụ nữ dùng mycophenolate hiểu được nguy cơ gây hại cho em bé, sự cần thiết phải tránh thai có hiệu quả và cần phải hỏi ý kiến bác sĩ ngay lập tức nếu có khả năng mang thai.

Tránh thai (xem mục PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN)

Vì bằng chứng lâm sàng mạnh mẽ cho thấy nguy cơ cao về sảy thai và dị tật bẩm sinh khi sử dụng mycophenolate mofetil trong khi mang thai, cần phải thực hiện mọi nỗ lực để tránh mang thai trong khi điều trị. Do đó phụ nữ có khả năng mang thai phải sử dụng ít nhất một biện pháp tránh thai đáng tin cậy (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH) trước khi bắt đầu điều trị, trong khi điều trị và trong 6 tuần sau khi ngừng điều trị bằng Myfortic, trừ khi kiêng quan hệ tình dục là biện pháp tránh thai được lựa chọn. Hai biện pháp tránh thai bổ sung đồng thời được khuyến khích để giảm thiểu khả năng thất bại trong việc tránh thai và mang thai ngoài dự định.

Về lời khuyên biện pháp tránh thai cho nam giới, xem mục PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN.

Thận trọng bổ sung

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Các tương tác quan sát được từ việc sử dụng phối hợp không được khuyến cáo

Azathioprin: Không khuyến cáo dùng Myfortic đồng thời với azathioprin vì việc dùng đồng thời như vậy còn chưa được nghiên cứu (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Vắc xin sống: Vắc xin sống không được dùng cho bệnh nhân đáp ứng miễn dịch bị tổn thương. Đáp ứng kháng thể đối với các vắc xin khác có thể bị giảm (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Các tương tác đã quan sát thấy cần được xem xét

Aciclovir: Các nồng độ cao hơn trong huyết tương của cả MPAG (dạng liên hợp glucuronid của mycophenolic acid) và aciclovir có thể xảy ra khi có suy thận. Do đó, hai thuốc này có khả năng cạnh tranh bài tiết ở ống thận, làm tăng thêm nồng độ của cả MPAG và aciclovir. Trong tình huống này, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận.

Các thuốc bảo vệ dạ dày:

Các thuốc kháng acid chứa magesi và nhôm hydroxyd.

Sự hấp thu mycophenolat natri bị giảm khi dùng với thuốc kháng acid. Dùng đồng thời Myfortic và thuốc kháng acid có magesi và nhôm hydroxyd làm giảm 37% sự tiếp xúc của cơ thể với MPA và giảm 25% nồng độ tối đa của MPA. Cần dùng thận trọng khi phối hợp với thuốc kháng acid (chứa magesi và nhôm hydroxyd) với Myfortic.

Các thuốc ức chế bơm proton

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời MMF 1.000 mg và pantoprazol 40 mg 2 lần/ngày dẫn đến giảm 27% AUC của MPA và giảm 57% C_{max} của MPA. Tuy nhiên, trong cùng một nghiên cứu, không quan sát thấy những thay đổi về dược động học của MPA khi dùng đồng thời Myfortic và pantoprazol.

Ganciclovir: Dược động học của MPA và MPAG không bị ảnh hưởng khi dùng thêm ganciclovir. Độ thanh thải của ganciclovir không thay đổi trong tình huống có tiếp xúc MPA trong điều trị. Tuy nhiên, ở bệnh nhân bị suy thận, dùng phối hợp Myfortic và ganciclovir, những khuyến cáo về liều ganciclovir là nên kiểm soát và theo dõi bệnh nhân cẩn thận.

Tacrolimus: Trong một nghiên cứu chuyển nhóm chéo dùng calcineurin ở bệnh nhân ghép thận đã ổn định, dược động học Myfortic ở trạng thái ổn định đã được đo trong điều trị với cả Neoral® và tacrolimus. AUC trung bình của MPA cao hơn 19% và C_{max} thấp hơn khoảng 20%. Ngược lại, AUC trung bình của MPAG và C_{max} thấp hơn khoảng 30% khi điều trị với tacrolimus so với khi điều trị Neoral®.

Ciclosporin A: Nghiên cứu ở bệnh nhân ghép thận đã ổn định, dược động học của ciclosporin A không bị ảnh hưởng bởi liều dùng ở trạng thái ổn định của Myfortic.

Các tương tác dự kiến cần được xem xét

Cholestyramin và thuốc gây ảnh hưởng tuần hoàn ruột-gan: Do khả năng phong bế vòng tuần hoàn ruột-gan của thuốc, cholestyramin có thể làm giảm sự tiếp xúc toàn thân của MPA. Cần dùng thận trọng khi phối hợp cholestyramin hoặc các thuốc gây cản trở tuần hoàn ruột-gan vì có thể làm giảm hiệu lực của Myfortic.

Thuốc tránh thai dạng uống: Các thuốc tránh thai dùng đường uống bị chuyển hoá theo con đường oxy hoá trong khi Myfortic lại chuyển hoá theo con đường glucuronid hoá. Tác dụng có ý nghĩa lâm sàng của thuốc tránh thai dạng uống trên dược động học của Myfortic không được tiên liệu trước. Tuy nhiên, vẫn chưa biết ảnh hưởng của việc dùng Myfortic lâu dài trên dược động học của các thuốc tránh thai dạng uống, có thể là hiệu quả của thuốc tránh thai dạng uống có lẽ bị ảnh hưởng theo hướng bất lợi (xem mục PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN).

Tính tương kỵ

Không áp dụng.

PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Phụ nữ có khả năng mang thai

Phải tránh có thai trong khi dùng mycophenolate. Do đó phụ nữ có khả năng mang thai phải sử dụng ít nhất một biện pháp tránh thai đáng tin cậy (mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH) trước khi bắt đầu điều trị, trong khi điều trị và trong 6 tuần sau khi ngừng điều trị bằng Myfortic, trừ khi kiêng quan hệ tình dục là biện pháp tránh thai được lựa chọn. Hai biện pháp tránh thai bổ sung đồng thời được khuyến khích.

Phụ nữ có thai

Chống chỉ định dùng Myfortic trong khi mang thai trừ khi không có điều trị thay thế phù hợp để phòng ngừa thải tạng ghép.

Không được bắt đầu dùng Myfortic ở phụ nữ có khả năng mang thai mà không có kết quả xét nghiệm chẩn đoán thai âm tính để loại trừ việc sử dụng không định trước trong khi mang thai.

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

Trước khi bắt đầu điều trị bằng Myfortic, phụ nữ có khả năng mang thai phải có 2 lần xét nghiệm huyết thanh hoặc nước tiểu chẩn đoán thai âm tính với độ nhạy ít nhất 25 mIU/ml để loại trừ phơi nhiễm phơi với mycophenolate không định trước. Khuyến cáo nên thực hiện xét nghiệm thứ hai lúc 8-10 ngày sau xét nghiệm đầu tiên. Đối với ghép tạng từ người cho đã chết, nếu không thể thực hiện 2 xét nghiệm cách nhau 8-10 ngày trước khi bắt đầu điều trị (do thời gian có tạng ghép), phải thực hiện xét nghiệm mang thai ngay trước khi bắt đầu điều trị và lần xét nghiệm thêm được thực hiện lúc 8-10 ngày sau. Nên lặp lại các xét nghiệm mang thai khi cần thiết trên lâm sàng (ví dụ sau khi có bất kỳ khoảng thời gian gián đoạn tránh thai nào được báo cáo). Cần thảo luận kết quả của tất cả các xét nghiệm mang thai với bệnh nhân. Cần hướng dẫn bệnh nhân tham khảo ý kiến bác sĩ của họ ngay lập tức nếu có thai xảy ra.

Mycophenolate là một chất gây quái thai mạnh ở người, tăng nguy cơ sảy thai tự nhiên và dị tật bẩm sinh trong trường hợp phơi nhiễm trong thai kỳ:

- Sảy thai tự nhiên đã được báo cáo ở 45-49% phụ nữ mang thai sử dụng mycophenolate mofetil, so với tỷ lệ được báo cáo là từ 12-33% ở những bệnh nhân ghép tạng đặc được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch khác ngoài mycophenolate mofetil.

- Dựa trên các báo cáo trong y văn, dị tật xảy ra ở 23-27% trẻ sinh ra sống ở phụ nữ sử dụng mycophenolate mofetil trong khi mang thai (so với 2-3% trẻ sinh ra sống trong nhóm bệnh nhân tổng thể và khoảng 4-5% trẻ sinh ra sống ở những người được ghép tạng đặc điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch khác ngoài mycophenolate mofetil).

Các dị tật bẩm sinh, bao gồm các báo cáo về đa dị tật, đã được quan sát hậu mãi ở con của bệnh nhân sử dụng Myfortic phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác trong thai kỳ. Các dị tật sau đây đã được báo cáo thường xuyên nhất:

- Bất thường về tai (ví dụ hình thành bất thường hoặc không có phần bên ngoài tai), hẹp ống thính giác bên ngoài (tai giữa);
- Các dị tật về mặt như nứt môi, hở vòm miệng, tật hàm nhỏ và tật hai mắt cách xa;
- Bất thường về mắt (ví dụ tật lỗ khuyết đồng tử mắt);
- Bệnh tim bẩm sinh như thông liên nhĩ và thông liên thất;
- Dị tật ngón tay (ví dụ thừa ngón, dính ngón);
- Dị tật khí quản-thực quản (ví dụ: teo thực quản);
- Dị tật hệ thần kinh như đốt sống chẻ đôi;
- Bất thường về thận.

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

- Tật nhãn cầu nhỏ;
- Nang đám rối màng mạch bẩm sinh;
- Bất sản vách trong suốt;
- Bất sản dây thần kinh khứu giác.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính đối với sinh sản (xem mục DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG).

Nam giới

Bằng chứng lâm sàng hạn chế không cho thấy tăng nguy cơ dị tật hoặc sảy thai sau khi phơi nhiễm qua người cha với mycophenolate mofetil.

MPA là một chất gây quái thai mạnh. Chưa rõ liệu MPA có trong tinh dịch hay không. Các tính toán dựa trên dữ liệu ở động vật cho thấy lượng MPA tối đa có thể có khả năng được chuyển sang cho người phụ nữ thấp đến mức không chắc có thể có tác dụng. Mycophenolate đã cho thấy là gây độc gen trong các nghiên cứu trên động vật ở nồng độ vượt quá nồng độ điều trị ở người với mức vượt nhỏ, do đó không thể loại trừ hoàn toàn nguy cơ tác dụng gây độc gen đối với tế bào tinh trùng.

Do đó, các biện pháp phòng ngừa sau đây được khuyến cáo: các bệnh nhân nam có hoạt động tình dục thì chính bệnh nhân hoặc bạn tình nữ của họ được khuyến cáo sử dụng biện pháp tránh thai đáng tin cậy trong quá trình điều trị cho bệnh nhân nam và ít nhất 90 ngày sau khi ngừng mycophenolate. Bệnh nhân nam có khả năng sinh sản cần được báo cho biết và thảo luận với một chuyên gia y tế có trình độ về những nguy cơ tiềm ẩn của việc có con.

Cho con bú

MPA được bài tiết qua sữa ở chuột cống cho con bú. Chưa rõ liệu Myfortic có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do khả năng có phản ứng bất lợi nghiêm trọng với MPA ở trẻ nhỏ bú mẹ, chống chỉ định dùng Myfortic ở phụ nữ đang cho con bú (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu đặc hiệu nào với Myfortic ở người đã được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng đến khả năng sinh sản. Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản của chuột cống đực và cái, không quan sát thấy ảnh hưởng nào với liều theo thứ tự là 40 mg/kg và 20 mg/kg (xem mục DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG).

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

Chưa thực hiện nghiên cứu ảnh hưởng của Myfortic lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Những bệnh nhân bị chóng mặt trong khi dùng Myfortic thì không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Tóm tắt về tính an toàn

Các tác dụng không mong muốn sau bao gồm các phản ứng bất lợi của thuốc từ 2 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. Thử nghiệm đánh giá tính an toàn của Myfortic và mycophenolat mofetil ở 423 trường hợp ghép mới và 322 bệnh nhân ghép thận trong giai đoạn duy trì (ngẫu nhiên 1:1); tỷ lệ các phản ứng bất lợi là tương tự nhau giữa các trị liệu trong mỗi nhóm.

Các phản ứng bất lợi của thuốc rất thường gặp ($\geq 10\%$) khi dùng Myfortic phối hợp với ciclosporin dạng vi nhũ tương và với corticosteroid là giảm bạch cầu và tiêu chảy.

Bệnh ác tính

Bệnh nhân điều trị các thuốc ức chế miễn dịch phối hợp, bao gồm cả MPA thì làm tăng nguy cơ phát triển các u lympho và các bệnh ác tính khác, đặc biệt hay gặp trên da (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Tỷ lệ chung các bệnh ác tính quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng với Myfortic là như sau: bệnh tăng sinh lympho hoặc u lympho xuất hiện ở 2 bệnh nhân mới (0,9%) và 2 bệnh nhân trong giai đoạn duy trì (1,3%) dùng Myfortic được 1 năm; carcinôm da không thuộc u hắc bào là 0,9% bệnh nhân mới và 1,8% bệnh nhân đang dùng duy trì Myfortic được trên 1 năm; các loại bệnh ác tính khác gặp ở 0,5% bệnh nhân mới và 0,6% bệnh nhân trong giai đoạn duy trì.

Các bệnh nhiễm trùng cơ hội

Tất cả bệnh nhân ghép tạng đều bị tăng nguy cơ mắc bệnh nhiễm trùng cơ hội; nguy cơ tăng cao cùng với tổng liều thuốc ức chế miễn dịch (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Các bệnh nhiễm trùng cơ hội thường gặp nhất ở bệnh nhân ghép thận mới dùng Myfortic phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng của các bệnh nhân ghép thận được theo dõi trong 1 năm là CMV, bệnh nấm Candida và bệnh herpes. Tỷ lệ chung của nhiễm CMV (trong huyết thanh, nhiễm virus huyết hoặc bệnh CMV) quan sát thấy trong thử nghiệm lâm sàng với Myfortic được báo cáo ở 21,6% bệnh nhân ghép thận mới và 1,9% trong giai đoạn duy trì.

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi của thuốc từ các nghiên cứu lâm sàng

Các phản ứng bất lợi (Bảng 1) được xếp loại dưới tiêu đề của tần suất, đầu tiên là tần suất thường gặp nhất, sử dụng quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), bao gồm các báo cáo riêng lẻ. Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được xếp loại theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 1 dưới đây bao gồm các phản ứng có hại do thuốc có thể hoặc hầu như chắc chắn có liên quan đến Myfortic được báo cáo trong 2 thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm có đối chứng, mù đôi, ngẫu nhiên giai đoạn III: 1 là ở các bệnh nhân mới ghép thận và 1 là ở các bệnh nhân ghép

thận trong giai đoạn duy trì, trong đó Myfortic được dùng liều 1.440 mg/ngày trong 12 tháng, cùng với ciclosporin dạng vi nhũ tương và corticosteroid. Bảng này được biên soạn theo phân loại cơ quan theo hệ thống Med DRA.

Bảng 1 Các phản ứng bất lợi của thuốc có thể hoặc có khả năng liên quan đến Myfortic được báo cáo trong hai thử nghiệm pha III quan trọng

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	
Rất thường gặp	Nhiễm virus, nhiễm khuẩn và nhiễm nấm
Thường gặp	Nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm phổi
Ít gặp	Nhiễm trùng vết thương, nhiễm khuẩn huyết*, viêm xương-tủy*
U lành tính và ác tính	
Ít gặp	U nhú da* Ung thư tế bào đáy*, U sarcoma Kaposi*, rối loạn tăng sinh lympho, ung thư tế bào vảy*
Rối loạn máu và hệ lympho	
Rất thường gặp	Giảm bạch cầu
Thường gặp	Thiếu máu, giảm tiểu cầu
Ít gặp	U nang lympho*, giảm lympho bào*, giảm bạch cầu trung tính*, bệnh hạch lympho*
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	
Rất thường gặp	Hạ calci máu, hạ kali máu, tăng acid uric máu
Thường gặp	Tăng kali máu, hạ magiê máu
Ít gặp	Chán ăn, tăng lipid máu, đái tháo đường*, tăng cholesterol máu*, hạ phosphat máu
Rối loạn tâm thần	
Thường gặp	Lo âu
Ít gặp	Ảo giác*
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Chóng mặt, nhức đầu
Ít gặp	Run rẩy, mất ngủ*
Rối loạn thị giác	
Ít gặp	Viêm kết mạc*, nhìn mờ*
Rối loạn về tim	
Ít gặp	Nhịp tim nhanh, phù phổi*
Rối loạn về mạch	
Rất thường gặp	Tăng huyết áp, hạ huyết áp
Thường gặp	Tăng huyết áp trầm trọng hơn
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Thường gặp	Ho, khó thở, khó thở khi gắng sức

Ít gặp	Bệnh phổi kẽ bao gồm cả xơ hóa phổi gây tử vong, sung huyết phổi*, thở khò khè*
Rối loạn tiêu hoá	
Rất thường gặp	Tiêu chảy
Thường gặp	Chướng bụng, đau bụng, táo bón, khó tiêu, đầy hơi, viêm dạ dày, phân lỏng, buồn nôn, nôn.
Ít gặp	Nhạy cảm đau ở bụng, viêm tụy, ợ hơi, hơi thở hôi*, tắc ruột*, viêm thực quản*, loét tiêu hoá*, bán tắc ruột*, xuất huyết tiêu hoá, khô miệng*, loét môi*, tắc ống tuyến mang tai*, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản*, tăng sản lợi*, viêm phúc mạc*
Rối loạn gan-mật	
Thường gặp	Xét nghiệm chức năng gan bất thường
Rối loạn da và mô dưới da	
Ít gặp	Rụng tóc, bầm tím*, mụn trứng cá
Rối loạn mô liên kết, cơ xương khớp	
Thường gặp	Đau khớp, suy nhược, đau cơ
Ít gặp	Đau lưng*, chuột rút
Rối loạn thận và tiết niệu	
Thường gặp	Tăng creatinin máu
Ít gặp	Tiểu ra máu*, hoại tử ống thận*, hẹp niệu đạo
Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi dùng thuốc	
Thường gặp	Mệt mỏi, phù ngoại biên, sốt
Ít gặp	Bệnh giống như cúm, phù chân*, đau, rét run*, yếu người*

* Phản ứng chỉ xảy ra ở 1 bệnh nhân duy nhất (trong số 372 bệnh nhân).

Ghi chú: Bệnh nhân ghép thận được điều trị 1.440 mg Myfortic mỗi ngày cho đến 1 năm. Kết quả thu được tương tự nhau ở nhóm dùng thuốc ngay lúc mới ghép (*de novo*) và nhóm dùng trong giai đoạn duy trì sau ghép, mặc dù tỷ lệ có khuynh hướng thấp hơn ở các bệnh nhân trong giai đoạn duy trì.

Danh sách các phản ứng bất lợi sau khi lưu hành

Các phản ứng bất lợi của thuốc sau đây từ nguồn kinh nghiệm hậu tiếp thị Myfortic thông qua các báo cáo tự phát và các trường hợp y văn. Vì các phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ một nhóm dân số có quy mô không biết rõ nên không thể ước tính tần suất của nó một cách đáng tin cậy, vì thế phân loại là không rõ. Các phản ứng bất lợi của thuốc được liệt kê dựa vào hệ phân loại cơ quan trong MedDRA. Trong mỗi lớp hệ cơ quan, các phản ứng bất lợi của thuốc được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Rối loạn về da và mô dưới da: Phát ban đã được nhận biết như là một phản ứng bất lợi từ các thử nghiệm lâm sàng sau khi được duyệt, khảo sát sau khi lưu hành và các báo cáo tự phát.

Các tác dụng bất lợi sau đây được quy cho các dẫn chất MPA như là tác dụng của nhóm:

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Các bệnh nhiễm trùng nặng, đôi khi đe dọa đến tính mạng, bao gồm viêm màng não, viêm nội tâm mạc do nhiễm trùng, bệnh lao và nhiễm Mycobacterium không điển hình. Bệnh thận do virus Polyoma (PVAN), đặc biệt là do nhiễm virus BK. Những trường hợp bệnh lý chất não trắng đa ổ tiến triển (PML) đôi khi gây tử vong đã được báo cáo (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Các rối loạn về máu và hệ bạch huyết: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn bộ các loại huyết cầu. Các trường hợp bị bất sản hồng cầu đơn thuần (PRCA) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng các dẫn chất MPA kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Các rối loạn về dạ dày ruột: viêm kết tràng, viêm thực quản (kể cả viêm kết tràng và viêm thực quản do CMV), viêm dạ dày do CMV, viêm tụy, thủng ruột, xuất huyết tiêu hoá, loét dạ dày, loét tá tràng, tắc ruột.

Bệnh nhân cao tuổi

Nói chung, các bệnh nhân cao tuổi có thể bị tăng nguy cơ các phản ứng có hại do thuốc ức chế miễn dịch. Các bệnh nhân cao tuổi dùng Myfortic như là một phần trong phác đồ ức chế miễn dịch phối hợp không biểu hiện tăng nguy cơ các tác dụng bất lợi so với người trẻ trong thử nghiệm lâm sàng với Myfortic.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Đã có các báo cáo ngẫu nhiên về quá liều vô tình hoặc cố ý với Myfortic, trong khi không phải tất cả các bệnh nhân có liên quan đến tác dụng bất lợi.

Trong những trường hợp quá liều mà có tác dụng bất lợi đã được báo cáo, các tác dụng bất lợi này rơi vào nhóm đặc tính an toàn đã biết. Quá liều Myfortic có thể gây nên sự ức chế quá mức hệ miễn dịch và có thể làm tăng nhạy cảm với nhiễm khuẩn bao gồm nhiễm khuẩn cơ hội, nhiễm khuẩn gây tử vong và nhiễm khuẩn huyết. Nếu xảy ra các rối loạn về máu (ví dụ như giảm bạch cầu trung tính với số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối $< 1,5 \times 10^3$ / microlít hay thiếu máu), có thể tạm ngừng hoặc dùng điều trị bằng Myfortic (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và mục PHẢN ỨNG BẤT LỢI).

Mặc dù thẩm tách có thể được dùng để loại bỏ chất chuyển hoá không có hoạt tính MPAG, nhưng không chắc rằng có thể loại bỏ được lượng MPA có hoạt tính. Chất này chiếm một lượng lớn do sự gắn kết với protein huyết tương rất cao của MPA, 97%. Bằng cách can thiệp vào tuần hoàn ruột-gan của MPA, dùng chất liên kết với acid mật như cholestyramin có thể làm giảm sự tiếp xúc toàn thân MPA.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: ức chế miễn dịch.

Mã ATC: L04 A A06.

Cơ chế tác dụng

Mycophenolic acid (MPA), một chất ức chế miễn dịch, là một tác nhân ức chế inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) không cạnh tranh và có tính thuận nghịch; vì vậy

MPA ức chế con đường tổng hợp mới guanosine nucleotide không cần kết hợp với DNA. Sự tăng sinh tế bào lympho T và lympho B phụ thuộc chủ yếu vào sự tăng tổng hợp mới purin, trong khi các loại tế bào khác có thể sử dụng quá trình tận dụng purin. MPA có tác dụng kìm hãm sự phân bào của các tế bào lympho. Mycophenolat natri cho thấy có tác dụng chống lại sự xuất hiện quá trình thải loại cấp tính trong dị ghép đồng loài thận và tim trên chuột thí nghiệm. Mycophenolat natri cũng làm giảm sản xuất kháng thể ở chuột.

Cơ chế tác dụng là hỗ trợ cho các chất ức chế calcineurin, những chất can thiệp vào sự phiên mã cytokin và giữ ở trạng thái nghỉ các tế bào lympho T.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, mycophenolat natri hấp thu rất mạnh. Phù hợp theo thiết kế viên bao tan trong ruột, thời gian để nồng độ MPA đạt mức tối đa khoảng 1,5 đến 2 giờ. Những nghiên cứu *in vitro* chứng minh rằng dạng thuốc bao tan trong ruột của Myfortic ngăn chặn được sự giải phóng MPA trong điều kiện acid như ở trong dạ dày.

Những bệnh nhân ghép thận ổn định nhờ tác dụng ức chế miễn dịch của ciclosporin dạng vi nhũ tương, sự hấp thu qua đường tiêu hóa của MPA là 93% và sinh khả dụng tuyệt đối là 72%. Dược động học của Myfortic thì tỷ lệ thuận với liều dùng và tuyến tính trong phạm vi liều đã nghiên cứu từ 180 đến 2.160 mg. So với trạng thái đói, dùng Myfortic 720 mg với một bữa ăn nhiều chất béo (55 g mỡ, 1.000 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 tới hiệu quả. Tuy nhiên, nồng độ tối đa của MPA (C_{max}) giảm 33%.

Phân bố

Thể tích phân bố của MPA ở trạng thái ổn định là 50 lít. Cả hai mycophenolic acid và dạng liên hợp glucuronid của mycophenolic acid đều gắn kết cao với protein, theo thứ tự là 97% và 82%. Nồng độ MPA tự do có thể tăng trong điều kiện các nơi gắn kết với protein giảm (urê huyết, suy gan, giảm albumin huyết, dùng đồng thời các thuốc cũng gắn kết cao với protein). Điều này có thể làm cho bệnh nhân có nguy cơ cao với tác dụng bất lợi có liên quan đến MPA.

Biến đổi sinh học/ Chuyển hóa

Thời gian bán thải của MPA là 11,7 giờ và độ thanh thải là 8,6 lít/giờ. MPA bị chuyển hoá chủ yếu bởi glucuronyl transferase để tạo thành glucuronid phenolic của MPA, glucuronid của mycophenolic acid (MPAG). MPAG là chất chuyển hoá chủ yếu của MPA và không thấy có hoạt tính sinh học. Ở bệnh nhân ghép thận ổn định về trạng thái ức chế miễn dịch do ciclosporin dạng vi nhũ tương, khoảng 28% liều uống Myfortic được chuyển thành MPAG do sự chuyển hoá trước hệ tuần hoàn. Thời gian bán thải của MPAG dài hơn của MPA, khoảng 15,7 giờ và độ thanh thải là 0,45 lít/giờ.

Thải trừ

Mặc dù chỉ có một lượng không đáng kể của MPA có mặt trong nước tiểu (< 1,0%), đa số 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 lại có thể được hấp thu

trở lại. Khoảng 6 đến 8 giờ sau khi dùng Myfortic, có thể đo được đỉnh thứ hai của MPA, đó là do sự tái hấp thu MPA đã được khử liên hợp.

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

Được biểu thị trong bảng 2 là các thông số dược động học trung bình của MPA sau khi dùng Myfortic. Được động học Myfortic dùng liều một lần dự đoán được được động học dùng nhiều lần và dùng lâu dài. Trong giai đoạn sớm sau khi ghép, AUC trung bình của MPA và C_{max} trung bình của MPA xấp xỉ bằng một nửa các trị số đo được lúc 6 tháng sau khi ghép.

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

Người lớn Liều duy nhất n = 24	Liều (uống)	T_{max} (giờ)	C_{max} microgam/mL	$AUC_{0-\infty}$ microgam*giờ/mL
	720 mg	2	26,1 (12,0)	66,5 (22,6)
Người lớn Đa liều x 6 ngày, ngày 2 lần n = 12	Liều (uống)	T_{max} (giờ)	C_{max} microgam/mL	AUC_{0-12} microgam*giờ/mL
	720 mg	2	37,0 (13,3)	67,9 (20,3)
Người lớn Đa liều x 28 ngày, ngày 2 lần n = 36	Liều (uống)	T_{max} (giờ)	C_{max} microgam/mL	AUC_{0-12} microgam*giờ/mL
	720 mg	2,5	31,2 (18,1)	71,2 (26,3)
Người lớn Dùng dài ngày, đa liều, ngày 2 lần (Nghiên cứu ERLB 301) n = 48	Liều	T_{max} (giờ)	C_{max} microgam/mL	AUC_{0-12} microgam*giờ/mL
14 ngày sau ghép	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 tháng sau ghép	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 tháng sau ghép	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Trẻ em Liều duy nhất n = 10	Liều	T_{max} (giờ)	C_{max} microgam/mL	$AUC_{0-\infty}$ microgam*giờ/mL
	450 mg/m ²	2 – 2,5	31,9 (18,2)	76,2 (25,2)

Đối tượng đặc biệt

Người suy thận

Được động học của MPA không thay đổi trong phạm vi chức năng thận từ bình thường đến không có. Ngược lại, sự tiếp xúc MPAG tăng khi chức năng thận giảm; sự tiếp xúc MPAG cao hơn xấp xỉ 8 lần khi vô niệu. Độ thanh thải của cả MPA và MPAG đều không bị ảnh hưởng

khi thẩm tách máu. MPA tự do cũng tăng có ý nghĩa khi suy thận. Đó có thể là do sự gắn kết MPA với protein trong huyết tương giảm khi nồng độ urê trong máu tăng cao.

Người suy gan

Ở người tình nguyện bị xơ gan do rượu, quá trình glucuronid hoá MPA ở gan tương đối không bị ảnh hưởng bởi bệnh nhu mô gan. Các ảnh hưởng của bệnh gan lên quá trình này có thể phụ thuộc vào từng bệnh riêng. Tuy nhiên, bệnh gan có tổn thương chủ yếu ở mật, như xơ gan mật nguyên phát, có thể biểu hiện một tác động khác.

Trẻ em

Chưa có tài liệu về độ an toàn và hiệu quả ở trẻ em. Tài liệu dược động học hiện có về sử dụng Myfortic cho trẻ em còn hạn chế. Trong bảng trên có biểu thị trị số trung bình (SD) của các thông số dược động học MPA đối với bệnh nhi ghép thận ổn định được ức chế miễn dịch bằng ciclosporin dạng vi nhũ tương. Tính biến thiên tăng C_{max} và AUC của MPA được ghi nhận ở các bệnh nhi này so với bệnh nhân người lớn được ghép thận. AUC trung bình của MPA ở liều này cao hơn khi đo ở người lớn dùng liều 720 mg Myfortic. Độ thanh thải biểu kiến trung bình của MPA khoảng 7,7 lít/giờ. Một liều Myfortic 200 – 300 mg/m² có thể đạt được AUC của MPA 30 – 50 microgam.giờ/mL.

Giới tính

Không có sự khác nhau có ý nghĩa lâm sàng theo giới tính về dược động học của Myfortic.

Người cao tuổi

Dựa trên những tài liệu sơ bộ, sự tiếp xúc MPA không thay đổi đến mức có ý nghĩa lâm sàng theo tuổi.

Dân tộc/ Chủng tộc

Dùng liều đơn 720 mg Myfortic cho 18 người Nhật Bản và người da trắng khỏe mạnh, người Nhật Bản thấp hơn người da trắng về nồng độ (AUC_{inf}) MPA là 15% và MPAG là 22%. Nồng độ đỉnh (C_{max}) của MPAG tương tự giữa 2 nhóm đối tượng, tuy nhiên, người Nhật Bản có C_{max} MPA cao hơn 9,6%. Những kết quả này không cho thấy bất kỳ sự khác biệt lâm sàng có liên quan.

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Hai thử nghiệm quan trọng đa trung tâm ngẫu nhiên, mù đôi sử dụng Myfortic (MPA) cho người lớn. Cả hai nghiên cứu là các nghiên cứu lâm sàng đối chứng có kiểm soát điều trị sử dụng Cellcept bán thương mại (MMF) như chất so sánh. Cả hai nghiên cứu chỉ ra hiệu quả và độ an toàn tương đương với MMF. Nghiên cứu đầu tiên bao gồm 423 người lớn mới được ghép thận (ERLB301) và chỉ ra rằng MPA hiệu quả tương đương với MMF và có độ an toàn có thể so sánh được. Nghiên cứu thứ hai tiến hành trên 322 người đã ghép thận (ERLB302) và chứng minh rằng các bệnh nhân ghép thận dùng MMF để duy trì điều trị ức chế miễn dịch có thể được chuyển sang MPA một cách an toàn mà không ảnh hưởng đến hiệu quả.

Các bệnh nhân người lớn mới ghép thận (Nghiên cứu ERL B301)

Nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi, hai lần giả (double-dummy) (ERLB301) dùng thuốc lúc mới ghép tiến hành trên 423 bệnh nhân ghép thận (MPA=213, MMF=210), tuổi từ 18 – 75, và được thiết kế tiền cứu để thử nghiệm tương đương điều trị của MPA với MMF được đo bằng tỷ lệ thất bại hiệu quả (ví dụ như thải trừ cấp tính được chứng minh bằng sinh thiết (BPAP), thải ghép, tử vong hoặc mất theo dõi) trong 6 tháng đầu điều trị (kết luận chính) và bằng tỷ lệ tử vong, thải ghép hoặc mất theo dõi tại 12 tháng (đồng kết luận chính).

Bệnh nhân được dùng hoặc 1,44 g MPA/ngày hoặc 2 g MMF/ngày trong 48 giờ sau ghép đến 12 tháng, dùng kết hợp với ciclosporin và các corticosteroid. Có 39,4% bệnh nhân trong nhóm dùng MPA và 42,9% bệnh nhân trong nhóm dùng MMF sử dụng điều trị kháng thể như một điều trị dẫn nhập.

Dựa trên tỷ lệ thất bại hiệu quả tại thời điểm 6 tháng (25,8% MPA so với 26,2% MMF; 95% CI: [-8,7 - +8,0]) sự tương đương điều trị đã được chứng minh. Tại 12 tháng, tỷ lệ của BPAP, thải ghép hoặc tử vong là 26,3% và 28,1%, và của riêng BPAP là 22,5% đối với MPA và 24,3% đối với MMF. Trong số những trường hợp BPAP, tỉ lệ thải trừ cấp tính nghiêm trọng là 2,1% với MPA và 9,8% với MMF (p=ns).

Bảng 3 Phân tích về kết luận hiệu quả chính và các thành phần của nó tại thời điểm 6 và 12 tháng (Nghiên cứu ERL B301)

	MPA 1,44 g/ngày (n = 213)	MMF 2 g/ngày (n = 210)	95% CI MPA-MMF
6 tháng	n (%)	n (%)	
Thời kỳ thải trừ cấp tính được chứng minh bằng sinh thiết, thải ghép, tử vong hoặc mất theo dõi	55 (25,8)	55 (26,2)	(-8,7 - 8,0)
Thời kỳ thải trừ cấp tính được chứng minh bằng sinh thiết	46 (21,6)	48 (22,9)	(-9,2 - 6,7)
Thải ghép hoặc tử vong	8 (3,8)	11 (5,2)	(-5,4 - 2,5)
Thải ghép	7 (3,3)	9 (4,3)	(-4,6 - 2,6)
Tử vong	1 (0,5)	2 (1,0)	
Mất theo dõi *	3 (1,4)	0	
12 tháng			
Thời kỳ thải trừ cấp tính được chứng minh bằng sinh thiết, thải ghép, tử vong hoặc mất theo dõi	60 (28,2)	59 (28,1)	(-8,5 - 8,6)
Thời kỳ thải trừ cấp tính được chứng minh bằng sinh thiết	48 (22,5)	51 (24,3)	(-9,8 - 6,3)
Thải ghép hoặc tử vong	10 (4,7)	14 (6,7)	(-6,4 - 2,4)
Thải ghép	8 (3,8)	9 (4,3)	(-4,3 - 3,2)
Tử vong	2 (0,9)	5 (2,4)	
Mất theo dõi *	5 (2,3)	0	

* Mất theo dõi là những bệnh nhân mất theo dõi mà không có ghi nhận thải trừ cấp tính được chứng minh bằng sinh thiết, thải ghép hoặc tử vong trước đó. Tiêu chuẩn tương đương điều trị đã đạt được: độ tin cậy 95% cho sự khác nhau về tỉ lệ của biến chính (BPAR, thải ghép, tử vong hoặc mất theo dõi tại tháng thứ 6) nằm hoàn toàn trong khoảng (-12% - 12%).

Dữ liệu an toàn và huyết học nói chung tương tự nhau giữa 2 nhóm điều trị. Những phản ứng bất lợi nghi ngờ do thuốc là 51,1% ở nhóm MPA so với 60,5% ở nhóm MMF. Không quan sát thấy có sự khác nhau về tỉ lệ nhiễm khuẩn chung. Tỉ lệ chung về nhiễm khuẩn nặng là 22,1% ở nhóm MPA và 27,1% ở nhóm MMF. Tỉ lệ viêm phổi nặng ở nhóm MPA thấp hơn (0,5% so với 4,3%, $p=0,01$). Không quan sát thấy có sự khác biệt về tỉ lệ chung các phản ứng bất lợi đường tiêu hóa (80,8% ở nhóm MPA so với 80% ở nhóm MMF, $p=ns$).

Bệnh nhân người lớn ghép thận giai đoạn duy trì (Nghiên cứu ERL B302)

Nghiên cứu duy trì được tiến hành ở 322 bệnh nhân ghép thận (MPA=159, MMF=163), tuổi từ 18 – 75, đã ghép thận ít nhất 6 tháng dùng 2 g MMF/ngày kết hợp với ciclosporin, có hoặc không có kết hợp với corticosteroid trong ít nhất 4 tuần trước khi bắt đầu tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân được xếp ngẫu nhiên 1:1 dùng 1,44 g MPA/ngày hoặc 2 g MMF/ngày trong 12 tháng. Kết luận về hiệu quả là tỉ lệ thất bại hiệu quả (tức là BPAR, thải ghép hoặc tử vong) lúc 6 và 12 tháng.

Lúc 12 tháng, tỉ lệ tương tự về thất bại hiệu quả (MPA 2,5%; MMF 6,1%; $p=ns$), thải trừ cấp tính được chứng minh bằng sinh thiết (MPA 1,3%; MMF 3,1%; $p=ns$) và thải trừ mạn tính đã được chứng minh bằng sinh thiết (MPA 3,8%; MMF 4,9%; $p=ns$) đã được quan sát ở cả 2 nhóm.

Bảng 4 Kết luận hiệu quả thứ cấp (Nghiên cứu ERL B302)

	Myfortic 1,44 g/ngày (n = 159)	MMF 2 g/ngày (n = 163)	(95% CI) Myfortic- MMF
6 tháng	n (%)	n (%)	
Thời kỳ thải trừ cấp tính được chứng minh bằng sinh thiết, thải ghép, tử vong hoặc mất theo dõi	6 (3,8)	10 (6,1)	(-7,1 - 2,4)
Thời kỳ thải trừ cấp tính được chứng minh bằng sinh thiết, thải trừ mạn tính được chứng minh bằng sinh thiết, thải ghép, tử vong hoặc mất theo dõi	9 (5,7)	11 (6,7)	(-6,4 - 4,2)
Thải trừ cấp tính	2 (1,3)	3 (1,8)	(-10,9 - 5,5)
Thải trừ cấp tính được chứng minh bằng sinh thiết	2 (1,3)	2 (1,2)	-
Thải trừ mạn tính được chứng minh bằng sinh thiết	4 (2,5)	4 (2,5)	-
Mất theo dõi *	4 (2,5)	6 (3,7)	-
Thải ghép hoặc tử vong	0	2 (1,2)	-

12 tháng	n (%) n=110	n (%) n = 113	-
Thời kỳ thải trừ cấp tính được chứng minh bằng sinh thiết, thải ghép, tử vong hoặc mất theo dõi	10 (9,1)	14 (12,4)	-
Thời kỳ thải trừ cấp tính được chứng minh bằng sinh thiết, thải trừ mạn tính được chứng minh bằng sinh thiết, thải ghép, tử vong hoặc mất theo dõi	13 (11,8)	15 (13,3)	-
Mất theo dõi *	7 (6,4)	8 (7,1)	
Thải ghép hoặc tử vong	1 (0,9)	4 (3,5)	

* Mất theo dõi là những bệnh nhân mất theo dõi trước khi ghi nhận BPRA, thải ghép hoặc tử vong.

Nghiên cứu duy trì cũng chứng minh độ an toàn nói chung tương tự, ngoại trừ tỉ lệ nhiễm khuẩn nặng (8,8% ở nhóm MPA so với 16% ở nhóm MMF, $p < 0,05$). Tỉ lệ nhiễm khuẩn nói chung là 59% ở mỗi nhóm. Quan sát thấy ít trường hợp viêm phổi ở nhóm MPA (1,9%) hơn so với nhóm MMF (4,9%), nhưng nó không có ý nghĩa thống kê. Cũng quan sát thấy tỉ lệ tương tự về các phản ứng bất lợi về tiêu hóa nói chung (69,2% ở nhóm MPA so với 61,8% ở nhóm MMF), mặc dù “bất kỳ phản ứng bất lợi về tiêu hóa” đều cao hơn về số lượng ở các bệnh nhân điều trị bằng MPA tới 12 tháng (29,6% so với 24,5% ở tháng 12), và sự tăng mức độ nặng ở đường tiêu hóa có xu hướng thấp hơn ở các bệnh nhân dùng MPA.

DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG

Ung thư, Độc biến gen, Suy giảm khả năng sinh sản

Trong một nghiên cứu sinh ung thư cho chuột cống uống 104 tuần mycophenolat natri với liều hàng ngày 9 mg/kg không sinh ra u. Liều cao nhất đã thử bằng khoảng 0,6 – 1,2 lần sự tiếp xúc toàn thân quan sát thấy ở bệnh nhân ghép thận ở liều khuyến cáo 1,44 g/ngày. Những kết quả tương tự cũng đã thu được trong một nghiên cứu song song ở chuột cống dùng mycophenolat mofetil. Trong một thử nghiệm sinh ung thư dùng mô hình chuột nhắt chuyển gen P53[±] (dị hợp tử) uống thuốc 26 tuần, mycophenolat natri ở liều hàng ngày tới 200 mg/kg cũng không sinh khối u. Liều thử cao nhất 200 mg/kg gây ra sự tiếp xúc toàn thân gấp khoảng 5 lần sự tiếp xúc quan sát được ở bệnh nhân ghép thận (dùng liều 1,44 g/ngày).

Khả năng độc gen của mycophenolat natri đã được xác định bằng 5 thử nghiệm. MPA độc gen trong thử nghiệm u lympho/thymidin kinase ở chuột nhắt, thử nghiệm vi nhân trong tế bào chuột hamster V79 và thử nghiệm vi nhân *in vivo* ở chuột nhắt. Mycophenolat natri không gây độc gen trong thử nghiệm biến chủng vi khuẩn hoặc thử nghiệm sai lệch nhiễm sắc thể tế bào lympho người. Liều thấp nhất biểu hiện tác dụng độc gen trong thử nghiệm vi nhân tuỷ xương chuột nhắt trắng xấp xỉ 3 lần sự tiếp xúc toàn thân (AUC hoặc Cmax) quan sát được ở bệnh nhân ghép thận ở liều thử lâm sàng Myfortic 1,44 g mỗi ngày. Có thể tác dụng sinh biến chủng quan sát thấy là do sự dịch chuyển tương đối phong phú của các nucleotide trong khoang tế bào được dùng để tổng hợp DNA.

Mycophenolat natri không có tác dụng trên sinh sản của chuột cống đực ở liều tới 40 mg/kg/ngày. Sự phơi nhiễm toàn thân ở liều này xấp xỉ 9 lần sự tiếp xúc lâm sàng ở liều thử lâm sàng 1,44 g Myfortic mỗi ngày. Không có tác dụng trên sinh sản của chuột cống cái khi dùng liều đến 20 mg/kg, là liều đã thấy rõ gây ra độc cho mẹ và độc cho phôi.

Độc tính trên động vật và dược lý

Hệ tạo máu và hệ lympho là những cơ quan bị ảnh hưởng chủ yếu khi nghiên cứu độc tính được tiến hành với mycophenolat natri ở chuột cống và chuột nhắt. Thiếu máu bất sản, thiếu máu tái tạo đã được xác định như là độc tính liều giới hạn ở các loài gặm nhấm dùng MPA. Đánh giá về tủy đồ chỉ ra sự giảm đáng kể trong 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. Các tác dụng này xảy ra ở mức độ tiếp xúc toàn thân tương đương hoặc thấp hơn mức tiếp xúc lâm sàng với liều khuyến cáo Myfortic 1,44 g/ngày ở bệnh nhân ghép thận.

Dữ liệu độc tính phi lâm sàng của mycophenolat natri cũng nhất quán với các tác dụng bất lợi quan sát được ở người tiếp xúc với MPA, điều này cung cấp tài liệu an toàn có liên quan nhiều hơn đến nhóm bệnh nhân (xem mục **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**).

Những liều uống một lần của MPA dung nạp khá tốt ở chuột cống (LD_{50} từ 350 đến 700 mg/kg), dung nạp tốt ở chuột nhắt hoặc khí (LD_{50} lớn hơn 1.000 mg/kg), và dung nạp cực kỳ tốt ở thỏ (LD_{50} lớn hơn 6.000 mg/kg).

Trong một nghiên cứu khả năng gây quái thai tiến hành với mycophenolat natri ở chuột cống, một liều thấp 1 mg/kg đã gây ra dị dạng cho các con chuột con, như tật không nhãn cầu, não ngoài hộp sọ và thoát vị rốn. Sự tiếp xúc toàn thân ở liều này chỉ bằng 0,05 lần sự tiếp xúc lâm sàng ở liều Myfortic 1,44 g/ngày (xem mục **PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN**). Trong một nghiên cứu trước và sau khi sinh ở chuột cống, mycophenolic acid (dạng muối natri) đã gây ra 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.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C, tránh ẩm.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Viên nén bao tan trong ruột Myfortic 180 mg: Hộp 12 vỉ x 10 viên.

Viên nén bao tan trong ruột Myfortic 360 mg: Hộp 12 vỉ x 10 viên.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất:

Novartis Pharma Produktions GmbH

Öflinger Str. 44, 79664 Wehr, Đức.

Cơ sở đóng gói và xuất xưởng: Lek d.d., PE PROIZVODNJA LENDAVA

Trimlini 2D, Lendava, 9220, Slovenia

PHIÊN BẢN

PI_Myfortic 180, 360mg_DE-SI_CDS Oct 2013/VN Jun 2019_V1.0