

HN-22855 (L1)

Format 128 x 108 x 48 mm
Register Nr. 96.4.3433
NP 7757
15.05.2012 13:22:32
Grundschrift 8.5 Punkt

Control Proof	New Proof	Corrections
Date:	Date:	Date:
Visa:	Visa:	Visa:
OK for Printing	Control File	OK for Printing
Date:	Date:	Date:
Visa:	Visa:	Visa:

10138732 FE
FILM 1 VON 5
Pantone Black
15.05.12

10138732 FE
FILM 2 VON 5
PMS 300
15.05.12

10138732 FE
FILM 3 VON 5
PMS 485
15.05.12

10138732 FE
FILM 4 VON 5
PMS 158
15.05.12

10138732 FE
FILM 5 VON 5
PMS 333
15.05.12

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 09/07/2018

CellCept®
Mycophenolate mofetil
250 mg

100 capsules



Medicine: keep out of reach of children
Dosage and administration: see package insert
CellCept capsules should be handled with care. Do not open or crush the capsules and breathe the powder inside the capsules or allow it to touch your skin
Do not store above 25 °C, store in the original package

1 capsule =
250 mg mycophenolate mofetil



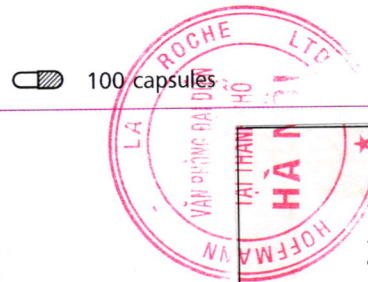
7 640128 014713



Handwritten signature

Made for
F. Hoffmann-La Roche Ltd
Basel, Switzerland, by
Roche S.p.A. Milan
production site Segrate, Italy

1 viên nang cứng chứa **250mg mycophenolate mofetil**
Dùng đường uống.
Hộp chứa 10 vỉ x 10 viên nang cứng
Chỉ định, chống chỉ định, liều, cách dùng và các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng
Không bảo quản ở nhiệt độ trên 25°C, giữ thuốc trong hộp nguyên.
Viên nang CellCept cần được bảo quản cẩn thận. Không được mở hoặc làm vỡ viên nang, không được hít bột trong viên nang, không được để bột trong viên nang tiếp xúc với da.
THUỐC CHỈ BÁN THEO ĐƠN.
ĐỂ XA TẦM TAY CỦA TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
NSX, HD, số lô SX: xem phần MFD, EXP, số lô in trên bao bì. Ngày hết hạn là ngày 01 của tháng hết hạn.
Số đăng ký: Nhà nhập khẩu
Sản xuất cho F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Thụy sỹ
bởi **Roche S.p.A.**, Via Morelli 2, 20090 Segrate, Milan, Ý
Đóng gói bởi F. Hoffmann-La Roche Ltd., Wurmlisweg, Kaiseraugst, 4503 – Thụy sỹ



100 capsules



10138732
FE 1111
7757

Handwritten: 1271100

CellCept®
Mycophenolate mofetil
250 mg



CellCept®
Mycophenolate mofetil
250 mg

100 capsules



10138732

CellCept®

Mycophenolate mofetil



1 MÔ TẢ

1.1 Nhóm dược lý / điều trị

Thuốc ức chế miễn dịch; ức chế enzym inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)

1.2 Dạng trình bày

Đường uống:

CellCept được cung cấp dưới dạng viên nang hoặc viên nén.

CellCept dạng viên nang: viên nang dài, xanh lơ/nâu, có dòng chữ “CellCept 250” màu đen ở vỏ nang và logo công ty ở thân nang.

CellCept dạng viên nén: viên dẹt, hai đầu tròn, có màu đỏ nhạt, dòng chữ “CellCept 500” màu đen ở một mặt và logo công ty ở mặt kia

1.3 Đường dùng

Viên nang và viên nén được dùng đường uống.

1.4 Thành phần định tính và định lượng

Hoạt chất: mycophenolate mofetil(MMF).

Dùng đường uống:

Mỗi viên nang chứa 250mg mycophenolate mofetil; mỗi viên nén chứa 500mg mycophenolate mofetil.

Tá dược: Pregelatinized starch (maize), croscarmellose sodium, magnesium stearate.

2. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

2.1 Chỉ định điều trị

CellCept được chỉ định để dự phòng hiện tượng thải ghép cấp tính và để điều trị tình trạng thải ghép lần đầu hoặc đáp ứng kém với điều trị ở những bệnh nhân ghép thận không cùng huyết thống.

CellCept được chỉ định để dự phòng hiện tượng thải ghép cấp tính ở những bệnh nhân ghép tim không cùng huyết thống. Ở những bệnh nhân được điều trị, MMF giúp cải thiện khả năng sống trong năm đầu tiên sau khi được ghép tim.

CellCept được chỉ định để dự phòng hiện tượng thải ghép cấp tính ở những bệnh nhân ghép gan không cùng huyết thống.

CellCept cần được sử dụng đồng thời với cyclosporin và corticosteroid.

2.2 Liều lượng và cách dùng

Liều chuẩn để dự phòng thải ghép thận

Liều khuyến dùng là 1g dùng đường uống hoặc truyền tĩnh mạch (thời gian truyền TỐI THIỂU LÀ HAI GIỜ), hai lần mỗi ngày (dùng 2g mỗi ngày) cho những bệnh nhân ghép thận. Mặc dầu trong các thử nghiệm lâm sàng, mức liều 1,5g hai lần mỗi ngày (3g mỗi ngày) đã cho thấy tính an toàn và hiệu quả, nhưng sự vượt trội về hiệu quả chưa được xác định cho những bệnh nhân ghép thận. Nhìn chung, những bệnh nhân dùng CellCept liều 2g/ngày cho thấy độ an toàn cao hơn những bệnh nhân dùng CellCept liều 3g/ngày.

Liều chuẩn để dự phòng thải ghép tim

Bệnh nhân trưởng thành: Liều khuyến dùng cho những bệnh nhân ghép tim là 1,5g dùng đường uống hoặc truyền tĩnh mạch (thời gian truyền TỐI THIỂU LÀ HAI GIỜ), hai lần mỗi ngày (3g một ngày).

Liều chuẩn để dự phòng thải ghép gan

Bệnh nhân trưởng thành: Liều khuyến dùng cho những bệnh nhân ghép gan là 1g dùng đường truyền tĩnh mạch (thời gian truyền TỐI THIỂU LÀ HAI GIỜ), hai lần mỗi ngày (2g một ngày); hoặc 1,5g dùng đường uống, hai lần mỗi ngày (3g một ngày)

Liều chuẩn để điều trị hiện tượng thải ghép thận lần đầu hoặc khó điều trị

Bệnh nhân trưởng thành: Liều khuyến dùng là 1,5g dùng đường uống hoặc truyền tĩnh mạch (thời gian truyền TỐI THIỂU LÀ HAI GIỜ), hai lần mỗi ngày (3g một ngày).

Dùng đường uống (xem mục 3.2.1 Dược động học, hấp thu)

Liều khởi đầu của CellCept phải được dùng càng sớm càng tốt ngay sau khi ghép thận, ghép tim hoặc ghép gan.

Dùng đường truyền tĩnh mạch

Thận trọng: Cellcept dạng tiêm truyền tĩnh mạch không được tiêm nhanh hoặc truyền nhanh vào tĩnh mạch

CellCept dùng đường truyền tĩnh mạch là dạng liều dùng được khuyến dùng để thay thế cho CellCept dạng viên nang hoặc viên nén khi bệnh nhân không thể uống CellCept. CellCept nên được truyền tĩnh mạch trong vòng 24 giờ sau khi ghép tạng. Có thể truyền tĩnh mạch CellCept đến 14 ngày. Ngay khi có thể dùng thuốc theo đường uống, nên chuyển sang dùng CellCept đường uống cho bệnh nhân.

Sau khi pha chế và pha loãng với dung dịch truyền tĩnh mạch Dextrose 5% để đạt đến nồng độ 6mg/ml, CellCept phải được truyền chậm vào tĩnh mạch ngoại biên hoặc tĩnh mạch trung tâm trong thời gian TỐI THIỂU LÀ HAI TIẾNG.

2.2.1 Các hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt

Bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính

Nếu có giảm bạch cầu trung tính (lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối $<1,3 \times 10^3 /\mu\text{l}$), phải ngừng dùng CellCept hoặc phải giảm liều (xem mục 2.4. Lưu ý và Thận trọng).

Để biết về các hướng dẫn sử dụng liều cho những đối tượng đặc biệt, xin tham khảo mục 2.5.3 Sử dụng ở người già, mục 2.5.4 Bệnh nhân suy thận và mục 2.5.5 Bệnh nhân suy gan.

2.3 Chống chỉ định

Các phản ứng dị ứng với CellCept đã được ghi nhận. Vì vậy, CellCept được chống chỉ định ở những bệnh nhân bị quá mẫn với mycophenolate mofetil hoặc axit mycophenolic.

CellCept dạng truyền tĩnh mạch cũng chống chỉ định ở những bệnh nhân có tiền sử bị quá mẫn với polysorbate 80.

Chống chỉ định dùng CellCept cho phụ nữ mang thai do có khả năng gây đột biến và quái thai (xem mục 2.5.1 Phụ nữ có thai)

Chống chỉ định dùng CellCept cho phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả cao (xem mục 2.5.1 Phụ nữ có thai)

Chống chỉ định dùng CellCept cho phụ nữ đang cho con bú (xem mục 2.5.2 Bà mẹ cho con bú)

2.4 Lưu ý và Thận trọng

2.4.1 Lưu ý và Thận trọng chung

Thận trọng: CellCept dạng tiêm truyền tĩnh mạch không được tiêm nhanh hoặc truyền nhanh vào tĩnh mạch

Khối u

Cũng như đối với tất cả những bệnh nhân sử dụng phác đồ kết hợp các thuốc ức chế miễn dịch, những bệnh nhân có sử dụng CellCept trong phác đồ ức chế miễn dịch đều có tăng nguy cơ bị u lympho hoặc các bệnh ác tính khác, đặc biệt là ở da (xem mục 2.6 Tác dụng không mong muốn). Nguy cơ này dường như có liên quan tới cường độ và thời gian điều trị ức chế miễn dịch hơn là do việc sử dụng một loại thuốc nào đó.

Như tất cả các bệnh nhân có nguy cơ cao bị ung thư da, nên hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia cực tím bằng cách mặc quần áo bảo vệ và đeo kính chống nắng có yếu tố bảo vệ cao.

Nhiễm khuẩn

Sự ức chế hệ thống miễn dịch quá mức cũng có thể làm tăng tính dễ bị nhiễm trùng bao gồm nhiễm trùng cơ hội, các nhiễm khuẩn nặng đe dọa tính mạng và nhiễm trùng huyết (xem mục 2.6 Tác dụng không mong muốn). Các nhiễm trùng bao gồm cả sự tái kích hoạt virus tiềm tàng, chẳng hạn tái phát viêm gan B hoặc viêm gan C hoặc các nhiễm trùng gây ra bởi các polyomavirus. Một số trường hợp viêm gan do tái phát viêm gan B hoặc viêm gan C đã được ghi nhận ở những bệnh nhân có mầm bệnh được điều trị bởi các thuốc ức chế miễn dịch. Trường hợp bệnh lý chất trắng não đa ổ tiến triển (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy – PML) liên quan tới JC virus, vài trường hợp tử vong đã được ghi nhận trên bệnh nhân điều trị bằng Cellcept. Các ca được ghi nhận thường có nguy cơ cao cho PML, bao gồm cả điều trị ức chế miễn dịch và chức năng miễn dịch bị suy giảm. Đối với các bệnh nhân dùng thuốc ức chế miễn dịch, các bác sỹ cần chú ý tới trường hợp PML khi chẩn đoán phân biệt ở những bệnh nhân có triệu chứng về thần kinh và cần tham khảo ý kiến của các bác sỹ chuyên khoa thần kinh.

Bệnh thận liên quan tới virus BK đã được ghi nhận trong quá trình dùng CellCept ở bệnh nhân sau ghép thận. Sự nhiễm trùng này có thể dẫn tới những hậu quả nghiêm trọng, đôi khi dẫn tới hỏng thận ghép. Theo dõi bệnh nhân giúp phát hiện những bệnh nhân có nguy cơ bệnh thận liên quan tới virus BK. Cần xem xét giảm bớt sự ức chế miễn dịch ở bệnh nhân có bằng chứng bệnh thận liên quan tới virus BK.

Hệ máu và miễn dịch

Một số trường hợp bất sản nguyên bào hồng cầu đơn thuần (PRCA) đã được ghi nhận trên bệnh nhân điều trị bằng CellCept có kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Cơ chế gây ra PRCA của mycophenolate

mofetil hiện chưa rõ; mối liên hệ của các thuốc ức chế miễn dịch khác và sự kết hợp của chúng trong một phác đồ ức chế miễn dịch hiện cũng chưa rõ. Trong một số trường hợp, PRCA đã được ghi nhận là phục hồi được nếu giảm liều hoặc ngừng điều trị bằng Cellcept. Tuy nhiên, ở bệnh nhân ghép tạng, nếu giảm liều pháp ức chế miễn dịch sẽ xuất hiện nguy cơ tại mô ghép.

Bệnh nhân sử dụng Cellcept cần được hướng dẫn để báo cáo ngay lập tức các dấu hiệu nhiễm trùng, các vết thâm tím, chảy máu hay ức chế tủy xương.

Những bệnh nhân sử dụng Cellcept cần được kiểm tra công thức máu toàn phần, mỗi tuần một lần trong tháng đầu tiên, mỗi tháng 2 lần trong tháng thứ 2 và 3, sau đó kiểm tra hàng tháng cho tới hết năm đầu tiên. Đặc biệt, những bệnh nhân dùng Cellcept cần được theo dõi để phát hiện sự giảm bạch cầu đa nhân trung tính. Tình trạng giảm bạch cầu đa nhân trung tính có thể liên quan đến việc sử dụng Cellcept, các thuốc phối hợp, nhiễm vi rút hoặc do kết hợp của các nguyên nhân này (xem mục 2.2.1 Các hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt). Nếu có tình trạng giảm bạch cầu đa nhân trung tính (số lượng bạch cầu đa nhân trung tính tuyệt đối $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), nên ngừng sử dụng Cellcept hoặc giảm liều và bệnh nhân cần được theo dõi một cách cẩn thận (xem mục 2.2.1 Các hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt)

Nên cho bệnh nhân biết rằng trong quá trình điều trị bằng Cellcept, hiệu quả của sự tiêm chủng có thể bị giảm và nên tránh sử dụng các loại vaccine sống đã làm giảm độc lực (xem mục 2.4.2 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc). Có thể tiêm chủng influenza. Các bác sĩ nên tham khảo các hướng dẫn quốc gia về tiêm chủng influenza.

Dạ dày-ruột

Do Cellcept làm tăng tỉ lệ các biến cố bất lợi xảy ra ở hệ tiêu hóa, bao gồm các trường hợp ít gặp như loét đường tiêu hóa, xuất huyết và thủng, nên thận trọng khi dùng Cellcept cho các bệnh nhân có bệnh của hệ tiêu hóa.

Cellcept là một thuốc ức chế inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH), vì vậy không nên sử dụng cho bệnh nhân bị thiếu enzym hypoxanthin-guaninephosphoribosyl-transferase (HGPRT) có tính chất di truyền và hiếm gặp như hội chứng Lesch-Nyhan và Kelley- Seegmiller.

Tương tác

Cần thận trọng khi thay đổi phác đồ điều trị từ liệu pháp có chứa các thuốc ức chế miễn dịch có thể gây ức chế tuần hoàn gan ruột của MPA như ciclosporin sang các thuốc khác không có tác dụng này như sirolimus, belatacept, hay ngược lại, do sự thay đổi phác đồ điều trị có thể làm thay đổi nồng độ MPA. Cần thận trọng với những thuốc có thể gây ức chế chu trình gan ruột của MPA như cholestyramin, kháng sinh do khả năng làm giảm nồng độ trong huyết tương và hiệu quả của Cellcept (xem mục 2.4.2 tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc)

Người ta khuyến cáo không nên sử dụng Cellcept cùng với azathioprine bởi vì cả hai thuốc này có thể làm ức chế tủy xương và sự kết hợp này chưa được nghiên cứu.

Các trường hợp đặc biệt

Nguy cơ xảy ra các biến cố bất lợi có thể tăng trên bệnh nhân lớn tuổi như nhiễm khuẩn (bao gồm bệnh virus cự bào xâm lấn mô) và xuất huyết tiêu hóa và phù phổi khi so sánh với các bệnh nhân trẻ tuổi hơn (xem 2.6 tác dụng không mong muốn)

Chống chỉ định dùng Cellcept cho phụ nữ mang thai và bà mẹ đang cho con bú (xem 2.5.1 Phụ nữ có thai và 2.5.2 Bà mẹ đang cho con bú)

Nên tránh dùng liều vượt quá 1g, hai lần mỗi ngày ở những bệnh nhân suy chức năng thận mạn tính nặng (xem mục 3.2 Các đặc tính dược động học và mục 2.2.1 Các hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt)

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân sau ghép tạng có chức năng thận hồi phục chậm, nhưng phải theo dõi bệnh nhân một cách cẩn thận (xem mục 3.2 Các đặc tính dược động học và mục 2.2.1 Các hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt). Không có các dữ liệu ở những bệnh nhân ghép tim hoặc ghép gan có suy thận nặng.

Cellcept hỗn dịch đường uống có chứa aspartame, nguồn gốc từ của phenylamine (tương đương 2,78 mg/ 5 mL hỗn dịch uống). Vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng Cellcept hỗn dịch uống cho bệnh nhân mắc chứng phenylketonuria.

2.4.2 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc

Acyclovir: nồng độ huyết tương của acyclovir và MPAG khi dùng cùng mycophenolate mofetil với acyclovir cao hơn khi dùng riêng rẽ từng thuốc một. Bởi vì nồng độ MPAG trong huyết tương cũng như nồng độ acyclovir hay dạng tiền chất của nó, valacyclovir, tăng khi có suy thận, có khả năng hai thuốc có sự cạnh tranh thải trừ ở ống thận và có thể gây tăng hơn nữa nồng độ cả hai thuốc.

Các thuốc kháng acid và các thuốc ức chế bơm proton (PPIs): Khi uống kèm chất kháng acid như hydroxit magne và hydroxit nhôm, và PPIs, như lansoprazole và pantoprazole độ hấp thu của mycophenolate mofetil bị giảm. Khi so sánh tỷ lệ thải ghép hoặc tỷ lệ mất tạng ghép giữa bệnh nhân Cellcept uống PPIs với bệnh nhân không uống PPIs, không quan sát thấy sự khác biệt đáng kể. Những dữ liệu này giúp ngoại suy kết luận này cho tất cả các thuốc kháng axit do sự giảm hấp thu khi dùng đồng thời Cellcept với hydroxit magne và hydroxit nhôm được coi như thấp hơn khi dùng Cellcept đồng thời với PPIs.

Cholestyramine: ở những người khỏe mạnh bình thường đã được dùng 4 g cholestyramine ba lần một ngày trong 4 ngày sau đó dùng liều đơn 1,5 g mycophenolate mofetil, diện tích dưới đường cong của MPA giảm 40%. Nên thận trọng khi dùng cùng với các thuốc làm hạn chế vòng tái tuần hoàn gan-ruột (xem mục 2.4 Lưu ý và Thận trọng).

Ciclosporin A: Dược động học của ciclosporin A (CsA) không bị ảnh hưởng bởi mycophenolate mofetil. Tuy nhiên, CsA ức chế tuần hoàn gan ruột của MPA, làm giảm nồng độ MPA từ 30 – 50% ở bệnh nhân ghép thận điều trị bằng Cellcept và CsA khi so sánh với bệnh nhân dùng sirolimus hay belatacept và cellcept với liều tương tự Cellcept. Ngược lại, những thay đổi về nồng độ của MPA cần được dự kiến khi chuyển sử dụng cho bệnh nhân từ CsA sang thuốc ức chế miễn dịch khác không gây ảnh hưởng lên chu trình gan ruột của MPA.

Telmisartan: Sử dụng đồng thời telmisartan và cellcept làm giảm khoảng 30% nồng độ acid mycophenolic (MPA). Telmisartan làm thay đổi sự bài tiết của MPA do kích hoạt PPAR gamma (peroxisome proliferator kích hoạt thụ thể gamma) gây tăng hoạt động của UGT1A9. Khi so sánh tỉ lệ thải ghép, tỉ lệ hỏng tạng ghép hay các biến cố bất lợi giữa bệnh nhân sử dụng cellcept đồng thời và không đồng thời với telmisartan, không có kết luận lâm sàng nào về dược động học DDI được quan sát thấy.

Ganciclovir: Trên cơ sở kết quả nghiên cứu liều đơn của liều khuyến dùng mycophenolate mofetil đường uống và ganciclovir tiêm tĩnh mạch; và ảnh hưởng đã biết của suy thận đối với dược động học của mycophenolate mofetil (xem mục 3.2 Các đặc tính dược động học và mục 2.4 Lưu ý và Thận trọng) và ganciclovir, khi dùng đồng thời các thuốc này (có sự cạnh tranh về cơ chế bài tiết ở ống thận) sẽ làm tăng nồng độ MPAG và ganciclovir. Không có sự thay đổi đáng kể về dược động học của MPA và không cần điều chỉnh liều mycophenolate mofetil. Ở những bệnh nhân suy thận dùng đồng thời mycophenolate mofetil và ganciclovir hoặc các tiền chất của nó, ví dụ valganciclovir, cần theo dõi bệnh nhân một cách cẩn thận.

Thuốc tránh thai đường uống: Một nghiên cứu về việc dùng cùng Cellcept (1g hai lần mỗi ngày) với các thuốc tránh thai đường uống có chứa ethinylestradiol (0,02-0,04mg) và levonorgestrel (0,05-0,20mg), desogestrel (0,15mg) hoặc gestodene (0,05 - 0,10mg) được tiến hành ở 18 phụ nữ bị bệnh vẩy nến trong 3 chu kỳ kinh đã cho thấy Cellcept không làm ảnh hưởng về mặt lâm sàng đến nồng độ của progesterone, LH và FSH, vì thế Cellcept không có ảnh hưởng đến tác dụng ức chế rụng trứng của các thuốc tránh thai đường uống. Dược động học của thuốc tránh thai đường uống không bị ảnh hưởng ở mức độ lâm sàng khi sử dụng đồng thời với Cellcept. (Xem mục 2.5.1 Phụ nữ có thai).

Rifampicin: Sau khi đã chinh đúng liều, người ta vẫn quan sát thấy có sự giảm 70% nồng độ MPA (AUC_{0-12}) khi dùng phối hợp với rifampicin ở một bệnh nhân ghép tim-phổi. Vì vậy, người ta khuyến nên theo dõi sát nồng độ MPA và cần phải điều chỉnh nồng độ Cellcept cho phù hợp để duy trì hiệu quả lâm sàng khi sử dụng đồng thời hai thuốc này với nhau.

Tacrolimus: Dùng tacrolimus đồng thời với Cellcept không làm ảnh hưởng đến diện tích dưới đường cong AUC cũng như nồng độ đỉnh C_{max} của MPA ở những bệnh nhân được ghép gan. Trong một nghiên cứu gần đây, người ta thấy điều này cũng xảy ra ở những bệnh nhân được ghép thận.

Ở những bệnh nhân được ghép thận, nồng độ tacrolimus dường như không bị thay đổi bởi Cellcept. Tuy nhiên, ở các bệnh nhân ghép gan ổn định, có hiện tượng tăng giá trị AUC của tacrolimus khoảng 20% khi dùng nhiều liều Cellcept (1,5g x 2 lần/ngày) phối hợp với tacrolimus.

Các thuốc kháng sinh tiêu diệt các vi khuẩn sản xuất β -glucuronidase trong ruột (ví dụ như aminoglycoside, cephalosporin, fluoroquinolon, và kháng sinh nhóm penicillin) có thể gây ảnh hưởng lên vòng tái tuần hoàn gan ruột MPAG/MPA vì vậy dẫn đến giảm nồng độ MPA (xem mục 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng, tương tác thuốc)

Thông tin liên quan đến các kháng sinh như sau:

Ciprofloxacin or hoặc amoxicillin phối hợp với clavulanic acid: Giảm 54% nồng độ MPA (trung) trước liều đã được ghi nhận ở bệnh nhân ghép thận vào những ngày ngay sau khi bắt đầu uống ciprofloxacin và amoxicillin

phối hợp với clavulanic acid. Ảnh hưởng này có xu hướng giảm bớt khi tiếp tục sử dụng kháng sinh và hết hẳn khi ngừng sử dụng kháng sinh. Sự thay đổi nồng độ trước liều này có thể không đại diện cho nồng độ MPA toàn phần, do đó sự liên quan về mặt lâm sàng của sự thay đổi này hiện vẫn chưa rõ.

Norfloxacin và metronidazole: Norfloxacin kết hợp với metronidazole làm giảm AUC_{0-48} của MPA 30% sau khi uống liều đơn CellCept. Không có tác dụng này đối với nồng độ MPA với 1 trong hai kháng sinh trên khi chúng được dùng riêng biệt.

Trimethoprim/sulphamethoxazole: Nồng độ MPA (AUC , C_{max}) không bị ảnh hưởng khi kết hợp với trimethoprim/sulfamethoxazole

Các tương tác khác: Dùng phối hợp probenecid với mycophenolate mofetil ở khi làm tăng diện tích dưới đường cong của MPAG 3 lần. Như vậy, các thuốc khác được biết là được bài tiết qua ống thận có thể cạnh tranh với MPAG và do đó tăng nồng độ huyết tương của MPAG hoặc các thuốc thải qua ống thận.

Dùng phối hợp sevelamer với CellCept ở người trưởng thành và ở bệnh nhi sẽ làm giảm nồng độ đỉnh C_{max} của MPA khoảng 30% và làm giảm giá trị AUC_{0-12} của MPA khoảng 25%. Từ dữ kiện này, người ta đề nghị rằng sau khi đã dùng CellCept 2 tiếng mới nên dùng sevelamer và những thuốc calci có ái lực kết gắn với gốc phosphate tự do khác nhằm giảm thiểu tác động của những thuốc này lên sự hấp thu MPA.

Vaccine sống: Vaccine sống không nên dùng cho bệnh nhân có đáp ứng miễn dịch bị suy giảm. Đáp ứng kháng thể với những vaccine khác có thể bị giảm (xem mục 2.4 Lưu ý và Thận trọng).

2.5 Sử dụng ở những đối tượng đặc biệt

2.5.1 Phụ nữ có thai

Chống chỉ định dùng CellCept cho phụ nữ mang thai và phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả cao. (Xem mục 2.3 Chống chỉ định)

Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân nam và nữ có khả năng sinh sản phải được cảnh báo về tăng nguy cơ sảy thai và dị tật thai nhi bẩm sinh và phải được tư vấn về các biện pháp tránh thai và kế hoạch mang thai.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng CellCept, bệnh nhân nữ có khả năng mang thai phải có kết quả hai xét nghiệm thử thai bằng huyết thanh hoặc nước tiểu âm tính với độ nhạy ít nhất là 25 mIU/mL, xét nghiệm thứ hai nên được tiến hành 8-10 ngày sau xét nghiệm đầu và ngay trước khi bắt đầu điều trị bằng CellCept. Xét nghiệm thử thai cần được thực hiện lại trong những lần theo dõi định kì. Nên thảo luận với bệnh nhân về kết quả tất cả các xét nghiệm thử thai. Bệnh nhân cần được hướng dẫn để tham khảo ý kiến bác sĩ ngay khi mang thai xảy ra.

Do CellCept có khả năng gây đột biến gen và quái thai, phụ nữ có khả năng mang thai nên sử dụng cùng lúc hai biện pháp tránh thai đáng tin cậy, bao gồm ít nhất một biện pháp có hiệu quả cao trước khi bắt đầu điều trị, trong quá trình điều trị, và trong 6 tuần sau khi ngừng điều trị, trừ trường hợp kiêng quan hệ tình dục. Đối với nam giới, khuyến cáo sử dụng bao cao su trong quá trình điều trị và ít nhất 90 ngày sau khi ngừng điều trị. Áp dụng sử dụng bao cao su cho cả nam giới có khả năng sinh sản và nam giới đã thắt ống dẫn tinh do nguy cơ liên quan tới tinh dịch cũng có thể xảy ra với nam giới đã thắt ống dẫn tinh. Ngoài ra, khuyến cáo sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả cao cho những người bạn tình của bệnh nhân nam trong quá trình điều trị và trong 90 ngày sau liều thuốc cuối cùng.

Dị tật bẩm sinh, bao gồm cả dị tật đã được báo cáo sau khi lưu hành thuốc ở con của những bệnh nhân đã dùng mycophenolate mofetil kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch khác trong thời gian mang thai.

Các dị tật dưới đây được báo cáo thường xuyên nhất:

- Dị tật trên khuôn mặt như sứt môi, hở hàm ếch, tật hàm nhỏ, hai ổ mắt cách xa nhau.
- Bất thường về tai (như hình dạng khác thường hay thiếu tai giữa hay tai ngoài) và mắt (như khuyết ở mắt, mắt nhỏ)
- Dị tật các ngón tay (như thừa ngón, liền ngón, ngón ngắn)
- Bất thường về tim như thông liên nhĩ và thông liên thất
- Dị tật thực quản (như hẹp thực quản)

- Dị tật thần kinh (như nứt đốt sống)

Trong y văn, dị tật ở con của các bà mẹ sử dụng mycophenolate mofetil khi mang thai đã được báo cáo từ 23-27% trẻ sống. Để so sánh, nguy cơ dị tật ước tính khoảng 2% trẻ sống trong tổng dân số và khoảng 4-5% ở những bệnh nhân ghép tạng đặc điều trị với các thuốc ức chế miễn dịch không phải mycophenolate mofetil.

Các trường hợp sảy thai tự nhiên đã được báo cáo ở các bệnh nhân sử dụng mycophenolat mofetil, chủ yếu là trong 3 tháng đầu thai kì (xem mục 2.6.2 Kinh nghiệm sau lưu hành thuốc)

Trong y văn, nguy cơ được báo cáo khoảng 45-49% sau khi dùng mycophenolate mofetil so sánh với tỉ lệ khoảng từ 12 đến 33% ở bệnh nhân ghép tạng đặc điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch khác.

Nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính lên hệ sinh sản (xem mục 3.3.3 Tính gây suy giảm khả năng sinh sản, 3.3.4 Tính gây quái thai)

2.5.2 Bà mẹ đang cho con bú

Chống chỉ định dùng CellCept trong thời gian cho con bú do khả năng gây các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng trên trẻ bú mẹ (xem mục 2.3 Chống chỉ định)

Những nghiên cứu trên chuột cho thấy mycophenolate mofetil được bài tiết qua sữa. Hiện chưa rõ liệu CellCept có bài tiết vào sữa mẹ hay không.

2.5.3 Sử dụng ở bệnh nhi

Xem mục 2.2 Liều lượng và cách dùng và 3.2.6 Dược động học trên những đối tượng đặc biệt

2.5.4 Sử dụng ở người già

Liều khuyến dùng đường uống 1g x hai lần mỗi ngày ở bệnh nhân được ghép thận và 1,5g x 2 lần mỗi ngày ở bệnh nhân được ghép tim hoặc gan là phù hợp cho những bệnh nhân già. (xem mục 2.4. Lưu ý và Thận trọng)

2.5.5 Bệnh nhân suy thận

Bệnh nhân suy thận nặng

Nên tránh dùng liều cao hơn 1g x 2 lần mỗi ngày cho những bệnh nhân được ghép thận mà bị suy thận mạn nặng (tốc độ lọc cầu thận $<25\text{ml/phút}/1,73\text{m}^2$). Điều này không áp dụng cho khoảng thời gian ngay sau khi ghép thận hoặc sau khi điều trị sự thải ghép cấp tính hoặc thải ghép khó đáp ứng điều trị. (xem mục 2.4 Lưu ý và Thận trọng)

Không có dữ liệu về những bệnh nhân được ghép gan hoặc tim bị suy thận mạn nặng.

Bệnh nhân sau ghép thận có chức năng thận hồi phục chậm

Không cần phải điều chỉnh liều dùng cho những bệnh nhân sau ghép thận có chức năng thận hồi phục chậm (xem mục 3.2 Những đặc tính dược động học)

2.5.6 Bệnh nhân suy gan

Không cần phải điều chỉnh liều dùng cho những bệnh nhân được ghép thận bị bệnh nhu mô gan nặng (xem mục 3.2 Những đặc tính dược động học)

Không có dữ liệu về những bệnh nhân được ghép tim bị bệnh nhu mô gan nặng.

2.6 Tác dụng không mong muốn

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

Các biến cố bất lợi xảy ra khi sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch thường rất khó xác định do sự hiện diện của bệnh đang có và sự dùng cùng một lúc nhiều thuốc khác nhau.

2.6.1 Kinh nghiệm từ những thử nghiệm lâm sàng

Các phản ứng không mong muốn chính có liên quan đến việc sử dụng CellCept trong điều trị dự phòng thải ghép thận, tim và gan kết hợp với corticosteroid và ciclosporin bao gồm: tiêu chảy, giảm bạch cầu, nhiễm trùng huyết và nôn; và có bằng chứng cho thấy tần suất của một số loại nhiễm trùng cao hơn, ví dụ nhiễm trùng cơ hội (xem mục 2.4 Lưu ý và Thận trọng). Những biến cố bất lợi xảy ra khi dùng CellCept đường truyền tĩnh mạch cũng tương tự như khi dùng CellCept đường uống.

Độ an toàn của CellCept ở những bệnh nhân được điều trị tình trạng thải ghép thận khó điều trị tương tự như ở những bệnh nhân trong 3 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng nghiên cứu về dự phòng thải ghép với liều 3g/ngày. Tiêu chảy và giảm bạch cầu, tiếp theo là thiếu máu, buồn nôn, đau bụng, nhiễm trùng huyết, buồn nôn và nôn, khó tiêu là những biến cố bất lợi nổi bật nhất hay thấy ở những bệnh nhân dùng CellCept hơn là ở những bệnh nhân được điều trị bằng corticosteroid tiêm tĩnh mạch.

Bệnh ác tính

Cũng như những bệnh nhân được điều trị bằng các phác đồ phối hợp nhiều thuốc ức chế miễn dịch, những bệnh nhân sử dụng CellCept trong phác đồ điều trị ức chế miễn dịch là những đối tượng có tăng nguy cơ bị u lympho và các bệnh ác tính khác, đặc biệt là bệnh của da (xem mục 2.4 Lưu ý và Thận trọng).

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở các bệnh nhân ghép thận, tim và gan được theo dõi ít nhất một năm, người ta thấy bệnh lympho tăng sinh hay u lympho xảy ra ở 0,4% đến 1% số bệnh nhân dùng CellCept (2g hoặc 3g mỗi ngày) kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Tỷ lệ ung thư da không phải u sắc tố chiếm khoảng 1,6% đến 3,2% số bệnh nhân; các loại ung thư khác chiếm khoảng 0,7-2,1%. Các số liệu an toàn trong 3 năm ở các bệnh nhân ghép tim và thận không cho thấy bất cứ sự thay đổi nào không được mong đợi về tỉ lệ ung thư so với các số liệu trong 1 năm. Những bệnh nhân ghép gan được theo dõi trong ít nhất một năm, nhưng dưới 3 năm.

Trong các thử nghiệm có đối chứng nghiên cứu về tình trạng thải ghép thận khó điều trị, tỷ lệ u lympho là 3,9% với thời gian theo dõi trung bình là 42 tháng.

Nhiễm trùng cơ hội

Tất cả các bệnh nhân ghép tạng đều có nguy cơ bị nhiễm trùng cơ hội, nguy cơ này tăng lên theo liều dùng của các thuốc ức chế miễn dịch (xem mục 2.4 Lưu ý và Thận trọng). Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở các bệnh nhân ghép thận (với liều 2g), tim và gan được theo dõi trong vòng ít nhất là 1 năm, người ta thấy các nhiễm trùng cơ hội thường gặp nhất ở các bệnh nhân dùng CellCept (2g hoặc 3g mỗi ngày) cùng với các thuốc ức chế miễn dịch khác là: nhiễm nấm candida niêm mạc da, nhiễm virus huyết CMV / hội chứng cytomegalovirus và Herpes simplex. Tỷ lệ bệnh nhân bị nhiễm virus huyết CMV / hội chứng cytomegalovirus là 13,5%.

Trẻ em (từ 3 tháng – 18 tuổi)

Loại và tần suất của các phản ứng bất lợi trong thử nghiệm lâm sàng trên 100 bệnh nhi từ 3 tháng – 18 tuổi sử dụng 600 mg/m² mycophenolate mofetil đường uống hai lần mỗi ngày cũng giống như bệnh nhân trưởng thành sử dụng 1g cellcept hai lần mỗi ngày. Tuy nhiên, những biến cố bất lợi liên quan đến điều trị sau xảy ra với tần suất $\geq 10\%$ ở trẻ nhỏ và xảy ra thường xuyên hơn trên bệnh nhi, đặc biệt là bệnh nhi dưới 6 tuổi khi so sánh với bệnh nhân trưởng thành: tiêu chảy, giảm bạch cầu, nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng, thiếu máu.

Bệnh nhân lớn tuổi (≥ 65 tuổi)

Những bệnh nhân lớn tuổi, đặc biệt những bệnh nhân dùng CellCept trong phác đồ phối hợp các thuốc ức chế miễn dịch, có thể có nguy cơ cao hơn đối với một số bệnh nhiễm trùng so với người trẻ tuổi (bao gồm bệnh nhiễm cytomegalovirus lan tràn ở các tổ chức), xuất huyết tiêu hóa và phù phổi (xem mục 2.4 Lưu ý và Thận trọng).

Độ an toàn của CellCept dùng theo đường uống

Các biến cố bất lợi được báo cáo $\geq 10\%$ và từ 3% - < 10% số bệnh nhân được điều trị với CellCept trong các thử nghiệm có kiểm chứng về việc điều trị dự phòng hiện tượng thải ghép thận (3 thử nghiệm, số liệu 2g và 3g) một thử nghiệm ghép tim, và một thử nghiệm ghép gan có kiểm chứng được thống kê ở bảng dưới đây.

Độ an toàn của CellCept dùng theo đường truyền tĩnh mạch

Các biến cố bất lợi xảy ra khi dùng CellCept đường truyền tĩnh mạch cũng tương tự như khi dùng đường uống. Những biến cố bất lợi có thể được quy cho việc truyền tĩnh mạch ngoại biên là viêm tĩnh mạch và chứng huyết khối, được ghi nhận ở 4% số bệnh nhân dùng CellCept đường truyền tĩnh mạch.

Các biến cố bất lợi được báo cáo $\geq 10\%$ và từ 3% - < 10% số bệnh nhân được điều trị với CellCept trong những thử nghiệm lâm sàng ở người trưởng thành, khi thuốc được phối hợp với Ciclosporin và Corticosteroids.

Các hệ thống cơ quan trong cơ thể		Biến cố bất lợi được ghi nhận ở các bệnh nhân ghép thận (n=991) *	Biến cố bất lợi được ghi nhận ở các bệnh nhân ghép tim (n=289)* *	Biến cố bất lợi được ghi nhận ở các bệnh nhân ghép gan (n = 277)***
Toàn thân	$\geq 10\%$	Suy nhược, sốt, đau đầu, nhiễm trùng, đau (gồm đau bụng, lưng và ngực), phù, nhiễm trùng huyết.	Suy nhược, sốt, ớn lạnh, đau đầu, nhiễm trùng, đau (bao gồm đau bụng, đau lưng, và đau ngực), phù, nhiễm trùng huyết.	Cổ trướng, suy nhược, ớn lạnh, chướng bụng, sốt, đau đầu, thoát vị, nhiễm trùng, đau (bao gồm đau bụng, đau lưng, và đau ngực), phù, viêm phúc mạc, nhiễm trùng huyết.
	3 - < 10%	U nang (bao gồm u nang bạch huyết, tràn dịch tinh mạc), chướng bụng, phù mắt, hội	Viêm mô tế bào, u nang (bao gồm u nang bạch huyết, tràn dịch tinh mạc), chướng bụng,	Áp xe, viêm mô tế bào, u nang (bao gồm u nang bạch huyết và tràn dịch tinh mạc), hội chứng

		chứng cúm, xuất huyết, thoát vị, mệt mỏi khó chịu, đau vùng chậu.	phù mắt, hội chứng cúm, xuất huyết, thoát vị, mệt mỏi khó chịu, đau cổ, xanh xao, đau vùng chậu.	cúm, xuất huyết, mệt mỏi khó chịu, đau cổ.
Máu và bạch huyết	≥ 10%	Thiếu máu (bao gồm thiếu máu nhược sắc), tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.	Thiếu máu (bao gồm thiếu máu nhược sắc), bầm máu, tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.	Thiếu máu (bao gồm thiếu máu nhược sắc), tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.
	3 - < 10%	Bầm máu, tăng hồng cầu.	Đốm xuất huyết, thời gian prothrombin tăng, thời gian thromboplastin tăng.	Bầm máu, giảm toàn thể huyết cầu, thời gian prothrombin tăng
Sinh dục tiết niệu	≥ 10%	Huyết niệu, hoại tử ống thận, nhiễm trùng đường tiết niệu.	Bất thường chức năng thận (chức năng thận giảm, creatinin huyết thanh tăng cao), sỏi ít, nhiễm trùng đường tiết niệu.	Bất thường chức năng thận (chức năng thận giảm, creatinin huyết thanh tăng), sỏi ít, nhiễm trùng đường tiết niệu.
	3 - < 10%	Albumine niệu, chứng khó đái, ứ nước thận, bất lực, viêm thận-bể thận, sỏi rất.	Chứng khó đái, huyết niệu, bất lực, tiểu đêm, suy thận, sỏi rất, sỏi dầm, sỏi đái	Suy thận cấp, sỏi khó, huyết niệu, suy thận, phù bìu, sỏi rất, sỏi dầm.
Tim mạch	≥ 10%	Tăng huyết áp.	Loạn nhịp tim, nhịp tim chậm, suy tim, tăng huyết áp, hạ huyết áp, tràn dịch màng ngoài tim.	Tăng huyết áp, hạ huyết áp, chứng tim đập nhanh
	3 - < 10%	Đau thắt ngực, rung nhĩ, hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế, nhịp tim nhanh, huyết khối, giãn mạch.	Đau thắt ngực, loạn nhịp tim (bao gồm ngoại tâm thu thất và trên thất, cuồng nhĩ, nhịp nhanh thất và trên thất), rung nhĩ, ngừng tim, suy tim sung huyết, hạ huyết áp tư thế, tăng áp mạch phổi, ngất, co thắt mạch, tăng áp lực tĩnh mạch.	Huyết khối động mạch, rung nhĩ, loạn nhịp tim, nhịp tim chậm, giãn mạch, ngất
Chuyển hóa, dinh dưỡng	≥ 10%	Tăng cholesterol máu, tăng đường máu, tăng kali máu, giảm kali máu, giảm phosphate máu.	Nhiễm toan (do chuyển hóa hoặc hô hấp), tăng bilirubine máu, tăng BUN, creatinin tăng cao, nồng độ các men tăng cao (lactic dehydrogenase, SGOT, SGPT), tăng cholesterol máu, tăng đường máu, tăng kali máu, tăng lipid máu, tăng acid uric máu, tăng thể tích máu, giảm kali máu, giảm magnê máu, giảm natri máu, tăng cân.	Tăng bilirubine máu, tăng BUN, creatinin tăng cao, bất thường trong khi liền vết thương, tăng đường máu, tăng kali máu, giảm can xi máu, giảm kali máu, giảm đường máu, giảm magnê máu, giảm phốt pho máu, giảm protein máu
	3 - < 10%	Nhiễm toan (do chuyển hóa hoặc hô hấp), tăng alkaline phosphatase, mất nước, tăng các enzym (gamma glutamyl transpeptidase, lactic dehydrogenase, SGOT và SGPT), creatinine tăng cao, tăng calci máu, tăng lipid máu, tăng thể tích máu, giảm calci máu, giảm glucose máu, giảm protein máu, tăng acid uric máu, tăng cân.	Bất thường trong khi liền vết thương, tăng alkaline phosphatase, nhiễm kiềm, mất nước, bệnh gút, giảm calci máu, giảm clo máu, giảm đường máu, giảm protein máu, giảm phospho máu, giảm thể tích máu, giảm oxy máu, nhiễm toan hô hấp, khát nước, giảm cân.	Nhiễm toan (do chuyển hoá hoặc hô hấp), tăng alkaline phosphatase, mất nước, tăng các enzym (SGOT và SGPT), tăng cholesterol máu, tăng lipid máu, tăng phốt pho máu, tăng thể tích máu, giảm natri máu, giảm oxy máu, giảm thể tích máu, tăng cân, giảm cân
Tiêu hóa	≥ 10%	Táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, nôn, monilia (nhiễm candida) ở miệng.	Táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, buồn nôn và nôn, monilia (nhiễm candida) ở miệng.	Các xét nghiệm chức năng gan tăng (bao gồm AST, ALT), chán ăn, viêm đường mật, vàng da ứ mật, táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, viêm gan, buồn nôn và nôn, monilia (nhiễm candida) ở miệng
	3 - < 10%	Các xét nghiệm chức năng gan tăng cao (bao gồm AST, ALT), chán ăn, đầy hơi, viêm dạ dày	Các xét nghiệm chức năng gan tăng cao (bao gồm AST, ALT), chán ăn, khó nuốt, viêm dạ dày-	Khó nuốt, viêm dạ dày, xuất huyết đường tiêu hoá, tắc ruột, vàng da, đại tiện phân đen, loét

		ruột, chảy máu đường tiêu hóa, monilia (nhiễm candida) đường tiêu hóa, viêm lợi, tăng sản lợi, viêm gan, tắc ruột, viêm thực quản, viêm miệng.	ruột, viêm lợi, tăng sản lợi, vàng da, đại tiện máu đen, viêm thực quản, viêm miệng.	miệng, viêm thực quản, rối loạn trực tràng, loét dạ dày
Hô hấp	≥ 10%	Ho tăng, khó thở, viêm họng hầu, viêm phổi, viêm phế quản.	Hen, ho tăng, khó thở, viêm họng hầu, tràn dịch màng phổi, viêm phổi, viêm mũi, viêm xoang.	Xẹp phổi, ho tăng, khó thở, viêm họng hầu, tràn dịch màng phổi, viêm phổi, viêm xoang
	3 - < 10%	Hen, tràn dịch màng phổi, phù phổi, viêm mũi, viêm xoang.	Ngừng thở, xẹp phổi, viêm phế quản, chảy máu cam, ho máu, nấc, khối u, tràn khí màng phổi, phù phổi, có nhiều đờm, thay đổi giọng nói.	Hen, viêm phế quản, chảy máu cam, tăng thông khí, tràn khí màng phổi, phù phổi, monilia (nhiễm candida) đường hô hấp, viêm mũi
Da và phần phụ của da	≥ 10%	Trúng cá, herpes simplex.	Trúng cá, herpes simplex, herpes zoster, phát ban.	Ngứa, phát ban, ra nhiều mô hôi
	3 - < 10%	Rụng tóc, u lành ở da, viêm da do nấm, herpes zoster, rậm lông, ngứa, ung thư biểu mô da, chướng dày sừng da (bao gồm dày sừng quang hóa), ra nhiều mô hôi, loét da, phát ban.	U lành ở da, viêm da do nấm, xuất huyết, ngứa, ung thư biểu mô da, chướng dày sừng ở da, loét da, ra nhiều mô hôi.	Trúng cá, viêm da do nấm, xuất huyết, herpes simplex, herpes zoster, rậm lông, u lành ở da, loét da, phát ban có mụn nước
Thần kinh	≥ 10%	Chóng mặt, mất ngủ, run.	Kích động, lo lắng, lú lẫn, trầm cảm, chóng mặt, tăng trương lực cơ, mất ngủ, dị cảm, ngủ gà, run.	Lo lắng, lú lẫn, trầm cảm, chóng mặt, mất ngủ, dị cảm, run
	3 - < 10%	Lo lắng, trầm cảm, tăng trương lực cơ, dị cảm, ngủ gà.	Co giật, dễ xúc động, ảo giác, bệnh thần kinh, suy nghĩ bất thường, chóng mặt.	Kích động, co giật, mê sảng, khô miệng, tăng trương lực cơ, tăng cảm giác, bệnh thần kinh, chướng rối loạn tâm thần, ngủ gà, suy nghĩ bất thường
Cơ, xương khớp	≥ 10%	-	Chuột rút ở chân, đau cơ, nhược cơ.	-
	3 - < 10%	Đau khớp, chuột rút, đau cơ, nhược cơ.	Đau khớp.	Đau khớp, chuột rút, đau cơ, nhược cơ, loãng xương
Các giác quan	≥ 10%	-	Giảm thị lực.	-
	3 - < 10%	Giảm thị lực, đục thủy tinh thể, viêm kết mạc.	Rối loạn về nhìn, viêm kết mạc, điếc, đau tai, xuất huyết mắt, ù tai.	Rối loạn về nhìn, giảm thị lực, viêm kết mạc, điếc
Nội tiết	≥ 10%	-	-	-
	3 - < 10%	Đái tháo đường, rối loạn tuyến cận giáp (tăng nồng độ PTH).	Đái tháo đường, hội chứng Cushing, thiếu năng tuyến giáp.	Đái tháo đường

* (tổng số n = 1483) ** (tổng số n = 578) *** (tổng số n=564)

Ở ba thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng trong việc phòng hiện tượng thải ghép thận, độ an toàn của thuốc trên các bệnh nhân được điều trị 2g CellCept mỗi ngày cao hơn so với những bệnh nhân được điều trị 3g CellCept mỗi ngày.

2.6.2 Kinh nghiệm sau lưu hành thuốc

Nhiễm khuẩn

Các nhiễm trùng đe dọa đến tính mạng như là viêm màng não và viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn đôi khi được ghi nhận, và cũng có các bằng chứng về tần số xuất hiện một số loại nhiễm trùng cao hơn, ví dụ như lao và nhiễm trùng mycobacterial không điển hình.

Liên quan đến các trường hợp bệnh lý chất trắng não đa ổ tiến triển (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy – PML), vài trường hợp tử vong đã được ghi nhận trên bệnh nhân điều trị bằng Cellcept. Các ca được ghi nhận thường có nguy cơ cao cho PML, bao gồm cả điều trị ức chế miễn dịch và chức năng miễn dịch bị suy giảm

Bệnh thận liên quan tới virus BK đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng CellCept. Sự nhiễm trùng này có thể dẫn tới các hậu quả nghiêm trọng, đôi khi dẫn tới hỏng thận ghép.

Hệ máu và miễn dịch

Các trường hợp bất sản nguyên bào hồng cầu đơn thuần (PRCA) đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng CellCept kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác.

Rối loạn bẩm sinh: Những dị tật bẩm sinh đã được báo cáo sau khi lưu hành thuốc xảy ra ở con của những bệnh nhân được dùng CellCept phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác trong thời gian mang thai (xem mục 2.5.1 Phụ nữ mang thai).

Giai đoạn mang thai, ở cữ và chu sinh

Các trường hợp sảy thai tự nhiên đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng mycophenolat mofetil chủ yếu trong 3 tháng đầu thai kì (xem mục 2.5.1 phụ nữ mang thai)

Dạ dày-ruột

Viêm đại tràng (thỉnh thoảng gây ra bởi virus cự bào), viêm tụy, teo ruột non cá biệt.

Các phản ứng bất lợi khác trong thời gian CellCept được lưu hành trên thị trường cũng tương tự như các phản ứng bất lợi đã được ghi nhận trong các nghiên cứu ghép gan, tim và thận có kiểm chứng.

2.7 Quá liều

Những báo cáo về tình trạng quá liều mycophenolate mofetil đã được ghi nhận từ những thử nghiệm lâm sàng và trong suốt thời gian thuốc được lưu hành trên thị trường. Trong rất nhiều trường hợp quá liều được báo cáo, không thấy có những biến cố bất lợi nào được ghi nhận. Những biến cố bất lợi được báo cáo trong những trường hợp quá liều đều đã được biết đến từ trước trong các dữ liệu về tính an toàn của thuốc.

Người ta cho rằng tình trạng quá liều của mycophenolate mofetil có thể làm ức chế quá mức hệ thống miễn dịch, làm tăng tính nhạy cảm với nhiễm trùng và làm ức chế tủy xương (Xem mục 2.4 Lưu ý và Thận trọng). Nếu giảm bạch cầu đa nhân trung tính xảy ra thì cần ngưng hoặc giảm liều cellcept. (Xem mục cảnh báo và thận trọng chung 2.4.1)

MPA không bị đào thải bởi lọc máu. Tuy nhiên, ở liều cao (nồng độ MPAG trong huyết tương cao hơn 100µg/ml), một lượng nhỏ MPAG bị đào thải. Các thuốc làm tăng thải acid mật như cholestyramine, có thể loại bỏ MPA bằng cách tăng đào thải thuốc (xem mục 3.2 Các đặc tính dược động học).

3 CÁC ĐẶC TÍNH VÀ TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

3.1 Các đặc tính dược lực học

3.1.1 Cơ chế tác dụng

Mycophenolate mofetil (MMF) là dạng este 2-morpholinoethyl của mycophenolic axit (MPA). MPA là một chất ức chế enzym inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) với tính chất ức chế 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. Cơ chế MPA ức chế hoạt tính enzyme của IMPDH dường như là do MPA có khả năng bắt chước về mặt cấu trúc của cả đồng yếu tố nicotinamide adenine dinucleotide lẫn một phân tử nước xúc tác. Điều này sẽ ngăn cản sự oxy hoá IMP thành xanthose-5'-monophosphate là bước chính trong con đường denovo của quá trình tổng hợp guanosine nucleotide. MPA có tác dụng kìm hãm dòng lympho bào mạnh hơn đối với các dòng tế bào khác bởi vì tế bào lympho T và lympho B bị lệ thuộc rất nhiều vào sự tăng sinh của chúng trong con đường de novo của quá trình tổng hợp purines, trong khi những dòng tế bào khác có thể tận dụng những con đường tái tạo khác.

3.1.2 Những nghiên cứu về hiệu quả/ lâm sàng

Trong các thử nghiệm lâm sàng về điều trị dự phòng các giai đoạn thải trừ mảnh ghép trong ghép thận, tim và gan, CellCept đã được dùng phối hợp với globulin kháng tế bào tủy ức, OKT3, ciclosporin và corticosteroids để điều trị những giai đoạn thải ghép thận khó điều trị. Trước khi điều trị với CellCept, bệnh nhân đã được dùng globulin kháng tế bào lympho, globulin kháng tế bào tủy ức và OKT3. Sau đó, CellCept được sử dụng cùng với daclizumab và tacrolimus trong những thử nghiệm lâm sàng này.

Dự phòng thải ghép tạng

Bệnh nhân trưởng thành

Tính an toàn và hiệu quả của CellCept khi dùng phối hợp với corticosteroid và ciclosporin để điều trị dự phòng thải ghép tạng đã được đánh giá ở những bệnh nhân được ghép thận trong ba thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm; ở những bệnh nhân được ghép tim trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm; và ở những bệnh nhân được ghép gan trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm.

Ghép thận

Bệnh nhân trưởng thành

Ba thử nghiệm so sánh hai mức liều dùng đường uống của CellCept (1g x 2 lần mỗi ngày và 1,5g x 2 lần mỗi ngày) kết hợp với azathioprine (2 thử nghiệm) hoặc giả dược (1 thử nghiệm) và dùng phối hợp với ciclosporin và corticosteroid để điều trị dự phòng những giai đoạn thải ghép cấp tính.

Kết cuộc chính về hiệu quả của thuốc là tỷ lệ số bệnh nhân trong từng nhóm trị liệu bị thất bại với điều trị trong vòng 6 tháng đầu sau khi ghép tạng (thất bại với điều trị được xác định khi: có sự thải ghép cấp trong quá trình điều trị được khẳng định qua sinh thiết; hoặc khi bệnh nhân tử vong hoặc mất tạng ghép; hoặc khi bệnh nhân phải kết thúc sớm, không theo tiếp được cuộc thử nghiệm vì bất kỳ lý do nào, mà không có tình trạng thải ghép được khẳng định qua sinh thiết trước đó). CellCept được nghiên cứu trong ba liệu trình điều trị sau: (1) cho dùng globulin kháng tế bào tuyến ức/sau đó dùng MMF hoặc azathioprine/ciclosporin/corticosteroids, (2) MMF hoặc azathioprine/ciclosporin/corticosteroids, và (3) MMF hoặc giả dược/ciclosporin/corticosteroids.

CellCept, khi phối hợp với corticosteroids và ciclosporin làm giảm (có ý nghĩa về mặt thống kê ở mức <0,05) tỷ lệ thất bại với điều trị trong vòng 6 tháng đầu sau khi ghép tạng. Bảng dưới đây tóm tắt kết quả của những thử nghiệm này. Những bệnh nhân phải ngưng điều trị sớm đã được theo dõi về tình trạng tử vong hoặc mất tạng ghép, và người ta đã tóm tắt riêng rẽ tỷ lệ lũy tích tình trạng mất tạng ghép và tình trạng tử vong. Những bệnh nhân phải ngưng điều trị sớm đã không được theo dõi về tình trạng thải ghép cấp tính sau khi ngưng thuốc. Số bệnh nhân trong nhóm dùng CellCept phải ngưng điều trị (không có tình trạng thải ghép được khẳng định qua sinh thiết trước đó, tử vong hoặc mất tạng ghép) nhiều hơn so với số bệnh nhân phải ngưng điều trị trong nhóm chứng, với tỷ lệ cao nhất trong nhóm dùng CellCept 3g/ngày. Do đó, tỷ lệ thải ghép cấp tính có thể được đánh giá không đúng mức, đặc biệt là ở nhóm dùng CellCept 3g/ngày.

Những nghiên cứu ở bệnh nhân được ghép thận

Tỷ lệ thất bại với điều trị

(Thải ghép đã được khẳng định qua sinh thiết hoặc kết thúc sớm vì bất kỳ lý do nào)

Nghiên cứu ở Mỹ* (N=499 bệnh nhân)	CellCept 2g/ngày (n=167 bệnh nhân)	CellCept 3g/ngày (n=166 bệnh nhân)	Azathioprine 1-2mg/kg/ngày (n=166 bệnh nhân)
Thất bại với điều trị	31,1%	31,3%	47,6%
Kết thúc sớm mà không có tình trạng thải ghép cấp tính trước đó**	9,6%	12,7%	6,0%
Giai đoạn thải ghép đã được khẳng định qua sinh thiết trong quá trình điều trị	19,8%	17,5%	38,0%

* dùng globulin kháng tế bào tuyến ức/MMF hoặc azathioprine/ciclosporin/corticosteroids.

Nghiên cứu ở Châu Âu/Canada/Úc* (N=503 bệnh nhân)	CellCept 2g/ngày (n=173 bệnh nhân)	CellCept 3g/ngày (n=164 bệnh nhân)	Azathioprine 100-150mg/ngày (n=166 bệnh nhân)
Thất bại với điều trị	38,2%	34,8%	50,0%
Kết thúc sớm mà không có tình trạng thải ghép cấp tính trước đó**	13,9%	15,2%	10,2%
Giai đoạn thải ghép đã được khẳng định qua sinh thiết trong quá trình điều trị	19,7%	15,9%	35,5%

* MMF hoặc azathioprine/ciclosporin/corticosteroids.

Nghiên cứu ở Châu Âu* (N=491 bệnh nhân)	CellCept 2g/ngày (n=165 bệnh nhân)	CellCept 3g/ngày (n=160 bệnh nhân)	Giả dược (n=166 bệnh nhân)
Thất bại với điều trị	30,3%	38,8%	56,0%
Kết thúc sớm mà không có tình trạng thải ghép cấp tính trước đó**	11,5%	22,5%	7,2%
Giai đoạn thải ghép đã được khẳng định qua sinh thiết trong quá trình điều trị	17,0%	13,8%	46,4%

* MMF hoặc giả dược/ciclosporin/corticosteroids

** Không bao gồm tử vong và mất tạng ghép là nguyên nhân phải kết thúc sớm nghiên cứu

Tỷ lệ lũy tích của tình trạng mất tạng ghép và tử vong trong 12 tháng đã được trình bày trong bảng dưới đây. Không thiết lập được sự vượt trội của CellCept về tỷ lệ mất tạng ghép và tỷ lệ bệnh nhân tử vong. Về số lượng, những bệnh nhân dùng CellCept 2g/ngày và 3g/ngày có kết quả tốt hơn so với nhóm chứng trong cả ba thử

nghiệm; bệnh nhân dùng CellCept 2g/ngày có kết quả tốt hơn bệnh nhân dùng CellCept 3g/ngày trong hai trong số ba thử nghiệm này. Những bệnh nhân phải kết thúc điều trị sớm ở tất cả các nhóm đều có kết quả kém với hiện tượng mất tạng ghép và tử vong trong vòng một năm.

Những nghiên cứu ở bệnh nhân được ghép thận
Tỷ lệ lũy tích về tình trạng mất tạng ghép và tử vong trong 12 tháng.

Nghiên cứu	CellCept 2g/ngày	CellCept 3g/ngày	Nhóm chứng (Azathioprine hoặc giả dược)
Mỹ	8,5%	11,5%	12,2%
Châu Âu/Canada/Úc	11,7%	11,0%	13,6%
Châu Âu	8,5%	10,0%	11,5%

Kết cục chính về hiệu quả được đo lường bằng tỷ lệ bệnh nhân xảy ra thải ghép cấp tính trong 6 tháng đầu sau cấy ghép. Tỷ lệ thải ghép có bằng chứng mô học tương tự như trên các nhóm khác (3 tháng đến < 6 tuổi, 6 tuổi đến < 12 tuổi, 12 tuổi đến < 18 tuổi). Tỷ lệ thải ghép có bằng chứng mô học toàn phần trên bệnh nhân 6 tháng tương đương với ở bệnh nhân trưởng thành. Tỷ lệ hỏng tạng ghép (5%) và tử vong (2%) ở bệnh nhân 12 tháng tuổi sau khi ghép thận tương tự như tỷ lệ quan sát thấy trên bệnh nhân trưởng thành ghép thận.

Ghép tim

Một thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên, so sánh, nhóm tương đương, đa trung tâm đã được tiến hành trên những bệnh nhân được ghép tim lần đầu. Tổng số bệnh nhân tham gia vào thử nghiệm là 650 người, trong đó có 72 người chưa bao giờ được điều trị bằng thuốc thử nghiệm và 578 người được điều trị bằng thuốc thử nghiệm. Những bệnh nhân được dùng CellCept 1,5g x 2 lần mỗi ngày (n=289) hoặc azathioprine 1,5-3mg/kg/ngày (n=289) phối hợp với ciclosporin và corticosteroids là liệu pháp duy trì ức chế miễn dịch. Hai kết cục chính về hiệu quả là: (1) tỷ lệ số bệnh nhân sau khi ghép tim có ít nhất một lần bị thải ghép đã được khẳng định qua sinh thiết cơ màng trong cơ tim có tổn hại huyết động lực, hoặc được tái ghép hoặc tử vong, trong vòng 6 tháng đầu; và (2) tỷ lệ bệnh nhân tử vong hoặc tái ghép trong vòng 12 tháng sau khi được ghép tim. Những bệnh nhân phải kết thúc điều trị sớm được theo dõi về tình trạng thải ghép dị mô trong vòng 6 tháng và về tử vong trong vòng 1 năm.

1. **Thải ghép:** Không có sự khác biệt nào giữa CellCept và azathioprine (AZA) trên tình trạng thải ghép được khẳng định qua sinh thiết, có tổn hại huyết động lực, như đã được trình bày trong bảng sau:

	Thải ghép trong vòng 6 tháng			
	Tất cả bệnh nhân		Bệnh nhân được điều trị	
	AZA N=323	CellCept N=327	AZA N=289	CellCept N=289
Thải ghép được khẳng định qua sinh thiết, có tổn hại đến huyết động lực*	121(38%)	120(37%)	100(35%)	92(32%)

* **Tổn hại đến huyết động lực** xảy ra nếu có một trong các tiêu chuẩn sau: áp lực góc chêm mao mạch phổi ≥ 20 mm hoặc tăng 25%; chỉ số tim $< 2,0$ l/phút/m² hoặc giảm 25%, phân suất tổng máu $\leq 30\%$; độ bão hòa oxy động mạch phổi $\leq 60\%$ hoặc giảm 25%; mới xuất hiện tiếng ngựa phi S₃; thu ngắn phân đoạn $\leq 20\%$ hoặc giảm 25%; cần phải được hỗ trợ cơ tim để cải thiện tình trạng lâm sàng.

2. **Sống sót:** Ở những bệnh nhân tham gia vào thử nghiệm, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tình trạng tử vong và tái ghép tim giữa nhóm bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị với MMF và nhóm bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị với AZA. Ở những bệnh nhân được dùng thuốc thử nghiệm, giới hạn dưới của 97,5% khoảng tin cậy của sự khác biệt giữa tử vong và tái ghép tim là 0,9 trong vòng 1 năm, cho thấy rằng MMF có ưu điểm hơn AZA ở những bệnh nhân này, điều này được trình bày ở bảng dưới đây

	Tử vong hoặc Tái ghép tim trong vòng 1 năm			
	Tất cả bệnh nhân		Bệnh nhân được điều trị	
	AZA N=323	CellCept N=327	AZA N=289	CellCept N=289
Tử vong hoặc tái ghép tim	49(15,2%)	42(12,8%)	33(11,4%)	18(6,2%)
Sự khác biệt về điều trị được hiệu chỉnh theo trọng số	2,6%		5,3%	
Giới hạn dưới của 97,5% khoảng tin cậy một	-2,5%		+0,9%	

phía		
------	--	--

Ghép gan: Một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, so sánh, nhóm tương đương, đa trung tâm về những bệnh nhân được ghép gan lần đầu tiên đã được tiến hành tại 16 trung tâm ở Mỹ, 2 trung tâm ở Canada, 4 trung tâm ở Châu Âu và 1 trung tâm ở Úc. Tổng số bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu này là 565 người và 564 người được dùng thuốc nghiên cứu. Những bệnh nhân này hoặc là được tiêm tĩnh mạch CellCept 1g x 2 lần mỗi ngày trong 14 ngày, sau đó uống CellCept 1,5g x 2 lần mỗi ngày hoặc là được tiêm tĩnh mạch azathioprine 1-2mg/kg/ngày, sau đó uống azathioprine 1-2mg/kg/ngày; kết hợp với ciclosporin và corticosteroid là liệu pháp duy trì ức chế miễn dịch. Hai mục tiêu đánh giá chính là: (1) tỷ lệ bệnh nhân trong vòng 6 tháng đầu sau khi ghép gan có một hoặc nhiều giai đoạn thải ghép đã được khẳng định qua sinh thiết và đã được điều trị, hoặc được tái ghép hoặc tử vong; và (2) tỷ lệ bệnh nhân bị mất tạng ghép (tử vong hoặc được tái ghép) trong vòng 12 tháng sau khi được ghép gan. Những bệnh nhân phải kết thúc điều trị sớm được theo dõi về tình trạng mất tạng ghép (tử vong hoặc được tái ghép) trong vòng 1 năm. Kết quả: Trong phân tích cơ bản (trên nhóm được dự định điều trị), CellCept dùng phối hợp với corticosteroids và ciclosporin có ưu điểm vượt trội hơn azathioprine trong việc điều trị dự phòng thải ghép cấp tính ($p=0,025$) và tương đương với azathioprine trong việc duy trì sự sống cho bệnh nhân.

	Thải ghép trong vòng 6 tháng/ Tử vong hoặc tái ghép trong vòng 1 năm	
	AZA N=287	CellCept N=278
Thải ghép được khẳng định qua sinh thiết và đã được điều trị trong vòng 6 tháng	137(47,7%)	107(38,5%)
Tử vong hoặc tái ghép trong vòng 1 năm	42(14,6%)	41(14,7%)

Điều trị thải ghép tạng khó điều trị

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở so sánh giữa MMF 3g mỗi ngày và corticosteroid tiêm tĩnh mạch đã được tiến hành trên 150 bệnh nhân được ghép thận bị thải ghép dị mô tế bào, cấp tính, khó điều trị. Mục tiêu chính trong nghiên cứu này là tỷ lệ bệnh nhân còn sống với tạng ghép còn chức năng hoạt động trong vòng 6 tháng sau khi tham gia nghiên cứu.

Kết quả: Tỷ lệ mất tạng ghép trong nhóm chứng thấp hơn mong đợi; và phân tích cơ bản dựa trên test tỷ lệ xác suất liên tục cho thấy có xu hướng sống sót với tạng ghép được cải thiện trong nhóm dùng MMF ($p=0,081$). Một phân tích phụ, sử dụng test Cochran-Mantel-Haenzel (không được điều chỉnh để theo dõi liên tục) cho thấy có sự giảm 45% tỷ lệ bị mất tạng ghép hoặc tử vong trong vòng 6 tháng sau khi tham gia nghiên cứu trong nhóm MMF ($p=0,062$)

	Mất tạng ghép hoặc tử vong trong vòng 6 tháng	
	Steroids tiêm tĩnh mạch N=73	CellCept N=77
Mất tạng ghép hoặc tử vong trong vòng 6 tháng	19 (26,0%)	11(14,3%)

3.2 Các đặc tính dược động học

Dược động học của mycophenolate mofetil (MMF) đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân ghép thận, tim và gan.

Nhìn chung, dược động học của MPA ở bệnh nhân ghép tim và ghép thận thì giống nhau. Trong giai đoạn ngay trước khi ghép, những bệnh nhân ghép gan uống một liều MMF 1,5g hoặc tiêm tĩnh mạch một liều MMF 1g có nồng độ MPA tương đương so với những bệnh nhân ghép thận dùng 1g MMF đường uống hoặc đường tĩnh mạch.

3.2.1 Hấp thu

Sau khi được dùng theo đường uống và đường truyền, mycophenolate mofetil được hấp thu nhanh và rộng và chuyển hoàn toàn thành chất chuyển hóa có hoạt tính, đó là MPA. Sinh khả dụng trung bình của mycophenolate mofetil dùng đường uống, dựa vào AUC của MPA, là 94% so với mycophenolate mofetil dùng theo đường tĩnh mạch. Mycophenolate mofetil có thể được đánh giá một cách hệ thống sau khi truyền tĩnh mạch. Tuy nhiên, sau khi uống, nồng độ thuốc thấp hơn mức giới hạn xác định (0,4 µg/ml).

Thời gian đầu sau khi ghép (< 40 ngày), những bệnh nhân ghép thận, tim và gan có giá trị AUC trung bình của MPA thấp hơn khoảng 30% và mức C_{max} thấp hơn khoảng 40% so với khoảng thời gian sau ghép lâu hơn (sau 3-6 tháng). Giá trị AUC của MPA đạt được sau khi dùng CellCept đường truyền tĩnh mạch 1g x hai lần mỗi ngày, với tốc độ truyền được khuyến cáo cho bệnh nhân thận ngay sau khi ghép, tương đương với AUC của MPA sau khi được dùng đường uống. Ở những bệnh nhân ghép gan, dùng 1g Cellcept đường tĩnh mạch, hai lần

mỗi ngày, sau đó uống 1,5g CellCept hai lần mỗi ngày cho thấy giá trị AUC của MPA tương đương với giá trị được ghi nhận ở những bệnh nhân ghép thận được dùng 1g CellCept hai lần mỗi ngày.

Thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu (AUC của MPA) của mycophenolate mofetil khi được dùng với liều 1,5g dùng ngày 2 lần cho các bệnh nhân ghép thận. Tuy nhiên, nồng độ đỉnh của MPA giảm khoảng 40% khi có mặt thức ăn.

Tương đương của dạng bào chế đường uống

Tương đương sinh học của cellcept dùng đường uống đã được đánh giá. Hai viên nén 500 mg được chứng minh tương đương với 4 viên nang 250 mg. Tương tự vậy, bột pha hỗn dịch uống CellCept 1g/5ml tương đương sinh học với 4 viên nang 250mg (xem mục 2.2 Liều lượng và cách dùng)

3.2.2 Phân phối

Nhờ có sự tái hấp thu qua vòng tuần hoàn gan-ruột, nồng độ MPA huyết tương thường tăng lên khoảng 6-12 giờ sau khi dùng thuốc. AUC của MPA giảm đi gần 40% khi sử dụng đồng thời cholestyramine (4g ba lần một ngày) phù hợp với sự gián đoạn của vòng tái tuần hoàn gan-ruột.

Ở nồng độ có tác dụng trên lâm sàng, 97 % MPA gắn với albumin huyết tương.

3.2.3 Chuyển hóa

MPA được chuyển hóa bởi glucuronyl transferase (isoform đồng phân UGT1A9) thành dạng không hoạt tính phenolic glucuronide của MPA (MPAG). Trên *in vivo*, MPAG được chuyển ngược thành MPA tự do thông qua vòng tái tuần hoàn gan-ruột. Một lượng nhỏ acylglucuronide (AcMPAG) cũng được hình thành. AcMPAG là chất có hoạt tính dược lý và được cho là chất gây ra một số tác dụng không mong muốn của MMF (tiêu chảy, giảm bạch cầu).

3.2.4 Thải trừ

Dùng mycophenolate mofetil đường uống có gắn phóng xạ có thể thu được hoàn toàn lượng thuốc đã dùng, với 93% lượng thuốc được tìm thấy trong nước tiểu và 6% được tìm thấy trong phân. Phần lớn (khoảng 87%) của liều thuốc được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng MPAG. Một số lượng không đáng kể (< 1% của liều) được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng MPA.

Ở các nồng độ điều trị lâm sàng, MPA và MPAG không bị đào thải bởi quá trình lọc máu. Tuy nhiên, với nồng độ MPAG cao (> 100µg/ml), một lượng nhỏ MPAG cũng bị loại bỏ. Do thuốc qua vòng tuần hoàn gan ruột, những thuốc lấy đi acid mật, ví dụ như cholestyramine, làm giảm AUC của MPA (xem mục 2.7 Quá liều).

Thải trừ MPA phụ thuộc vào nhiều chất vận chuyển. Vận chuyển anion hữu cơ polypeptide (OATPs) và protein 2 liên quan đến đa đề kháng thuốc (MRP2) cũng liên quan đến việc thải trừ MPA; đồng phân OATP, MRP2 và protein kháng ung thư vú (BCRP) là những chất vận chuyển liên quan đến việc bài tiết mật của glucuronides. Protein 1 đa đề kháng thuốc (MDR1) cũng có thể vận chuyển MPA, nhưng vai trò của chất này dường như được giới hạn trong quá trình hấp thu. Ở thận MPA và các chất chuyển hóa có thể tương tác với chất vận chuyển anion hữu cơ ở thận.

3.2.5 Dược động học ở những đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân bị suy thận nặng

Trong một nghiên cứu dùng liều đơn (mỗi nhóm 6 đối tượng), nồng độ AUC trung bình của MPA được quan sát sau khi dùng đường uống ở những bệnh nhân bị suy thận mạn tính nặng (mức lọc cầu thận < 25ml/phút/1,73m²), ở mức cao hơn 28-75% so với nồng độ này quan sát được ở những đối tượng khỏe mạnh hay ở những bệnh nhân có suy thận mức độ nhẹ hơn. Tuy nhiên, nồng độ trung bình AUC của MPAG khi dùng liều đơn ở những bệnh nhân suy thận nặng cao hơn gấp 3-6 lần so với những trường hợp khỏe mạnh hoặc bị suy thận nhẹ, phù hợp với sự thải trừ của MPAG qua thận đã được biết.

Dược động học khi dùng nhiều liều mycophenolate mofetil ở bệnh nhân suy thận mạn tính nặng chưa được nghiên cứu.

Những bệnh nhân có chức năng thận phục hồi chậm sau ghép

Ở những bệnh nhân có chức năng thận phục hồi chậm sau ghép, AUC₀₋₁₂ trung bình trong huyết tương của MPA tương đương với nồng độ ở những bệnh nhân có chức năng tạng ghép phục hồi bình thường. Có thể có tăng nhẹ nồng độ MPA huyết tương và MPA tự do ở những bệnh nhân có chức năng thận phục hồi chậm sau ghép. Không cần điều chỉnh liều của CellCept (xem mục 2.2.1 Các hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt). AUC₀₋₁₂ trung bình của MPAG trong huyết tương cao gấp 2-3 lần so với những bệnh nhân có chức năng thận ghép hồi phục bình thường sau ghép thận.

Ở những bệnh nhân sau ghép thận mà tạng ghép không hồi phục chức năng, nồng độ trong huyết tương của MPAG được tích lũy; sự tích lũy của MPA, nếu có thì nhỏ hơn nhiều.

Bệnh nhân bị suy gan

Nhìn chung, dược động học của MPA và MPAG không bị ảnh hưởng bởi bệnh nhu mô gan ở những người tình nguyện bị xơ gan do rượu khi dùng MMF đường uống hoặc đường tiêm tĩnh mạch. Ảnh hưởng của bệnh gan đối với quá trình này có thể tùy theo từng bệnh cụ thể. Bệnh gan với tổn thương chủ yếu ở đường mật, ví dụ như xơ gan ứ mật tiên phát, có thể gây ra một ảnh hưởng khác.

Người già (≥ 65 tuổi): Dược động học ở người già chưa được đánh giá một cách chính thức.

3.3 Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Hệ thống tạo máu và bạch huyết là những cơ quan bị ảnh hưởng chính trong các nghiên cứu nhiễm độc được tiến hành ở chuột lớn, chuột nhắt, chó và khỉ với mycophenolate mofetil. Các ảnh hưởng này xảy ra khi nồng độ thuốc trong cơ thể bằng hoặc thấp hơn nồng độ lâm sàng với liều 2g/ngày ở bệnh nhân ghép thận. Các ảnh hưởng tới hệ dạ dày-ruột quan sát được ở chó với mức nồng độ thuốc trong cơ thể bằng hoặc thấp hơn nồng độ lâm sàng với những liều khuyến dùng. Tác dụng trên dạ dày-ruột và thận với biểu hiện mất nước cũng thấy ở khỉ với liều cao nhất (nồng độ trong cơ thể bằng hoặc cao hơn nồng độ trên lâm sàng). Đặc tính phi lâm sàng về độc tính của mycophenolate mofetil dường như tương đồng với các biến cố bất lợi quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng ở người, điều này đã cung cấp các dữ liệu về an toàn phù hợp hơn cho những cộng đồng bệnh nhân hiện nay (xem mục 2.6 Các tác dụng không mong muốn).

3.3.1 Tính gây suy giảm khả năng sinh sản

Mycophenolate mofetil không có ảnh hưởng tới khả năng sinh sản của chuột đực ở liều uống tới 20mg/kg/ngày. Nồng độ thuốc trong cơ thể tại liều này cao gấp 2-3 lần nồng độ lâm sàng ở bệnh nhân ghép thận dùng liều 2g/ngày và cao gấp 1,3-2 lần nồng độ lâm sàng ở bệnh nhân ghép tim dùng liều 3g/ngày. Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản của giống cái được tiến hành trên chuột, liều dùng đường uống 4,5mg/kg/ngày đã gây dị tật (bao gồm tật không nhãn cầu, tật không hàm dưới và não úng thủy) ở chuột con thuộc thế hệ đầu tiên mà không thấy có nhiễm độc ở chuột mẹ. Nồng độ trong cơ thể tại liều này vào khoảng 0,5 lần nồng độ lâm sàng ở bệnh nhân ghép thận dùng liều 2g/ngày và khoảng 0,3 lần nồng độ lâm sàng ở bệnh nhân ghép tim dùng liều 3g/ngày. Không thấy có ảnh hưởng lên khả năng sinh sản và các thông số sinh sản ở chuột mẹ hoặc ở các thế hệ sau.

3.3.2 Tính gây quái thai

Trong các nghiên cứu gây quái thai ở chuột và thỏ, sự tiêu thai và các dị tật về thai xảy ra ở chuột với liều 6mg/kg/ngày (bao gồm tật không nhãn cầu, tật không hàm dưới và não úng thủy) và ở thỏ với liều 90 mg/kg/ngày (bao gồm bất thường của hệ tim mạch và thận, như lạc chỗ tim và lạc chỗ thận, thoát vị cơ hoành và rốn) mà không gây nhiễm độc ở mẹ. Nồng độ thuốc trong cơ thể ở các liều này gần bằng hoặc thấp hơn 0,5 lần nồng độ lâm sàng ở bệnh nhân ghép thận dùng liều 2g/ngày và khoảng 0,3 lần nồng độ lâm sàng ở bệnh nhân ghép tim dùng liều 3g/ngày.

Tham khảo mục 2.5.1 Phụ nữ có thai.

3.3.3 Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng khác

Trong các mẫu thử nghiệm, mycophenolate mofetil không gây ung thư. Liều cao nhất trong các nghiên cứu gây ung thư ở động vật đưa đến nồng độ trong cơ thể (diện tích dưới đường cong hoặc nồng độ tối đa) cao gấp 2-3 lần ở người ghép thận dùng liều 2g/ ngày và cao gấp 1,3-2 lần ở người ghép tim dùng liều 3g/ ngày. Hai thử nghiệm về độc tính trên gen (thử nghiệm thymidine kinase/ u bạch huyết ở chuột và thử nghiệm làm sai lạc nhân sinh sản ở chuột) đã cho thấy rằng mycophenolate mofetil có thể gây nên sự không ổn định nhiễm sắc thể tại các mức liều cao gây độc mạnh. Các thử nghiệm khác gây độc cho gen (thử nghiệm gây đột biến vi khuẩn, thử nghiệm chuyển đổi gen gián phân ở men hoặc thử nghiệm làm sai lạc nhiễm sắc thể ở tế bào buồng trứng của chuột đồng Trung Quốc) đã không đưa ra được các bằng chứng gây đột biến gen.

4 CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

4.1 Bảo quản

Viên nang CellCept: Giữ thuốc ở nhiệt độ dưới 25° C, bảo quản trong chính hộp thuốc gốc.

Viên nén CellCept: Giữ thuốc ở nhiệt độ dưới 25° C, bảo quản trong chính hộp thuốc gốc.

Viên nang CellCept: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Viên nén CellCept : 36 tháng kể từ ngày sản xuất

4.2 Các hướng dẫn đặc biệt về sử dụng, xử lý và hủy bỏ thuốc

Không nên dùng nếu thuốc đã quá thời hạn sử dụng (EXP) được in trên vỏ hộp.

CellCept dùng đường uống

Bởi vì mycophenolate mofetil đã được chứng minh là có tác dụng gây quái thai (xem mục 2.5.1 Phụ nữ có thai), không được làm vỡ viên nén CellCept và không được mở hoặc làm vỡ viên nang CellCept để tránh hít hoặc để da hoặc niêm mạc tiếp xúc trực tiếp với bột thuốc chứa trong viên nang CellCept. Nếu đã tiếp xúc với thuốc, rửa kỹ với nước và xà phòng; rửa mắt với nước sạch.

CellCept dùng đường truyền tĩnh mạch

Bởi vì mycophenolate mofetil đã được chứng minh là có tác dụng gây quái thai, nên thận trọng khi xử lý và chuẩn bị dung dịch CellCept dùng đường truyền tĩnh mạch. Tránh để da hoặc niêm mạc tiếp xúc trực tiếp với dung dịch CellCept đã được pha để truyền tĩnh mạch. Nếu đã tiếp xúc với thuốc, rửa kỹ với nước và xà phòng; rửa mắt với nước sạch,

Chuẩn bị dung dịch truyền (6mg/ml)

CellCept đường truyền tĩnh mạch không có chứa chất bảo quản có tính kháng khuẩn, vì vậy sự pha chế hay pha loãng thuốc đều phải được thực hiện trong những điều kiện vô khuẩn.

CellCept đường truyền tĩnh mạch phải được chuẩn bị theo hai bước: bước 1 là bước pha chế với dung dịch truyền tĩnh mạch Dextrose 5% và bước 2 là bước pha loãng với dung dịch truyền tĩnh mạch Dextrose 5%.

Quá trình chuẩn bị chi tiết như sau:

Bước 1:

- Hai lọ CellCept truyền tĩnh mạch được dùng để chuẩn bị cho liều dùng 1g và cần ba lọ để chuẩn bị cho liều dùng 1,5g. Bơm vào mỗi lọ 14ml dung dịch truyền tĩnh mạch Dextrose 5%.
- Lắc nhẹ lọ thuốc để hòa tan thuốc bên trong cho đến khi đạt được một dung dịch có màu vàng nhạt.
- Trước khi thực hiện bước pha loãng kế tiếp, phải kiểm tra dung dịch thu được để phát hiện cặn hoặc tình trạng đổi màu. Nếu thấy có cặn hoặc thấy thuốc bị đổi màu, phải hủy bỏ lọ thuốc đó.

Bước 2:

- Để chuẩn bị liều 1g, pha loãng hai lọ thuốc đã được pha chế từ bước 1 (khoảng 2 x 15ml) vào trong 140ml dung dịch truyền tĩnh mạch Dextrose 5%. Để chuẩn bị liều 1,5g, pha loãng ba lọ thuốc đã được pha chế từ bước 1 (khoảng 3 x 15ml) vào trong 210ml dung dịch truyền tĩnh mạch Dextrose 5%. Nồng độ cuối cùng của cả hai dung dịch này vào khoảng 6ml/ml mycophenolate mofetil.
- Phải kiểm tra dung dịch truyền để phát hiện cặn hoặc tình trạng đổi màu. Dung dịch truyền phải được hủy bỏ nếu thấy có cặn hoặc thấy dung dịch bị đổi màu.

Thận trọng: CellCept dạng truyền tĩnh mạch không bao giờ được tiêm nhanh hoặc truyền nhanh vào trong tĩnh mạch (xem mục 2.4 Lưu ý và Thận trọng)

Nếu dung dịch truyền được chuẩn bị sẵn từ trước thì trong vòng 4 giờ sau khi pha chế và pha loãng, dung dịch này phải được sử dụng ngay. Bảo quản dung dịch này ở nhiệt độ từ 15-30°C.

Bất kỳ phần thuốc nào không được sử dụng hoặc những vật thải phải được hủy bỏ theo đúng những quy định ở địa phương.

Tính tương kỵ

CellCept dùng đường tĩnh mạch không tương thích với những dung dịch truyền tĩnh mạch khác, ngoại trừ dung dịch truyền tĩnh mạch Dextrose. Không được trộn lẫn hoặc truyền đồng thời CellCept với các thuốc dùng đường tĩnh mạch khác qua cùng một đường truyền.

4.3 Dạng đóng gói

Viên nang 250mg. Vi 10 viên. Hộp 10 vi.

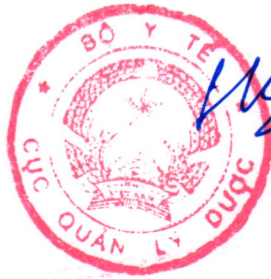
Viên nén 500mg. Vi 10 viên. Hộp 5 vi.

Thuốc: Để xa tầm tay của trẻ.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.
Thuốc này chỉ sử dụng theo đơn của bác sỹ.

Lưu hành vào tháng 10 năm 2015.

Viên nang, viên nén

Sản xuất cho công ty F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Thụy sỹ.
bởi: **Roche S.p.A Milan** , Via Morelli 2, Segrate, Ý



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Văn Hạnh