

BS1

D-MKT		Tacrolil	
DEPTO. REGISTRO		Código do Material:	000000
DESENV. EMB.		Código do Produto:	00000
DESENV. CALÊNICO		Faca:	F-202
		Arte Final:	CA-4373
		Cód.Laetus:	217
		Dimensões:	80 x 60 x 168 mm
		Papel Gramatura:	GC1 275 g/m ²
SRI LANKA Prova nº 03		07/03/2013 Fabiano	

BRAILLE

PANTONE 485 C

PANTONE 301 C

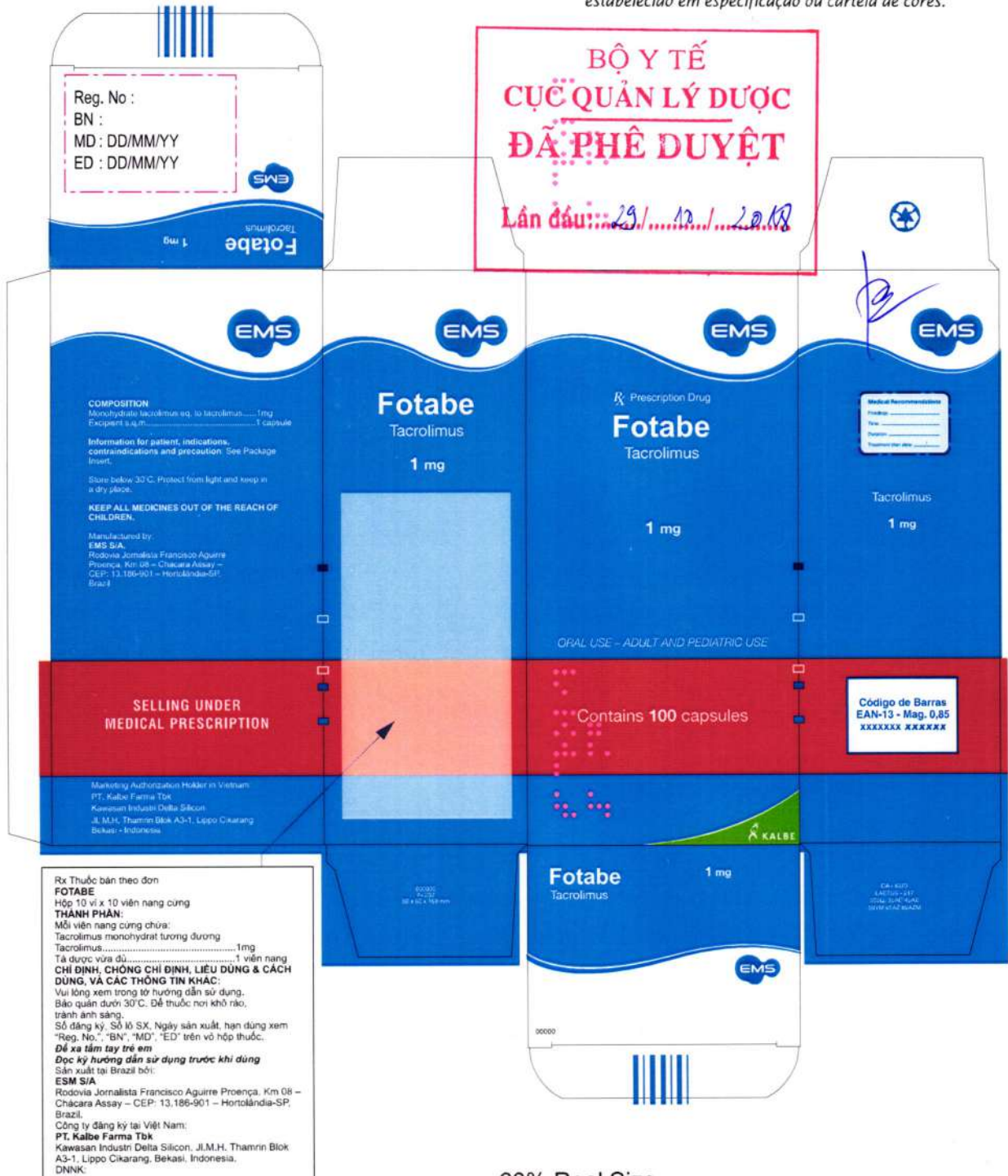
PANTONE 2925 C

PROCESS BLUE C

TINTA REATIVA

RESERVA DE VERNIZ

ATENÇÃO: As cores desta prova são indicativas. A impressão final deverá obedecer o padrão oficial estabelecido em especificação ou cartela de cores.

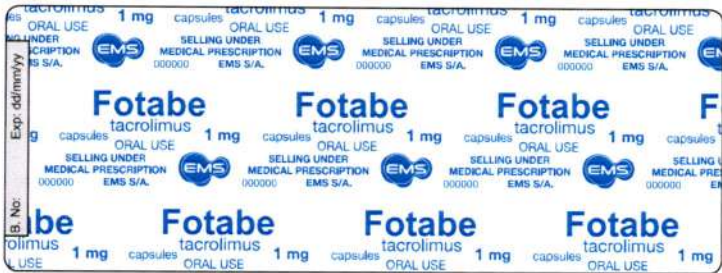


Sub-label 100%

60% Real Size



PANTONE 301 C



Blister: 100% Real Size

B. No:
Exp: dd/mm/yy

capsules
1 mg

Fotabe
tacrolimus

Indications, contraindications and precautions: see package insert.
Keep at room temperature (15° to 30°C). Protect from light and keep in a dry place.
KEEP ALL MEDICINES OUT OF THE REACH OF CHILDREN.
Once opened, the capsules should be used within 12 months.
Warning: do not eat the desiccant pouch (silica gel) from the aluminum envelope.
SELLING UNDER MEDICAL PRESCRIPTION
EMS S/A.

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08 –
Chacara Assay – CEP: 13.186-901 – Hortolândia-SP,
Brazil

000000

capsules
1 mg

Fotabe
tacrolimus

Information for patient, indications, contraindications and precautions: see package insert.
Keep at room temperature (15° to 30°C). Protect from light and keep in a dry place.
KEEP ALL MEDICINES OUT OF THE REACH OF CHILDREN.
Once opened, the capsules should be used within 12 months.
Warning: do not eat the desiccant pouch (silica gel) from the aluminum envelope.
SELLING UNDER MEDICAL PRESCRIPTION
EMS S/A.

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08 –
Chacara Assay – CEP: 13.186-901 – Hortolândia-SP,
Brazil

000000

capsules
1 mg

Fotabe
tacrolimus

Information for patient, indications, contraindications and precautions: see package insert.
Keep at room temperature (15° to 30°C). Protect from light and keep in a dry place.
KEEP ALL MEDICINES OUT OF THE REACH OF CHILDREN.
Once opened, the capsules should be used within 12 months.
Warning: do not eat the desiccant pouch (silica gel) from the aluminum envelope.
SELLING UNDER MEDICAL PRESCRIPTION
EMS S/A.

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08 –
Chacara Assay – CEP: 13.186-901 – Hortolândia-SP,
Brazil

000000

Flow pack: 100% size

Rx (Thuốc bán theo đơn)

FOTABE

CÔNG THỨC

Mỗi viên nang chứa:

Tacrolimus monohydrat 1,022 mg tương đương tacrolimus.....1 mg

Tá dược vừa đủ*1 nang

* hypromellose, lactose monohydrat, croscarmellose natri, magnesi stearat, vỏ nang cứng gelatin cỡ 3.

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Tác động trị liệu

Khuyến cáo dùng viên nang **FOTABE** sau khi ghép gan hoặc thận để phòng ngừa thải cơ quan ghép. Thời gian tác động của tacrolimus sau khi uống chưa rõ và thay đổi tùy thuộc vào sự khác biệt giữa các cá thể và liều của từng cá thể.

DƯỢC LỰC HỌC/ DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược lực học:

Tacrolimus kéo dài sự sống của vật chủ và các cơ quan ghép trong các mô hình động vật ghép gan, thận, tim, tủy xương, ruột non và tụy, phổi và khí quản, da, giác mạc và chi. Ở động vật, tacrolimus đã được chứng minh ức chế khả năng miễn dịch thể dịch và ở phạm vi lớn hơn, ức chế phản ứng qua trung gian tế bào như thải mô ghép đồng loại, quá mẫn tủy muện, viêm khớp do collagen, viêm não tủy dị ứng thực nghiệm và bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ. Tacrolimus ức chế sự hoạt hóa tế bào lympho-T, mặc dù cơ chế tác động chính xác chưa được biết. Bằng chứng thực nghiệm cho rằng tacrolimus gắn kết với một protein nội bào, FKBP-12. Sau đó tạo thành một phức hợp tacrolimus-FKBP-12, calci, calmodulin và calcineurin và hoạt tính phosphatase của calcineurin bị ức chế. Tác động này có thể ngăn chặn sự dephosphoryl hóa và sự di chuyển của nhân tố thuộc nhân tế bào T được hoạt hóa (NF-AT), một thành phần thuộc nhân được cho là khởi xướng cho sự sao chép gen để tạo thành các lymphokin (như interleukin-2, gamma interferon). Kết quả cuối cùng là ức chế sự hoạt hóa tế bào lympho-T (nghĩa là ức chế miễn dịch).

Dược động học:

Hoạt tính của tacrolimus chủ yếu là do thuốc mẹ. Các thông số dược động học của tacrolimus đã được xác định sau tiêm tĩnh mạch (IV) và/hoặc uống (PO) ở người tình nguyện khỏe mạnh, ở bệnh nhân ghép thận và ghép gan

Dân số	N	Đường dùng (liều)	Các thông số					
			C _{max} (ng/mL)	T _{max} (giờ)	AUC (ng.giờ/mL)	t _{1/2} (giờ)	CI (L/giờ/kg)	V (L/kg)
Người tình nguyện khỏe mạnh	8	Tiêm tĩnh mạch (0,025 mg/kg/4 giờ)	-	-	598 ± 125*	34,2 ± 7,7	0,040 ± 0,009	1,91 ± 0,31
	16	Uống (5 mg)	29,7 ± 7,2	1,6 ± 0,7	243 ± 73**	34,8 ± 11,4	0,041 ± 0,008	1,94 ± 0,53
Bệnh nhân ghép thận	26	Tiêm tĩnh mạch (0,02 mg/kg/12 giờ)	-	-	294 ± 262***	18,8 ± 16,7	0,083 ± 0,050	1,41 ± 0,66
		Uống (0,2 mg/kg/ngày)	19,2 ± 10,3	3,0	203 ± 42***	#	#	#
		Uống (0,3 mg/kg/ngày)	24,2 ± 15,8	1,5	288 ± 93***	#	#	#

Bệnh nhân ghép gan	17	Tiêm tĩnh mạch (0,05 mg/kg/12 giờ)	-	-	3300 ± 2130***	11,7 ± 3,9	0,053 ± 0,017	0,85 ± 0,30
		Uống (0,3 mg/kg/ngày)	68,5 ± 30,0	2,3 ± 1,5	519 ± 179***	#	#	#

Hiệu chỉnh đối với sinh khả dụng của từng người

* AUC₀₋₁₂₀; **AUC₀₋₇₂; ***AUC_{0-inf}; ****SD = Độ lệch chuẩn; - Không áp dụng; #Không có thông tin

Do có sự khác biệt giữa các cá thể về dược động học của tacrolimus, chế độ liều của từng cá thể là cần thiết để việc điều trị tối ưu. Dữ liệu dược động học cho thấy nồng độ máu toàn phần dùng để lấy mẫu thích hợp hơn là nồng độ trong huyết tương để mô tả dược động học của tacrolimus.

Hấp thu

Sau khi uống, tacrolimus được hấp thu qua đường tiêu hóa không hoàn toàn và biến đổi. Sinh khả dụng tuyệt đối của tacrolimus là $17 \pm 10\%$ ở những bệnh nhân người lớn ghép thận (N = 26), $22 \pm 6\%$ ở những bệnh nhân người lớn ghép gan (N = 17), và $18 \pm 5\%$ ở người tình nguyện khỏe mạnh (N = 16). Một nghiên cứu dùng liều duy nhất thực hiện trên 32 người tình nguyện khỏe mạnh thiết lập tương đương sinh học của viên nang chứa 1 mg tacrolimus. Trong một nghiên cứu khác với liều duy nhất thực hiện trên 32 người tình nguyện khỏe mạnh thiết lập tương đương sinh học của viên nang chứa 0,5 mg và 1 mg tacrolimus. Nồng độ tối đa của tacrolimus trong máu (C_{max}) và diện tích dưới đường cong (AUC) gia tăng theo kiểu tỉ lệ với liều dùng trên 18 người tình nguyện khỏe mạnh ở tình trạng đói dùng liều uống duy nhất 3,7 và 10 mg.

Tốc độ và mức độ hấp thu tacrolimus cao nhất ở tình trạng đói. Sự hiện diện và thành phần của thức ăn làm giảm cả tốc độ và mức độ hấp thu tacrolimus.

Ở 18 bệnh nhân ghép thận, nồng độ tối thiểu của tacrolimus là 3-30 ng/ml đo từ 10 - 12 giờ sau khi dùng thuốc (C_{min}) tương quan tốt với AUC (hệ số tương quan là 0,93). Ở 24 bệnh nhân ghép gan trên một dãy nồng độ từ 10 - 60 ng/ml, hệ số tương quan là 0,94.

Ảnh hưởng của thức ăn

Tỷ lệ và mức độ hấp thu của tacrolimus cao hơn trong tình trạng đói. Sự hiện diện và thành phần của thức ăn làm giảm cả tốc độ và mức độ hấp thu tacrolimus khi dùng tacrolimus cho 15 người tình nguyện khỏe mạnh.

Ảnh hưởng rõ rệt nhất với một bữa ăn nhiều chất béo (848 kcal, 46% chất béo): AUC trung bình và C_{max} giảm tương ứng là 37% và 77%; T_{max} được kéo dài gấp 5 lần. Một bữa ăn nhiều carbohydrat (668 kcal, 85% carbohydrat) làm giảm AUC trung bình và C_{max} trung bình tương ứng là 28% và 65%.

Ở người tình nguyện khỏe mạnh (N = 16), thời gian của bữa ăn cũng ảnh hưởng đến sinh khả dụng của tacrolimus. Khi uống ngay sau bữa ăn, C_{max} trung bình giảm 71% và AUC trung bình giảm 39%, so với tình trạng đói. Khi dùng sau bữa ăn 1,5 giờ, C_{max} trung bình giảm 63% và AUC trung bình giảm 39%, so với tình trạng đói.

Ở 11 bệnh nhân ghép gan, dùng viên nang tacrolimus 15 phút sau khi ăn sáng với một lượng chất béo cao (400 kcal, 34% chất béo) dẫn tới giảm AUC ($27 \pm 18\%$) và C_{max} ($50 \pm 19\%$), so với với tình trạng đói.

Phân bố

Tacrolimus gắn kết với protein huyết tương khoảng 99% và không phụ thuộc vào nồng độ trên khoảng 5 - 50 ng/ml. Tacrolimus được gắn kết chủ yếu với albumin và alpha-1-acid glycoprotein, và có mức liên kết cao với hồng cầu. Sự phân bố của tacrolimus giữa máu toàn phần và huyết tương phụ thuộc vào nhiều yếu tố, như hematocrit, nhiệt độ tại thời điểm tách huyết tương, nồng độ thuốc và nồng độ protein huyết tương. Trong một nghiên cứu tại Mỹ, tỷ lệ giữa nồng độ máu toàn phần với nồng độ trong huyết tương trung bình là 35 (khoảng từ 12 - 67).

Chuyển hóa

Tacrolimus được chuyển hóa rộng rãi bởi hệ thống oxidase có chức năng hỗn hợp, chủ yếu là hệ thống cytochrom P-450 (CYP3A). Một con đường chuyển hóa dẫn đến sự hình thành của 8 chất chuyển hóa đã được đề xuất. Quá trình khử methyl và hydroxyl hóa được xác định là các cơ chế chính của biến đổi sinh học *in vitro*. Chất chuyển hóa chính được xác định trong môi trường ủ với

các microsom ở gan người là 13-demethyl tacrolimus. Trong các nghiên cứu *in vitro*, chất chuyển hóa 31-demethyl đã được báo cáo là có các hoạt tính tương tự như tacrolimus.

Thải trừ

Độ thanh thải trung bình của tacrolimus sau khi tiêm tĩnh mạch là 0,04 ở người khỏe mạnh, 0,083 ở bệnh nhân người lớn ghép thận và 0,053 ở bệnh nhân người lớn ghép gan. Ở người, dưới 1% liều uống được thải trừ ở dạng không thay đổi qua nước tiểu. Trong một nghiên cứu cân bằng khối khi tiêm tĩnh mạch tacrolimus đã được đánh dấu phóng xạ cho 6 người tình nguyện khỏe mạnh, tỷ lệ thu hồi trung bình chất phóng xạ là $77,8 \pm 12,7\%$. Sự thải trừ qua phân chiếm $92,6 \pm 1,0\%$ và thời gian bán thải dựa vào hoạt tính phóng xạ là $48,1 \pm 15,9$ giờ trong khi dựa vào nồng độ tacrolimus là $43,5 \pm 11,6$ giờ.

Độ thanh thải trung bình của chất đánh dấu phóng xạ là $0,029 \pm 0,015$ L/giờ/kg và độ thanh thải của tacrolimus là $0,029 \pm 0,009$ L/giờ/kg. Khi dùng đường uống, tỉ lệ thu hồi trung bình chất đánh dấu phóng xạ là $94,9 \pm 30,7\%$. Sự thải trừ qua phân chiếm $92,6 \pm 30,7\%$, qua nước tiểu chiếm $2,3 \pm 1,1\%$ và thời gian bán thải dựa vào hoạt tính phóng xạ là $31,9 \pm 10,5$ giờ trong khi dựa vào nồng độ tacrolimus là $48,4 \pm 12,3$ giờ. Độ thanh thải trung bình của chất đánh dấu phóng xạ là $0,226 \pm 0,116$ L/giờ/kg và độ thanh thải của tacrolimus là $0,172 \pm 0,088$ L/giờ/kg.

DẪN SỐ ĐẶC BIỆT

Trẻ em

Dược động học của tacrolimus đã được nghiên cứu ở bệnh nhân ghép gan, từ 0,7 - 13,2 tuổi. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều 0,037 mg/kg/ngày cho 12 bệnh nhi, thời gian bán thải trung bình là $11,5 \pm 3,8$ giờ, thể tích phân bố trung bình là $2,6 \pm 2$ L/kg và độ thanh thải trung bình là $0,138 \pm 0,071$ L/giờ/kg. Sau khi uống ở 9 bệnh nhân, AUC và C_{max} trung bình lần lượt là 337 ± 167 ng•giờ/mL và $43,4 \pm 27,9$ ng/mL. Sinh khả dụng tuyệt đối là $31 \pm 21\%$. Nồng độ tối thiểu trong máu toàn phần của 31 bệnh nhân dưới 12 tuổi cho thấy bệnh nhi cần liều cao hơn so với người lớn để đạt nồng độ tacrolimus tối thiểu tương tự.

Suy thận và suy gan

Các thông số dược động trung bình của tacrolimus sau khi dùng một liều duy nhất cho bệnh nhân suy gan và suy thận được thể hiện trong bảng sau:

Dân số (số bệnh nhân)	Liều	AUC _{0-t} (ng•giờ/mL)	t _{1/2} (giờ)	V (L/kg)	CI (L/giờ/kg)
Suy thận (n = 12)	0,02 mg/kg/4 giờ tiêm tĩnh mạch	393 ± 123 (t = 60 giờ)	$26,3 \pm 9,2$	$1,07 \pm 0,20$	$0,038 \pm 0,014$
Suy gan nhẹ (n = 6)	0,02 mg/kg/4 giờ tiêm tĩnh mạch	367 ± 107 (t = 72 giờ)	$60,6 \pm 43,8$ Khoảng 27,8 - 141	$3,1 \pm 1,6$	$0,042 \pm 0,02$
	7,7 mg uống	488 ± 320 (t = 72 giờ)	$66,1 \pm 44,8$ Khoảng 29,5 - 138	$3,7 \pm 4,7^*$	$0,034 \pm 0,019^*$
Suy gan nặng (n = 6, tiêm tĩnh mạch)	0,02 mg/kg/4 giờ tiêm tĩnh mạch (n = 2)	762 ± 204 (t = 120 giờ)	198 ± 158 Khoảng: 81 - 436	$3,9 \pm 1,0$	$0,017 \pm 0,013$
	0,01 mg/kg/8 giờ tiêm tĩnh mạch (n = 4)	289 ± 117 (t = 144 giờ)			
(n = 5, uống)†	8 mg uống (n = 1)	658 (t = 120 giờ)	119 ± 35 Khoảng: 85 - 178	$3,1 \pm 3,4^*$	$0,016 \pm 0,011^*$
	5 mg uống (n = 4)	533 ± 156			
	4 mg uống (n = 1)	(t = 144 giờ)			

* Hiệu chỉnh đối với sinh khả dụng; † một bệnh nhân không uống thuốc.

Suy thận

Dược động học của tacrolimus sau khi tiêm tĩnh mạch một lần duy nhất đã được xác định trên 12 bệnh nhân trước khi ghép thận (7 người không thâm tách và 5 người thâm tách có creatinin huyết thanh lần lượt là $3,9 \pm 1,6$ và $2,4 \pm 1,2$ mg/dL). Các thông số dược động học thu được là tương tự cho cả hai nhóm.

Độ thanh thải trung bình của tacrolimus ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận cũng tương tự như ở người tình nguyện bình thường.

Suy gan

Dược động học của tacrolimus đã được xác định trên 6 bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nhẹ (chỉ số Pugh trung bình: 6,2) sau tiêm tĩnh mạch và uống một liều duy nhất. Độ thanh thải trung bình của tacrolimus ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nhẹ không khác biệt đáng kể so với ở người tình nguyện bình thường. Dược động học của tacrolimus đã được nghiên cứu trên 6 bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng (chỉ số Pugh trung bình: > 10). Những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng có độ thanh thải trung bình thấp hơn đáng kể, không phân biệt đường dùng thuốc.

Chủng tộc

Nghiên cứu chính thức đánh giá khuynh hướng dược động học của tacrolimus ở bệnh nhân da đen ghép tạng đã không được thực hiện. Tuy nhiên, một sự so sánh hồi cứu của bệnh nhân da đen và da trắng ghép thận cho thấy bệnh nhân da đen cần liều tacrolimus cao hơn để đạt được nồng độ đầy tương tự so với bệnh nhân da trắng.

Giới tính

Nghiên cứu chính thức đánh giá ảnh hưởng của giới tính đối với dược động học của tacrolimus đã không được thực hiện, tuy nhiên, không có sự khác biệt về liều do giới tính trong thử nghiệm ghép thận. Một so sánh hồi cứu về dược động học ở người tình nguyện khỏe mạnh và ở những bệnh nhân ghép thận và ghép gan cho thấy không có sự khác biệt về giới tính.

Ghép gan

Tính an toàn và hiệu quả của sự ức chế miễn dịch bởi tacrolimus sau ghép gan cùng vị trí được đánh giá trong hai nghiên cứu đa trung tâm, tiền cứu, ngẫu nhiên, không mù. Các nhóm kiểm soát chủ động đã được điều trị với phác đồ ức chế miễn dịch bởi cyclosporin. Cả hai nghiên cứu sử dụng đồng thời các corticosteroid tuyến thượng thận như là một phần của phác đồ ức chế miễn dịch. Những nghiên cứu này được thiết kế để đánh giá xem liệu hai phác đồ điều trị có tương đương trị liệu hay không, với sự sống sót của bệnh nhân và mảnh ghép 12 tháng sau cấy ghép là điểm dừng đầu tiên. Phác đồ ức chế miễn dịch bởi tacrolimus được xem là tương đương với phác đồ ức chế miễn dịch bởi cyclosporin.

Trong một thử nghiệm, 529 bệnh nhân được chiêu nạp tại 12 địa điểm lâm sàng ở Mỹ; trước khi phẫu thuật, 263 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng phác đồ ức chế miễn dịch bởi tacrolimus và 266 bệnh nhân dùng phác đồ ức chế miễn dịch bởi cyclosporin (CBIR: *phác đồ ức chế miễn dịch bởi cyclosporin*). 10 trong số 12 địa điểm sử dụng đề cương CBIR giống nhau, trong khi 2 địa điểm còn lại sử dụng đề cương kiểm soát khác nhau. Cuộc thử nghiệm này loại trừ những bệnh nhân có rối loạn chức năng thận, suy gan tối cấp với bệnh não giai đoạn IV, và ung thư; cho phép bệnh nhi (≤ 12 tuổi).

Trong thử nghiệm thứ hai, 545 bệnh nhân được chiêu nạp tại 8 địa điểm lâm sàng ở Châu Âu; trước khi phẫu thuật, 270 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng phác đồ ức chế miễn dịch bởi tacrolimus và 275 bệnh nhân dùng CBIR. Trong nghiên cứu này, mỗi trung tâm sử dụng đề cương CBIR chuẩn nội bộ của mình với mục đích kiểm soát chủ động. Cuộc thử nghiệm này loại trừ bệnh nhi, nhưng cho phép chiêu nạp các đối tượng có rối loạn chức năng thận, suy gan tối cấp trong bệnh não giai đoạn IV, và ung thư trừ di căn gan nguyên phát.

Trong cả hai nghiên cứu, sự sống sót của bệnh nhân và mảnh ghép sau 1 năm ở các nhóm điều trị với tacrolimus tương đương với các nhóm điều trị với CBIR. Tổng tỉ lệ sống sót của bệnh nhân sau 1 năm (các nhóm điều trị với CBIR và tacrolimus kết hợp) là 88% trong nghiên cứu ở Mỹ và 78% trong nghiên cứu ở Châu Âu. Tổng tỉ lệ sống sót của mảnh ghép sau 1 năm (các nhóm điều trị với CBIR và tacrolimus kết hợp) là 81% trong nghiên cứu ở Mỹ và 73% trong nghiên cứu ở Châu Âu. Trong cả hai nghiên cứu, thời gian trung bình để chuyển đổi từ liều tiêm tĩnh mạch sang liều uống viên nang tacrolimus là 2 ngày.

Do bản chất của thiết kế nghiên cứu, so sánh sự khác biệt về điểm kết thúc thứ 2, như tỷ lệ thải ghép cấp tính, thải ghép mạn tính hoặc sử dụng OKT3 để điều trị thải ghép kháng steroid, có thể không được thực hiện một cách tin cậy.

Ghép thận

Sự ức chế miễn dịch bởi tacrolimus sau ghép thận đã được đánh giá trong một nghiên cứu 3 pha, ngẫu nhiên, đa trung tâm, không mù, tiền cứu. Có 412 bệnh nhân ghép thận chiểu nạp tại 19 địa điểm lâm sàng ở Mỹ. Liệu pháp nghiên cứu được bắt đầu khi chức năng thận đã ổn định thể hiện bởi creatinin huyết thanh ≤ 4 mg/dL (trung bình 4 ngày sau khi cấy ghép; khoảng từ 1 - 14 ngày). Loại trừ những bệnh nhân dưới 6 tuổi.

Có 205 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên dùng liệu pháp ức chế miễn dịch bởi tacrolimus và 207 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng liệu pháp ức chế miễn dịch bởi cyclosporin. Tất cả bệnh nhân được điều trị cảm ứng dự phòng gồm một chế phẩm kháng thể kháng lympho, các corticosteroid và azathioprin. Tổng tỉ lệ sống sót của bệnh nhân và mảnh ghép sau 1 năm lần lượt là 96,1% và 89,6% và tương đương giữa các mục đích điều trị.

Do bản chất của thiết kế nghiên cứu, so sánh sự khác biệt về điểm kết thúc thứ 2, như tỷ lệ thải ghép cấp tính, thải ghép mạn tính hoặc sử dụng OKT3 để điều trị thải ghép kháng steroid, có thể không được thực hiện một cách tin cậy.

CHỈ ĐỊNH:

Viên nang tacrolimus được chỉ định để dự phòng thải ghép cơ quan ở bệnh nhân ghép gan hoặc ghép thận đồng loại.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Tóm tắt các khuyến cáo về liều dùng đường uống khởi đầu và nồng độ đáy máu toàn phần được ghi nhận

Bệnh nhân	Liều uống khuyến cáo khởi đầu	Nồng độ đáy máu toàn phần được ghi nhận
Bệnh nhân người lớn ghép thận	0,2 mg/kg/ngày	tháng 1 - 3: 7 - 20 ng/mL tháng 4 - 12: 5 - 15 ng/mL
Bệnh nhân người lớn ghép gan	0,10 - 0,15 mg/kg/ngày	tháng 1 - 12: 5 - 20 ng/mL
Bệnh nhi ghép gan	0,15 - 0,20 mg/kg/ngày	tháng 1 - 12: 5 - 20 ng/mL

*lưu ý: liều được chia làm 2 lần, 12 giờ/ lần.

Ghép gan

Khuyến cáo các bệnh nhân nên khởi đầu liệu pháp đường uống với viên nang tacrolimus nếu có thể. Nếu liệu pháp truyền tĩnh mạch là cần thiết, nên chuyển đổi từ truyền tĩnh mạch sang uống tacrolimus ngay sau khi có thể dung nạp liệu pháp đường uống. Điều này thường diễn ra trong vòng 2 - 3 ngày. Nên dùng liều khởi đầu tacrolimus không sớm hơn 6 giờ sau khi cấy ghép. Liều uống khởi đầu khuyến cáo của viên nang tacrolimus là 0,1 - 0,15 mg/kg/ngày, liều hàng ngày được chia 2 lần mỗi 12 giờ. Dùng đồng thời với nước ép bưởi làm tăng nồng độ đáy của tacrolimus trong máu ở bệnh nhân ghép gan. Nên điều chỉnh liều dùng dựa trên đánh giá lâm sàng của sự thải ghép và khả năng dung nạp. Liều tacrolimus thấp hơn có thể đủ để điều trị duy trì. Liệu pháp bổ sung với các corticosteroid tuyến thượng thận được khuyến cáo sớm sau cấy ghép.

Ghép thận

Liều khởi đầu uống được đề nghị của tacrolimus (dùng mỗi 12 giờ với liều chia hai lần) là 0,2 mg/kg/ngày. Có thể dùng liều khởi đầu của tacrolimus trong vòng 24 giờ cấy ghép, nhưng nên đợi cho đến khi chức năng thận hồi phục (thể hiện bởi creatinin huyết thanh ≤ 4 mg/dL). Bệnh nhân da đen có thể cần liều cao hơn để đạt nồng độ thuốc trong huyết tương tương xứng.

Thời gian sau cấy ghép	Người da trắng N = 114		Người da đen N = 56	
	Liều	Nồng độ đáy (ng/mL)	Liều	Nồng độ đáy (ng/mL)
7 ngày	0,18 mg/kg	12 ng/mL	0,23 mg/kg	10,9 ng/mL
1 tháng	0,17 mg/kg	12,8 ng/mL	0,26 mg/kg	12,9 ng/mL

6 tháng	0,14 mg/kg	11,8 ng/mL	0,24 mg/kg	11,5 ng/mL
12 tháng	0,13 mg/kg	10,1 ng/mL	0,19 mg/kg	11,0 ng/mL

Điều chỉnh liều ở nhóm đối tượng đặc biệt

Bệnh nhi

Bệnh nhi ghép gan mà không bị rối loạn chức năng gan hoặc thận trước đó đòi hỏi và dung nạp liều cao hơn so với người lớn để đạt được nồng độ thuốc trong máu tương tự. Do đó, khuyến cáo khởi đầu điều trị cho bệnh nhi ở liều uống bắt đầu là 0,15 - 0,2 mg/kg/ngày. Có thể cần điều chỉnh liều. Kinh nghiệm ở bệnh nhi ghép thận còn hạn chế.

Bệnh nhân suy gan

Cần giảm liều ở những bệnh nhân bị suy gan nặng để duy trì nồng độ đáy trong máu trong phạm vi mục tiêu khuyến cáo.

Bệnh nhân suy thận

Vì dược động học của tacrolimus không bị ảnh hưởng bởi chức năng thận nên không cần điều chỉnh liều. Tuy nhiên, do tiềm ẩn độc tính trên thận của tacrolimus nên theo dõi cẩn thận chức năng thận (bao gồm nồng độ creatinin huyết thanh, tính toán độ thanh thải creatinin và theo dõi lượng nước tiểu).

Chuyển đổi từ một phác đồ ức chế miễn dịch sang một phác đồ ức chế miễn dịch khác

Không nên dùng tacrolimus đồng thời với cyclosporin. Nên ngưng tacrolimus hoặc cyclosporin ít nhất 24 giờ trước khi bắt đầu thuốc khác. Khi có sự hiện diện của nồng độ cao tacrolimus hoặc cyclosporin, việc dùng thuốc với loại thuốc khác thường nên trì hoãn thêm.

Khuyến cáo nồng độ đáy trong máu toàn phần cần duy trì

Liều dùng chủ yếu dựa trên đánh giá lâm sàng của việc loại bỏ và dung nạp thuốc ở từng bệnh nhân. Để hỗ trợ tối ưu hóa liều, một số xét nghiệm miễn dịch có sẵn để xác định nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần bao gồm phương pháp miễn dịch định lượng enzym vi tiểu phân bán tự động (MEIA). So sánh các nồng độ từ các tài liệu đã công bố với các giá trị riêng lẻ trong thực hành lâm sàng nên được đánh giá cẩn thận và bởi những người có kiến thức chi tiết về phương pháp định lượng và thiết bị sinh học. Trong thực hành lâm sàng hiện tại, máu toàn phần được theo dõi bằng phương pháp miễn dịch.

Nồng độ đáy máu của tacrolimus phải được theo dõi trong giai đoạn sau cấy ghép. Khi dùng bằng đường uống, nồng độ đáy máu nên được duy trì khoảng 12 giờ sau khi dùng thuốc, ngay trước liều tiếp theo. Tần suất theo dõi nồng độ trong máu của thuốc nên dựa trên nhu cầu lâm sàng. Vì tacrolimus là một thuốc có độ thanh thải thấp nên việc điều chỉnh liều có thể mất vài ngày trước khi nồng độ trong máu thay đổi một cách rõ ràng. Nồng độ đáy máu phải được theo dõi khoảng 2 lần một tuần trong suốt giai đoạn đầu sau cấy ghép và sau đó là theo dõi định kỳ trong quá trình điều trị duy trì. Nồng độ đáy máu của tacrolimus phải được theo dõi sau khi điều chỉnh liều, thay đổi phác đồ ức chế miễn dịch, hoặc sau khi dùng đồng thời với các thuốc có thể làm thay đổi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. (xem mục Tương tác thuốc).

Phân tích nghiên cứu lâm sàng cho thấy đa số bệnh nhân có thể được kiểm soát thành công nếu nồng độ đáy máu của tacrolimus được duy trì dưới 20 ng/ml. Cần phải xem xét tình trạng lâm sàng của bệnh nhân khi diễn tả về nồng độ trong máu toàn phần.

Trong thực hành lâm sàng, nồng độ đáy máu toàn phần thường ở trong khoảng 5-20 ng/ml ở những người nhận ghép gan và 10-20 ng/ml ở bệnh nhân ghép thận và tim trong giai đoạn sau cấy ghép. Sau đó, trong điều trị duy trì, nồng độ trong máu thường ở trong khoảng 5-15 ng/ml ở người nhận ghép gan, thận và tim.

Cách dùng: uống thuốc lúc đói, ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

FOTABE được chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn với tacrolimus hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Một số lỗi y khoa đã xảy ra bao gồm vô ý hoặc không giám sát việc thay đổi thuốc giữa các dạng phóng thích ngay và phóng thích kéo dài. Điều này dẫn đến các tác dụng bất lợi nghiêm trọng, bao gồm cả việc thải loại tạng đã ghép, hoặc các tác dụng không mong muốn khác có thể là hậu quả của việc nồng độ tacrolimus quá thấp hoặc quá cao hơn quy định. Bệnh nhân cần được duy trì dùng một

dạng duy nhất của tacrolimus với mức liều hàng ngày tương ứng. Việc thay đổi dạng bào chế hoặc phác đồ điều trị chỉ nên được thực hiện dưới sự giám sát chặt chẽ của một chuyên gia ghép tạng. Trong suốt giai đoạn đầu sau cấy ghép, cần thường xuyên theo dõi các thông số sau: huyết áp, điện tâm đồ, tình trạng thần kinh và thị giác, mức đường huyết lúc đói, điện giải (đặc biệt là kali), xét nghiệm chức năng gan và thận, các thông số huyết học, các giá trị đông máu, và xác định protein huyết tương. Nếu có những thay đổi liên quan trên lâm sàng, nên xem xét điều chỉnh phác đồ ức chế miễn dịch.

Các thuốc có khả năng gây tương tác

Các chế phẩm thảo dược có chứa St. John's (Hypericum perforatum) hoặc các chế phẩm thảo dược khác nên tránh khi dùng tacrolimus do nguy cơ tương tác dẫn đến làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu và giảm hiệu quả lâm sàng của tacrolimus hoặc tăng nồng độ tacrolimus và nguy cơ độc tính.

Nên tránh phối hợp ciclosporin và tacrolimus và cần phải thận trọng khi dùng tacrolimus cho bệnh nhân đã từng dùng ciclosporin.

Cần tránh thuốc chứa hàm lượng kali cao hoặc thuốc lợi tiểu giữ kali.

Một số kết hợp tacrolimus với thuốc có tác dụng độc trên thận hoặc độc trên thần kinh có thể làm tăng nguy cơ của những tác dụng này.

Tiêm chủng

Thuốc ức chế miễn dịch có thể ảnh hưởng đến phản ứng tiêm chủng và việc tiêm chủng trong suốt quá trình điều trị với tacrolimus có thể bị giảm hiệu quả. Cần tránh sử dụng vắc xin sống làm giảm hoạt lực.

Rối loạn tiêu hóa

Thủng dạ dày đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với tacrolimus. Bởi vì việc thủng dạ dày là một biến cố y khoa quan trọng dẫn đến đe dọa tính mạng hoặc tình trạng nghiêm trọng, nên điều trị kịp thời ngay sau khi nghi ngờ các triệu chứng hoặc dấu hiệu xảy ra.

Vì nồng độ tacrolimus trong máu có thể thay đổi đáng kể trong giai đoạn tiêu chảy, cần theo dõi thêm nồng độ tacrolimus khi bị tiêu chảy.

Rối loạn tim

Phi đại tâm thất hoặc phi đại vách ngăn đã được báo cáo như là bệnh cơ tim được quan sát thấy như những trường hợp hiếm gặp. Hầu hết các trường hợp đều có thể hồi phục, chủ yếu xảy ra ở trẻ em với nồng độ đáy máu của tacrolimus cao hơn nhiều so với mức tối đa khuyến cáo. Các yếu tố nguy cơ khác được quan sát thấy bao gồm tăng nguy cơ của các tình trạng trên lâm sàng bao gồm tiền sử bệnh tim, sử dụng corticosteroid, tăng huyết áp, rối loạn chức năng gan hoặc thận, nhiễm khuẩn, tràn dịch và phù. Theo đó, ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, đặc biệt là trẻ em và những người được nhận thuốc ức chế miễn dịch phải được theo dõi, bằng việc sử dụng các phương pháp như siêu âm tim hoặc điện tâm đồ trước và sau ghép tạng (ví dụ khởi đầu 3 tháng và sau đó là 9-12 tháng). Nếu phát triển bất thường, nên xem xét giảm liều tacrolimus hoặc thay đổi thuốc ức chế miễn dịch khác. Tacrolimus có thể gây kéo dài khoảng QT và có thể gây ra hiện tượng xoắn đỉnh. Cần thận trọng khi sử dụng ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ kéo dài khoảng QT, bao gồm bệnh nhân có tiền sử kéo dài khoảng QT bẩm sinh hoặc di truyền, suy tim sung huyết, nhịp tim chậm và bất thường điện giải. Cũng nên thận trọng khi sử dụng ở những bệnh nhân được chẩn đoán hoặc nghi là có hội chứng QT dài bẩm sinh hoặc mắc phải hoặc bệnh nhân dùng đồng thời với thuốc kéo dài khoảng QT, gây bất thường điện giải hoặc tăng nồng độ tacrolimus.

Rối loạn tăng sinh mô lympho và u ác tính

Bệnh nhân điều trị với tacrolimus đã được báo cáo là có phát triển virus Epstein-Barr (EBV) liên quan đến rối loạn tăng sinh mô lympho. Bệnh nhân chuyển sang điều trị tacrolimus không nên dùng đồng thời với điều trị kháng bạch cầu lympho. Trẻ rất nhỏ (< 2 tuổi), trẻ em âm tính với EBV-VCA đã được báo cáo tăng nguy cơ phát triển rối loạn tăng sinh mô lympho. Vì vậy, trong nhóm bệnh nhân này, huyết thanh học EBV-VCA cần được xác định chắc chắn trước khi bắt đầu điều trị với tacrolimus. Trong quá trình điều trị, nên theo dõi cẩn thận với EBV-PCR. EBV-PCR dương tính có thể tồn tại trong nhiều tháng và không có biểu hiện của bệnh tăng sinh mô lympho hoặc u lympho.

Như các thuốc ức chế miễn dịch khác, bản thân thuốc tiềm ẩn nguy cơ các thay đổi ác tính trên da, nên tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia UV bằng cách mặc quần áo bảo hộ và sử dụng kem chống nắng có chỉ số bảo vệ cao.

Như các thuốc ức chế miễn dịch khác, nguy cơ ung thư thứ phát là chưa rõ.

Hội chứng bệnh não tuần hoàn sau có thể hồi phục (PRES)

Bệnh nhân điều trị với tacrolimus đã được báo cáo có phát triển hội chứng bệnh não tuần hoàn sau có thể hồi phục (PRES). Nếu bệnh nhân dùng tacrolimus có triệu chứng chỉ định PRES như nhức đầu, trạng thái tinh thần thay đổi, động kinh và rối loạn thị giác, nên kiểm tra bằng một phương pháp phóng xạ (ví dụ MRI). Nếu PRES được chẩn đoán, nên kiểm soát huyết áp đầy đủ và ngưng ngay lập tức tacrolimus. Hầu hết các bệnh nhân hồi phục hoàn toàn sau khi thực hiện các biện pháp thích hợp.

Nhiễm trùng cơ hội

Bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm tacrolimus, có nguy cơ cao bị nhiễm trùng cơ hội (vi khuẩn, nấm, virus và protozoal). Trong số này là virus BK có liên quan đến bệnh thận và virus JC liên quan đến bệnh lý chất trắng đa ổ tiến triển (PML). Các nhiễm trùng này thường liên quan đến lượng ức chế miễn dịch toàn bộ cao và có thể dẫn đến tình trạng nghiêm trọng hoặc tử vong mà bác sĩ phải xem xét ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng hoặc có các triệu chứng thần kinh.

Bất sản hồng cầu đơn thuần (PRCA)

Các trường hợp bất sản hồng cầu đơn thuần (PRCA) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với tacrolimus.

Tất cả các bệnh nhân đã được báo cáo các yếu tố nguy cơ cho PRCA như nhiễm parvovirus B19, bệnh lý sẵn có hoặc dùng đồng thời với các thuốc có liên quan đến PRCA.

Tá dược

Vì Fotabe có chứa lactose nên cần chú ý đặc biệt ở những bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC

Dùng tacrolimus với các thuốc có thể liên quan đến rối loạn chức năng thận nên được thực hiện một cách cẩn thận do khả năng suy thận thêm hoặc hiệp đồng. Những thuốc này bao gồm, nhưng không giới hạn, aminoglycosid, amphotericin B và cisplatin. Các thử nghiệm lâm sàng ban đầu với việc dùng đồng thời tacrolimus và cyclosporin dẫn đến độc tính trên thận thêm/ hiệp đồng. Bệnh nhân chuyển từ cyclosporin sang tacrolimus không nên dùng liều đầu tiên tacrolimus trong vòng 24 giờ sau liều cuối của cyclosporin. Nên trì hoãn dùng tacrolimus khi nồng độ cyclosporin cao.

Các thuốc làm thay đổi nồng độ của tacrolimus

Vì tacrolimus được chuyển hóa chủ yếu bởi hệ thống enzym CYP3A, các chất ức chế các enzym này có thể làm giảm chuyển hóa hay tăng khả dụng sinh học của tacrolimus vì làm tăng nồng độ của thuốc trong máu toàn phần hoặc huyết tương. Các thuốc cảm ứng các hệ thống enzym này có thể dẫn đến tăng chuyển hóa của tacrolimus hoặc giảm sinh khả dụng vì làm giảm nồng độ của thuốc trong máu toàn phần hoặc huyết tương. Cần theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu và điều chỉnh liều lượng thích hợp khi các thuốc này được sử dụng đồng thời.

Các thuốc làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu

Trong một nghiên cứu với 6 người tình nguyện khỏe mạnh, thấy có sự gia tăng đáng kể sinh khả dụng đường uống của tacrolimus ($14 \pm 5\% \rightarrow 30 \pm 8\%$) sau khi sử dụng đồng thời với ketoconazol (200 mg). Độ thanh thải biểu kiến của tacrolimus khi dùng đường uống với ketoconazol giảm đáng kể so với khi dùng tacrolimus một mình (từ $0,430 \pm 0,129 \text{ L/giờ/kg} \rightarrow 0,148 \pm 0,043 \text{ L/giờ/kg}$). Nói chung, dùng đường tiêm tĩnh mạch không làm thay đổi đáng kể độ thanh thải khi dùng đồng thời với ketoconazol; tuy nhiên có sự thay đổi lớn giữa các bệnh nhân.

<i>Thuốc chẹn kênh calci</i>	<i>Thuốc kháng sinh nhóm Macrolid</i>	<i>Thuốc kháng nấm</i>	<i>Thuốc hỗ trợ nhu động tiêu hóa</i>	<i>Thuốc khác</i>
Diltiazem Nicardipin Nifedipin Verapamil	Clarithromycin Erythromycin Troleandomycin	Clotrimazol Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Voriconazol	Cisaprid Metoclopramid	Bromocriptin Cloramphenicol Cimetidin Cyclosporin Danazol Ethinylestradiol Methylprednisolon Omeprazol Thuốc ức chế protease

				Nefazodon Magnesi hydroxyd Nhôm hydroxyd
--	--	--	--	--

Các thuốc làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu

St John's Wort (*Hypericum perforatum*) cảm ứng CYP3A4 và P-glycoprotein

Thuốc chống co giật	Thuốc kháng khuẩn	Chế phẩm thảo dược	Thuốc khác
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Rifabutin Caspofungin Rifampin	St John's Wort	Sirolimus

Vì tacrolimus là một cơ chất cho CYP3A4, có khả năng việc sử dụng St. John Wort ở bệnh nhân đang dùng viên nang tacrolimus có thể dẫn đến giảm nồng độ tacrolimus.

Trong một nghiên cứu chéo đơn liều ở người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời tacrolimus và magnesi-nhôm-hydroxyd dẫn đến tăng 21% AUC trung bình và giảm 10% C_{max} trung bình của tacrolimus so với khi dùng tacrolimus một mình.

Trong một nghiên cứu ở 6 tình nguyện viên bình thường, thấy giảm đáng kể sinh khả dụng đường uống của tacrolimus ($14 \pm 6\% \rightarrow 7 \pm 3\%$) khi dùng đồng thời với rifampin (600 mg). Ngoài ra, có sự gia tăng đáng kể độ thanh thải tacrolimus ($0,036 \pm 0,008$ L/giờ/kg $\rightarrow 0,053 \pm 0,01$ L/giờ/kg) khi dùng đồng thời với rifampin.

Nghiên cứu tương tác thuốc với các thuốc dùng trong điều trị HIV chưa được thực hiện. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng đồng thời các thuốc có độc tính trên thận (như ganciclovir) hoặc được chuyển hóa bởi CYP3A (như nelfinavir, ritonavir) với tacrolimus. Dựa trên một nghiên cứu lâm sàng ở 5 người ghép gan, dùng đồng thời tacrolimus với nelfinavir làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu đáng kể và kết quả là cần giảm liều tacrolimus bình quân khoảng 16 lần để duy trì nồng độ đáy trung bình của tacrolimus trong máu là 9,7 ng/mL. Vì vậy, cần theo dõi thường xuyên nồng độ tacrolimus trong máu và điều chỉnh liều lượng thích hợp khi sử dụng đồng thời với nelfinavir. Tacrolimus có thể ảnh hưởng đến dược động học của thuốc khác (như phenytoin) và làm tăng nồng độ của các thuốc này. Nên tránh dùng nước ép bưởi vì ảnh hưởng đến sự chuyển hóa qua trung gian CYP3A. Sau khi dùng đồng thời tacrolimus và sirolimus (2 hoặc 5 mg/ngày) cho bệnh nhân ghép thận ổn định, AUC₀₋₁₂ trung bình và C_{min} của tacrolimus giảm khoảng 30% so với khi dùng tacrolimus một mình. Dùng đồng thời với 1 mg/ngày sirolimus làm giảm khoảng 3% AUC₀₋₁₂ và 11% C_{min} của tacrolimus. Tính an toàn và hiệu quả của tacrolimus khi dùng kết hợp với sirolimus để phòng ngừa chống thải ghép chưa được xác định và không được khuyến cáo.

Tương tác thuốc khác

Các thuốc ức chế miễn dịch có thể ảnh hưởng đến tiêm chủng. Vì vậy, trong quá trình điều trị bằng viên nang tacrolimus, việc tiêm chủng có thể ít hiệu quả. Việc sử dụng các loại vaccin sống nên tránh; vaccin sống có thể bao gồm (nhưng không giới hạn) vaccin sởi, quai bị, rubella, bại liệt dùng đường uống, BCG, sốt vàng da và thương hàn TY 21a.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai

Từ dữ liệu nghiên cứu ở người cho thấy tacrolimus có thể qua được hàng rào nhau thai. Một lượng dữ liệu hạn chế ở những người nhận ghép tạng không đưa ra bằng chứng về nguy cơ gia tăng phản ứng bất lợi trên quá trình và kết quả của thời kỳ mang thai khi điều trị bằng tacrolimus so với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Tuy nhiên, những trường hợp xảy thai tự nhiên đã được báo cáo. Cho đến nay, không có sẵn dữ liệu dịch tễ học khác có liên quan. Do nhu cầu điều trị, tacrolimus có thể được dùng ở phụ nữ mang thai khi không có biện pháp thay thế an toàn hơn và lợi ích mang lại được chứng minh là vượt trội hơn so với nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Trong trường hợp có sự tiếp xúc với thuốc trong khi mang thai, nên theo dõi trẻ sơ sinh về tác dụng bất lợi tiềm ẩn (đặc biệt là các ảnh hưởng trên thận). Có nguy cơ sinh non (<37 tuần) cũng như tăng kali huyết ở trẻ sơ sinh, tuy nhiên có thể trở lại mức bình thường một cách tự nhiên.

Ở chuột và thỏ, tacrolimus gây độc cho phôi thai ở mức liều được chứng minh là gây độc trên mẹ.

Phụ nữ cho con bú:

Dữ liệu nghiên cứu trên người chứng minh rằng tacrolimus được bài tiết vào sữa mẹ. Do không thể loại trừ tác dụng bất lợi đối với trẻ sơ sinh, phụ nữ không nên cho con bú trong khi dùng tacrolimus.

Khả năng sinh sản:

Tacrolimus ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở chuột đực.

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

Tacrolimus có thể gây rối loạn thị giác và thần kinh. Tác dụng này có thể được tăng cường nếu tacrolimus được dùng cùng với rượu. Vì vậy, sau khi đã uống thuốc bệnh nhân cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Các phản ứng bất lợi của các thuốc ức chế miễn dịch thường khó được thiết lập do bản thân người bệnh có các bệnh lý sẵn có và sử dụng đồng thời với nhiều thuốc khác.

Nhiều phản ứng bất lợi bên dưới có thể đảo ngược và/hoặc đáp ứng với việc giảm liều. Thuốc dùng đường uống có tỷ lệ phản ứng bất lợi thấp hơn dùng đường tĩnh mạch. Tác dụng bất lợi liệt kê bên dưới được trình bày theo thứ tự giảm dần tần suất xuất hiện: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1,000$ đến $< 1/100$); hiếm ($\geq 1/10,000$ đến $< 1/1,000$); rất hiếm ($< 1/10,000$). Chưa rõ (không thể dự đoán từ các dữ liệu sẵn có).

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng

Cũng như các thuốc ức chế miễn dịch mạnh khác, bệnh nhân dùng tacrolimus thường tăng nguy cơ nhiễm khuẩn (virus, vi khuẩn, nấm, protozoal). Quá trình nhiễm khuẩn trước đó có thể trở nên trầm trọng hơn. Có thể xảy ra cả nhiễm khuẩn lan tỏa và cục bộ.

Các ca bệnh của virus BK liên quan đến bệnh thận, cũng như các ca bệnh của virus JK liên quan đến bệnh lý chất trắng đa ổ tiến triển (PMU), đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm tacrolimus.

Nguy cơ phát triển khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp): những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch có nguy cơ phát triển khối u ác tính. Các khối u lành tính cũng như ác tính bao gồm EBV liên quan đến rối loạn của dòng tế bào lympho và các khối u ác tính ở da đã được báo cáo là có liên quan đến điều trị bằng tacrolimus.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Thường gặp: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu, bất thường trong xét nghiệm hồng cầu.

Ít gặp: bệnh đông máu, đông máu và chảy máu bất thường, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Hiếm: ban xuất huyết ngهن mạch, giảm protrombin huyết.

Chưa rõ: bất sản hồng cầu đơn thuần, mất hạt bạch cầu hạt, thiếu máu tan huyết.

Rối loạn hệ miễn dịch:

Các phản ứng dị ứng và phản ứng phản vệ đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng tacrolimus.

Rối loạn nội tiết:

Hiếm: rụng lông ở phụ nữ.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Rất thường gặp: tình trạng tăng đường huyết, đái tháo đường, tăng kali huyết.

Thường gặp: hạ magesi huyết, hạ phosphat huyết, hạ kali huyết, hạ calci huyết, hạ natri huyết, tràn dịch, tăng acid uric huyết, giảm sự thèm ăn, toan chuyển hóa, tăng lipid máu, tăng cholesterol máu, tăng triglycerid máu, và bất thường các chất điện giải khác.

Ít gặp: mất nước, giảm protein huyết, tăng phosphat huyết, hạ đường huyết.

Rối loạn tâm thần:

Rất thường gặp: mất ngủ.

Thường gặp: các triệu chứng lo lắng, rối loạn và mất phương hướng, trầm cảm, tâm trạng chán nản, rối loạn tâm trạng, cơn ác mộng, ảo giác.

Ít gặp: rối loạn tâm thần.

Rối loạn hệ thần kinh:

Rất thường gặp: run, đau đầu.

Thường gặp: động kinh, rối loạn ý thức, dị cảm và chứng khó tiêu, rối loạn thần kinh ngoại biên, chóng mặt, suy giảm trí nhớ, các rối loạn thần kinh.

Ít gặp: hôn mê, xuất huyết hệ thần kinh trung ương và tai biến mạch máu não, liệt và liệt nhẹ, bệnh lý não, bất thường về ngôn ngữ và diễn đạt, chứng mất trí nhớ.

Hiếm: tăng trương lực cơ.

Rất hiếm: nhược cơ.

Rối loạn mắt:

Thường gặp: nhìn mờ, sợ ánh sáng, các rối loạn mắt.

Ít gặp: đục thủy tinh thể.

Hiếm: mù.

Rối loạn tai và mê đạo:

Thường gặp: ù tai.

Ít gặp: giảm thính lực.

Hiếm: điếc do thần kinh thính giác.

Rất hiếm: khiếm thính.

Rối loạn tim:

Thường gặp: rối loạn thiếu máu cục bộ động mạch vành, nhịp tim nhanh.

Ít gặp: rối loạn nhịp thất và ngừng tim, suy tim, bệnh cơ tim, phì đại tâm thất, loạn nhịp trên thất, đánh trống ngực.

Hiếm: tràn dịch màng ngoài tim.

Rất hiếm: xoắn đỉnh.

Rối loạn mạch:

Rất thường gặp: tăng huyết áp.

Thường gặp: xuất huyết, huyết khối và thiếu máu cục bộ, rối loạn mạch máu ngoại biên, rối loạn huyết áp mạch máu.

Ít gặp: nhồi máu, huyết khối tĩnh mạch sâu, sốc.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:

Thường gặp: khó thở, rối loạn nhu mô phổi, tràn dịch màng phổi, viêm họng, ho, nghẹt mũi và viêm.

Ít gặp: suy hô hấp, rối loạn đường hô hấp, hen suyễn.

Hiếm: hội chứng suy hô hấp cấp.

Rối loạn tiêu hóa:

Rất thường gặp: tiêu chảy, buồn nôn.

Thường gặp: tình trạng viêm, loét và thủng, xuất huyết dạ dày ruột, viêm và loét miệng, trướng bụng, nôn, đau bụng, dấu hiệu và triệu chứng của khó tiêu, táo bón, đầy hơi, đầy và tức bụng, phân lỏng.

Ít gặp: co thắt ruột, viêm tụy cấp và mạn tính, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, chậm làm rỗng dạ dày.

Hiếm: tắc ruột dưới, nang giả tụy.

Rối loạn mật:

Thường gặp: ứ máu và vàng da, tổn thương tế bào gan và viêm gan, viêm mật.

Hiếm: huyết khối động mạch gan, tắc tĩnh mạch gan.

Rất hiếm: suy gan, hẹp ống mật.

Rối loạn da và tổ chức dưới da:

Thường gặp: ngứa, phát ban, rụng tóc, mụn trứng cá, tăng tiết mồ hôi.

Ít gặp: viêm da, nhạy cảm với ánh sáng.

Hiếm: hoại tử thượng bì nhiễm độc (hội chứng Lyell).

Rất hiếm: hội chứng Stevens Johnson.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết:

Thường gặp: đau khớp, co thắt cơ, đau chân, đau lưng.

Ít gặp: rối loạn khớp.

Hiếm: giảm tính linh hoạt.

Rối loạn thận và tiết niệu:

Rất thường gặp: suy giảm chức năng thận.

Thường gặp: suy thận, suy thận cấp, sỏi niệu, hoại tử ống thận, độc thận, rối loạn nước tiểu, các triệu chứng bàng quang và niệu đạo.

Ít gặp: bí tiểu, hội chứng tăng ure huyết có tan máu.
Rất hiếm: bệnh thận, viêm bàng quang có xuất huyết.

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú:

Ít gặp: đau bụng kinh và chảy máu tử cung.

Rối loạn chung và tình trạng tại đường dùng:

Thường gặp: suy nhược cơ thể, rối loạn sốt, phù, đau và khó chịu, nhận thức về nhiệt độ cơ thể bị xáo trộn.

Ít gặp: suy đa tạng, giả cúm, nhiệt độ cơ thể thất thường, cảm giác tức ngực, cảm giác bồn chồn, bất thường.

Hiếm: khát, bị ngã, căng tức ngực, loét.

Rất hiếm: mô mỡ tăng lên.

Cân lâm sàng:

Thường gặp: bất thường enzym và chức năng gan, tăng phosphatase kiềm, tăng cân.

Ít gặp: tăng amylase, bất thường điện tâm đồ, bất thường nhịp tim và xung động tim, giảm cân, tăng lactate dehydrogenase.

Rất hiếm: bất thường siêu âm tim, điện tâm đồ kéo dài QT.

Tổn thương, độc tính và các biến chứng:

Thường gặp: hội chứng tổn thương phổi nguyên phát sau ghép phổi. (PGD)

Một số lỗi y khoa đã được báo cáo bao gồm vô tình hoặc không giám sát khi thay thế giữa các dạng bào chế phóng thích ngay và phóng thích kéo dài, ở một số trường hợp đã bị thải ghép (tần suất không thể dự đoán từ các dữ liệu sẵn có).

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn xảy ra khi dùng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Kinh nghiệm về quá liều còn hạn chế. Một số trường hợp vô ý dùng quá liều đã được báo cáo; các triệu chứng bao gồm run, đau đầu, buồn nôn và nôn mửa, nhiễm khuẩn, mày đay, ngủ lịm, tăng nồng độ ure máu và nồng độ creatinin huyết thanh tăng cao, và tăng nồng độ alanin aminotransferase.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho quá liều tacrolimus. Nếu dùng quá liều, nên thực hiện các biện pháp hỗ trợ chung và điều trị các triệu chứng.

Dựa trên thuốc có khối lượng phân tử lớn, độ hòa tan kém, gắn kết với hồng cầu và protein trong huyết tương nhiều, dự đoán rằng không thể thẩm tách tacrolimus. Ở một số trường hợp riêng biệt với nồng độ trong huyết tương rất cao, biện pháp thẩm tách hoặc lọc máu có tác dụng trong việc giảm nồng độ độc của thuốc. Trong những trường hợp nhiễm độc do uống quá liều, rửa dạ dày và/hoặc sử dụng chất hấp phụ (như than hoạt tính) có thể hữu ích nếu được sử dụng ngay sau khi uống phải.

BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C. Để thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

ĐÓNG GÓI: Hộp 10 vỉ x 10 viên nang.

HẠN DÙNG: 2 năm kể từ ngày sản xuất.

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Sản xuất bởi:

EMS S/A.

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08 – Chácara Assay – CEP: 13.186-901 – Hortolândia-SP, Brazil.

Công ty đăng ký thuốc tại Việt Nam:

PT. Kalbe Farma Tbk.

Kawasan Industri Delta Silicon, Jl.M.H. Thamrin Blok A3-1, Lippo Cikarang, Bekasi, Indonesia.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh