

ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 01/10/2013

Warning: To be sold by retail on the prescription of a Registered only.

Caution: If is dangerous to take this preparation except under medical supervision

Rx Prescription Medicine

1 Blister x 10 Capsules

TACROLIMUS CAPSULES 0.5 mg INTATACRO 0.5

INTAS

Rx Thuốc bán theo đơn

Tên thuốc : INTATACRO 0.5 Viên nang gelatin cứng, Hộp 1 vỉ x 10 viên
Thành phần : Mỗi viên nang cứng chứa Tacrolimus 0.5 mg
Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, các dấu hiệu lưu ý
và các thông tin khác: Xin xem trong phần hướng dẫn sử dụng.
GPSX, SĐK, SỔ LƯU SX, NSK, HD: Xem phần Mfg Lic No, Visa No.

Batch No., MFD, EXP trên vỏ hộp thuốc.
Nhà sxc: Intas Pharmaceuticals Ltd. - Ấn Độ.
Địa chỉ: Plot Numbers 457& 458, Sarkhej - Bavla Highway,
Maloda, Sanand, Ahmedabad, Gujarat, In - 382210, Ấn Độ
Nhà NK: Địa chỉ:
Bảo quản: Bảo quản dưới 30°C
Đặc kỹ hướng dẫn trước khi sử dụng: Đọc thuốc xa tầm tay trẻ em
Lưu ý: Thông tin khác xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

INTAS

Manufactured by
INTAS PHARMACEUTICALS LTD
Plot Numbers 457& 458, Sarkhej - Bavla Highway,
Maloda, Sanand, Ahmedabad, Gujarat, In - 382210, India.

B.No. :
MFD :
EXP :
dd/mm/yy

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ INSERT LEAFLET CAREFULLY
BEFORE USE

Each hard gelatin capsule contains:
Tacrolimus eq. to
Anhydrous Tacrolimus 0.5 mg
Approved colours used in the capsule shells.
Dose: As directed by the Physician
Specification: Manufacturer's own
Indication, administration, contraindication,
direction for use: See in the leaflet.
Store below 30°C
Mfg. Lic. No.:
Visa No.:



INTATACRO 0.5

Each hard gelatin capsule contains:
Tacrolimus eq. to
Anhydrous Tacrolimus 0.5 mg
Approved colours used in the capsule shells
Dose: As directed by the Physician
Store at a temperature below 30°C
protected from light and moisture.
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

prescription of a Nephrologist only.

Caution: If is dangerous to take this preparation except under medical supervision

Mfg. Lic. No.:
Manufactured in India by: INTAS
INTAS PHARMACEUTICALS LTD

TACROLIMUS CAPSULES 0.5 mg INTATACRO 0.5

Each hard gelatin capsule contains:
Tacrolimus eq. to
Anhydrous Tacrolimus 0.5 mg
Approved colours used in the capsule shells.
Dose: As directed by the Physician
Store at a temperature below 30°C
protected from light and moisture.
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

Warning: To be sold by retail on the prescription of a Nephrologist only.

Caution: If is dangerous to take this preparation except under medical supervision

Mfg. Lic. No.:
Manufactured in India by: INTAS
INTAS PHARMACEUTICALS LTD

B.No. :
MFD :
EXP :
dd/mm/yy



R_x

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Thuốc này chỉ bán theo đơn của bác sỹ.
 Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
 Muốn biết thêm thông tin chi tiết xin hỏi bác sỹ hoặc dược sỹ

INTATACRO 0.5

(Viên nang Tacrolimus 0.5 mg)

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nang gelatine cứng chứa:

Hoạt chất: Tacrolimus monohydrate tương đương Anhydrous Tacrolimus 0.5 mg
Tá dược: Lactose Monohydrate, Croscarmellose Natri, Hypromellose E5, Magnesi Stearat.

DƯỢC LỰC HỌC:

Tacrolimus kéo dài đời sống của vật chủ và mảnh ghép ở động vật được ghép gan, thận, tim, tủy xương, ruột non và tụy, phổi và khí quản, da, giác mạc và chi. Tacrolimus ức chế tế bào lympho T hoạt động, mặc dù cơ chế tác động chính xác là không được biết. Có bằng chứng cho thấy rằng Tacrolimus gắn kết với protein nội tế bào FKBP-12. Một phối hợp Tacrolimus-FKBP-12, calcium, calmodulin, và calcineurin được tạo thành và ức chế hoạt động phosphatase của calcineurin. Tác động này ngăn cản sự dephosphoryl hóa và sự đổi chỗ của yếu tố nhân của các tế bào T kích hoạt (NF-AT), một thành phần hạt nhân mà chức năng của nó được xem là khởi phát sự sao chép gen để tạo thành lymphokines (như interleukin-2, gamma interferon). Điều này dẫn đến ức chế kích hoạt tế bào lympho T gây ra ức chế miễn dịch, và cuối cùng là phòng ngừa thải cơ quan ghép.

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hoạt động của Tacrolimus chủ yếu là nhờ chất mẹ. Sau khi uống Tacrolimus được hấp thu vào hệ thống tuần hoàn từ đường tiêu hóa là không hoàn toàn và có thể thay đổi. Thái trừ Tacrolimus là qua chuyển hóa tại gan với thời gian bán thải cuối cùng trung bình là 18,8 giờ ở bệnh nhân ghép thận, 11,7 giờ ở bệnh nhân ghép gan và 34,2 giờ ở người tình nguyện khỏe mạnh sau khi dùng đường tĩnh mạch. Hấp thu: Tốc độ và mức độ hấp thu Tacrolimus gia tăng khi đói. Sự có mặt và thành phần của thức ăn làm giảm cả tốc độ và mức độ hấp thu Tacrolimus ở người tình nguyện khỏe mạnh. Sự hấp thu Tacrolimus từ đường tiêu hóa sau khi uống là không hoàn toàn và hay thay đổi. Sau khi uống viên nang 5mg, C_{max} được tìm thấy là 29.7ng/ml, T_{max} là 1.6 giờ và AUC là 243 ng.giờ/ml tương ứng ở người tình nguyện khỏe mạnh.

TÁC ĐỘNG CỦA THỨC ĂN: Nồng độ trong máu tối đa (C_{max}) và vùng dưới đường cong nồng độ (AUC) của Tacrolimus tỏ ra là tăng tỉ lệ thuận với liều dùng khi uống trong điều kiện đói. Tốc độ và mức độ hấp thu của Tacrolimus là lớn nhất trong điều kiện đói. Sự có mặt và thành phần của thức ăn làm giảm cả tốc độ và mức độ hấp thu Tacrolimus.

Tác động ảnh hưởng nhất là bữa ăn nhiều chất béo (848 kcal, 46% chất béo) với AUC trung bình và C_{max} giảm tương ứng là 37% và 77%; T_{max} kéo dài 5 lần.

Bữa ăn nhiều carbohydrate (668 kcal, 85% carbohydrate) làm giảm AUC trung bình và C_{max} trung bình tương ứng là 28% và 65%. Thời gian của bữa ăn cũng ảnh hưởng đến khả dụng sinh học của Tacrolimus. Khi dùng Tacrolimus ngay sau bữa ăn, C_{max} trung bình giảm 71%, và AUC trung bình giảm 39% tương đối so với uống khi đói. Khi dùng 1.5 giờ sau bữa ăn, C_{max} trung bình giảm 63%, và AUC trung bình giảm 39%, tương đối so với uống khi đói.

Phân bố: Tacrolimus được gắn kết chủ yếu với albumin và alpha1-acid glycoprotein, và có mức độ ái tính cao với hồng cầu. Sự gắn kết của Tacrolimus với protein huyết tương vào

khoảng 99% và độc lập với nồng độ trong khoảng từ 5-50 ng/ml. Sự phân bố của Tacrolimus giữa máu toàn phần và huyết tương phụ thuộc vào vài yếu tố như hematocrit, nhiệt độ tại thời điểm huyết tương được phân tách, nồng độ thuốc, và nồng độ protein huyết tương.

Chuyển hóa: Tacrolimus được chuyển hóa mạnh bởi hệ thống men oxidase chức năng hỗn hợp, chủ yếu là hệ men cytochrome P-450 (CYP3A). Dementhyl hóa và hydroxyl hóa được xác định là cơ chế chính của chuyển đổi sinh học trong ống nghiệm invitro. Chất chuyển hóa chính được xác định ở nghiên cứu invitro được tìm thấy là 13-dementhyl Tacrolimus.

Thải trừ: Thời gian bán thải t_{1/2} được tìm thấy là 34.8 giờ và sau khi dùng viên nang 5mg và độ thanh thải là 0.041L/giờ/kg. Thải trừ qua phân chiếm 92.6%, và độ thanh thải là 2.3% của tổng số thải trừ.

DÂN SỐ ĐẶC BIỆT:

Bệnh nhân trẻ em: Bệnh nhân ghép gan trẻ em cần liều cao hơn người lớn để đạt được nồng độ trong máu tương tự do đó cần dùng liều cao hơn cho trẻ em ở những bệnh nhân không có tiền sử suy gan hoặc thận.

Bệnh nhân bị suy gan hoặc suy thận:

Ở những bệnh nhân bị suy gan hoặc suy thận do độ thanh thải giảm hay thời gian bán hủy kéo dài, những bệnh nhân này cần liều Tacrolimus thấp hơn. Do khả năng gây độc thần của Tacrolimus, những bệnh nhân bị suy gan hoặc suy thận nên dùng liều thấp nhất ở khoảng liều khuyến cáo. Có thể cần giảm liều hơn nữa thấp hơn khoảng liều này.

Liều pháp Tacrolimus nên trì hoãn tới 48 giờ hoặc lâu hơn ở những bệnh nhân sau mổ tiểu khó.

Giới: Nghiên cứu đánh giá tác động của giới lên được động học của Tacrolimus chưa được thực hiện, nhưng không có sự khác biệt về liều theo giới ở bệnh nhân ghép thận.

CHỈ ĐỊNH:

Tacrolimus được chỉ định trong phòng ngừa thải ghép cơ quan ở những bệnh nhân ghép gan hoặc thận. Tacrolimus cũng được chỉ định trong điều trị thải ghép kháng trị ở những bệnh nhân ghép gan hoặc thận. Tacrolimus được sử dụng đồng thời với corticosteroids thượng thận.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Bảng tóm tắt khuyến cáo liều khởi đầu đường uống và nồng độ đáy trong máu toàn phần điển hình

Dân số bệnh nhân	Liều khởi đầu được khuyến cáo	Nồng độ đáy trong máu toàn phần điển hình
Bệnh nhân ghép thận người lớn	0.2 mg/kg/ngày	tháng 1-3: 7-20 g/mL tháng 4-12: 5-15 ng/mL
Bệnh nhân ghép gan người lớn	0.10-0.15 mg/kg/ngày	tháng 1-12: 5-20 ng/mL
Bệnh nhân ghép gan trẻ em	0.15-0.20 mg/kg/ngày	tháng 1-12: 5-20 ng/mL

* Ghi chú: liều chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ

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

Ghép gan: Khuyến cáo bệnh nhân khởi đầu với liều pháp uống với viên nang Tacrolimus nếu có thể. Liều khởi đầu của Tacrolimus nên được uống không sớm hơn 6 giờ sau khi ghép. Ở bệnh nhân dùng đường tĩnh mạch, liều uống đầu tiên nên dùng sau 8-12 giờ sau khi ngưng truyền tĩnh mạch. Khuyến cáo liều uống khởi đầu của Viên nang Tacrolimus là 0.10-0.15 mg/kg/ngày chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ. Liều nên được điều chỉnh dựa trên đánh giá lâm sàng của thải ghép và dung nạp. Liều Tacrolimus thấp

hơn có thể dùng để duy trì. Điều trị hỗ trợ sớm sau ghép với corticoid tuyến thượng thận được khuyến cáo.

Ghép thận: Khuyến cáo liều uống khởi đầu của viên nang Tacrolimus là 0.2 mg/kg/ngày chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ. Liều khởi đầu của Tacrolimus có thể dùng trong vòng 24 giờ sau ghép nhưng nên trì hoãn cho đến khi chức năng thận được phục hồi.

Bệnh nhân trẻ em: Bệnh nhân ghép gan trẻ em không bị suy chức năng gan hay thận trước đó cần và dung nạp liều cao hơn người lớn để đạt được nồng độ trong máu tương đương. Do đó khuyến cáo liều khởi đầu ở trẻ em uống 0.15-0.20 mg/kg/ngày. Có thể cần điều chỉnh liều. Kinh nghiệm trên bệnh nhân ghép thận trẻ em còn hạn chế.

Bệnh nhân suy chức năng gan hoặc thận: Do độ thanh thải giảm và thời gian bán hủy kéo dài bệnh nhân suy chức năng gan nặng có thể cần liều Tacrolimus thấp hơn.

Cần theo dõi chặt nồng độ trong máu. Do có khả năng gây độc thận, bệnh nhân suy thận hoặc suy gan cần dùng liều thấp nhất trong khoảng liều khuyến cáo. Có thể cần giảm liều hơn nữa thấp hơn khoảng liều khuyến cáo này. Liều pháp Tacrolimus thường phải được trì hoãn đến 48 giờ hoặc lâu hơn ở những bệnh nhân bị thiếu niệu sau mổ.

Chuyển đổi từ liệu pháp ức chế miễn dịch này sang thuốc khác: Tacrolimus không nên sử dụng đồng thời với cyclosporine. Tacrolimus hoặc cyclosporine nên được ngưng sử dụng tối thiểu 24 giờ trước khi bắt đầu thuốc kia. Khi có sự gia tăng nồng độ Tacrolimus hoặc cyclosporine, việc dùng thuốc kia thường nên được trì hoãn hơn nữa.

Theo dõi nồng độ trong máu: Theo dõi nồng độ Tacrolimus trong máu cùng với các xét nghiệm và các thông số lâm sàng khác được xem xét là sự trợ giúp cần thiết cho quản lý bệnh nhân để đánh giá sự thải ghép, độc tính, điều chỉnh liều và sự tuân thủ điều trị. Các yếu tố ảnh hưởng tần suất theo dõi bao gồm nhưng không hạn chế với suy gan hay suy thận, việc thêm hoặc ngưng sử dụng một thuốc khác và thời gian sau ghép. Theo dõi nồng độ Tacrolimus trong máu không phải là một thay thế cho việc theo dõi chức năng gan và thận và sinh thiết mô.

Ghép gan: Các dữ liệu từ nghiên cứu pha II và pha III ở bệnh nhân ghép gan cho thấy có tần suất gia tăng các biến cố ngoại ý với sự gia tăng nồng độ đầy trong máu. Hầu hết các bệnh nhân đều ổn định khi nồng độ đầy trong máu được duy trì trong khoảng 5-20 ng/mL. Những bệnh nhân ghép tạng lâu dài thường được duy trì ở mức liều thấp trong khoảng liều này.

Ghép thận: Các dữ liệu từ nghiên cứu pha III ở bệnh nhân ghép thận cho thấy nồng độ đầy của Tacrolimus trong máu toàn phần, gọi ý rằng trong 3 tháng đầu tiên bệnh nhân được duy trì nồng độ đầy trong khoảng 7-20 ng/mL, tiếp theo là 5-15 ng/mL, suốt 1 năm. Nguy cơ tương đối của độc tính gia tăng với nồng độ đầy cao hơn. Do đó, việc theo dõi nồng độ đầy trong máu toàn phần được khuyến cáo để hỗ trợ việc đánh giá lâm sàng về độc tính.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Chống chỉ định ở bệnh nhân mẫn cảm với Tacrolimus.

TÁC DỤNG NGOẠI Ý:

Ghép gan: Các phản ứng ngoại ý của Tacrolimus là run, đau đầu, tiêu chảy, buồn nôn, tăng huyết áp, và suy chức năng thận. Tiêu chảy đôi khi liên quan với các triệu chứng tiêu hóa khác như buồn nôn và nôn. Tăng kali máu và giảm ma-giê máu đã xuất hiện ở bệnh nhân dùng Tacrolimus. Tăng đường huyết được ghi nhận ở nhiều bệnh nhân và có thể cần liệu pháp insulin.

Các tác dụng ngoại ý thường được báo cáo ở bệnh nhân ghép gan là:

Hệ thần kinh: Đau đầu, run, khó ngủ, giãn liệt

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, táo bón, bất thường LFT, biếng ăn, nôn

Tim mạch: Tăng huyết áp

Thận niệu: Chức năng thận, bất thường creatinine, tăng BUN, tăng nhiễm trùng đường niệu, thiếu niệu.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng kali huyết, giảm kali huyết, tăng đường huyết, giảm ma-giê huyết.

Hệ máu và lympho: Thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu.

Toàn thân: Đau bụng, sốt, suy nhược, đau lưng, bụng ascite, phù ngoại biên.

Hệ hô hấp: Tràn dịch màng phổi, khó thở, xẹp phổi.

Da và phần phụ: Ngứa, phát ban.

Các tác dụng ngoại ý ít gặp: Các tác dụng ngoại ý ít gặp ở bệnh nhân ghép gan và ghép thận như sau:

Ghép thận: Các tác dụng ngoại ý thường gặp nhất là: nhiễm trùng, run, tăng huyết áp, giảm chức năng thận, táo bón, tiêu chảy, đau đầu, đau bụng và khó ngủ.

Hệ thần kinh: Giấc mơ bất thường, kích động, hay quên, lo lắng, lú lẫn, co giật, trầm cảm, chóng mặt, cảm xúc không ổn định, bệnh lý não, ảo giác, tăng trương lực, rối loạn phối hợp, giật cơ, căng thẳng, buồn ngủ, bệnh thần kinh, rối loạn tâm thần, suy nghĩ bất thường.

Giác quan đặc biệt: Thị trường bất thường, giảm sức nhìn, đau tai, viêm tai giữa, ù tai.

Tiêu hóa: Biếng ăn, viêm túi mật, vàng da ứ mật, khó tiêu, khó nuốt, viêm thực quản, đầy hơi, viêm dạ dày, xuất huyết tiêu hóa, tăng men gan GGT, thủng dạ dày, viêm gan, tắc ruột, tăng ngon miệng, tổn thương gan, xét nghiệm chức năng gan bất thường, bệnh nấm miệng, rối loạn trực tràng, viêm miệng.

Tim mạch: Cơ đau thắt ngực, đau ngực, viêm tĩnh mạch huyết khối sâu, điện tâm đồ bất thường, xuất huyết, giảm huyết áp, giảm huyết áp tư thế, rối loạn mạch máu ngoại biên, viêm tĩnh mạch, nhịp tim nhanh, huyết khối, giãn mạch.

Niệu sinh dục: Albumin niệu, viêm bàng quang, khó tiểu tiện, tiểu ra máu, ứ nước thận, suy thận, hoại tử ống thận, tiểu về đêm, mù niệu, bệnh thận độc tính, thiếu niệu, tiểu thường xuyên, tiểu không tự chủ, viêm âm đạo.

Chuyển hóa/dinh dưỡng: Nhiễm toan, tăng men alkaline phosphatase, nhiễm kiềm, tăng men ALT (SGPT), tăng men AST (SGOT), giảm bicarbonate, bilirubin máu, tăng BUN, mất nước, tăng GGT, tăng canxi máu, tăng cholesterol máu, tăng lipid máu, tăng phosphor máu, tăng acid uric huyết, tăng lưu lượng máu, giảm canxi huyết, giảm đường huyết, giảm natri máu, giảm phosphor máu, giảm protein máu, tăng lactic dehydrogenase, tăng cân.

Nội tiết: Hội chứng Cushing, tiểu đường.

Hệ máu/lympho: Rối loạn đông máu, bầm máu, giảm sắc huyết, tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, tăng hồng cầu, giảm prothrombin, giảm sắc huyết thanh, giảm tiểu cầu.

Toàn thân: Bụng chướng, áp-xe, vết thương, phản ứng dị ứng, viêm mô tế bào, ớn lạnh, hội chứng cúm, phù toàn thân, thoát vị, viêm màng bụng, phản ứng nhạy ánh sáng, nhiễm trùng huyết.

Cơ xương: Đau khớp, chuột rút, co thắt toàn thân, rối loạn khớp, đau cơ, nhược cơ, loãng xương.

Hô hấp: Hen, viêm phế quản, ho tăng, rối loạn phổi, tràn khí màng phổi, phù phổi, viêm họng, viêm phổi, rối loạn hô hấp, viêm mũi, viêm xoang, thay đổi giọng nói.

Da: Trứng cá, rụng tóc, viêm da tiết bã, viêm da do nấm, herpes, rậm lông, mất màu sắc da, rối loạn da, loét da, đổ mồ hôi

Hiểm gặp các báo cáo bị phi đại cơ tim liên quan đến rối loạn chức năng thất có biểu hiện lâm sàng ở những bệnh nhân dùng Tacrolimus.

Hãy thông báo đến bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải có liên quan đến sử dụng thuốc

CẢNH BÁO:

Tăng đường huyết có liên quan với việc sử dụng Tacrolimus ở bệnh nhân ghép gan ở Mỹ và Châu Âu, và có thể cần phải điều trị.

Tacrolimus có thể gây độc tính thần kinh và độc tính thận, đặc biệt khi dùng liều cao. Điều này đặc biệt có ý nghĩa, sớm sau khi ghép, được đặc trưng bởi sự gia tăng creatinin huyết thanh và giảm lượng nước tiểu. Những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận cần được theo dõi chặt chẽ có thể

cần giảm liều Tacrolimus. Ở những bệnh nhân có sự gia tăng creatinin huyết thanh kéo dài không đáp ứng với việc điều chỉnh liều, cần cân nhắc đổi sang một liệu pháp ức chế miễn dịch khác. Cần thận trọng khi sử dụng Tacrolimus với những thuốc gây độc tính thận khác.

Đặc biệt, để tránh gây độc tính thận quá mức, không nên dùng đồng thời Tacrolimus với cyclosporine. Tacrolimus hoặc cyclosporine nên được ngưng sử dụng tối thiểu 24 giờ trước khi bắt đầu thuốc kia. Khi có sự gia tăng nồng độ Tacrolimus hoặc cyclosporine, việc dùng thuốc kia thường nên được trì hoãn hơn nữa.

Tăng kali huyết nhẹ đến nặng đã được báo cáo ở những bệnh nhân ghép thận và ghép gan được điều trị với Tacrolimus ở Mỹ và Châu Âu và có thể cần phải điều trị. Nồng độ kali huyết thanh cần được theo dõi và các thuốc lợi niệu giữ kali không nên sử dụng trong quá trình trị liệu Tacrolimus.

Độc tính thần kinh bao gồm run, đau đầu, và các thay đổi chức năng vận động khác, tình trạng tâm thần, và chức năng giác quan đã được báo cáo ở những bệnh nhân ghép gan. Run xuất hiện thường xuyên hơn ở những bệnh nhân ghép thận dùng Tacrolimus so với những bệnh nhân được dùng cyclosporine. Tần suất của các biến cố thần kinh khác ở bệnh nhân ghép thận là tương tự giữa 2 nhóm điều trị. Run và đau đầu có liên quan với nồng độ cao Tacrolimus trong mẫu toàn phần và có thể đáp ứng với việc điều chỉnh liều. Có giết đã xuất hiện ở bệnh nhân người lớn và trẻ em dùng Tacrolimus. Hôn mê và mê sảng cũng có liên quan với nồng độ cao Tacrolimus trong huyết tương.

Những bệnh nhân dùng Tacrolimus cũng có nguy cơ tăng phát triển u lympho và các ung thư khác đặc biệt là ở da. Nguy cơ này liên quan đến mức độ và thời gian ức chế miễn dịch hơn là việc sử dụng cụ thể một loại thuốc nào. Rối loạn tăng sinh lympho (LPD) liên quan nhiễm virus.

Epstein-Barr virus (EBV) đã được báo cáo ở những bệnh nhân ghép tạng bị ức chế miễn dịch. Nguy cơ LPD tăng ở những trẻ em có nguy cơ nhiễm EBV tiền phát trong khi bị ức chế miễn dịch hoặc ở bệnh nhân đổi sang dùng Tacrolimus sau khi dùng liệu pháp ức chế miễn dịch kéo dài. Do nguy cơ ức chế quá mức hệ thống miễn dịch, điều này có thể làm tăng nhạy cảm nhiễm trùng, việc sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch kết hợp nên thận trọng.

THẬN TRỌNG:

Toàn thân: Tăng huyết áp là một tác dụng ngoại ý của liệu pháp Tacrolimus. Tăng huyết áp mức độ nhẹ hoặc trung bình thường được báo cáo hơn là tăng huyết áp nặng. Ở một số trường hợp có thể cần liệu pháp chống cao huyết áp. Việc kiểm soát huyết áp có thể thực hiện với các thuốc chống cao huyết áp thông thường. Do Tacrolimus có thể gây tăng kali huyết, nên tránh dùng các thuốc lợi niệu giữ kali. Mặc dù các thuốc chẹn kênh canxi có thể hiệu quả trong điều trị tăng huyết áp liên quan Tacrolimus, nên thận trọng do việc tương tác với chuyển hóa Tacrolimus nên có thể cần phải giảm liều.

Bệnh nhân suy chức năng gan và thận: Việc sử dụng Tacrolimus ở bệnh nhân ghép gan bị suy chức năng gan sau ghép có thể liên quan với tăng nguy cơ bị suy chức năng thận do nồng độ Tacrolimus trong máu cao. Những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ và nên cân nhắc điều chỉnh liều.

Phi đại cơ tim: Phi đại cơ tim đã được báo cáo có liên quan đến việc sử dụng Tacrolimus và thường được đánh dấu bởi gia tăng độ dày thành sau thất trái và vách liên thất trên điện tâm đồ ECG. Phi đại cơ tim đã được quan sát thấy ở trẻ nhũ nhi, trẻ em và người lớn. Tình trạng này được hồi phục ở hầu hết các trường hợp sau khi giảm liều hoặc ngưng điều trị. Ở những bệnh nhân suy thận hoặc có biểu hiện lâm sàng suy thất khi đang sử dụng Tacrolimus cần cân nhắc đánh giá điện tâm đồ. Nếu phi đại thất trái được chẩn đoán, cần cân nhắc giảm liều hoặc ngưng sử dụng Tacrolimus.

Thông tin dành cho bệnh nhân: Bệnh nhân cần được thông báo là họ cần thực hiện các xét nghiệm nhiều lần

trong quá trình sử dụng Tacrolimus. Họ cũng cần được hướng dẫn sử dụng thuốc và thông báo các nguy cơ tiềm tàng khi có thai và nguy cơ gia tăng loạn sản u. Bệnh nhân cần được thông báo là việc thay đổi liều dùng cần được tư vấn từ bác sĩ. Bệnh nhân cũng cần được thông báo là Tacrolimus có thể gây tiểu đường và họ cần đi khám bác sĩ nếu họ bị đi tiểu thường xuyên, hay bị khát nước hoặc đói. **Xét nghiệm:** Cần đánh giá định kỳ creatinine huyết thanh, kali, và đường huyết lúc đói. Theo dõi các thành phần máu và chuyển hóa cần được thực hiện để đảm bảo lâm sàng.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Do nguy cơ cao gây ra hoặc làm nặng thêm suy chức năng thận, cần thận trọng khi sử dụng Tacrolimus với các thuốc có khả năng liên quan đến làm suy chức năng thận như aminoglycosides, amphotericin B, và cisplatin. Những bệnh nhân chuyển đổi thuốc từ cyclosporine sang Tacrolimus nên dùng liều đầu tiên không sớm hơn 24 giờ sau liều cuối cùng của cyclosporine. Việc dùng liều Tacrolimus có thể chậm hơn nữa trong trường hợp nồng độ cyclosporine tăng cao.

Các thuốc có thể làm ảnh hưởng nồng độ Tacrolimus

Do Tacrolimus được chuyển hóa chủ yếu bởi hệ men CYP3A, các thuốc hoặc hóa chất được biết ức chế những men này có thể làm giảm chuyển hóa hoặc tăng khả dụng sinh học của Tacrolimus, biểu hiện bằng gia tăng nồng độ trong huyết tương.

Các thuốc được biết tạo ra những men này có thể làm tăng chuyển hóa hoặc giảm khả dụng sinh học của Tacrolimus, biểu hiện bằng giảm nồng độ trong huyết tương.

Theo dõi nồng độ trong máu và điều chỉnh liều thích hợp là cần thiết khi sử dụng đồng thời với những thuốc như thế.

Những thuốc có thể làm tăng nồng độ Tacrolimus trong máu

diltiazem	clotrimazole	clarithromycin
nifedipine	itraconazole	erythromycin
Thức đẩy vận động dạ dày-ruột	Các thuốc khác	
cisapride	bromocriptine	
metoclopramide	cimetidine	
	cyclosporine	
	danazol	
	ethinyl estradiol	
	methylprednisolone	
	omeprazole	
	protease inhibitors	
	nefazodone	

Những thuốc có thể làm giảm nồng độ Tacrolimus trong máu

Chống co giật	Kháng sinh	Chế phẩm thực vật
carbamazepine	rifabutin	St. John's Wort
phenobarbital	rifampin	
phenytoin		

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) tạo ra CYP3A4 và P-glycoprotein. Do Tacrolimus là một chất nền cho CYP3A4, việc sử dụng St. John's Wort ở những bệnh nhân đang dùng Tacrolimus có thể dẫn đến giảm nồng độ Tacrolimus. Các nghiên cứu về tương tác thuốc với các thuốc chống HIV chưa được thực hiện. Tuy nhiên cần thận trọng khi dùng những thuốc độc với thận (vd., ganciclovir) hoặc những thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A (vd., ritonavir) đồng thời với Tacrolimus.

Tacrolimus có thể tác động lên động học của những thuốc khác (vd., phenytoin) và làm tăng nồng độ các thuốc này. Nước nhô làm ảnh hưởng chuyển hóa qua trung gian CYP3A do đó nên tránh dùng.

Tương tác với các thuốc khác: Các thuốc ức chế miễn dịch có thể ảnh hưởng lên vắc xin. Do đó trong khi điều trị với Tacrolimus việc tiêm chủng có thể kém hiệu quả. Nên

tránh sử dụng vacxin gan; vacxin gan có thể bao gồm nhưng không hạn chế đối với vacxin sởi, quai bị, rubella, bại liệt uống, BCG, sốt vàng da và thương hàn.

Khả năng gây ung thư, đột biến gen và suy giảm khả năng sinh sản.

Sự gia tăng tần suất ung thư đã nhận thấy ở những người ghép tạng và được cho là biến chứng của ức chế miễn dịch. Dạng ung thư phổ biến nhất là u lympho non-Hodgkin và ung thư da.

Nguy cơ ung thư ở những người dùng Tacrolimus có thể cao hơn người bình thường.

Rối loạn tăng sinh lympho liên quan với nhiễm Epstein-Barr virus đã được ghi nhận. Việc giảm hoặc ngưng ức chế miễn dịch có thể gây các tổn thương tiến triển.

Không có bằng chứng độc tính gen trên các mẫu xét nghiệm invitro vi khuẩn (Salmonella và E.coli) hoặc tế bào động vật có vú (tế bào từ phổi Chinese hamster) về đột biến gen, xét nghiệm invitro CHO/HGPRT của đột biến gen, hoặc xét nghiệm in vivo clastogenicity trên chuột nhắt; Tacrolimus không gây tổng hợp DNA không định trước ở tế bào gan loài gặm nhấm.

Các nghiên cứu gây ung thư trên động vật được thực hiện cho thấy không có sự liên quan giữa tần suất khối u với liều Tacrolimus. Không có sự suy giảm chức năng sinh sản được thấy trên động vật nghiên cứu với suy giảm sinh sản trong quá trình dùng Tacrolimus.

Phụ nữ có thai: Nhóm C: Không có đủ các nghiên cứu có đối chứng trên phụ nữ có thai. Tacrolimus đi qua được nhau thai. Việc sử dụng Tacrolimus cho phụ nữ có thai có liên quan với tăng kali huyết và suy thận ở trẻ sơ sinh. Tacrolimus chỉ nên sử dụng cho phụ nữ có thai sau khi cân nhắc lợi ích của mẹ so với nguy cơ tiềm tàng cho thai nhi.

Phụ nữ cho con bú: Do Tacrolimus được bài tiết qua sữa mẹ, cần tránh cho con bú.

Bệnh nhân trẻ em: Có ít các trường hợp trẻ ghép thận dùng Tacrolimus. Các ca ghép gan thành công đã được thực hiện ở trẻ em (đến 16 tuổi) có sử dụng Tacrolimus.

Các bệnh nhân trẻ em cần liều Tacrolimus cao hơn để duy trì nồng độ đáy trong máu tương tự như ở người lớn.

Tác động của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc: Tacrolimus có thể gây ra rối loạn thị giác và thần kinh. Hiệu ứng này có thể được tăng cường nếu viên nang Tacrolimus được dùng kết hợp với bia rượu.

QUÁ LIỀU:

Các biện pháp điều trị hỗ trợ nói chung và điều trị triệu chứng đặc hiệu nên được thực hiện trong tất cả các trường hợp quá liều.

Quá liều cấp lên đến 30 lần liều khuyến cáo đã được báo cáo.

Hầu hết tất cả các trường hợp bệnh nhân hồi phục và không gây di chứng. Dựa trên khả năng tan kém trong nước và gắn kết mạnh với hồng cầu và protein huyết tương, Tacrolimus không được thẩm tách ở mức có ý nghĩa; không có kinh nghiệm với việc sử dụng truyền than hoạt. Dùng than hoạt đường uống đã được báo cáo trong điều trị quá liều cấp, nhưng kinh nghiệm là không đủ để khuyến cáo dùng nó.

BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất

TRÌNH BÀY: Hộp 1 vỉ x 10 viên nang và 1 tờ hướng dẫn sử dụng.

Sản xuất tại Ấn Độ bởi:

INTAS PHARMACEUTICALS LTD.

Plot Numbers 457 & 458, Sarkhej- Bavla Highway, Matoda, Sanand, Ahmedabad, Gujarat, In-382210, India.





PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh