

Pufam™-1
Tacrolimus Capsules USP 1 mg

Rx Prescription Drug/ Thuốc kê đơn

Pufam™-1
Tacrolimus Capsules USP 1 mg

1 Alu-Alu Blister strip of 10 capsules
Hộp 1 vỉ nhôm-nhôm x 10 viên nang cứng

Emcure®



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 29-10-2018

Pufam™-1
Tacrolimus Capsules USP 1 mg

Importer/ DNNK: []
Exp. Date/ HD: dd/mm/yyyy
Mfg. Date/ NSX: dd/mm/yyyy
Batch No./ Số lô SX: 30 x 18 mm
Reg. No./ SDK: []
Mfg. Lic. No.: JK/01/08-09/155
Bert - Brahmana, Jammu (J&K), India.
SIDDH Industrial Complex,
Lane No. 3, Phase-II,
PHARMACEUTICALS LTD.
Emcure
Sân xuất tại Ấn Độ bởi:
Manufactured in India by:
8 902319 022105
NON VARNISHED AREA
Space for 2D Bar code
58 x 20 mm
Sap code

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
THÂN TRỌNG: ĐỂ THUỐC XA TAY TRÁI TRỀ EM.
Tàu chuẩn: USP
Bảo quản dưới 30°C.
Vũ lòng xem từ hướng dẫn sử dụng.
Chống chỉ định và các thông tin khác:
Chỉ định, Liều dùng & Cách sử dụng.
Tà được:
Tacrolimus USP
1 mg
Mỗi viên nang cứng chứa:
Thành phần:
READ PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE.
THE REACH OF CHILDREN
WARNING: KEEP AWAY FROM
Specification: USP
Store below 30°C.
Please refer the package insert.
Contraindications and further information:
Indications, Dosage & Administration:
Exploits
Tacrolimus USP
1 mg
Composition:
Each hard gelatin capsule contains:
Viên nang cứng Tacrolimus USP 1 mg
Tacrolimus Capsules USP 1 mg
Pufam™-1

Pufam™-1
Tacrolimus Capsules USP 1 mg

Pufam™-1
Tacrolimus Capsules USP 1 mg

VIN'S
22715

- PANTONE 287 C
- PANTONE 3015 C
- PANTONE 186 C
- Black

Product	Pufam - 1	New / Revised A/W	New A/W	FDA Lic. Availability	Avail.
Dosage form	Capsule	Reason for change	N.A.	Proof 1	12.09.2014
Therapeutic Category	Nephrological Disorders	Colour Scheme	Pantone	Corrections of Proof 1	Editorial changes
Item	Vietnam Export Carton A/W	Pantone Shades	287 C, 3015 C, 186 C & Black	Proof 2	15.09.2014
Dimension	L. 114 x W. 18 x H. 65 mm	Total No. of Colours	4	Corrections of Proof 2	Editorial changes
Substrate	ITC, FBB	Special Effect (if any)	None	Proof 3	16.09.2014
Specification	UV Varnished; 300 GSM	Item Code	-----	Corrections of Proof 3	
Printing Area	F/F	Marketing Division	Export	Final	
Item Style	Side Open	Design / Colour Approved on	At the time of launching	A/W Checked by	PMD Cell
A/W Proportion	Same Size	Vendor		A/W Verified by	Production / QC
Product Status	Emcure own Jammu.	Country	Vietnam Export	A/W Approved by	Unit Head
Remark (if any) : New product for Vietnam Export					

Proof 4
Proof 5
Proof 6
14.07.2015
20.07.2015
22.07.2015

Remark (If any) : New product for Vietnam Export

Rx

PUFAM-1
(Viên nang cứng Tacrolimus)

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nang cứng chứa

Thành phần hoạt chất: Tacrolimus 1mg

Thành phần tá dược: Hypromellose, croscarmellose natri, lactose monohydrat, magnesi stearat, vỏ nang trắng cỡ số "4".

2. Dạng bào chế

Dạng bào chế: viên nang cứng

Mô tả đặc điểm thuốc:

Viên nang cứng màu trắng cỡ số 4, phần nắp nang được in chữ "VGF 1", phần thân chứa bột màu trắng đến trắng ngà.

3. Chỉ định

Được chỉ định phòng ngừa sự đào thải cơ quan ghép ở bệnh nhân ghép gan hoặc ghép thận theo dạng dị ghép. Tacrolimus nên được sử dụng phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác.

4. Liều dùng – Cách dùng

Điều trị tacrolimus nên được theo dõi cẩn thận bởi các chuyên viên có đủ trình độ chuyên môn và được trang bị đầy đủ. Tacrolimus chỉ nên được sử dụng theo sự chỉ định của thầy thuốc, và những thay đổi trong điều trị ức chế miễn dịch nên được thực hiện bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị ức chế miễn dịch và quản lý bệnh nhân cấy ghép.

Các lưu ý chung

Liều khởi đầu khuyến cáo dưới đây được đưa ra với vai trò như một hướng dẫn. Liều dùng chủ yếu nên dựa trên các đánh giá lâm sàng của sự thải ghép và khả năng dung nạp đối với mỗi bệnh nhân được hỗ trợ bằng cách theo dõi nồng độ thuốc trong máu. Nếu các dấu hiệu lâm sàng của sự thải ghép là rõ ràng, khuyến cáo nên xem xét thay đổi phác đồ ức chế miễn dịch.

Thông thường, có thể bắt đầu sử dụng bằng đường uống; hoặc nếu cần thiết có thể phân tán đều thuốc trong viên nang vào nước để sử dụng thông qua ống thông mũi-dạ dày. Tacrolimus được sử dụng thường xuyên cùng với các thuốc ức chế miễn dịch khác trong giai đoạn hậu phẫu. Liều dùng tacrolimus có thể thay đổi tùy theo phác đồ ức chế miễn dịch được lựa chọn.

Cách dùng

Liều tacrolimus sử dụng hàng ngày nên được chia làm hai lần (ví dụ: buổi sáng và buổi tối). Khuyến cáo sử dụng thuốc ngay lập tức sau khi lấy ra khỏi vỉ và nuốt với chất lỏng (tốt nhất là

nước). Khuyến cáo sử dụng thuốc khi đói hoặc ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 đến 3 giờ sau khi ăn để đạt được sự hấp thu tối đa.

Thời gian dùng thuốc

Để ngăn chặn thải ghép, sự ức chế miễn dịch phải được duy trì; do đó khuyến cáo không giới hạn về thời gian điều trị bằng đường uống.

Liều dùng khuyến cáo - Ghép gan

Điều trị dự phòng thải ghép - người lớn

Liều khởi đầu nên được sử dụng không sớm hơn 6 giờ sau khi cấy ghép. Liều khởi đầu khuyến cáo sử dụng đường uống tacrolimus là 0,10-0,15 mg/kg/ngày chia làm hai lần mỗi 12 giờ (ví dụ: buổi sáng và buổi tối). Hầu hết các bệnh nhân đều ổn định khi nồng độ tối thiểu trong máu toàn phần được duy trì ở mức 5-20 ng/ml. Bệnh nhân sau ghép được điều trị dài hạn thường được duy trì ở mức thấp nhất của khoảng nồng độ này.

Điều trị dự phòng thải ghép - trẻ em

Liều khởi đầu khuyến cáo sử dụng đường uống là 0,30 mg/kg/ngày chia làm hai lần mỗi 12 giờ (ví dụ: buổi sáng và buổi tối).

Liều dùng khuyến cáo - ghép thận

Điều trị dự phòng thải ghép - người lớn

Liều khởi đầu nên được sử dụng không sớm hơn 6 giờ sau khi cấy ghép. Liều khởi đầu nên được sử dụng sau khi chức năng thận đã hồi phục (tức là creatinin huyết thanh < 4 mg/dl). Liều dùng nên được điều chỉnh dựa trên đánh giá lâm sàng của sự thải ghép và khả năng dung nạp. Điều trị duy trì có thể sử dụng liều tacrolimus thấp hơn. Liều pháp bổ sung với các corticosteroid thượng thận được khuyến khích sớm sau ghép. Liều khởi đầu đường uống của tacrolimus là 0,20 mg/kg/ngày chia làm hai lần mỗi 12 giờ (ví dụ: buổi sáng và buổi tối). Nồng độ trong máu toàn phần trong tháng 1-3 nên được duy trì từ 7-20 ng/ml và trong tháng thứ tư trở đi là 5-15 ng/ml.

Điều trị dự phòng thải ghép - trẻ em

Liều khởi đầu đường uống khuyến cáo: 0,30 mg/kg/ngày chia làm hai lần mỗi 12 giờ (ví dụ: buổi sáng và buổi tối).

Điều chỉnh liều trong thời gian sau cấy ghép ở người lớn và trẻ em

Liều dùng tacrolimus trong giai đoạn sau ghép thường giảm. Trong một số trường hợp, có thể ngưng sử dụng đồng thời với ức chế miễn dịch và duy trì đơn trị liệu với tacrolimus. Dược động học của tacrolimus có thể thay đổi trong quá trình cải thiện sau ghép và có thể cần điều chỉnh liều thêm nữa.

Liều pháp chống thải ghép - người lớn và trẻ em

Việc kiểm soát các đợt thải ghép có khả năng cần tăng liều tacrolimus, liều pháp corticosteroid bổ sung, và các điều trị ngắn hạn với kháng thể đơn-đa dòng. Nếu có dấu hiệu nhiễm độc được ghi nhận, có thể cần phải giảm liều tacrolimus.

Đối với sự chuyển đổi sang sử dụng tacrolimus, điều trị nên được bắt đầu với liều uống khởi đầu được khuyến cáo cho sự ức chế miễn dịch.

Để biết thông tin về việc chuyển đổi từ cyclosporin sang sử dụng tacrolimus, xem mục "Điều chỉnh liều đối với từng bệnh nhân cụ thể" sau đây.

Điều chỉnh liều đối với từng bệnh nhân cụ thể

Bệnh nhân suy gan

Đối với bệnh nhân suy gan nặng, giảm liều có thể cần thiết để duy trì nồng độ tối thiểu trong máu ở mức khuyến cáo.

Bệnh nhân suy thận

Dược động học của tacrolimus không bị ảnh hưởng bởi chức năng thận, do đó khuyến cáo không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận. Tuy nhiên theo dõi cẩn thận chức năng thận được khuyến khích vì những khả năng gây độc cho thận của tacrolimus.

Bệnh nhân trẻ em

Thông thường, trẻ em cần liều cao hơn 1½ - 2 lần so với người lớn để đạt được nồng độ tương tự trong máu.

Bệnh nhân cao tuổi

Hiện nay, không có bằng chứng cho thấy nên điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Chuyển đổi từ cyclosporin

Cần thận trọng khi chuyển đổi liệu pháp điều trị từ cyclosporin sang điều trị tacrolimus. Khuyến cáo liệu pháp tacrolimus nên được bắt đầu sau khi xem xét nồng độ cyclosporin trong máu và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Nếu nồng độ cyclosporin trong máu cao, nên trì hoãn việc sử dụng tacrolimus. Điều trị tacrolimus nên được bắt đầu 24 giờ sau khi ngưng thuốc cyclosporin. Cần theo dõi nồng độ cyclosporin trong máu sau khi chuyển đổi, do sự thanh thải cyclosporin có thể bị ảnh hưởng.

Nồng độ tối thiểu trong máu toàn phần khuyến cáo

Khuyến cáo theo dõi nồng độ tối thiểu của tacrolimus trong máu trong giai đoạn sau ghép. Nồng độ tối thiểu trong máu cần được đo vào khoảng 12 giờ sau khi uống tacrolimus. Tần suất theo dõi nồng độ thuốc điều trị phải dựa trên nhu cầu lâm sàng. Tacrolimus có sự thanh thải chậm; do đó có thể mất vài ngày để sự thay đổi nồng độ trong máu là rõ rệt sau khi điều chỉnh liều. Theo dõi nồng độ tối thiểu trong máu khoảng hai lần một tuần trong suốt giai đoạn sớm sau ghép và sau đó định kỳ theo dõi trong suốt quá trình điều trị duy trì. Nồng độ tối thiểu trong máu của tacrolimus cũng cần được theo dõi sau khi điều chỉnh liều, những thay đổi trong phác đồ ức chế miễn dịch, hoặc sau sự phối hợp các chất có thể làm thay đổi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần.

Các nghiên cứu lâm sàng đã phân tích rằng đa số bệnh nhân có thể được kiểm soát thành công với nồng độ tối thiểu của tacrolimus trong máu được duy trì dưới 20 ng/ml. Khuyến cáo đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân khi phân tích nồng độ trong máu toàn phần. Thông thường, trong thực hành lâm sàng, nồng độ tối thiểu trong máu toàn phần trong khoảng 5-20 ng/ml ở bệnh nhân ghép gan. Ở bệnh nhân ghép thận, nồng độ trong máu toàn phần trong tháng 1-3 nên được duy trì khoảng 7-20 ng/ml và trong tháng thứ tư trở đi là 5-15 ng/ml.

5. Chống chỉ định

Chống chỉ định tacrolimus đối với bệnh nhân quá mẫn với tacrolimus hoặc các macrolid khác, hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Điều trị ức chế miễn dịch: chỉ được chỉ định tacrolimus bởi các bác sĩ có kinh nghiệm về ức chế miễn dịch và sử dụng thuốc trên bệnh nhân cấy ghép tạng. Những bệnh nhân đang dùng thuốc nên theo dõi bởi các nhân viên có trình độ chuyên môn và được trang bị đầy đủ. Các bác sĩ chịu trách nhiệm điều trị duy trì nên có đầy đủ thông tin cần thiết để theo dõi bệnh nhân.

Ung thư hạch bạch huyết và các khối u ác tính khác: những bệnh nhân đang được điều trị ức chế miễn dịch, bao gồm tacrolimus, có nguy cơ phát triển u hạch bạch huyết và các khối u ác tính khác, đặc biệt là trên da. Các nguy cơ xuất hiện là do liên quan đến hàm lượng thuốc và thời gian của việc ức chế miễn dịch hơn là do việc sử dụng bất kỳ thuốc khác.

Đối với những bệnh nhân chuyển sang điều trị tacrolimus (< 2 tuổi) không nên điều trị đồng thời ức chế lymphocyte.

Thường ở những bệnh nhân có nguy cơ cao đối với ung thư nên hạn chế phơi nhiễm với ánh sáng mặt trời và tia UV bằng cách mặc quần áo bảo hộ và sử dụng kem chống nắng có độ bảo vệ cao.

Rối loạn tăng sinh mô lympho sau ghép (PTLD) đã được báo cáo trên những bệnh nhân ức chế miễn dịch có cấy ghép tạng. Phần lớn các biến chứng của rối loạn tăng sinh mô lympho có liên quan đến nhiễm virus *Epstein – barr* (EBV) và nguy cơ xuất hiện trên những bệnh nhân có EBV huyết thanh âm tính, bao gồm ở nhiều trẻ nhỏ.

Nhiễm trùng nặng: bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm tacrolimus, có nguy cơ phát triển nhiễm trùng, virus, nấm và nhiễm trùng do động vật nguyên sinh, bao gồm nhiễm trùng cơ hội. Những nhiễm trùng này có diễn biến nghiêm trọng và có thể dẫn đến tử vong. Bởi vì nguy cơ quá tải của hệ thống miễn dịch có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng, nên thận trọng khi điều trị kết hợp các liệu pháp ức chế miễn dịch.

Nhiễm virus polyoma: những bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm tacrolimus, có nguy cơ phát triển nhiễm trùng cơ hội, bao gồm nhiễm virus polyoma. Việc mắc phải nhiễm trùng này ở những bệnh nhân cấy ghép tạng có diễn biến nghiêm trọng và có thể dẫn đến tử vong. Những bệnh này bao gồm bệnh thận có liên quan đến virus polyoma (PVAN), chủ yếu là do nhiễm virus BK và JC có liên quan đến bệnh lý chất trắng đa ổ tiến triển PML, được quan sát thấy ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng tacrolimus.

PVAN thường đi kèm với những tiến triển nghiêm trọng, bao gồm suy giảm chức năng thận và suy thận. Theo dõi cẩn thận có thể giúp phát hiện ra những bệnh nhân có nguy cơ đối với bệnh PVAN. Đã có báo cáo về việc mắc phải PML khi được điều trị với tacrolimus, một số trường hợp đã tử vong, thông thường sẽ có triệu chứng liệt nửa người, thờ ơ, mơ hồ, thiếu nhận thức và mất điều hòa. Các yếu tố nguy cơ của PML bao gồm điều trị với các liệu pháp ức chế miễn dịch và ở người suy giảm chức năng miễn dịch. Ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch, bác sĩ nên xem xét tình trạng PML trong quá trình chuẩn đoán phân biệt ở những bệnh nhân đã được báo cáo là có triệu chứng thần kinh và cân thảo luận với bác sĩ thần kinh để xem xét các chỉ định lâm sàng.

Cần xem xét tình trạng giảm suy giảm miễn dịch trên những bệnh nhân có bằng chứng về việc tiến triển PVAN hoặc PML. Bác sĩ cũng nên xem xét các nguy cơ về việc giảm suy giảm miễn dịch đối với việc cấy ghép mô đồng loại.

Nhiễm virus cytomegalo (CMV): bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm tacrolimus, có nguy cơ phát triển tình trạng có virus trong máu (viremia) và bệnh CMV. Nguy cơ mắc phải CMV cao nhất trong số những bệnh nhân cấy ghép tạng có huyết thanh âm tính đối với CMV là tại thời điểm nhận cấy ghép từ người đã có dương tính đối với CMV. Nên tiếp cận phương pháp trị liệu để hạn chế sự tồn tại của bệnh CMV và duy trì một cách đều đặn. Theo dõi cẩn thận có thể giúp phát hiện ra những bệnh nhân có nguy cơ đối với bệnh CMV. Cần cân nhắc để giảm lượng ức chế miễn dịch ở những bệnh nhân có cải thiện tình trạng virus trong máu (viremia) và/hoặc bệnh CMV.

Bệnh tiểu đường mới khởi phát sau cấy ghép: tacrolimus được cho là gây ra bệnh tiểu đường mới khởi phát trong các thử nghiệm lâm sàng ghép thận và gan. Bệnh này có thể hồi phục được trên một số bệnh nhân. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ đường huyết ở bệnh nhân dùng tacrolimus.

Độc trên thận: tacrolimus, giống như các thuốc ức chế calcineurin khác, có thể gây độc trên thận cấp hoặc mạn tính, đặc biệt khi dùng liều cao. Độc trên thận cấp tính thường liên quan đến sự co động mạch thận, biểu hiện là tăng creatinin huyết, tăng kali máu, và/hoặc giảm lượng nước tiểu và có thể hồi phục được. Độc trên thận mạn tính có liên quan đến tăng creatinin huyết, giảm thời gian ghép thận và những thay đổi mô học điển hình quan sát thấy sinh thiết thận, các thay đổi liên quan đến độc tính trên thận mạn tính do thuốc ức chế calcineurin thường có tiến triển đặc thù. Bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận cần được theo dõi chặt chẽ cũng như việc giảm liều tacrolimus. Nên xem xét việc chuyển sang một liệu pháp ức chế miễn dịch khác đối với những bệnh nhân tăng creatinin huyết dai dẳng mà không có đáp ứng với việc điều chỉnh liều.

Độc tính trên thần kinh: tacrolimus có thể gây ra nhiều chất độc trên thần kinh, đặc biệt khi dùng liều cao. Hầu hết những trường hợp độc tính nặng trên thần kinh bao gồm các hội chứng rối loạn tuần hoàn não sau có khả năng hồi phục (PRES), mê sảng và hôn mê. Đã có báo cáo về tình trạng tiến triển của PRES ở những bệnh nhân dùng tacrolimus. Triệu chứng của PRES bao gồm nhức đầu, thay đổi tinh thần, động kinh, rối loạn thị giác và tăng huyết áp. Chuẩn đoán có thể xác nhận bằng phương pháp X quang. Nếu PRES được nghi ngờ hoặc được chuẩn đoán, cần kiểm soát duy trì huyết áp và nên giảm ngay liều ức chế miễn dịch. Khi giảm hoặc ngưng dùng ức chế miễn dịch có thể dẫn tới sự đảo ngược các triệu chứng của PRES. Các triệu chứng nhiễm độc thần kinh ít nghiêm trọng hơn gồm run, bệnh dị cảm, nhức đầu hoặc sự thay đổi trong chức năng vận động, tình trạng tinh thần hoặc các chức năng cảm giác.

Tăng kali huyết: tình trạng tăng kali huyết được báo cáo khi dùng tacrolimus. Nên theo dõi nồng độ kali huyết. Cần cân nhắc khi sử dụng các chế phẩm có liên quan đến việc tăng kali máu (như thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin) cùng với liệu pháp tacrolimus.

Tăng huyết áp: là một tác dụng không mong muốn thường gặp khi dùng tacrolimus và có thể cần điều trị hạ huyết áp. Có thể thực hiện kiểm soát huyết áp với bất kỳ thuốc hạ huyết áp thông thường nào, mặc dù cần phải cân nhắc cẩn thận trước khi sử dụng các thuốc chống tăng huyết áp có liên quan đến tăng kali máu (như thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin). Các thuốc chẹn calci có thể làm tăng nồng độ trong máu của tacrolimus và do đó cần giảm liều tacrolimus.

Sử dụng với Sirolimus: tính an toàn và hiệu quả của tacrolimus với sirolimus vẫn chưa được thiết lập trên bệnh nhân cấy ghép thận. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời sirolimus và tacrolimus trên bệnh nhân cấy ghép gan, vì có thể dẫn đến tử vong, bộ phận ghép bị tiêu mất và hẹp động mạch gan (HAT).

Sử dụng với các thuốc ức chế và cảm ứng CYP3A4: khi sử dụng đồng thời tacrolimus với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, clarithromycin) và các chất cảm ứng mạnh (rifampin, rifabutin), cần điều chỉnh chế độ liều tacrolimus, theo dõi nồng độ đáy của tacrolimus huyết và các tác dụng không mong muốn có liên quan đến thuốc.

Hội chứng QT dài: tacrolimus có thể kéo dài khoảng QT/QTc và có thể gây ra tình trạng ngừng tim do xoắn đỉnh (TdP). Cần tránh dùng tacrolimus ở những bệnh nhân có hội chứng QT dài bẩm sinh. Ở những bệnh nhân suy tim sung huyết, nhịp chậm, đang sử dụng thuốc chống loạn nhịp hoặc các sản phẩm khác dẫn đến kéo dài QT và những bệnh nhân bị rối loạn điện giải như hạ kali huyết, hạ calci huyết hoặc hạ magie huyết, cần theo dõi điện tâm đồ và tình trạng các chất điện giải (magie, kali, calci) trong quá trình điều trị.

Cần giảm liều tacrolimus khi dùng đồng thời tacrolimus với các tiền chất khác và/hoặc chất ức chế CYP3A4 mà có khả năng kéo dài đoạn QT, thường xuyên theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu và tình trạng đoạn QT dài.

Sử dụng đồng thời tacrolimus với amidaron đã được báo cáo làm tăng nồng độ tacrolimus huyết toàn thân có hoặc không bao gồm theo QT kéo dài.

Thủng tạng rỗng: đã có báo cáo về tình trạng thủng tạng rỗng ở những bệnh nhân được điều trị với tacrolimus; những trường hợp đã báo cáo được coi là biến chứng của phẫu thuật cấy ghép hoặc do viêm túi thừa hoặc khối u ác tính. Tình trạng thủng tạng rỗng có thể nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng, cần tiến hành các chỉ định y khoa/ phẫu thuật thích hợp.

Phì đại cơ tim: phì đại cơ tim đã được báo cáo ở trẻ sơ sinh, trẻ em và người lớn, đặc biệt là những người có nồng độ tacrolimus cao, thường được biểu hiện qua siêu âm tim cho thấy tình trạng phì đại

đồng tâm ở thành sau thất trái và bề dày vách liên thất. Nếu phì đại cơ tim được chuẩn đoán, nên xem xét việc giảm liều hoặc ngưng dùng tacrolimus.

Chích ngừa: cần tránh sử dụng vắc xin sống trong quá trình điều trị với tacrolimus, bao gồm các vắc xin sau: viêm mũi dị ứng, sởi, quai bị, rubella, bại liệt miệng, BCG, bệnh sốt vàng, thủy đậu và vắc xin thương hàn Ty21a

Chứng bất sản hồng cầu: đã có báo cáo trên bệnh nhân dùng tacrolimus mắc chứng bất sản hồng cầu (PRCA). Cơ chế của PRCA đối với tacrolimus vẫn chưa rõ. Những bệnh nhân được báo cáo có yếu tố nguy cơ với PRCA như nhiễm parvovirus B19 hoặc dùng đồng thời các thuốc kết hợp với PRCA. Nếu PRCA đã được chuẩn đoán, nên ngưng tacrolimus.

Lactose:

Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về chứng không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng thuốc này.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Mang thai

Dữ liệu sử dụng thuốc trên người cho thấy tacrolimus có thể đi qua nhau thai. Chưa có bằng chứng về việc tacrolimus làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn trong thai kỳ và khi sinh so với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Tacrolimus có thể được dùng cho phụ nữ mang thai khi không còn liệu pháp nào an toàn hơn và khi lợi ích hơn hẳn rủi ro tiềm ẩn cho thai nhi. Khi sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai, khuyến cáo phải theo dõi các tác dụng không mong muốn của tacrolimus (đặc biệt là các tác dụng trên thận) ở trẻ sau khi sinh. Tacrolimus có liên quan với nguy cơ sinh non (< 37 tuần), cũng như tăng kali máu ở trẻ sơ sinh, tuy nhiên sau đó kali máu của trẻ sẽ bình thường một cách tự nhiên.

Tacrolimus có độc tính đối với phôi thai của chuột cống và thỏ ở các liều dùng có độc tính đối với chuột mẹ hay thỏ mẹ. Tacrolimus có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột cống đực.

Cho con bú

Dữ liệu sử dụng thuốc trên người cho thấy tacrolimus được bài tiết vào sữa mẹ. Khuyến cáo phụ nữ đang điều trị với tacrolimus không nên cho con bú vì các tác hại trên trẻ sơ sinh không thể được loại trừ.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Tacrolimus có thể gây ra các rối loạn thị giác và thần kinh. Rượu có thể làm tăng các tác dụng này của tacrolimus.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác:

Tương tác trong chuyển hóa

Tacrolimus được chuyển hóa bởi CYP3A4 ở gan. Sử dụng đồng thời với các thuốc hoặc thảo dược có tác dụng ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4 có thể ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của tacrolimus và do đó làm tăng hoặc làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu. Do đó, khi dùng chung với các thuốc có khả năng làm thay đổi chuyển hóa CYP3A, khuyến cáo theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu và điều chỉnh liều dùng tacrolimus một cách phù hợp (xem phần Liều lượng và cách dùng và phần Những lưu ý và thận trọng đặc biệt khi sử dụng thuốc).

Các thuốc ức chế sự chuyển hóa của tacrolimus

Trên lâm sàng, các thuốc sau đã được chứng minh là làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu: có tương tác thuốc đáng kể với ketoconazol, fluconazol, itraconazol và voriconazol, kháng sinh macrolid erythromycin hoặc các thuốc ức chế protease HIV (như ritonavir). Khi sử dụng đồng thời với các thuốc này, có thể cần phải giảm liều tacrolimus ở hầu hết các bệnh nhân.

Có tương tác thuốc yếu hơn với clotrimazol, josamycin, clarithromycin, nicardipin, nifedipin, verapamil, diltiazem, danazol, ethinylestradiol, omeprazol và nefazodon.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng các thuốc sau có khả năng ức chế sự chuyển hóa của tacrolimus: bromocriptin, cortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidocain, midazolam, mephenytoin, miconazol, nilvadipin, norethindron, quinidin, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycin.

Nên tránh uống nước bưởi vì nước bưởi làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu.

Các thuốc cảm ứng sự chuyển hóa của tacrolimus

Trên lâm sàng, các thuốc sau đã được chứng minh là làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu:

Có tương tác thuốc đáng kể với phenytoin, rifampicin, hoặc St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), dẫn đến có thể phải tăng liều tacrolimus ở hầu hết các bệnh nhân. Có tương tác thuốc quan trọng trên lâm sàng với phenobarbital. Carbamazepin, metamazol và isoniazid có khả năng làm giảm nồng độ tacrolimus. Corticosteroid ở liều duy trì đã được chứng minh là làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu. Liều cao prednisolon hoặc methylprednisolon dùng để điều trị thải ghép cấp có khả năng làm tăng hoặc giảm nồng độ tacrolimus trong máu.

Ảnh hưởng của tacrolimus đến sự chuyển hóa của các thuốc khác

Tacrolimus đã được biết là chất ức chế CYP3A4; do đó khi sử dụng đồng thời tacrolimus với các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4, sự chuyển hóa của các thuốc này có thể bị ảnh hưởng. Thời gian bán thải của cyclosporin tăng lên khi dùng chung với tacrolimus. Khi dùng chung, hai thuốc này có thể hiệp đồng tăng/cộng độc tính đối với thận. Do đó phải tránh sử dụng đồng thời cyclosporin và tacrolimus; thận trọng khi dùng tacrolimus cho bệnh nhân trước đó đã được điều trị với cyclosporin (xem phần Liều lượng và cách dùng và phần Những lưu ý và thận trọng đặc biệt khi sử dụng thuốc).

Tacrolimus làm tăng nồng độ của phenytoin trong máu. Tacrolimus có thể làm giảm độ thanh thải của thuốc tránh thai steroid dẫn đến tăng nồng độ hormon; đặc biệt thận trọng khi quyết định lựa chọn biện pháp tránh thai. Chưa có thông tin đầy đủ về tương tác giữa tacrolimus và các statin. Khi dùng chung với tacrolimus, dược động học của các statin hầu như không thay đổi. Tacrolimus có khả năng làm giảm độ thanh thải và làm tăng thời gian bán thải của pentobarbital và antipyrin.

Các tương tác khác có hại trên lâm sàng

Khi sử dụng đồng thời tacrolimus và các thuốc có độc tính với thận hoặc thần kinh (aminoglycosid, vancomycin, thuốc ức chế enzym gyrase, cotrimoxazol, thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), aciclovir hoặc ganciclovir), các tác dụng độc này có thể tăng.

Khi sử dụng đồng thời amphotericin B, ibuprofen với tacrolimus, độc tính trên thận có thể tăng.

Tacrolimus có thể gây ra tình trạng tăng kali máu hoặc làm tăng nặng tình trạng tăng kali máu hiện có. Trong suốt quá trình điều trị với tacrolimus, phải tránh bổ sung kali hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali (amilorid, triamteren hoặc spironolacton).

Các thuốc ức chế miễn dịch nói chung có thể ảnh hưởng hiệu quả tiêm chủng. Do đó trong thời gian điều trị với tacrolimus, việc tiêm chủng có thể kém hiệu quả. Khuyến cáo tránh sử dụng vaccin virus sống giảm độc lực trong suốt quá trình điều trị với các thuốc ức chế miễn dịch.

Gắn kết với protein:

Khả năng gắn kết cao với protein huyết tương của tacrolimus có thể dẫn đến tương tác với các thuốc khác được biết đến là có ái lực cao với protein huyết tương (như các thuốc kháng viêm không steroid NSAID, thuốc kháng đông dùng đường uống, thuốc trị đái tháo đường dùng đường uống).

Tương kỵ:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc và bệnh đang điều trị gây khó khăn trong việc thiết lập hồ sơ phản ứng có hại của thuốc liên quan đến các chất ức chế miễn dịch. Hầu hết các phản ứng có hại của thuốc được đề cập dưới đây có thể hồi phục và/hoặc đáp ứng với liều giảm. Dùng tacrolimus bằng đường uống được xem như có liên quan đến một tỷ lệ thấp hơn của các phản ứng có hại của thuốc so với dùng bằng đường tiêm tĩnh mạch. Tần số xuất hiện của các phản ứng có hại của thuốc được liệt kê dưới đây theo thứ tự giảm dần: rất phổ biến ($>1/10$); phổ biến ($>1/100$, $<1/10$); không phổ biến ($>1/1.000$, $<1/100$); hiếm ($>1/10.000$, $<1/1.000$); rất hiếm ($<1/10.000$, gồm các báo cáo đơn lẻ).

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Cũng như các thuốc ức chế miễn dịch có hiệu lực khác, có sự tăng nguy cơ nhiễm trùng (virus, vi khuẩn, nấm, đơn bào) ở những bệnh nhân dùng tacrolimus. Tacrolimus có thể làm trầm trọng thêm mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng đã có từ trước. Cả nhiễm trùng toàn thân và nhiễm trùng tại chỗ đều có thể xảy ra.

U lành tính, u ác tính và u không xác định

Có nguy cơ gia tăng phát triển khối u ác tính ở những bệnh nhân được điều trị ức chế miễn dịch. Cả u lành tính và u ác tính bao gồm rối loạn tăng sinh lympho bào liên quan đến nhiễm virus Epstein-Barr (EBV) và bệnh lý ác tính về da được quan sát thấy liên quan đến việc điều trị bằng tacrolimus.

Rối loạn về máu và hệ bạch huyết

Phổ biến: thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu, phân tích hồng cầu bất thường

Không phổ biến: rối loạn đông máu, phân tích về chảy máu bất thường, thiếu máu bất sản, giảm bạch cầu

Hiếm: ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, hạ prothrombin máu.

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Phản ứng dị ứng và quá mẫn đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng tacrolimus (xem phần Những lưu ý và thận trọng đặc biệt khi sử dụng thuốc).

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Rất phổ biến: đường huyết cao, đái tháo đường, tăng kali máu.

Phổ biến: hạ magesi máu, hạ phosphat máu, hạ kali máu, hạ calci máu, hạ natri máu, tăng thể tích máu, tăng acid uric máu, giảm cảm giác ngon miệng, chán ăn, toan chuyển hóa, tăng cholesterol máu, tăng triglycerid máu và các bất thường điện giải khác.

Rối loạn nội tiết

Hiếm: rụng lông.

Rối loạn hệ thần kinh

Rất phổ biến: rung mình, đau đầu.

Phổ biến: co giật, rối loạn ý thức, dị cảm và loạn thính lực, bệnh lý thần kinh ngoại biên, chóng mặt, cách viết bị suy giảm, rối loạn hệ thần kinh.

Không phổ biến: hôn mê, xuất huyết thần kinh trung ương và tai biến mạch máu não, liệt và liệt nhẹ, bệnh não, lời nói và ngôn ngữ bất thường, chóng mặt hay quên.

Hiếm: trương lực cơ giảm.

Rất hiếm: nhược cơ.

Rối loạn tâm thần

Rất phổ biến: mất ngủ.

Phổ biến: các triệu chứng lo âu, rối loạn và mất định hướng, trầm cảm, chán nản, rối loạn tâm trạng và xáo trộn, ác mộng, ảo giác, các rối loạn tâm thần.

Không phổ biến: loạn thần.

Rối loạn tai và tiền đình ốc tai

Phổ biến: ù tai.

Không phổ biến: giảm thính lực.

Hiếm: điếc thần kinh.

Rất hiếm: khiếm thính.

Rối loạn mắt

Phổ biến: tầm nhìn mờ, sợ ánh sáng, các rối loạn về mắt.

Không phổ biến: đục thủy tinh thể.

Hiếm: mù.

Rối loạn tim

Phổ biến: rối loạn động mạch vành do thiếu máu cục bộ, nhịp tim nhanh.

Không phổ biến: loạn nhịp thất và ngưng tim, suy tim, bệnh cơ tim, phì đại tâm thất, loạn nhịp trên thất, đánh trống ngực, điện tâm đồ bất thường, nhịp tim và nhịp mạch bất thường.

Hiếm: tràn dịch màng ngoài tim.

Rất hiếm: siêu âm tim bất thường.

Rối loạn mạch

Rất phổ biến: tăng huyết áp.

Phổ biến: xuất huyết, thiếu máu cục bộ và nghẽn mạch huyết khối, rối loạn mạch máu ngoại biên, rối loạn hạ huyết áp mạch máu.

Không phổ biến: nhồi máu, huyết khối tĩnh mạch sâu ở chi, sốc.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Phổ biến: khó thở, rối loạn nhu mô phổi, tràn dịch màng phổi, viêm họng, ho, sung huyết mũi và viêm.

Không phổ biến: suy hô hấp, rối loạn đường hô hấp, hen suyễn.

Hiếm: hội chứng suy hô hấp cấp.

Rối loạn tiêu hóa

Rất phổ biến: tiêu chảy, buồn nôn.

Phổ biến: viêm đường tiêu hóa, loét và thủng đường tiêu hóa, xuất huyết tiêu hóa, viêm miệng và viêm loét, cổ trướng, nôn mửa, đau dạ dày và đau bụng, các dấu hiệu và triệu chứng khó tiêu, táo bón, đầy hơi, sung và chướng bụng, phân lỏng, các dấu hiệu và triệu chứng tiêu hóa.

Không thường xuyên: liệt ruột, viêm phúc mạc, viêm tụy cấp và mãn tính, tăng amylase máu, trào ngược dạ dày thực quản, suy giảm chức năng làm trống dạ dày.

Hiếm: bán tắc ruột, nang giả tụy.

Rối loạn gan mật

Phổ biến: bất thường enzym và chức năng gan, ứ mật và vàng da, tổn thương tế bào gan và viêm gan, viêm đường mật.

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

Rất hiếm: suy gan, hẹp đường mật.

Rối loạn da và mô dưới da

Phổ biến: ngứa, phát ban, rụng tóc, mụn trứng cá, tăng tiết mồ hôi.

Không phổ biến: viêm da, nhạy cảm ánh sáng.

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

Rất hiếm: hội chứng Stevens Johnson.

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết

Phổ biến: đau khớp, đau cơ, đau ở chân tay, đau lưng.

Không phổ biến: rối loạn khớp.

Rối loạn thân và hệ tiết niệu

Rất phổ biến: thận bị suy yếu, suy thận, suy thận cấp, thiếu niệu, hoại tử ống thận,
Phổ biến: suy thận, suy thận cấp, thiếu niệu, hoại tử ống thận, bệnh thận do độc tố, bất thường trong nước tiểu, các triệu chứng tại bàng quang và niệu đạo.

Không phổ biến: vô niệu, hội chứng tăng urê máu.

Rất hiếm: bệnh thận, viêm bàng quang xuất huyết.

Rối loạn hệ sinh sản và vú

Không phổ biến: đau bụng kinh và xuất huyết tử cung.

Rối loạn chung và điều kiện khi dùng thuốc

Phổ biến: suy nhược, rối loạn do sốt, phù nề, đau và khó chịu, tăng phosphatase kiềm trong máu, trọng lượng tăng, cảm nhận nhiệt độ cơ thể bị xáo trộn.

Không phổ biến: suy đa cơ quan, triệu chứng giống như cúm, không thoải mái khi thay đổi nhiệt độ môi trường, cảm giác hơi tức ngực, cảm giác bồn chồn, cảm giác bất thường, tăng lactat dehydrogenase trong máu, giảm trọng lượng.

Hiếm: khát, suy sụp, tức ngực, giảm vận động, loét.

Rất hiếm: tăng mô mỡ.

Tổn thương, ngộ độc và các biến chứng

Phổ biến: rối loạn chức năng bộ phận ghép.

11. Quá liều và cách xử trí

Rất ít trường hợp quá liều tacrolimus được báo cáo; triệu chứng bao gồm run, nhức đầu, buồn nôn và ói mửa, nhiễm trùng, nổi mề đay, ngủ lịm, tăng nitơ của ure máu và nồng độ creatinin huyết thanh, và tăng nồng độ alanin aminotransferase.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu để điều trị quá liều tacrolimus. Nếu quá liều xảy ra, cần tiến hành biện pháp hỗ trợ chung và điều trị triệu chứng.

Do khối lượng phân tử của thuốc cao, độ hòa tan kém, sự gắn kết cao với hồng cầu và protein huyết tương, tacrolimus được biết trước là không phân tách. Ở một số bệnh nhân có nồng độ thuốc rất cao, lọc máu đã mang lại lợi ích trong việc giảm nồng độ gây độc. Trong trường hợp nhiễm độc đường uống, rửa dạ dày và/hoặc sử dụng các chất hấp phụ (như than hoạt tính) có thể hữu ích, nếu được sử dụng ngay sau khi uống thuốc.

12. Đặc tính dược lực:

Cơ chế tác dụng và hiệu quả dược lực học:

Tacrolimus hoạt động bằng cách gắn kết với protein nội bào (protein cytosolic - FKBP12) chịu trách nhiệm cho sự tích tụ trong tế bào của các hợp chất. Phức hợp FKBP12-tacrolimus liên kết đặc hiệu, cạnh tranh gắn kết và ức chế calcineurin. Điều này dẫn đến ức chế phụ thuộc canxi của đường truyền tín hiệu của tế bào T, do đó ngăn chặn sự gián đoạn của lymphokin phiên mã gen. Các thí nghiệm *in vitro* và *in vivo* đã chứng minh tacrolimus là một thuốc ức chế miễn dịch rất mạnh.

Tacrolimus ức chế sự hình thành của các tế bào lympho gây độc tế bào, là nguyên nhân chính gây thải ghép. Tacrolimus ức chế hoạt hóa tế bào T và tế bào T hỗ trợ (T-helper-cell) phụ thuộc vào hiệu ứng tăng sinh tế bào B, cũng như ức chế sự hình thành lymphokin (như interleukin-2, -3, và γ -interferon) và sự biểu hiện của các thụ thể interleukin-2.

Nghiên cứu lâm sàng

Người lớn

Dùng đơn trị liệu tacrolimus sau cấy ghép, với khoảng liều tacrolimus thích hợp, dẫn đến kết quả số bệnh nhân sống sót sau một năm là 95% và số cơ quan ghép tồn tại sau một năm là 89% ở những bệnh nhân ghép thận, thận-tụy, tụy, gan, hoặc cấy ghép ruột. Tổng cộng có 82 bệnh nhân được nghiên cứu, trong đó có 50 bệnh nhân ghép thận (40 quả thận được nhận từ người chết, 10 quả thận từ người hiến thận), 17 bệnh nhân ghép gan, 14 bệnh nhân ghép tụy và 11 bệnh nhân ghép ruột. Tất

cả bệnh nhân đều được điều trị trước bằng cách truyền 5 mg/kg globulin ức chế tế bào (antithymocyte globulin) sản xuất từ huyết thanh thỏ đồng thời với methylprednisolon (1-2 gam) ngay trước khi ghép. Vào ngày ghép, đơn trị liệu tacrolimus 2 lần mỗi ngày được bắt đầu với nồng độ đích mục tiêu là 10 mcg/l; các thuốc khác (prednison, sirolimus, muromonab-CD3) được dùng khi cần để kiểm soát sự thải ghép. 4 tháng sau cấy ghép, xem xét ngưng dùng tacrolimus khi bệnh nhân đã dùng đơn trị liệu tacrolimus tối thiểu 60 ngày; khoảng cách liều tăng dần đến khi chỉ dùng 1 lần mỗi tuần nếu dung nạp. Ngưng dùng hoặc rút ngắn khoảng liều nếu việc thải ghép được chẩn đoán dựa trên các xét nghiệm chức năng mô ghép hoặc kết quả sinh thiết bằng cách sử dụng phương pháp Banff (cho thận) hoặc phương pháp Banff điều chỉnh (đối với các cơ quan khác). Thải ghép được điều trị với steroid và các đợt trị liệu ngắn hạn với các thuốc khác khi cần; cố gắng ngưng dùng tacrolimus nếu thích hợp. Ba trong số 17 bệnh nhân ghép gan chết do mảnh ghép chính không có chức năng (2 ngày sau khi ghép), hoặc biến chứng từ bệnh sarcoid (171 ngày), hoặc xuất huyết động mạch đùi (181 ngày). Mười ba trong số 14 bệnh nhân còn sống cố gắng ngưng dùng tacrolimus. 13-17 tháng sau khi ghép, 11 bệnh nhân đều thực hiện phác đồ theo khoảng liều; lịch trình dùng thuốc mỗi ngày khác nhau ($n = 2$), 3 lần mỗi tuần ($n = 4$), 2 lần mỗi tuần ($n = 2$), và một lần mỗi tuần ($n = 3$). Thải ghép muộn được điều trị với liều tấn công prednison hoặc các khoảng liều tacrolimus ngắn hơn; không có gan nào bị hư hỏng do thải ghép. (Starzl et al, Lancet 2003; 361: 1502-1510).

Trong một nghiên cứu mở so sánh cyclosporin và tacrolimus dùng dự phòng cho bệnh nhân ghép thận, số bệnh nhân sống sót sau một năm khi điều trị với cyclosporin là 96,6% và 95,6% ở bệnh nhân điều trị với tacrolimus; Số cơ quan ghép tồn tại sau một năm là 91,2% và 87,9% tương ứng ở bệnh nhân điều trị với tacrolimus và cyclosporin. Thải ghép cấp tính ở bệnh nhân điều trị với cyclosporin đáng kể ($p < 0,001$) hơn (44,4%) so với tacrolimus (27,8%); Thải ghép mức độ trung bình đến nặng gấp 2,5 lần ở bệnh nhân điều trị với cyclosporin so với tacrolimus.

Ức chế miễn dịch cảm ứng gồm methylprednisolon, azathioprin, và kháng thể kháng tế bào lympho. Khi nồng độ creatinin huyết thanh giảm xuống dưới 4 mg/dl, bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên với tacrolimus 0,1 mg/kg (mg/kg) mỗi 12 giờ hoặc cyclosporin 5 mg/kg mỗi 12 giờ; điều chỉnh liều tiếp theo dựa trên nồng độ đích trong máu toàn phần. Bệnh nhân được điều trị với tacrolimus xuất hiện các triệu chứng: run ($p < 0,001$), bệnh dị cảm ($p = 0,041$), và tiểu đường sau cấy ghép ($p < 0,001$) đáng kể hơn so với bệnh nhân dùng cyclosporin; Tuy nhiên, tăng lipid máu xảy ra nhiều hơn ở bệnh nhân được điều trị với cyclosporin. Tỷ lệ xảy ra các tác dụng không mong muốn khác tương tự ở các nhóm điều trị. Dựa trên nghiên cứu mở này cho thấy tacrolimus an toàn và hiệu quả khi dùng dự phòng chống thải ghép thận (Pirsch et al, Ghép 1997; 63: 977-983).

Trẻ em

Trong một phân tích hồi cứu ở 100 trẻ em đã được cấy ghép gan trước và điều trị ức chế miễn dịch với steroid và tacrolimus, số bệnh nhân sống sót và số cơ quan ghép tồn tại tương ứng là 91% và 80%, theo dõi trung bình 645 ngày. Hơn một nửa số trẻ em (58%) vẫn bị thải ghép. Trong số trẻ em theo dõi hơn 1 năm, 36% đã hoàn toàn ngưng dùng prednison và 33% đang trong quá trình ngưng dùng prednison. Phác đồ ức chế miễn dịch gồm methylprednisolon 10 mg/kg giảm dần đến prednison 0,3 mg/kg vào ngày thứ 7 và điều chỉnh liều tacrolimus 0,05-0,1 mg/kg/ngày để duy trì nồng độ điều trị từ 10 đến 15 ng/ml trong tháng đầu tiên. Từ 1-3 tháng, nồng độ tacrolimus mục tiêu đã giảm xuống còn 8-10 ng/ml; sau 3 tháng, giảm xuống còn 5-8 ng/ml. Các biến chứng chính của tacrolimus bao gồm bệnh tăng sinh lympho sau cấy ghép (posttransplant lymphoproliferative disease – PTLD) (10%; PTLD), lọc máu sau cấy ghép (3%); 1 bệnh nhân chết vì suy đa phủ tạng sau khi chẩn đoán PTLD. Ba trẻ em được chuyển sang điều trị với cyclosporin do rối loạn nhịp tim,

nôn kéo dài, và theo yêu cầu bệnh nhân. Chỉ có 2 trẻ em bị hư hỏng mô ghép do thải ghép (McDiarmid et al, ghép Proc 1998; 30: 1397-1398).

13. Đặc tính dược động:

Tacrolimus được hấp thụ ở đường tiêu hóa. Thời gian đạt nồng độ đỉnh là 1-3 giờ sau khi uống tacrolimus. Sinh khả dụng của tacrolimus đạt cao nhất khi dùng lúc đói. Thức ăn béo làm giảm tốc độ lẫn mức độ hấp thu của tacrolimus. Tacrolimus phân bố rộng rãi trong cơ thể. Tacrolimus liên kết mạnh với protein huyết tương (> 98,8%), chủ yếu với albumin huyết thanh và α -1-acid glycoprotein. Tacrolimus thanh lọc chậm khỏi cơ thể. Nồng độ hematocrit và protein thấp sẽ làm giảm sự gắn kết với tacrolimus hoặc corticosteroid dẫn đến quá trình trao đổi chất tăng, kết quả làm tăng tốc độ thải trừ của tacrolimus sau cấy ghép. Tacrolimus có nửa đời bán thải dài và biến đổi. Ở bệnh nhân trưởng thành và bệnh nhi ghép gan, nửa đời bán thải trung bình tương ứng khoảng 11,7 giờ và 12,4 giờ so với 15,6 giờ ở bệnh nhân trưởng thành ghép thận. Tốc độ thanh thải tăng giúp nửa đời bán thải ở bệnh nhân cấy ghép nhanh hơn. Tacrolimus được chuyển hóa chủ yếu ở gan, chủ yếu bởi cytochrom P450-3A4. Một lượng lớn tacrolimus được chuyển hóa ở thành ruột. Một trong những chất chuyển hóa có hoạt tính ức chế miễn dịch tương tự như tacrolimus trong khi các chất chuyển hóa khác không có hoặc chỉ có hoạt tính ức chế miễn dịch yếu. Các chất chuyển hóa không góp phần vào tác dụng dược lý của tacrolimus. Tacrolimus gần như chuyển hóa hoàn toàn trước khi bị thải trừ. Hầu hết các tacrolimus được đào thải qua phân và khoảng 2% qua đường nước tiểu. Ít hơn 1% tacrolimus được bài tiết dưới dạng không đổi qua phân và khoảng 2% qua đường nước tiểu. Mật là con đường thải trừ chính.

14. Quy cách đóng gói

Hộp 1 vỉ nhôm-nhôm x 10 viên nang cứng

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Điều kiện bảo quản: bảo quản dưới 30°C

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn: USP

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

EMCURE PHARMACEUTICALS LTD.

Địa chỉ : Lane No: 3. Phase II, SIDCO Industrial Complex, Bari – Brahmana, Jammu (J&K), Ấn Độ.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh