

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Số **7056** / QLD-ĐK
V/v Thay đổi hướng dẫn sử dụng

Hà Nội, ngày **17** tháng **4** năm 2015

Kính gửi: Công ty TNHH DKSH Việt Nam.

Địa chỉ: Số 23 - Đại lộ Độc Lập – KCN Việt Nam-Singapore, Thuận An, Bình Dương.

Cục Quản lý Dược nhận được các đơn đề nghị đề ngày 30/01/2015 và các tài liệu có liên quan của công ty về việc thay đổi hướng dẫn sử dụng đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành,

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký thuốc, Thông tư số 04/2008/TT-BYT ngày 12/05/2008 của Bộ Y tế Hướng dẫn ghi nhãn thuốc,

Căn cứ biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty được thay đổi hướng dẫn sử dụng đối với các thuốc:

1. Prograf, số đăng ký: VN-14708-12.
2. Prograf, số đăng ký: VN-14709-12.
3. Prograf, số đăng ký: VN-15475-12..

Bảng so sánh nội dung thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược đính kèm công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 03 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty không được nhập các thuốc trên với nội dung cũ đã thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Lưu: VT, ĐKT (T)

**KT.CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Việt Hùng

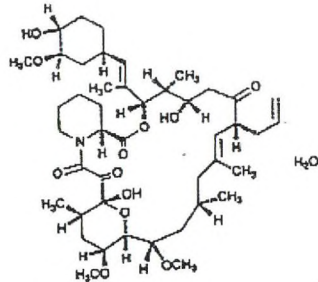


Vnr- 14709-12
Vnr- 14708-12

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG ĐÃ ĐƯỢC DUYỆT		TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG ĐÃ ĐỀ XUẤT	
Prograf Viên nang tacrolimus. Tacrolimus dạng tiêm (chỉ dùng truyền tĩnh mạch)	BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC ĐÃ PHÉP DUYỆT	PROGRAF Viên nang tacrolimus. Tacrolimus dạng tiêm (chỉ dùng truyền tĩnh mạch).	
	TD/BS ngày 17 tháng 4 năm 2015 (theo công văn 7056/QLD-DK)	CẢNH BÁO Việc ức chế miễn dịch có thể gây tăng tính nhạy cảm với nhiễm trùng và phát sinh u lympho. Chỉ các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị ức chế miễn dịch và quản lý bệnh nhân ghép tạng được sử dụng chỉ định dùng Prograf. Bệnh nhân dùng thuốc này phải được quản lý tại các cơ sở được trang bị, có đủ nhân sự với nguồn lực phòng xét nghiệm và và các hỗ trợ y khoa đầy đủ. Bác sĩ chịu trách nhiệm điều trị duy trì cần phải có đầy đủ thông tin cần thiết cho việc theo dõi bệnh nhân.	
MÔ TẢ: Prograf có sẵn cho chỉ định đường uống ở dạng viên nang (viên nang tacrolimus) chứa tương đương 0,5mg, 1mg hoặc 5mg tacrolimus khan nước. Thành phần không hoạt tính bao gồm lactose, hydroxypropyl methylcellulose, croscarmellose sodium và magnesium stearate. Vò nang 1mg chứa gelatin và titanium dioxide, vò nang 5mg chứa gelatin, titanium dioxide và ferric oxide, vò nang 0,5mg chứa gelatin, titanium dioxide và vàng ferric oxide. Prograf cũng có sẵn ở dạng dung dịch vô trùng (dạng tiêm tacrolimus) chứa tương đương 5mg tacrolimus khan nước trong 1ml dùng bằng đường truyền tĩnh mạch. Mỗi ml chứa 200mg dầu thầu dầu polyoxyl 60 hydrogen hóa (HCO-60) và alcohol khan nước USP 80% thể tích. Dạng tiêm Prograf phải pha loãng bằng 0,9ml sodium chloride dạng chích hoặc 5% Dextrose dạng chích trước khi dùng. Tacrolimus, được biết trước đây gọi là FK 506, là hoạt chất của Prograf. Tacrolimus là 1 hoạt chất gây suy giảm miễn dịch họ macrolide được tạo ra bởi chủng Streptomyces		Xem mục “MÔ TẢ” bên dưới nội dung của mục “QUÁ LIỀU”	

Handwritten signature

tsukubaensis. Cấu trúc hóa học tacrolimus là:



Tacrolimus có công thức $C_{44}H_{69}NO_{12}H_2O$ và trọng lượng 822,05 dalton. Tacrolimus ở dạng tinh thể hoặc dạng bột tinh thể trắng. Thuốc không tan trong nước, dễ tan trong ethanol và rất dễ tan trong methanol và chloroform.

[Handwritten signature]

CHỈ ĐỊNH Prograf được chỉ định phòng ngừa sự đào thải cơ quan ghép ở bệnh nhân ghép thận hoặc gan dị sinh. Người ta đề nghị nên sử dụng Prograf đồng thời với corticosteroid. Do nguy cơ quá mẫn, việc tiêm Prograf nên dành cho trường hợp bệnh nhân không thể sử dụng bằng đường uống viên nang Prograf.	CHỈ ĐỊNH VÀ SỬ DỤNG Prograf được chỉ định phòng ngừa sự đào thải cơ quan ghép ở bệnh nhân ghép thận hoặc gan dị sinh. Prograf được đề nghị sử dụng đồng thời với corticosteroid. Do nguy cơ quá mẫn, việc tiêm Prograf nên dành cho trường hợp bệnh nhân không thể uống viên nang Prograf.												
LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG Prograf tiêm (Tacrolimus tiêm) <i>Chỉ đối với dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch</i> Chú ý: Phản ứng quá mẫn xảy ra với thuốc tiêm sử dụng dẫn xuất của dầu thầu dầu. Xem phần khuyến cáo : Những bệnh nhân không dùng được viên nang Prograf có thể khởi đầu điều trị bằng Prograf tiêm. Liều Prograf đầu tiên nên dùng ngay trong 6h đầu sau khi ghép tạng. Prograf tiêm nên được dùng với liều khởi đầu là 0.03-0.05mg/kg/ngày theo đường truyền tĩnh mạch liên tục trong 24 giờ. Người trưởng thành nên dùng liều ở mức thấp nhất ở khoảng liều trên. Nên sử dụng liệu pháp corticoide đồng thời ngay sau khi ghép tạng. Tiếp tục truyền tĩnh mạch Prograf tiêm đến khi bệnh nhân có thể uống được Prograf dạng viên nang. <u>Chế phẩm/ Độ ổn định</u> Prograf tiêm phải được pha loãng bằng dịch truyền NaCl 0.9% hoặc dextrose 5% để được nồng độ 0.004mg/ml và 0.02mg/ml trước khi sử dụng. Dịch truyền đã pha loãng được đựng trong chai thủy tinh hoặc polyethylene và nên được hủy sau 24h. Dịch truyền đã pha loãng không nên bảo quản trong lọ chứa PVC vì làm giảm độ ổn định và có khả năng thời Phthalate. Trong trường hợp dịch truyền được pha loãng nhiều hơn (như trong trường hợp dùng cho bệnh nhân nhi...), những vật liệu không chứa PVC dạng ống nên hạn chế sử dụng để giảm thiểu khả năng thuốc bị thấm một cách đáng kể vào thành ống . Các chế phẩm không dùng theo đường uống nên được kiểm tra bằng mắt về độ đục hoặc sự mất màu trước khi sử dụng, kể cả dung dịch và dụng cụ chứa. Do Tacrolimus không ổn định về	LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG Prograf tiêm (Tacrolimus tiêm) <i>Chỉ truyền tĩnh mạch</i> Chú ý: Phản ứng quá mẫn đã từng xảy ra với dẫn xuất của dầu thầu dầu dùng đường tiêm (xem phần Cảnh báo và thận trọng) Những bệnh nhân không thể uống được được viên nang Prograf có thể khởi đầu điều trị bằng Prograf tiêm. Liều Prograf đầu tiên nên dùng không sớm hơn 6 giờ đầu sau khi ghép tạng ở bệnh nhân ghép gan. Liều khởi đầu khuyến cáo của thuốc tiêm Prograf là 0,03-0,05 mg/kg/ngày theo đường truyền tĩnh mạch. Bệnh nhân trưởng thành nên dùng liều ở mức thấp nhất ở khoảng liều trên. Nên sử dụng liệu pháp corticosteroid đồng thời ngay sau khi ghép tạng. Tiếp tục truyền tĩnh mạch Prograf tiêm đến khi bệnh nhân có thể uống được Prograf dạng viên nang. Viên nang Prograf (viên nang tacrolimus) Tóm tắt liều khởi đầu và nồng độ đáy của thuốc trong máu toàn phần (xem bảng 1)												
<table><tr><th colspan="3">Bảng 1</th></tr><tr><th>Bệnh nhân</th><th>Liều uống khởi đầu được khuyến cáo *</th><th>Nồng độ đáy của thuốc trong máu toàn phần</th></tr><tr><td>Bệnh nhân người lớn ghép thận</td><td>0,2 mg/kg/ngày</td><td>Tháng 1-3: 7-20 ng/mL Tháng 4-12: 5-15 ng/mL</td></tr><tr><td>Bệnh nhân người lớn</td><td>0.10-0.15 mg/kg/ngày</td><td>Tháng 1-12: 5-20 ng/mL</td></tr></table>		Bảng 1			Bệnh nhân	Liều uống khởi đầu được khuyến cáo *	Nồng độ đáy của thuốc trong máu toàn phần	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	0.10-0.15 mg/kg/ngày	Tháng 1-12: 5-20 ng/mL
Bảng 1													
Bệnh nhân	Liều uống khởi đầu được khuyến cáo *	Nồng độ đáy của thuốc trong máu toàn phần											
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	0.10-0.15 mg/kg/ngày	Tháng 1-12: 5-20 ng/mL											

mặt hoá học trong môi trường kiềm trung tính, Prograf tiêm không nên hoà lẫn hoặc pha cùng với dung dịch có pH bằng 9 hoặc lớn hơn (VD: ganciclovir, acyclovir).

Viên nang Prograf (viên nang tacrolimus)

Tóm tắt liều khởi đầu và nồng độ tối thiểu trong máu toàn phần

Bệnh nhân	Liều uống khởi đầu được khuyến cáo *	Nồng độ thuốc tối thiểu trong máu toàn phần
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 nhân nhi ghép gan	0,15-0,20 mg/kg/ngày	Tháng 1-12: 5-20 ng/ml

- chú ý: liều được chia đôi mỗi 12 giờ

Bệnh nhân ghép gan

Bệnh nhân được khuyến cáo trị liệu khởi đầu bằng đường uống với viên nang Prograf nếu có thể. Nếu cần thiết trị liệu tiêm tĩnh mạch, nên chuyển đổi từ tiêm tĩnh mạch sang uống ngay khi trị liệu đường uống có thể dung nạp. Điều này xảy ra trong vòng 2-3 ngày. Liều khởi đầu của Prograf nên được chỉ định không sớm hơn 6 giờ sau khi ghép. Ở bệnh nhân truyền tĩnh mạch, liều uống đầu tiên nên cho lúc 8-12 giờ sau khi ngưng truyền tĩnh mạch. Liều uống khởi đầu của viên nang Prograf là 0,10 –0,15 mg/kg/ngày được chia thành 2 lần cách nhau 12 giờ mỗi ngày. Uống cùng lúc với nước bưởi có thể làm gia tăng nồng độ tối thiểu của tacrolimus trong máu toàn phần ở bệnh nhân ghép gan (xem phần các thuốc có thể làm thay đổi nồng độ Tacrolimus).

Chuẩn liều nên dựa vào đánh giá lâm sàng sự đào thải hay dung nạp cơ quan ghép. Liều

ghép gan		
Bệnh nhân nhi ghép gan	0,15-0,20 mg/kg/ngày	Tháng 1-12: 5-20 ng/mL
*Chú ý: liều được chia đôi mỗi 12 giờ		

Bệnh nhân ghép gan

Bệnh nhân được khuyến cáo trị liệu khởi đầu bằng đường uống với viên nang Prograf nếu có thể. Nếu cần thiết trị liệu tiêm tĩnh mạch, nên chuyển đổi từ tiêm tĩnh mạch sang uống ngay khi trị liệu đường uống có thể dung nạp. Điều này xảy ra trong vòng 2-3 ngày. Liều khởi đầu của Prograf nên được chỉ định không sớm hơn 6 giờ sau khi ghép. Ở bệnh nhân truyền tĩnh mạch, liều uống đầu tiên nên cho lúc 8-12 giờ sau khi ngưng truyền tĩnh mạch. Liều uống khởi đầu của viên nang Prograf là 0,10-0,15 mg/kg/ngày được chia thành 2 lần cách nhau 12 giờ mỗi ngày. Uống cùng lúc với nước bưởi có thể làm gia tăng nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần ở bệnh nhân ghép gan (xem phần Tương tác thuốc).

Chuẩn liều nên dựa vào đánh giá lâm sàng sự đào thải hay dung nạp cơ quan ghép. Liều thấp của Prograf có lẽ thích hợp cho điều trị duy trì. Điều trị hỗ trợ với corticosteroid nên sử dụng sớm sau khi ghép cơ quan.

Liều và nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần được chỉ ra ở bảng 3; các chi tiết về nồng độ trong máu được mô tả trong bảng kiểm tra nồng độ máu ở bệnh nhân ghép gan bên dưới.

Bệnh nhân ghép thận

Liều uống khởi đầu được khuyến cáo của Prograf là 0,2 mg/kg/ngày, chia thành 2 lần cách nhau 12 giờ. Liều khởi đầu của Prograf nên được dùng trong vòng 24 giờ sau khi ghép, nhưng nên được trì hoãn cho đến khi chức năng thận hồi phục (như được chỉ ra trong ví dụ là nồng độ creatinin trong huyết thanh là ≤ 4 mg/dl). Bệnh nhân da đen đòi hỏi liều cao hơn để đạt được nồng độ trong máu tương đương. Liều và nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần được chỉ ra ở bảng 3; các chi tiết về nồng độ trong máu được mô tả trong bảng kiểm tra nồng độ máu ở bệnh nhân ghép thận bên dưới.

thấp của Prograf có lẽ thích hợp cho điều trị duy trì. Điều trị hỗ trợ với corticosteroide nên sử dụng sớm sau khi ghép cơ quan. Liều và nồng độ tacrolimus tối thiểu trong máu toàn phần được chỉ ra bảng trên. Các chi tiết về nồng độ trong máu được mô tả trong bảng kiểm tra nồng độ máu ở bệnh nhân ghép gan bên dưới.

Bệnh nhân ghép thận

Liều uống khởi đầu được khuyến cáo dùng là 0,2 mg/kg/ngày, chia thành 2 lần cách nhau 12 giờ. Liều khởi đầu của Prograf nên được dùng trong vòng 24 giờ sau khi ghép, nhưng nên được trì hoãn cho đến khi chức năng thận hồi phục (như được chỉ ra trong ví dụ là nồng độ creatinine trong huyết thanh là ≤ 4mg/dl). Bệnh nhân da đen đòi hỏi liều cao hơn để đạt được nồng độ trong máu tương đương. Liều và nồng độ tacrolimus tối thiểu trong máu toàn phần được chỉ ra ở bảng trên. Các chi tiết về nồng độ trong máu được mô tả trong bảng kiểm tra nồng độ máu ở bệnh nhân ghép thận bên dưới.

Dữ liệu về bệnh nhân ghép thận cho thấy bệnh nhân da đen đòi hỏi liều cao hơn để đạt được nồng độ tối thiểu tương đương so với bệnh nhân da trắng.

Thời gian sau khi ghép	Người da trắng (n=114)		Người da đen (n=560)	
	Liều (mg/kg)	Nồng độ tối thiểu (ng/ml)	Liều (mg/kg)	Nồng độ tối thiểu (ng/ml)
Ngày 7	0,18	12,0	0,23	10,9
Tháng 1	0,17	12,8	0,26	12,9
Tháng 6	0,14	11,8	0,24	11,5
Tháng 12	0,13	10,1	0,19	11,0

Bệnh nhân nhi

Bệnh nhân nhi ghép gan không bị rối loạn gan hay thận trước đó có nhu cầu và khả năng uống liều cao hơn người lớn để đạt được nồng độ trong máu tương đương. Vì vậy, ở bệnh nhân nhi được khuyến cáo nên khởi đầu ở liều bắt đầu tiêm tĩnh mạch là 0,03-0,05

Dữ liệu về bệnh nhân ghép thận cho thấy bệnh nhân da đen đòi hỏi liều cao hơn để đạt được nồng độ đầy tương đương so với bệnh nhân da trắng (xem bảng 2).

Bảng 2				
Thời gian sau khi ghép tạng	Người da trắng (n=114)		Người da đen (n=560)	
	Liều (mg/kg)	Nồng độ đầy (ng/mL)	Liều (mg/kg)	Nồng độ đầy (ng/mL)
Ngày 7	0,18	12,0	0,23	10,9
Tháng 1	0,17	12,8	0,26	12,9
Tháng 6	0,14	11,8	0,24	11,5
Tháng 12	0,13	10,1	0,19	11,0

Bệnh nhân nhi

Bệnh nhân nhi ghép gan không bị rối loạn gan hay thận trước đó có nhu cầu và khả năng uống liều cao hơn người lớn để đạt được nồng độ trong máu tương đương. Vì vậy, ở bệnh nhân nhi được khuyến cáo nên khởi đầu ở liều bắt đầu tiêm tĩnh mạch là 0,03-0,05 mg/kg/ngày và liều bắt đầu đường uống là 0,15-0,20 mg/kg/ngày. Nên điều chỉnh liều. Kinh nghiệm sử dụng ở bệnh nhân nhi ghép thận còn hạn chế.

Bệnh nhân rối loạn chức năng gan và thận

Do có khả năng gây độc tính thận, bệnh nhân suy thận hoặc gan nên nhận liều điều trị ở mức thấp nhất của khoảng liều đề nghị cho phép đường uống hay đường tiêm tĩnh mạch. Đôi lúc đòi hỏi giảm liều thấp hơn khoảng liều đề nghị. Điều trị Prograf thường nên trì hoãn đến 48 giờ hoặc lâu hơn ở bệnh nhân bị tiểu ít sau phẫu thuật.

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

Prograf không nên được dùng cùng lúc với cyclosporin. Nên ngừng dùng Prograf hoặc cyclosporin ít nhất 24 giờ trước khi bắt đầu dùng thuốc kia. Khi nồng độ Prograf hoặc

triệu chứng sốc phản vệ, nên ngừng ngay truyền Prograf. Nên có sẵn dung dịch epinephrine pha loãng tại giường bệnh nhân cũng như nguồn oxygen.

THẬN TRỌNG:

Chung

Cao huyết áp là tác dụng phụ phổ biến khi dùng Prograf (xem TÁC ĐỘNG NGOẠI Ý). Cao huyết áp nhẹ đến trung bình thường gặp hơn cao huyết áp nặng. Nên điều trị cao huyết áp. Huyết áp có thể được kiểm soát bởi các thuốc điều trị cao huyết áp thông thường. Vì tacrolimus có thể gây tăng kali huyết, do đó nên tránh dùng thuốc lợi tiểu giữ kali. Các thuốc chẹn kênh canxi điều trị hiệu quả việc tăng huyết áp do Prograf, nhưng nên thận trọng bởi vì cần giảm liều do sự tương tác với chuyển hoá tacrolimus (xem TƯƠNG TÁC THUỐC).

Bệnh nhân suy thận và suy gan

Đối với bệnh nhân suy thận, một vài bằng chứng cho thấy nên sử dụng liều thấp hơn (xem LIỀU, CHỈ ĐỊNH). Việc sử dụng Prograf ở bệnh nhân ghép gan bị suy gan hậu ghép có thể liên kết với nguy cơ phát triển suy thận gia tăng liên quan đến nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần cao. Những bệnh nhân này nên được giám sát chặt chẽ và nên xem xét việc chỉnh liều. Vài chứng cứ đề nghị rằng nên sử dụng liều thấp hơn trên những bệnh nhân này (xem LIỀU VÀ CHỈ ĐỊNH).

Phi đại cơ tim

Phi đại cơ tim đã được báo cáo có liên quan đến chỉ định Prograf và thường được biểu hiện bởi siêu âm tim chứng tỏ có sự gia tăng thành tâm thất trái sau theo kiểu đồng tâm và dày vách ngăn nội tâm thất. Phù đã được quan sát trên trẻ sơ sinh, trẻ em và người trưởng thành. Hiện tượng này có thể được hoán đổi trong hầu hết trường hợp sau khi giảm liều hoặc ngưng điều trị. Trong một nhóm 20 bệnh nhân với siêu âm tim trước và sau điều trị chứng tỏ có phi đại cơ tim, nồng độ trung bình tacrolimus trong máu toàn phần trong suốt thời gian trước khi chẩn đoán là phi đại cơ tim trong khoảng từ 11-53ng/ml ở trẻ sơ sinh (n=10, tuổi: 0,4-2năm), từ 4-46ng/ml ở trẻ em (n=7, tuổi: 2-15) và 11-24ng/ml ở người lớn

Hôn mê và mê sảng, trong trường hợp không có *hội chứng tổn thương não* phía sau có khả năng *hồi phục* (PRES), cũng có liên quan với nồng độ cao của tacrolimus trong huyết tương. Co giật đã xảy ra ở bệnh nhân người lớn và trẻ em sử dụng Prograf (xem phần Phản ứng ngoại ý).

Độc tính đối với thần kinh ít nặng hơn bao gồm run, dị cảm, nhức đầu và những thay đổi khác về chức năng vận động, trạng thái tinh thần và chức năng cảm giác (xem phần Phản ứng ngoại ý). Run và nhức đầu có liên quan với nồng độ cao của tacrolimus trong máu toàn phần và có thể đáp ứng với việc điều chỉnh liều.

Tăng kali huyết

Tăng kali huyết đã được báo cáo với việc sử dụng Prograf. Cần theo dõi nồng độ kali huyết thanh. Nên xem xét cẩn thận trước khi sử dụng các thuốc khác cũng liên quan đến tăng kali huyết (ví dụ thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc phong bế thụ thể angiotensin) trong khi điều trị bằng Prograf (xem phần Phản ứng ngoại ý).

Tăng huyết áp

Tăng huyết áp là một tác dụng có hại thường gặp của việc điều trị bằng Prograf và có thể cần phải điều trị hạ huyết áp (xem phần Phản ứng ngoại ý). Việc kiểm soát huyết áp có thể được thực hiện với bất kỳ thuốc hạ huyết áp thông thường nào, tuy nhiên cần xem xét cẩn thận trước khi sử dụng thuốc hạ huyết áp liên quan với tăng kali huyết, (ví dụ thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc chẹn thụ thể angiotensin) (xem phần Cảnh báo và thận trọng). Thuốc chẹn kênh calci có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu và do đó đòi hỏi phải giảm liều Prograf (xem phần Tương tác thuốc).

Phản ứng phản vệ với thuốc tiêm Prograf

Phản ứng phản vệ đã xảy ra với các thuốc tiêm có chứa dẫn xuất dầu thầu dầu, bao gồm cả Prograf, ở một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân (0,6%). Chưa rõ nguyên nhân chính xác của phản ứng này. Thuốc tiêm Prograf nên dành cho những bệnh nhân không thể dùng viên nang Prograf (xem phần Chỉ định và sử dụng).

Bệnh nhân đang sử dụng thuốc tiêm Prograf cần được theo dõi liên tục trong ít nhất 30 phút đầu tiên sau khi bắt đầu truyền và ở các khoảng cách thường xuyên sau đó. Phải ngừng truyền

(n=3, tuổi: 37-53).

Ở bệnh nhân phát triển suy thận hoặc biểu lộ trên lâm sàng rối loạn tâm thất trong lúc nhận điều trị Prograf, nên xem xét đánh giá siêu âm tim. Nếu đã chẩn đoán là phì đại cơ tim, nên giảm liều hoặc ngưng điều trị Prograf.

Thông tin cho bệnh nhân

Bệnh nhân nên được thông báo về sự cần thiết phải làm lặp lại các xét nghiệm thích hợp trong khi dùng Prograf. Bệnh nhân nên được chỉ dẫn kỹ về liều dùng, tham vấn về nguy cơ rủi ro trong suốt thai kỳ, và được thông báo về nguy cơ gia tăng u tân sinh. Bệnh nhân nên được thông báo là không được thay đổi liều trước khi tham vấn bác sĩ.

Bệnh nhân nên được thông báo rằng Prograf có thể gây tiểu đường và nên được khuyến là cần gặp bác sĩ nếu như thấy tăng tần suất đi tiểu, gia tăng thèm khát hoặc đói.

Các xét nghiệm

Creatinine, kali, glucose huyết lúc đói nên được đánh giá thường xuyên, Nên thực hiện việc giám sát thường qui sự chuyển hoá và hệ huyết học để bảo đảm về mặt lâm sàng.

nếu xảy ra dấu hiệu hoặc triệu chứng của phản vệ. Cần có sẵn dung dịch epinephrin dạng nước tại giường bệnh cũng như có sẵn nguồn oxy.

Sử dụng với thuốc ức chế CYP3A4 và thuốc gây cảm ứng CYP3A4

Khi dùng đồng thời Prograf với thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, clarithromycin) và thuốc gây cảm ứng mạnh (ví dụ rifampin, rifabutin), khuyến cáo nên điều chỉnh chế độ dùng thuốc của Prograf và sau đó theo dõi thường xuyên nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần và các phản ứng ngoại ý liên quan với tacrolimus (xem phần Tương tác thuốc).

Kéo dài khoảng QT

Prograf có thể làm kéo dài khoảng QT/QTc và có thể gây xoắn đỉnh (Torsade de Pointes). Tránh dùng Prograf ở bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài bẩm sinh. Ở bệnh nhân bị suy tim sung huyết, rối loạn nhịp tim chậm, bệnh nhân đang dùng một số thuốc chống loạn nhịp hoặc các thuốc khác dẫn đến kéo dài khoảng QT và bệnh nhân bị rối loạn điện giải như giảm kali huyết, giảm calci huyết hoặc giảm magnesi huyết, cần xem xét đo điện tâm đồ và theo dõi các chất điện giải (magnesi, kali, calci) định kỳ trong quá trình điều trị.

Khi dùng đồng thời Prograf với các cơ chất khác và/hoặc thuốc ức chế CYP3A4 mà cũng có khả năng làm kéo dài khoảng QT, khuyến cáo nên giảm liều Prograf, theo dõi thường xuyên nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và theo dõi sự kéo dài khoảng QT. Đã có báo cáo việc sử dụng Prograf với amiodaron dẫn đến tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần, kèm hoặc không kèm kéo dài khoảng QT đồng thời (xem phần Tương tác thuốc).

Phì đại cơ tim

Phì đại cơ tim đã được báo cáo ở trẻ nhỏ, trẻ em và người lớn, đặc biệt là những người có nồng độ đáy của tacrolimus cao và thường được biểu hiện qua siêu âm tim cho thấy sự tăng đồng tâm của thành sau thất trái và độ dày vách liên thất. Tình trạng này dường như có hồi phục trong hầu hết các trường hợp sau khi giảm liều hoặc ngừng điều trị. Ở những bệnh nhân phát sinh suy thận hoặc có biểu hiện lâm sàng về rối loạn chức năng tâm thất trong khi được điều trị bằng Prograf, cần xem xét đánh giá bằng siêu âm tim. Nếu chẩn đoán phì đại cơ tim, cần xem xét giảm liều hoặc ngừng dùng Prograf (xem Phần ứng ngoại ý).



Ở một nhóm gồm 20 bệnh nhân có siêu âm tim đồ trước và sau điều trị cho thấy bằng chứng về phì đại cơ tim, nồng độ tacrolimus trung bình trong máu toàn phần trong thời gian trước khi chẩn đoán phì đại cơ tim vào khoảng từ 11 - 53 ng/mL ở trẻ nhỏ (N=10, 0,4-2 tuổi); 4-46 ng/mL ở trẻ em (N=7, 2-15 tuổi) và 11-24 ng/mL ở người lớn (N = 3, 37-53 tuổi).

Chủng ngừa

Nên tránh sử dụng vaccin sống trong khi điều trị bằng tacrolimus; ví dụ bao gồm (không giới hạn) như sau: vaccin cúm dùng trong mũi, vaccin sởi, vaccin quai bị, vaccin rubella, vaccin bại liệt đường uống, vaccin BCG, vaccin sốt vàng, vaccin thủy đậu và vaccin thương hàn TY21a.

Bất sản đơn thuần dòng hồng cầu

Các trường hợp bất sản đơn thuần dòng hồng cầu (PRCA) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng tacrolimus. Cơ chế bất sản đơn thuần dòng hồng cầu gây ra do tacrolimus chưa được làm sáng tỏ. Tất cả bệnh nhân đã báo cáo các yếu tố nguy cơ về bất sản đơn thuần dòng hồng cầu như nhiễm parvovirus B19, bệnh có từ trước hoặc các thuốc dùng đồng thời đi kèm với bất sản đơn thuần dòng hồng cầu. Nếu chẩn đoán bất sản đơn thuần dòng hồng cầu, cần xem xét ngừng dùng Prograf (xem phần Phản ứng ngoại ý).

Thủng dạ dày ruột

Đã có báo cáo thủng dạ dày ruột ở những bệnh nhân được điều trị bằng Prograf; tất cả các trường hợp báo cáo được xem là một biến chứng của phẫu thuật ghép tạng hoặc đi kèm bởi nhiễm trùng, túi thừa hoặc khối u ác tính. Vì thủng dạ dày ruột có thể nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng, phải tiến hành xử trí nội/ngoại khoa thích hợp ngay lập tức (xem phần Phản ứng ngoại ý).

Thông tin cho bệnh nhân

Bệnh nhân nên được thông báo về sự cần thiết phải làm lặp lại các xét nghiệm thích hợp trong khi dùng Prograf. Bệnh nhân nên được chỉ dẫn kỹ về liều dùng, tham vấn về nguy cơ rủi ro trong suốt thai kỳ, và được thông báo về nguy cơ gia tăng u tân sinh. Bệnh nhân nên được thông báo là không được thay đổi liều trước khi tham vấn bác sĩ.

Bệnh nhân nên được thông báo rằng Prograf có thể gây tiểu đường và nên được khuyến là cần

	gặp bác sĩ nếu như thấy tăng tần suất đi tiểu, gia tăng thêm khát hoặc đói. Các xét nghiệm Creatinin, kali, glucose huyết lúc đói nên được đánh giá thường xuyên. Nên thực hiện việc giám sát thường quy sự chuyển hoá và hệ huyết học để bảo đảm về mặt lâm sàng.												
Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc: Prograf có liên quan đến rối loạn thị giác và thần kinh. Những bệnh nhân đang điều trị bằng Prograf nếu có các rối loạn trên không nên lái xe hoặc vận hành các máy móc nguy hiểm. Những tác động này có thể tăng lên nếu Prograf được uống cùng với rượu.	Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc: Prograf có liên quan đến rối loạn thị giác và thần kinh. Những bệnh nhân đang điều trị bằng Prograf nếu có các rối loạn trên không nên lái xe hoặc vận hành các máy móc nguy hiểm. Những tác động này có thể tăng lên nếu Prograf được uống cùng với rượu.												
TÁC DỤNG NGOẠI Ý Trường hợp ghép gan Các phản ứng ngoại ý chủ yếu của Prograf là run, nhức đầu, tiêu chảy, cao huyết áp, nôn mửa và loạn chức năng thận. Điều này xảy ra với Prograf tiêm tĩnh mạch và uống và có thể đáp ứng đối với sự giảm liều. Tiêu chảy đôi khi đi kèm với các biến chứng khác ở dạ dày ruột như buồn nôn và nôn mửa. Sự tăng kali máu và sự giảm magie máu xảy ra ở những bệnh nhân nhận liệu pháp Prograf. Sự tăng đường huyết được ghi nhận ở nhiều bệnh nhân; vài trường hợp đòi hỏi phải điều trị bằng insulin (xem CẢNH BÁO) Tỉ lệ các phản ứng ngoại ý được xác định ở hai thử nghiệm ghép gan so sánh ngẫu nhiên trong số 514 bệnh nhân điều trị với tacrolimus và steroid; và 515 bệnh nhân nhận phác đồ điều trị với cyclosporin (CBIR). Tỉ lệ bệnh nhân báo cáo nhiều hơn một phản ứng ngoại ý muốn là 99,8% ở nhóm tacrolimus và 99,6% ở nhóm CBIR. Phải thận trọng khi so sánh tỉ lệ các trường hợp phản ứng ngoại ý trong nghiên cứu ở Hoa Kỳ so với trong nghiên cứu ở Châu Âu. Thông tin 12 tháng hậu ghép từ nghiên cứu ở Hoa Kỳ và từ nghiên cứu ở Châu Âu được trình bày bên dưới. Hai nghiên cứu này cũng bao gồm những dân số khác nhau và các bệnh nhân được điều trị với các phác đồ ức chế miễn dịch cường độ khác nhau. Các trường hợp phản ứng ngoại ý muốn được báo cáo ở ≥ 15%	PHẢN ỨNG NGOẠI Ý Kinh nghiệm từ các nghiên cứu lâm sàng Ghép thận Các phản ứng ngoại ý thường gặp nhất (≥ 30%) đã quan sát thấy ở những bệnh nhân ghép thận được điều trị bằng Prograf là: nhiễm trùng, run, tăng huyết áp, chức năng thận bất thường, táo bón, tiêu chảy, nhức đầu, đau bụng, mất ngủ, buồn nôn, giảm magnesi huyết, nhiễm trùng đường tiết niệu, giảm phosphat huyết, phù ngoại biên, suy nhược, đau, tăng lipid huyết, tăng kali huyết và thiếu máu. Các phản ứng ngoại ý xảy ra ở ≥ 15% bệnh nhân ghép thận được điều trị bằng Prograf kết hợp với azathioprin được trình bày dưới đây: Ghép thận: phản ứng ngoại ý xảy ra ở ≥ 15% bệnh nhân được điều trị với Prograf kết hợp với azathioprin (AZA). <table><tr><th></th><th>Prograf/AZA (N=205)</th><th>Cyclosporin/AZA (N=207)</th></tr><tr><td>Hệ thần kinh</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Run</td><td>54</td><td>34</td></tr><tr><td>Nhức đầu</td><td>44</td><td>38</td></tr></table>		Prograf/AZA (N=205)	Cyclosporin/AZA (N=207)	Hệ thần kinh			Run	54	34	Nhức đầu	44	38
	Prograf/AZA (N=205)	Cyclosporin/AZA (N=207)											
Hệ thần kinh													
Run	54	34											
Nhức đầu	44	38											

bệnh nhân trong số những bệnh nhân sử dụng tacrolimus (kết hợp các kết quả nghiên cứu) được trình bày bên dưới về hai thử nghiệm có đối chứng trong ghép gan.

Trường hợp ghép gan: phản ứng ngoại ý xảy ra ở $\geq 15\%$ bệnh nhân được điều trị với Prograf



Mất ngủ	32	30	
Dị cảm	23	16	
Choáng váng	19	16	
<u>Đường tiêu hóa</u>			
Tiêu chảy	44	41	
Buồn nôn	38	36	
Táo bón	35	43	
Nôn	29	23	
Khó tiêu	28	20	
<u>Hệ tim mạch</u>			
Tăng huyết áp	50	52	
Đau ngực	19	13	
<u>Niêu sinh dục</u>			
Tăng creatinin	45	42	
Nhiễm trùng đường tiểu	34	35	
<u>Chuyển hóa và dinh dưỡng</u>			
Giảm phosphat huyết	49	53	
Giảm magnesi huyết	34	17	
Tăng lipid huyết	31	38	
Tăng kali huyết	31	32	
Đái tháo đường	24	9	
Giảm kali huyết	22	25	
Tăng đường huyết	22	16	
Phù	18	19	
<u>Hệ máu và bạch huyết</u>			
Thiếu máu	30	24	
Tăng bạch cầu	15	17	
<u>Khác</u>			

	Nghiên cứu Mỹ (%)		Nghiên cứu Châu Âu (%)				
	Prograf N=250	CBIR N=250	Prograf N=264	CBIR N=265			
Hệ thần kinh					Nhiễm trùng	45	49
Nhức đầu (xem THẬN TRỌNG)	64	60	37	26	Phù ngoại biên	36	48
Run (xem THẬN TRỌNG)	56	46	48	32	Suy nhược	34	30
Mất ngủ	64	68	32	23	Đau bụng	33	31
Liệt nhẹ	40	30	17	17	Đau	32	30
Đường tiêu hóa					Sốt	29	29
Tiêu chảy	72	47	37	27	Đau lưng	24	20
Nôn	46	37	32	27	Hệ hô hấp		
Táo bón	24	27	23	21	Khó thở	22	18
LFT bất thường	36	30	6	5	Ho gia tăng	18	15
Chán ăn	34	24	7	5	Cơ xương		
Buồn nôn	27	15	14	11	Đau khớp	25	24
Hệ tim mạch					Dạ		
Cao huyết áp (xem THẬN TRỌNG)	47	56	38	43	Phát ban	17	12
Tiết niệu					Ngứa	15	7
Chức năng thận bất thường (xem THẬN TRỌNG)	40	27	36	23			
Creatinine	39	25	24	19			
BUN gia tăng	30	22	12	9			
Nhiễm trùng đường tiểu	16	18	21	19			
Tiểu ít	18	15	19	12			
Chuyển hóa và dinh dưỡng							
Tăng kali huyết (xem THẬN TRỌNG)	45	26	13	9			
Hạ kali huyết	29	34	13	16			
Tăng đường huyết (xem THẬN TRỌNG)	47	38	33	22			

Các phản ứng ngoại ý xảy ra ít thường xuyên ở bệnh nhân ghép gan và ghép thận được mô tả ở phần *Các phản ứng ngoại ý được báo cáo ít thường xuyên* bên dưới.

Ghép gan

Các phản ứng ngoại ý chủ yếu của Prograf là run, nhức đầu, tiêu chảy, tăng huyết áp, buồn nôn và rối loạn chức năng thận. Các phản ứng này xảy ra với Prograf tiêm tĩnh mạch và uống và có thể đáp ứng đối với sự giảm liều. Tiêu chảy đôi khi đi kèm với các biến chứng khác ở dạ dày ruột như buồn nôn và nôn.

Tăng kali huyết và giảm maginesi huyết xảy ra ở những bệnh nhân dùng liều pháp Prograf. Tăng đường huyết được ghi nhận ở nhiều bệnh nhân; vài trường hợp đòi hỏi phải điều trị bằng insulin (xem phần Cảnh báo và thận trọng)

Tỉ lệ các phản ứng ngoại ý được xác định ở hai thử nghiệm ghép gan so sánh ngẫu nhiên

Hạ magné huyết	48	45	16	9
Hệ máu và bạch huyết				
Thiếu máu	47	38	5	1
Tăng bạch cầu	32	26	8	8
Chứng huyết khối	24	20	14	19
Khác				
Đau vùng bụng	59	54	29	22
Đau	63	57	24	22
Sốt	48	56	19	22
Suy nhược	52	48	11	7
Đau lưng	30	29	17	17
Tràn dịch màng bụng	27	22	7	8
Phù ngoại vi	26	26	12	14
Hệ hô hấp				
Tràn dịch màng phổi	30	32	36	35
Xẹp phổi	28	30	5	4
Khó thở	29	23	5	4
Da và các phần phụ				
Mề đay	36	20	15	7
Mẩn đỏ	24	19	10	4

Các phản ứng phụ có hại xảy ra ít thường xuyên ở bệnh nhân ghép gan và ghép thận được mô tả ở phần CÁC PHẢN ỨNG NGOẠI Ý ĐƯỢC BÁO CÁO ÍT THƯỜNG XUYỀN bên dưới.

Trường hợp ghép thận

Các phản ứng ngoại ý muốn được báo cáo thông thường nhất là nhiễm trùng, run, cao huyết áp, suy giảm chức năng thận, táo bón, tiêu chảy, nhức đầu, đau bụng và mất ngủ.

Các phản ứng ngoại ý muốn xảy ra ở $\geq 15\%$ bệnh nhân ghép thận được điều trị với Prograf được trình bày bên dưới.

trong số 514 bệnh nhân điều trị với tacrolimus và steroid; và 515 bệnh nhân điều trị với phác đồ dùng cyclosporin (CsA/AZA).

Tỉ lệ bệnh nhân báo cáo nhiều hơn một phản ứng ngoại ý là > 99% ở cả hai nhóm dùng tacrolimus và nhóm dùng CsA/AZA. Phải thận trọng khi so sánh tỉ lệ các trường hợp phản ứng ngoại ý trong thử nghiệm ở Mỹ so với trong thử nghiệm ở Châu Âu. Thông tin 12 tháng sau ghép từ thử nghiệm ở Mỹ và từ thử nghiệm ở Châu Âu được trình bày bên dưới. Hai thử nghiệm này cũng bao gồm những dân số khác nhau và các bệnh nhân được điều trị với các phác đồ ức chế miễn dịch cường độ khác nhau. Các trường hợp phản ứng ngoại ý được báo cáo ở $\geq 15\%$ bệnh nhân trong số những bệnh nhân sử dụng tacrolimus (kết hợp các kết quả thử nghiệm) được trình bày bên dưới về hai thử nghiệm có đối chứng trong ghép gan.

Ghép gan: phản ứng ngoại ý xảy ra ở $\geq 15\%$ bệnh nhân được điều trị với Prograf

	Thử nghiệm ở Mỹ (%)		Thử nghiệm ở Châu Âu (%)	
	Prograf N=250	Cyclosporin/AZ A N=250	Prograf N=264	Cyclosporin/AZ A N=265
<u>Hệ thần kinh</u>				
Nhức đầu	64	60	37	26
Mất ngủ	64	68	32	23
Dị cảm	40	30	17	17
Run	56	46	48	32
<u>Đường tiêu hóa</u>				
Tiêu chảy	72	47	37	27
Buồn nôn	46	37	32	27
LFT bất thường	36	30	6	5
Chán ăn	34	24	7	5

Trường hợp ghép thận: phản ứng ngoại ý xảy ra ở $\geq 15\%$ bệnh nhân được điều trị với Prograf.				
	Prograf N=205	CBIR N=207		
Hệ thần kinh				
Run (xem THẬN TRỌNG)	54	34		
Nhức đầu (xem THẬN TRỌNG)	44	38		
Mất ngủ	32	30		
Liệt nhẹ	23	16		
Choáng váng	19	16		
Đường tiêu hóa				
Tiêu chảy	44	41		
Buồn nôn	38	36		
Táo bón	35	43		
Khó tiêu	29	23		
Buồn nôn	28	20		
Hệ tim mạch				
Cao huyết áp (xem THẬN TRỌNG)	50	52		
Đau ngực	19	13		
Hệ tiết niệu				
Creatinine gia tăng	45	42		
Nhiễm trùng đường tiểu	34	35		
Chuyển hóa và dinh dưỡng				
Hạ photphat huyết	49	53		
Hạ magné huyết	34	17		
Tăng lipid huyết	31	38		
Tăng kali huyết (xem THẬN TRỌNG)	31	32		
Hệ nội tiết				
Đái tháo đường	10	10		
Chức năng thận bất thường				
Tăng creatinin	39	25		19
Tăng BUN	30	22		9
Tiểu ít	18	15		12
Nhiễm trùng đường tiểu	16	18		19
Chuyển hóa và dinh dưỡng				
Giảm magnesi huyết	48	45		9
Tăng đường huyết	47	38		22
Tăng kali huyết	45	26		9
Giảm kali huyết	29	34		16
Hệ máu và bạch huyết				
Thiếu máu	47	38		1
Tăng bạch cầu	32	26		8
Chứng huyết khối	24	20		19
Khác				
Đau	63	57		22
Đau bụng	59	54		22
Suy nhược	52	48		7

TRỌNG)	24	9
Tiểu đường	22	25
Hạ kali huyết	22	16
Tăng đường huyết (xem THẬN TRỌNG)	18	19
Phù	30	24
Hệ máu và bạch huyết	15	17
Thiếu máu		
Tăng bạch cầu	45	49
Khác	36	48
Nhiễm trùng	34	30
Phù ngoại vi	33	31
Suy nhược	32	30
Đau vùng bụng	29	29
Đau	24	20
Sốt		
Đau lưng	22	18
Hệ hô hấp	18	15
Khó thở		
Ho gia tăng	25	24
Cơ xương		
Đau khớp	17	12
Da	15	7
Mẩn đỏ		
Mề đay		

Các phản ứng ngoại ý xảy ra ít thường xuyên ở bệnh nhân ghép gan và ghép thận được mô tả ở phần CÁC PHẢN ỨNG NGOẠI Ý ĐƯỢC BÁO CÁO ÍT THƯỜNG XUYỀN bên dưới.

ĐƯỢC

Sốt	48	56	19	22
Đau lưng	30	29	17	17
Tràn dịch màng bụng	27	22	7	8
Phù ngoại biên	26	26	12	14
<u>Hệ hô hấp</u>				
Tràn dịch màng phổi	30	32	36	35
Khó thở	29	23	5	4
Xẹp phổi	28	30	5	4
<u>Da và các phần phụ</u>				
Ngứa	36	20	15	7
Phát ban	24	19	10	4

Bệnh đái tháo đường mới khởi phát sau ghép tạng

Ghép thận:

Bệnh đái tháo đường sau khi ghép tạng phụ thuộc insulin đã được báo cáo ở 20% bệnh nhân ghép thận được điều trị bằng Prograf/Azathioprin (AZA) mà không có tiền sử đái tháo đường trước khi ghép trong một thử nghiệm pha 3 (xem Bảng 3). Thời gian trung bình xuất hiện bệnh đái tháo đường sau khi ghép tạng (PTDM) là 68 ngày. Sự phụ thuộc insulin có thể hồi phục ở 15% trong số bệnh nhân này 1 năm và ở 50% 2 năm sau khi ghép. Những bệnh nhân ghép thận người da đen và người gốc Tây Ban Nha, Bồ Đào Nha có nguy cơ tăng việc phát triển PTDM (xem bảng 4).

Các phản ứng ngoại ý được báo cáo ít thường xuyên

Các phản ứng ngoại ý dưới đây được báo cáo trong khoảng từ 3% đến dưới 15% những người nhận gan ghép hoặc thận ghép được điều trị với tacrolimus trong những thử nghiệm so sánh pha 3.

HỆ THẦN KINH (xem CẢNH BÁO): ác mộng, kích động, chứng quên, lo âu, lú lẫn, co giật, trầm cảm, choáng váng, dễ xúc động, bệnh não, ảo giác, tăng trương lực cơ, mất phối hợp, giật rung cơ, bồn chồn, bệnh thần kinh, rối loạn tâm thần, buồn ngủ, suy nghĩ bất thường.

CÁC GIÁC QUAN ĐẶC BIỆT: sự nhìn không bình thường, giảm thị lực, đau tai, viêm tai giữa, ù tai.

DẠ DÀY RUỘT: chán ăn, viêm tiểu quản mật, vàng da tắc mật, khó tiêu, viêm thực quản, đầy hơi, viêm dạ dày, xuất huyết dạ dày ruột, tăng GGT, thủng dạ dày ruột, viêm gan, tắc ruột, tăng cảm giác thèm ăn, vàng da, tổn thương gan, thử nghiệm chức năng gan bất thường, nhiễm nấm candida, rối loạn trực tràng, viêm miệng.

TIM MẠCH: đau thắt ngực, đau ngực, viêm tĩnh mạch huyết khối sâu, điện tâm đồ bất thường, xuất huyết, hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế, rối loạn mạch ngoại biên, viêm tĩnh mạch, huyết khối, dẫn mạch.

NIỆU SINH DỤC: (xem CẢNH BÁO): albumin niệu, viêm bàng đái, huyết niệu, thùy thũng thận, suy thận, hoại tử ống thận, tiểu đêm, tiểu ra mù, tiểu ít, tiểu thường xuyên, tiểu dầm, viêm âm đạo.

CHUYỂN HÓA/DINH DƯỠNG: nhiễm acid, phosphatase kiềm gia tăng, nhiễm kiềm, tăng SGPT, tăng SGOT, giảm bicarbonat, bilirubin niệu, BUN gia tăng, mất nước, GGT tăng, liền da bất thường, tăng calci huyết, tăng cholesterol huyết, tăng lipid huyết, tăng phosphat huyết, tăng acid uric huyết, tăng dung lượng máu, giảm canxi huyết, giảm đường huyết, giảm natri huyết, giảm phosphat huyết, giảm protein huyết, tăng dehydrogenase lactic, tăng cân.

NỘI TIẾT (xem CẢN THẬN): hội chứng Cushing, tiểu đường.

HUYẾT/BẠCH HUYẾT: rối loạn đông máu, vết bầm máu, thiếu máu nhược sắc, chứng

Bảng 3: Tỷ lệ đái tháo đường sau khi ghép tạng và sử dụng insulin 2 năm ở bệnh nhân ghép thận trong thử nghiệm pha 3 có dùng azathioprin (AZA)

Tình trạng PTDM ^a	Prograf/AZA	CsA/AZA
Bệnh nhân không có tiền sử đái tháo đường trước khi ghép tạng	151	151
Sự xuất hiện mới PTDM ^a , năm thứ nhất	30/151 (20%)	6/151 (4%)
Vẫn phụ thuộc insulin thời gian một năm ở bệnh nhân không có tiền sử đái tháo đường	25/151 (17%)	5/151(3%)
Sự xuất hiện mới PTDM ^a sau một năm	1	0
Bệnh nhân với PTDM ^a thời gian 2 năm	16/151 (11%)	5/151(3%)

^a Dùng insulin trong 30 ngày liên tiếp hoặc hơn, với < 5 ngày gián đoạn, không có tiền sử đái tháo đường phụ thuộc insulin hoặc đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

Bảng 4: Sự phát triển đái tháo đường sau khi ghép tạng đối với chủng tộc và nhóm điều trị 1 năm sau khi ghép thận trong thử nghiệm pha 3

Chủng bệnh nhân	Prograf		Cyclosporinee	
	Số bệnh nhân có nguy cơ	Bệnh nhân bị PTDM ^a	Số bệnh nhân có nguy cơ	Bệnh nhân bị PTDM ^a
Da đen	41	15 (37%)	36	3 (8%)
Tây Ban Nha & Bồ Đào Nha	17	5 (29%)	18	1 (6%)
Da trắng	82	10 (12%)	87	1 (1%)
Khác	11	0 (0%)	10	1 (10%)

tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, tăng hồng cầu, giảm prothrombin, tiểu cầu, sắt huyết thanh giảm.

CÁC CƠ QUAN KHÁC: bụng to, áp xe, thương tổn tình cở, phản ứng dị ứng, viêm tế bào, ớn lạnh, hội chứng cúm, phù, thoát vị, viêm phúc mạc, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, nhiễm trùng.

CƠ XƯƠNG: đau khớp, vẹo bẻ, co thắt, rối loạn khớp, vẹo bẻ chân, đau cơ, nhược cơ, loãng xương.

HÔ HẤP: hen suyễn, viêm phế quản, ho gia tăng, khó chịu ở phổi, tràn khí ngực, phù phổi, viêm hầu, viêm phổi, rối loạn hô hấp, viêm mũi, viêm xoang, òi tiếng.

DA: mụn trứng cá, rụng tóc, viêm tróc da, viêm da do nấm, herpes, rậm lông, òi màu da, rối loạn da, viêm da, òi mỡ hôi.

Hiếm có những báo cáo tự phát về sự phì đại cơ tim kèm với loạn chức năng tâm thất biểu hiện lâm sàng ở những bệnh nhân nhận phác ò điều trị với Prograf (xem CẢN THẬN – Sự phì đại cơ tim).

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

Tổng cộng	151	30 (20%)	151	6 (4%)
-----------	-----	----------	-----	--------

^a Dùng insulin trong 30 ngày liên tiếp hoặc hơn, với < 5 ngày gián đoạn, không có tiền sử ðái tháo đường phụ thuộc insulin hoặc ðái tháo đường không phụ thuộc insulin.

Ghép gan

Ðái tháo đường sau khi ghép tạng phụ thuộc insulin được báo cáo ở 18% và 11% bệnh nhân ghép gan điều trị bằng Prograf và hồi phục ở 45% và 31% trong số những bệnh nhân này trong thời gian một năm sau khi ghép lần lượt trong các thử nghiệm ngẫu nhiên ở Mỹ và Châu Âu (xem bảng 5). Tăng đường huyết đi kèm với việc sử dụng Prograf ở 47% và 33% người nhận gan ghép lần lượt trong các thử nghiệm ngẫu nhiên ở Hoa Kỳ Mỹ và châu Âu và có thể cần phải điều trị (xem phần Phản ứng ngoại ý).

Bảng 5: Tỷ lệ bệnh ðái tháo đường sau khi ghép tạng (PTDM) và sử dụng insulin 1 năm trên bệnh nhân ghép gan

Tình trạng PTDM ^a	Nghiên cứu Mỹ		Nghiên cứu Châu Âu	
	Prograf	Cyclosporin	Prograf	Cyclosporin
Bệnh nhân có nguy cơ ^b	239	236	239	249
Mới khởi phát PTDM ^a	42 (18%)	30 (13%)	26 (11%)	12 (5%)
Bệnh nhân vẫn dùng insulin 1 năm	23 (10%)	19 (8%)	18 (8%)	6 (2%)

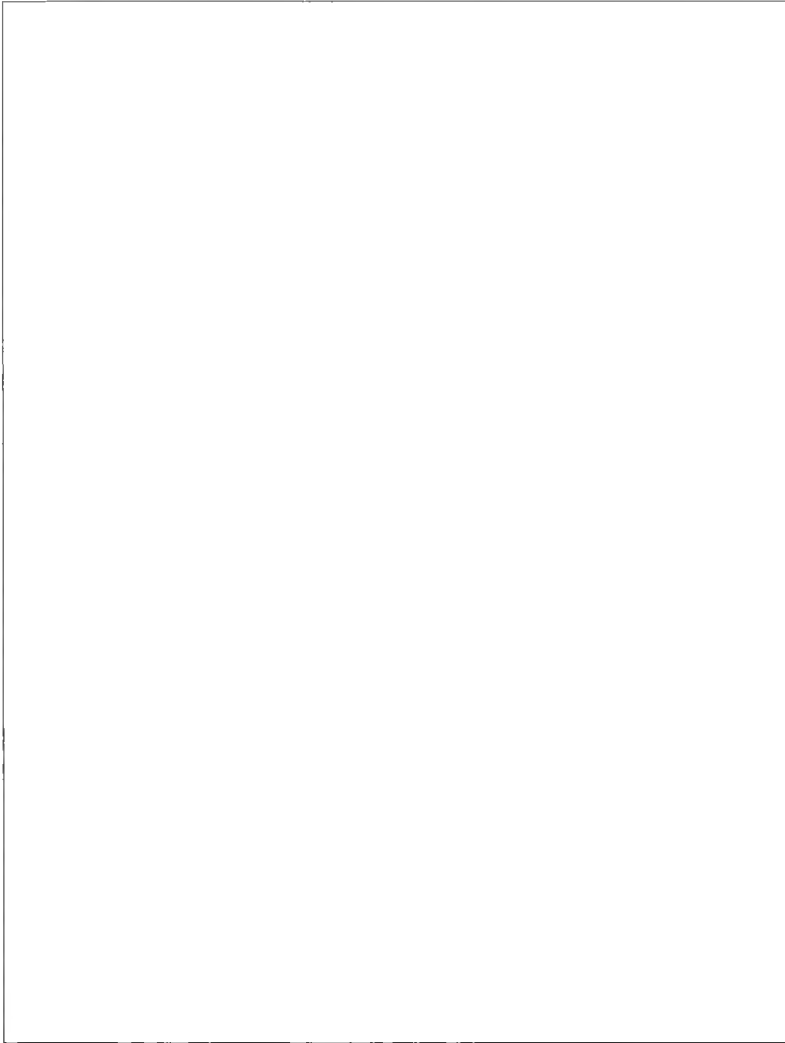
^a Sử dụng insulin 30 ngày hoặc nhiều ngày liên tiếp, với < 5 ngày gián đoạn mà không có tiền sử ðái tháo đường phụ thuộc hay không phụ thuộc insulin.

^b Bệnh nhân không có tiền sử ðái tháo đường trước ghép.

Các phản ứng ngoại ý xảy ra ít thường xuyên ở bệnh nhân ghép gan và ghép thận được mô tả ở phần Các phản ứng ngoại ý được báo cáo ít thường xuyên bên dưới.

Các phản ứng ngoại ý được báo cáo ít thường xuyên (>3% và < 15%)

Các phản ứng ngoại ý dưới đây được báo cáo ở những người nhận gan ghép hoặc thận ghép



được điều trị với tacrolimus trong những thử nghiệm lâm sàng.

Hệ thần kinh (xem phần Cảnh báo và Thận trọng)

Ác mộng, kích động, chứng quên, lo âu, rối loạn đám rối thần kinh cánh tay, lú lẫn, co giật, kêu la, trầm cảm, tăng khí sắc, choáng váng, dễ xúc động, bệnh não, đột quỵ do xuất huyết, ảo giác, tăng trương lực cơ, mất phối hợp, liệt nhẹ một chi, giật rung cơ, đè ép dây thần kinh, bòn chòn, đau dây thần kinh, bệnh thần kinh, liệt mềm, tổn thương thần kinh ngoại biên, giảm kỹ năng tâm thần vận động, rối loạn tâm thần, liệt tứ chi, buồn ngủ, suy nghĩ bất thường, chóng mặt, suy giảm khả năng viết.

Các giác quan đặc biệt

Bất thường về thị giác, giảm thị lực, đau tai, viêm tai giữa, ù tai.

Tiêu hóa

Viêm tiểu quản mật, vàng da tắc mật, viêm tá tràng, khó tiêu, viêm thực quản, đầy hơi, viêm dạ dày, viêm dạ dày thực quản, xuất huyết dạ dày ruột, tăng GGT, rối loạn dạ dày ruột, thủng dạ dày ruột, viêm gan, bệnh gan u hạt, tổn thương tế bào gan, tắc ruột, tăng cảm giác thèm ăn, vàng da, tổn thương gan, viêm loét thực quản, nhiễm nấm candida, u nang giả tụy, rối loạn trực tràng, viêm miệng.

Tim mạch

Điện tâm đồ (ECG) bất thường, đau thắt ngực, loạn nhịp tim, rung nhĩ, cuồng động nhĩ, nhịp tim chậm, rung tim, suy tim phổi, rối loạn tim mạch, suy tim sung huyết, viêm tĩnh mạch huyết khối sâu, [HL1]siêu âm tim bất thường, phức hợp QRS bất thường trên điện tâm đồ, đoạn ST bất thường trên điện tâm đồ, suy tim, nhịp tim giảm, xuất huyết, hạ huyết áp, rối loạn mạch máu ngoại biên, viêm tĩnh mạch, [HL2]hạ huyết áp tư thế, ngất, nhịp tim nhanh, huyết khối, giãn mạch

Niệu sinh dục

Suy thận cấp (xem phần Cảnh báo và thận trọng), albumin niệu, bệnh thận do virus BK, co thắt bàng quang, viêm bàng quang, tiểu khó, huyết niệu, thủy thũng thận, suy thận, hoại tử ống thận, tiểu đêm, tiểu ra máu, bệnh thận nhiễm độc, tiểu không tự chủ do thôi thúc, tiểu



thường xuyên, tiểu dầm, bí tiểu, viêm âm đạo.

Chuyển hóa/Dinh dưỡng

Nhiễm acid, tăng phosphatase kiềm, nhiễm kiềm, tăng ALT (SGPT), tăng AST (SGOT), giảm bicarbonat, bilirubin niệu, mất nước, tiểu đường, GGT tăng, [bệnh gút[HL3], liên da bất thường, tăng calci huyết, tăng cholesterol huyết, tăng lipid huyết, tăng phosphat huyết, tăng acid uric huyết, tăng dung lượng máu, giảm calci huyết, giảm đường huyết, giảm natri huyết, giảm protein huyết, tăng lactic dehydrogenase, tăng cân.

Nội tiết

Hội chứng Cushing

Máu/Bạch huyết

Rối loạn đông máu, vết bầm máu, tăng hematocrit, hemoglobin bất thường, thiếu máu nhược sắc, tăng bạch cầu, tăng hồng cầu, giảm prothrombin, sắt huyết thanh giảm

Các trường hợp khác

Bụng to, áp xe, thương tổn tinh cở, phản ứng dị ứng, viêm tế bào, ớn lạnh, té ngã, cảm giác bất thường, hội chứng cúm, phù, thoát vị, viêm phúc mạc, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, nhiễm trùng máu, không dung nạp nhiệt độ, loét.

Cơ xương

Đau khớp, giảm vận động, co thắt cơ, rối loạn khớp, đau cơ, nhược cơ, loãng xương

Hô hấp

Hen suyễn, khí phế thũng, nấc, khó chịu ở phổi, giảm chức năng phổi, viêm họng, viêm phổi, tràn khí màng phổi, phù phổi, rối loạn hô hấp, viêm mũi, viêm xoang, đổi tiếng

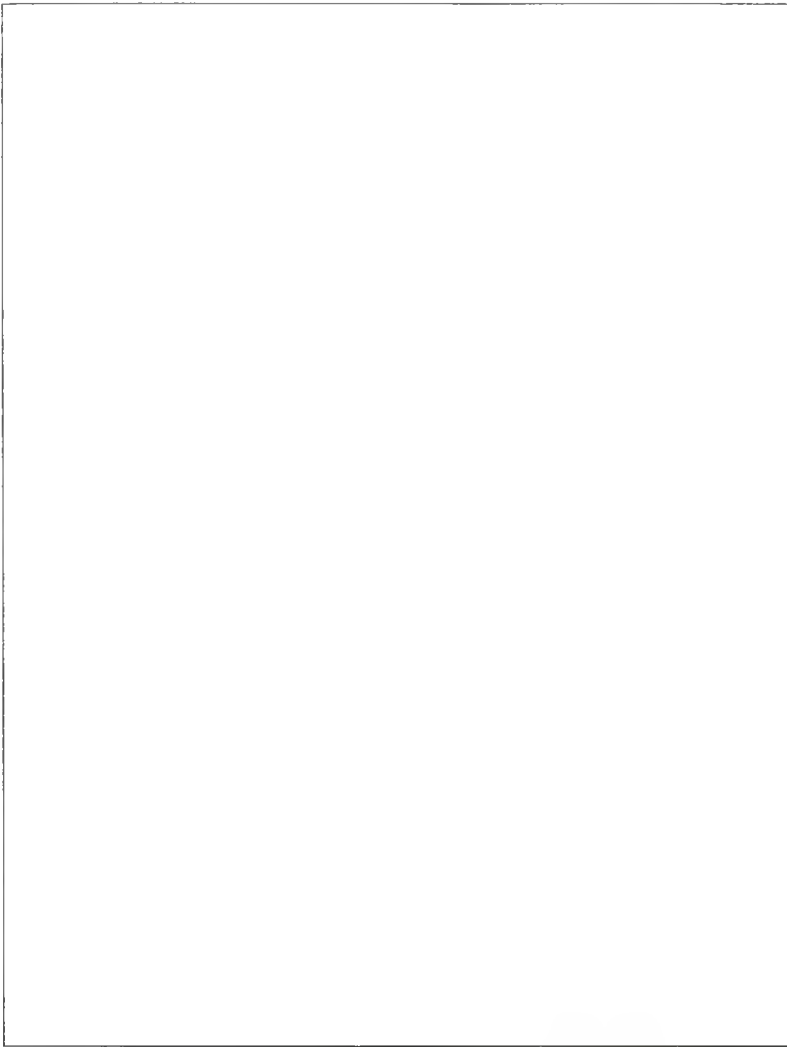
Dạ

Mụn trứng cá, rụng tóc, viêm tróc da, viêm da do nấm, nhiễm herpes simplex, nhiễm herpes zoster (zona), rậm lông, khối u da lạnh tính, đổi màu da, rối loạn da, viêm da, đồ mồ hôi.

Hiếm có những báo cáo tự phát về sự phì đại cơ tim kèm với loạn chức năng tâm thất biểu hiện lâm sàng ở những bệnh nhân dùng phác đồ điều trị với Prograf.

Phản ứng ngoại ý trong quá trình sử dụng hậu mãi

Các phản ứng ngoại ý sau đây đã được báo cáo từ kinh nghiệm hậu mãi trên toàn thế giới khi



sử dụng Prograf. Do những phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ một nhóm dân số có quy mô không xác định, không thể luôn luôn ước tính đáng tin cậy về tần suất hoặc thiết lập một mối quan hệ nhân quả với việc dùng thuốc. Quyết định bao gồm những phản ứng này vào thông tin ghi nhãn thường dựa trên một hoặc nhiều yếu tố sau: (1) mức độ nặng của phản ứng, (2) tần suất báo cáo, hoặc (3) mức độ mạnh của mối quan hệ nhân quả với thuốc.

Các phản ứng khác bao gồm:

Tim mạch

Rung nhĩ, cuồng động nhĩ, loạn nhịp tim, ngừng tim, sóng T bất thường trên điện tâm đồ, đo buồng mật, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, tràn dịch màng ngoài tim, khoảng QT kéo dài, xoắn đỉnh (Torsade de Pointes), huyết khối tĩnh mạch sâu ở chi, ngoại tâm thu thất, rung thất, phì đại cơ tim (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

Tiêu hóa

Hẹp ống dẫn mật, viêm đại tràng, viêm tiểu-dại tràng, viêm dạ dày ruột, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, tiêu tế bào gan, hoại tử gan, nhiễm độc gan, chậm làm rỗng dạ dày, gan nhiễm mỡ, loét miệng, viêm tụy xuất huyết, viêm tụy hoại tử, loét dạ dày, bệnh tắc tĩnh mạch gan

Máu/Bạch huyết

Mất bạch cầu hạt, đông máu rải rác trong lòng mạch, thiếu máu tan huyết, giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, bất sản đơn thuần dòng hồng cầu (xem phần Cảnh báo và thận trọng)

Nhiễm trùng

Các trường hợp bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML), đôi khi gây tử vong; bệnh thận liên quan đến nhiễm virus polyoma (PVAN) bao gồm cả mất mảnh ghép (xem Cảnh báo và thận trọng)

Chuyển hóa/Dinh dưỡng

Glucose niệu, tăng amylase bao gồm viêm tụy, giảm cân

Các phản ứng ngoại ý khác

	Thay đổi nhiệt độ của cơ thể, cảm giác bồn chồn, nóng bừng mặt, suy đa phủ tạng, rối loạn chức năng mảnh ghép nguyên phát Hệ thần kinh Hội chứng ống cổ tay, nhồi máu não, liệt nửa người, bệnh não chất trắng, rối loạn tâm thần, cảm, <i>hội chứng tổn thương não phía sau</i> có khả năng <i>hồi phục</i> (PRES) (xem phần Cảnh báo và thận trọng), bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML) (xem phần Cảnh báo và thận trọng), liệt tứ chi, rối loạn lời nói, ngất Hô hấp Hội chứng suy hô hấp cấp, bệnh phổi kẽ, thâm nhiễm phổi, suy hô hấp cấp, suy hô hấp Da Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc Các giác quan đặc biệt Mù, mù vỏ não, mất thính giác bao gồm điếc, sợ ánh sáng Niệu sinh dục Suy thận cấp tính, viêm bàng quang xuất huyết, hội chứng urê máu tan máu, rối loạn tiểu tiện <i>Thông báo cho bác sĩ những tác dụng phụ không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.</i>
TƯƠNG TÁC THUỐC Nghiên cứu tương tác thuốc với tacrolimus chưa được thực hiện. Do tiềm năng cộng hưởng thêm suy giảm hiệp lực chức năng thận, nên thận trọng khi sử dụng Prograf cùng với những thuốc có thể liên quan đến chức năng thận. Điều này kể cả không giới hạn đối với các aminoglycoside, amphotericin B, và cisplatin. Kinh nghiệm lâm sàng ban đầu khi sử dụng đồng thời Prograf và cyclosporine đã gây nên độc tính cộng hưởng/hiệp lực trên thận.	TƯƠNG TÁC THUỐC Do tacrolimus được chuyển hóa chủ yếu bởi các enzyme CYP3A, các thuốc hoặc các chất đã biết ức chế những enzyme này có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Các thuốc đã biết gây ức chế enzyme CYP3A có thể làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần (xem phần Cảnh báo và thận trọng). Có thể cần phải điều chỉnh liều cùng với theo dõi thường xuyên nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần khi dùng Prograf với các

Các bệnh nhân chuyển từ cyclosporine sang Prograf nên sử dụng liều Prograf đầu tiên không sớm hơn 24 giờ sau khi dùng liều cyclosporine cuối. Liều dùng nên được trì hoãn lâu hơn trong trường hợp nồng độ cyclosporine tăng cao.

Những thuốc có thể làm thay đổi nồng độ tacrolimus

Do tacrolimus chủ yếu được chuyển hoá bởi hệ thống men CYP3A, các chất được biết làm ức chế men này có thể làm giảm chuyển hoá của tacrolimus với kết quả là làm gia tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần hoặc huyết tương. Các thuốc được biết kích thích hệ thống men này có thể dẫn đến sự gia tăng chuyển hoá của tacrolimus và làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần hoặc huyết tương. Giám sát nồng độ trong máu và điều chỉnh liều thích hợp là cần thiết khi các thuốc trên được sử dụng đồng thời.

***Các thuốc có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu:**

Thuốc chẹn kênh Canxi	Tác nhân kháng nấm	Kháng sinh nhóm macrolid	Thuốc tăng cường vận động dạ dày	Thuốc khác
diltiazem	clotrimazole	clarithromycin	cisapride	bromocriptine
nicardipine	fluconazole	erythromycin	metoclopramide	cimetidine
nifedipine	itraconazole	troleandomycin		cyclosporine
verapamil	ketoconazole			danazol
				methylprednisolone
				chất ức chế men protease

***Các thuốc có thể làm giảm nồng độ Tacrolimus trong máu:**

Thuốc chống co giật	Kháng sinh
carbamazepine	rifabutin
phenobarbital	rifampin
phenytoin	

- Bảng này không bao gồm tất cả.

thuốc ức chế hoặc thuốc gây cảm ứng CYP3A. Ngoài ra, cần theo dõi bệnh nhân về các phản ứng ngoại ý bao gồm những thay đổi về chức năng thận và khoảng QT kéo dài (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

Các sản phẩm acid mycophenolic

Khi dùng một liều nhất định của sản phẩm acid mycophenolic (MPA) đồng thời với Prograf, nồng độ của MPA cao hơn so với khi dùng đồng thời với cyclosporin vì cyclosporin làm gián đoạn chu trình gan ruột của MPA trong khi tacrolimus không có tác dụng này. Các bác sĩ lâm sàng nên biết rằng cũng có khả năng nồng độ của MPA tăng lên do sự bất chéo từ cyclosporin sang Prograf ở bệnh nhân đang dùng đồng thời với sản phẩm chứa MPA.

Nước bưởi

Nước bưởi ức chế enzyme CYP3A dẫn đến tăng nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần, bệnh nhân nên tránh ăn bưởi hoặc uống nước bưởi cùng với tacrolimus (xem phần Liều dùng và cách sử dụng).

Thuốc ức chế protease

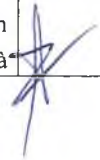
Hầu hết các thuốc ức chế protease đều ức chế enzyme CYP3A và có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Khuyến cáo nên tránh dùng đồng thời tacrolimus với nelfinavir trừ khi lợi ích cao hơn nguy cơ. Nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần tăng lên rõ rệt khi sử dụng đồng thời với telaprevir hoặc boceprevir. Khuyến cáo theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và các phản ứng ngoại ý liên quan với tacrolimus và điều chỉnh thích hợp về chế độ liều dùng của tacrolimus khi sử dụng đồng thời tacrolimus và thuốc ức chế protease (ví dụ ritonavir, telaprevir, boceprevir, saquinavir).

Thuốc chống nấm

Khuyến cáo theo dõi thường xuyên nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều thích hợp khi bắt đầu sử dụng đồng thời các thuốc kháng nấm sau đây với tacrolimus hoặc khi ngừng sử dụng.

Các azol: Voriconazol, posaconazol, itraconazol, ketoconazol, fluconazol và clotrimazol ức chế sự chuyển hóa của tacrolimus bởi CYP3A và làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Khi bắt đầu điều trị bằng voriconazol hoặc posaconazol ở những bệnh nhân đã sử dụng

Các nghiên cứu về sự tương tác với các thuốc dùng trong điều trị HIV chưa thực hiện. Tuy nhiên, nên thận trọng theo dõi khi những thuốc có độc tính trên thận (ví dụ như ganciclovir) hoặc các thuốc được chuyển hoá bởi CYP3A (ví dụ như ritonavir) được dùng đồng thời với tacrolimus. Nước bọt ảnh hưởng lên sự chuyển hoá trung gian của CYP3A và nên được tránh dùng (xem PHẦN LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG). Tương tác với các thuốc khác Các chất ức chế miễn dịch có thể ảnh hưởng đến sự chủng ngừa. Vì vậy trong suốt thời gian điều trị với Prograf, sự chủng ngừa có thể kém công hiệu. Việc sử dụng vaccin sống nên tránh; bao gồm hầu hết các vaccin sống, nhưng không giới hạn đối với trường hợp sởi, quai bị, rubella, bại liệt đường uống, BCG, sốt vàng và thương hàn TY21a.¹ ¹CDC: Đề nghị của Ủy ban tư vấn về miễn dịch thực hành: Sử dụng vaccin và globulin miễn dịch ở bệnh nhân có khả năng miễn dịch bị thay đổi. MMWR 1993; 42(rr-4): 1-18.	tacrolimus, khuyến cáo trước tiên giảm liều tacrolimus còn một phần ba liều ban đầu, sau đó điều chỉnh liều tacrolimus dựa trên nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Caspofungin là thuốc gây cảm ứng CYP3A và làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Thuốc chẹn kênh calci Verapamil, diltiazem, nifedipin và nicardipin ức chế sự chuyển hóa của tacrolimus bởi CYP3A và có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Khuyến cáo theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều thích hợp khi sử dụng đồng thời thuốc chẹn kênh calci và tacrolimus. Thuốc kháng khuẩn Erythromycin, clarithromycin, troleandomycin, josamycin và cloramphenicol ức chế sự chuyển hóa của tacrolimus bởi CYP3A và có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Khuyến cáo theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều thích hợp khi sử dụng đồng thời các thuốc này và tacrolimus. Thuốc chống mycobacterium Rifampin và rifabutin là những thuốc gây cảm ứng enzym CYP3A và có thể làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Khuyến cáo theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều thích hợp khi sử dụng đồng thời các thuốc chống mycobacterium nói trên và tacrolimus. Thuốc chống co giật Phenytoin, carbamazepin và phenobarbital gây cảm ứng enzym CYP3A và có thể làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Khuyến cáo theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều thích hợp khi sử dụng đồng thời các thuốc này và tacrolimus. Dùng đồng thời phenytoin với tacrolimus cũng có thể làm tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương. Vì vậy, khuyến cáo theo dõi nồng độ phenytoin thường xuyên và điều chỉnh liều phenytoin nếu cần khi sử dụng đồng thời tacrolimus và phenytoin. St. John's Wort (Hypericum perforatum) St. John Wort gây cảm ứng enzym CYP3A và có thể làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu
---	---

	toàn phần. Khuyến cáo theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều thích hợp khi sử dụng đồng thời St. John Wort và tacrolimus. Thuốc ức chế acid dạ dày/Thuốc trung hòa acid dạ dày Lansoprazol và omeprazol, là cơ chất của CYP2C19 và CYP3A4, có khả năng ức chế sự chuyển hóa của tacrolimus qua CYP3A4 và do đó làm tăng đáng kể nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần, đặc biệt ở bệnh nhân ghép tạng là người chuyển hóa trung gian hoặc chuyển hóa kém đối với CYP2C19 so với những bệnh nhân là người chuyển hóa có hiệu quả đối với CYP2C19. Cimetidin cũng có thể ức chế sự chuyển hóa của tacrolimus bởi CYP3A4 và do đó làm tăng đáng kể nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Dùng đồng thời với thuốc kháng acid chứa magnesi và nhôm hydroxid làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Khuyến cáo theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều thích hợp khi sử dụng đồng thời các thuốc này và tacrolimus. Các thuốc khác Bromocriptin, nefazodon, metoclopramid, danazol, ethinyl estradiol, amiodaron, methylprednisolon và chiết xuất Schisandra sphenanthera có thể ức chế sự chuyển hóa của tacrolimus bởi CYP3A và làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Khuyến cáo theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu và điều chỉnh liều thích hợp khi sử dụng đồng thời các thuốc này và tacrolimus. Các nghiên cứu về tương tác thuốc với tacrolimus chưa được thực hiện. Kinh nghiệm lâm sàng ban đầu với việc dùng đồng thời Prograf và cyclosporin đã dẫn đến độc tính đối với thận do tác dụng cộng thêm/hiệp đồng. Bệnh nhân chuyển từ cyclosporin[HL4] sang Prograf nên dùng liều Prograf đầu tiên không sớm hơn 24 giờ sau liều cyclosporin cuối cùng. Có thể trì hoãn việc dùng thuốc hơn nữa khi có tăng nồng độ cyclosporin (xem phần Liều dùng và cách sử dụng và phần Cảnh báo và thận trọng).
Khả năng sinh ung thư, đột biến gen và suy giảm khả năng thụ tinh Khả năng gia tăng bệnh ác tính là một biến chứng được thừa nhận của sự ức chế miễn dịch ở người nhận cơ quan ghép. Dạng ung thư phổ biến nhất là bệnh u lympho non-Hodgkin và	Nội dung ở Mục “ĐỘC CHẤT HỌC PHI LÂM SÀNG” 

ung thư da. Như với các liệu pháp ức chế miễn dịch khác, nguy cơ ác tính ở người nhận ghép sử dụng Prograf có thể cao hơn so với trong dân số bình thường, khỏe mạnh. Các rối loạn tăng sản lympho đi kèm với nhiễm virus Epstein-Barr đã được quan sát thấy. Có báo cáo cho rằng sự giảm hoặc ngưng điều trị ức chế miễn dịch có thể làm giảm thương tổn.

Không có bằng chứng về độc tính trên gen được tìm thấy ở vi khuẩn (*Salmonella* và *E coli*) hoặc ở loài hữu nhũ (tế bào phổi chuột túi Trung Quốc) trong thử nghiệm khả năng gây đột biến *in vitro*, trong thử nghiệm khả năng gây đột biến CHO/HGPRT *in vitro*, hoặc trong thử nghiệm khả năng biến đổi gen *in vivo* thực hiện ở chuột; tacrolimus không gây ra sự tổng hợp ADN lạ ở tế bào gan loài gặm nhấm.

Những nghiên cứu về khả năng sinh ung thư được thực hiện ở chuột cống và chuột nhắt đực và cái. Trong nghiên cứu trên chuột nhắt 80 tuần và nghiên cứu trên chuột cống 104 tuần, không tìm thấy mối quan hệ của nguy cơ bị khối u đối với liều lượng tacrolimus. Các liều cao nhất dùng trong nghiên cứu ở chuột nhắt và chuột cống là 0,8-2,5 lần (chuột nhắt) và 3,5-7,1 lần (chuột cống) khoảng liều lâm sàng đề nghị 0,1-0,2 mg/kg/ngày được hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể.

Không thấy có sự suy giảm khả năng thụ tinh trong các nghiên cứu ở chuột cống đực và cái. Khi cho dùng đường uống 1mg/kg (0,7-1,4 lần khoảng liều lâm sàng đề nghị 0,1-0,2mg/kg/ngày được hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể) ở chuột cống đực và cái trước và trong khi giao phối, cũng như ở con mẹ trong suốt kỳ thai nghén và cho con bú, tacrolimus đi kèm với khả năng gây chết bào thai và những tác dụng phụ có hại trên sự sinh sản của chuột cái. Tác động trên sự sinh sản của chuột cái (quá trình sinh đẻ) và tác động gây chết bào thai được dẫn chứng bởi một tỉ lệ cao hơn về tổn thất trước khi thụ thai và số lượng chuột con không sống được cũng như không được sinh ra bị gia tăng. Khi cho dùng liều 3,2mg/kg (2,3-4,6 lần khoảng liều đề nghị được hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể, tacrolimus kèm theo độc tính ở cha và mẹ cũng như độc tính trên sự sinh sản bao gồm những tác dụng phụ có hại ghi nhận trên chu kỳ động dục, quá trình sinh đẻ, khả năng sống của chuột con và sự dị dạng chuột con.



Phụ nữ mang thai

Trong các nghiên cứu về sự sinh sản ở thỏ và chuột cống, các tác dụng phụ có hại trên bào thai được quan sát thấy chủ yếu ở những liều độc đối với thú mẹ. Tacrolimus ở các liều uống 0,32 và 1mg/kg trong suốt quá trình tạo cơ quan ở thỏ đi kèm với độc tính ở mẹ cũng như gia tăng tỉ lệ sảy thai; những liều này tương đương với 0,5-1 lần và 1,6-3,3 lần khoảng liều lâm sàng đề nghị (0,1-0,2mg/kg) được hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể. Ở liều cao duy nhất này, tỉ lệ gia tăng về dị dạng và những thay đổi về sự phát triển tâm thần cũng được quan sát thấy. Tacrolimus ở liều uống 3,2mg/kg trong quá trình tạo cơ quan ở chuột đi kèm với độc tính ở mẹ và gây ra sự gia tăng sự tiêu thai muộn, giảm số thú con sống sinh ra, giảm cân nặng và khả năng sống của thú con. Tacrolimus, dùng uống ở liều 1 và 3,2mg/kg (tương đương với 0,7-1,4 lần và 2,3-4,6 lần khoảng liều lâm sàng đề nghị được hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể) ở chuột mang thai sau quá trình tạo cơ quan và trong lúc cho con bú, đi kèm với sự giảm cân nặng thú con.

Không có chứng cứ về sự giảm khả năng thụ tinh ở thú đực và cái.

Không có những nghiên cứu có đối chứng tốt và đầy đủ ở phụ nữ mang thai. Tacrolimus di chuyển qua nhau thai. Việc sử dụng tacrolimus trong thời gian mang thai đi kèm với chứng tăng kali huyết sơ sinh và rối loạn chức năng thận. Prograf sử dụng trong thời gian mang thai chỉ khi cân nhắc thấy lợi ích có thể có được ở người mẹ thuyết phục hơn là nguy cơ tiềm ẩn đối với bào thai.

Phụ nữ đang nuôi con bằng sữa mẹ

Vì tacrolimus tiết qua sữa mẹ, nên tránh sử dụng ở phụ nữ đang cho con bú.

NHÓM BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT

Phụ nữ có thai

Loại C đối với phụ nữ có thai. Chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ có thai. Tacrolimus được truyền qua nhau thai. Việc sử dụng tacrolimus trong khi mang thai ở người đã có liên quan với tăng kali huyết ở trẻ sơ sinh và rối loạn chức năng thận. Dùng tacrolimus đường uống cho thỏ mang thai với liều gấp 0,5-4,3 lần liều trên lâm sàng và cho chuột mang thai với liều gấp 0,8-6,9 lần liều trên lâm sàng có liên quan với sự tăng tỷ lệ thai chết trong tử cung, dị tật thai (tim mạch, bộ xương, thoát vị rốn và bất sản túi mật) và độc tính đối với động vật mẹ. Prograf chỉ nên được sử dụng trong khi mang thai nếu lợi ích có thể có đối với người mẹ cao hơn nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi.

Dùng tacrolimus cho thỏ mang thai với liều uống 0,32 và 1,0 mg/kg, gấp khoảng 0,5-4,3 lần khoảng liều trên lâm sàng (0,075-0,2 mg/kg) dựa trên diện tích bề mặt cơ thể có liên quan đến độc tính đối với thỏ mẹ cũng như tăng tỷ lệ sảy thai. Ở liều 1 mg/kg, thai của thỏ cho thấy tăng tỷ lệ dị tật (giảm sản tâm thất, khiếm khuyết vách liên thất, cung động mạch chủ phồng, hẹp ống động mạch, gián đoạn cốt hóa cung đốt sống, dị tật đốt sống và xương sườn, thoát vị rốn và bất sản túi mật) và những thay đổi về phát triển. Dùng tacrolimus cho chuột cống mang thai với liều uống 3,2 mg/kg, gấp 2,6-6,9 lần khoảng liều trên lâm sàng có liên quan đến độc tính đối với chuột mẹ, tăng tiêu thai muộn, giảm số chuột con sinh ra sống, giảm trọng lượng chuột con và khả năng sống còn của chuột con. Dùng tacrolimus đường uống cho chuột cống mang thai sau giai đoạn hình thành cơ quan và trong thời gian cho con bú với liều 1,0 và 3,2 mg/kg, gấp 0,8-6,9 lần khoảng liều trên lâm sàng cho thấy có liên quan với giảm trọng lượng chuột con và khả năng sống còn của chuột con (chỉ với liều 3,2 mg/kg); ở những chuột con được dùng liều cao bị chết sớm, đã quan sát thấy tăng tỷ lệ ứ nước thận.

Phụ nữ cho con bú

Tacrolimus được bài tiết vào sữa mẹ. Vì chưa xác định được ảnh hưởng của việc phơi nhiễm tacrolimus lâu dài ở trẻ nhỏ khỏe mạnh, bệnh nhân đang dùng Prograf nên ngừng cho con bú, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Sử dụng ở bệnh nhân nhi

Bệnh nhân nhi Kinh nghiệm về Prograf ở bệnh nhân nhi ghép thận còn hạn chế. Sự ghép gan thành công đã được thực hiện ở những bệnh nhân nhi (đến 16 tuổi) sử dụng Prograf. Hai thử nghiệm đối chứng tích cực ngẫu nhiên của Prograf trong ghép gan bao gồm 56 bệnh nhân nhi. 31 bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên bằng Prograf so với 25 bệnh nhân điều trị ngẫu nhiên bằng cyclosporin. Ngoài ra một lượng tối thiểu trong 122 bệnh nhân nhi được nghiên cứu trong một thử nghiệm không đối chứng của tacrolimus về sự sống liên quan đến người cho gan ghép. Những bệnh nhân nhi nói chung cần các liều cao hơn của Prograf để duy trì nồng độ tối thiểu của tacrolimus trong máu tương tự như ở bệnh nhân người lớn. (xem LIỀU LƯỢNG VÀ KÊ TOA).	Độ an toàn và hiệu quả của Prograf ở bệnh nhân nhi ghép thận và ghép tim chưa được xác định. Ghép gan thành công đã được thực hiện ở bệnh nhân nhi (đến 16 tuổi) sử dụng Prograf. Hai thử nghiệm về Prograf ngẫu nhiên, đối chứng với hoạt chất trong ghép gan ban đầu bao gồm 56 bệnh nhân nhi. 31 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị bằng Prograf và 25 bệnh nhân được điều trị bằng cyclosporin. Ngoài ra, tối thiểu là 122 bệnh nhân nhi đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm về tacrolimus không có đối chứng về ghép gan của người hiến tặng còn sống. Các bệnh nhân nhi thường cần liều Prograf cao hơn để duy trì nồng độ đáy trong máu của tacrolimus tương tự như ở bệnh nhân người lớn (xem phần Liều dùng và cách sử dụng). Sử dụng trong suy thận Được động học của Prograf ở bệnh nhân suy thận tương tự như ở người tình nguyện khỏe mạnh có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, nên xem xét dùng liều Prograf ở mức thấp của khoảng liều điều trị ở những bệnh nhân được ghép gan hoặc ghép tim và bị suy thận từ trước. Có thể cần phải giảm liều thêm dưới khoảng liều đề nghị (xem phần Liều dùng và cách sử dụng và phần Dược lý lâm sàng). Sử dụng trong suy gan Độ thanh thải trung bình của tacrolimus thấp hơn đáng kể ở bệnh nhân suy gan nặng (điểm Child-Pugh trung bình: > 10) so với người tình nguyện khỏe mạnh có chức năng gan bình thường. Theo dõi chặt chẽ nồng độ đáy của tacrolimus là điều xác đáng ở bệnh nhân bị suy gan (xem phần Dược lý lâm sàng). Việc sử dụng Prograf ở người được ghép gan bị suy gan sau ghép có thể đi kèm với tăng nguy cơ phát sinh suy thận liên quan với nồng độ đáy cao của tacrolimus trong máu toàn phần. Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và nên xem xét điều chỉnh liều. Một số bằng chứng cho thấy nên dùng liều thấp hơn ở những bệnh nhân này xem phần Liều dùng và cách sử dụng và phần Dược lý lâm sàng).
QUÁ LIỀU: Đã có rất ít trường hợp quá liều. Quá liều cấp gấp 30 lần liều dự định đã được báo cáo. Hầu hết các trường hợp không có triệu chứng và tất cả bệnh nhân được hồi phục mà không bị dị ứng.	QUÁ LIỀU: Đã có rất ít trường hợp quá liều. Quá liều cấp tính khi dùng liều gấp 30 lần liều dự định đã được báo cáo. Hầu hết các trường hợp không có triệu chứng và tất cả bệnh nhân được hồi phục.

chứng. Đôi khi quá liều cấp xảy ra theo sau bởi các tác dụng phụ dai dẳng được liệt kê trong phần tác dụng ngoại ý, ngoại trừ 1 trường hợp thấy có mê đay và hôn mê thoáng qua. Do tính hòa tan trong nước kém và sự gắn kết nhiều với hồng cầu và protein huyết tương, nên tacrolimus được biết trước là không thể thâm tách thành lượng đáng kể nào. Chưa có trường hợp nào cần thẩm phân máu qua thận. Có trường hợp dùng than hoạt đường uống trong điều trị quá liều cấp, nhưng chưa có kinh nghiệm đầy đủ để khuyến cáo sử dụng. Các phương pháp hỗ trợ chung và điều trị triệu chứng đặc hiệu nên được áp dụng trong tất cả các trường hợp quá liều. Trong các nghiên cứu độc tính cấp đường uống và tiêm tĩnh mạch, trường hợp tử vong được thấy bằng hoặc lớn hơn các liều sau: ở chuột cống trưởng thành, liều gấp 52 lần liều uống được khuyến cáo sử dụng ở người, ở chuột cống con, liều gấp 16 lần liều uống ở người và ở chuột cống trưởng thành, liều gấp 16 lần liều được khuyến cáo tiêm tĩnh mạch ở người (tất cả dựa trên diện tích bề mặt cơ thể).	phục mà không bị di chứng. Quá liều cấp tính đôi khi được đi kèm bởi các phản ứng ngoại ý phù hợp với những phản ứng được liệt kê trong phần Phản ứng ngoại ý (bao gồm run, chức năng thận bất thường, tăng huyết áp và phù ngoại biên); trong một trường hợp quá liều cấp tính, đã quan sát thấy nổi mê đay thoáng qua và ngủ lịm. Do tính hòa tan trong nước kém và mức gắn kết với hồng cầu và protein huyết tương cao, tacrolimus được biết trước là không thể thâm tách thành lượng đáng kể nào; Chưa có trường hợp nào cần thẩm phân máu qua thận. Có trường hợp dùng than hoạt đường uống trong điều trị quá liều cấp tính, nhưng chưa có kinh nghiệm đầy đủ để khuyến cáo sử dụng. Các phương pháp hỗ trợ chung và điều trị triệu chứng đặc hiệu nên được áp dụng trong tất cả các trường hợp quá liều. Trong các nghiên cứu độc tính cấp đường uống và tiêm tĩnh mạch, trường hợp tử vong được thấy bằng hoặc lớn hơn các liều sau: ở chuột cống trưởng thành, liều gấp 52 lần liều uống được khuyến cáo sử dụng ở người, ở chuột cống con, liều gấp 16 lần liều uống ở người và ở chuột cống trưởng thành, liều gấp 16 lần liều được khuyến cáo tiêm tĩnh mạch ở người (tất cả dựa trên diện tích bề mặt cơ thể).
	MÔ TẢ Prograf có dạng viên nang dùng cho đường uống (viên nang tacrolimus) chứa tương đương 0,5 mg hoặc 1 mg tacrolimus khan nước. Thành phần không hoạt tính bao gồm lactose, hydroxypropyl methylcellulose, croscarmellose natri và magnesi stearat. Vỏ nang 0,5 mg chứa gelatin, titan dioxit và oxit sắt vàng và vỏ nang 1 mg chứa gelatin và titan dioxit. Prograf cũng có dạng dung dịch vô trùng (dạng tiêm tacrolimus) chứa tương đương 5 mg tacrolimus khan nước trong 1 mL chỉ dùng bằng đường truyền tĩnh mạch. Mỗi mL chứa 200 mg dầu thầu dầu polyoxyl 60 hydrogen hóa (HCO-60) và alcohol khan nước USP 80% thể tích. Dạng tiêm Prograf phải được pha loãng với 0,9 mL NaCl dạng dịch hoặc 5% Dextrose dạng dịch trước khi dùng. Tacrolimus, được biết trước đây là FK 506, là 1 hoạt chất gây suy giảm miễn dịch họ macrolide được tạo ra bởi chủng <i>Streptomyces tsukubaensis</i>. Công thức là [3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*)], 4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*)]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadecahydro-5,19-dihydroxy-3-[2-(4-

	hydroxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylethenyl]-14,16-dimethoxy-4,10,12,18-tetramethyl-8-(2-propenyl)-15,19-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4] oxaazacyclotricosine-1,7,20,21(4H,23H)-tetrone, dạng khan nước. Cấu trúc hóa học tacrolimus là: The chemical structure of Tacrolimus (Sirolimus) is a complex macrocyclic lactone. It features a 14-membered lactone ring with several side chains, including a 3-methoxycyclohexyl group, a 1-methylethenyl group, and a 2-propenyl group. The structure is highly symmetrical and contains multiple oxygen atoms and methyl groups. Tacrolimus có công thức $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$ và trọng lượng 822,03 dalton. Tacrolimus ở dạng tinh thể hoặc dạng bột tinh thể trắng. Thuốc không tan trong nước, dễ tan trong ethanol và rất dễ tan trong methanol và cloroform.
DƯỢC LÂM SÀNG: Cơ chế tác động: Tacrolimus kéo dài sự sống còn của ký chủ và mảnh ghép trên mô hình động vật ghép gan, thận, tim, tùy xương, ruột non, tụy, phổi và phế quản, da, giác mạc và chi. Ở động vật, tacrolimus đã được khẳng định làm suy giảm sự miễn dịch và, đối với các phản ứng qua trung gian tế bào như đào thải mảnh ghép, thuốc gây trì hoãn sự tăng nhạy cảm theo từng loại, viêm khớp do collagen, viêm não dị ứng trên mô hình thử nghiệm và mảnh ghép so với bệnh của người được ghép. Tacrolimus ức chế sự hoạt hoá tế bào lympho-T mặc dù cơ chế tác động chính xác chưa được biết. Bằng chứng các thí nghiệm cho rằng tacrolimus gắn kết với protein nội bào, FKBP-12. Sau đó tạo thành phức hợp tacrolimus FKBP-12 calcium, calmodulin và calcineurin và hoạt tính men phosphatase của calcineurin bị ức chế. Tác động này ngăn chặn sự dephosphoryl hóa và sự di chuyển nhân tổ thuộc nhân tế bào T được hoạt hóa (NF-AT); cấu thành nhân thông qua khởi xướng sự sao chép gen cho việc hình thành lymphokines (như là enterleukin-2, gamma enterferon). Kết quả cuối cùng là ức chế sự	DƯỢC LÝ LÂM SÀNG Cơ chế tác động Tacrolimus ức chế sự hoạt hoá tế bào lympho-T mặc dù cơ chế tác động chính xác chưa được biết. Bằng chứng các thí nghiệm cho thấy tacrolimus gắn kết với protein nội bào, FKBP-12. Sau đó tạo thành phức hợp tacrolimus FKBP-12, calcium, calmodulin và calcineurin và hoạt tính enzym phosphatase của calcineurin bị ức chế. Tác động này ngăn chặn sự dephosphoryl hóa và sự di chuyển nhân tổ thuộc nhân tế bào T được hoạt hóa (NF-AT); cấu thành nhân thông qua khởi xướng sự sao chép gen cho việc hình thành lymphokines (như là enterleukin-2, gamma enterferon). Kết quả cuối cùng là ức chế sự hoạt hóa tế bào lympho-T (ức chế miễn dịch). Tacrolimus kéo dài sự sống còn của ký chủ và mảnh ghép trên mô hình động vật ghép gan, thận, tim, tùy xương, ruột non, tụy, phổi và phế quản, da, giác mạc và chi. Ở động vật, tacrolimus đã được khẳng định làm suy giảm sự miễn dịch và, đối với các phản ứng qua trung gian tế bào như đào thải mảnh ghép, thuốc gây trì hoãn sự tăng nhạy cảm theo từng loại, viêm khớp do collagen, viêm não dị ứng trên mô hình thử nghiệm và mảnh ghép so

hoạt hóa tế bào lympho-T (ức chế miễn dịch).

Dược động học:

Hoạt tính của tacrolimus chủ yếu do phân tử mẹ. Dược động học của tacrolimus được xác định sau khi chỉ định tiêm tĩnh mạch và đường uống ở người tình nguyện khoẻ mạnh, bệnh nhân ghép gan và ghép thận (xem bảng bên dưới)

Dân số	N	Liều dùng	Thông số					
			C _{tối đa} (ng/ml)	T _{tối đa} (giờ)	AUC (ng/giờ/ml)	t1/2 (giờ)	Cl (lít/giờ/kg)	V (Lit/kg)
Người tinh nguyên khỏe mạnh	8	Tiêm tĩnh mạch (0,025 mg/kg/4giờ)	-	-	598 ^a ±125	34,2 ±7,7	0,040 ±0,009	1,91 ±0,31
	16	Đường uống (5mg)	29,7 ±7,2	1,6 ±0,7	243 ^b ±73	34,8 ±11,4	0,0041 [*] ±0,008	1,94 [*] ±0,53
Bệnh nhân ghép thận	26	Tiêm tĩnh mạch (0,25 mg/kg/12giờ)	-	-	294 ^c ±262	18,8 ±16,7	0,083 ±0.050	1,41 ±0.66
		Đường uống (0,2 mg/kg/ngày)	19,2 ±10,3	3,0	203 ^c ±42	Không Có sẵn	Không Có sẵn	Không Có sẵn
		Đường uống (0,3 mg/kg/ngày)	24,2 ±15,8	1,5	288 ^c ±93	Không Có sẵn	Không Có sẵn	Không Có sẵn

với bệnh của người được ghép.

Dược động học

Hoạt tính của tacrolimus chủ yếu do phân tử mẹ. Dược động học của tacrolimus được xác định sau khi chỉ định tiêm tĩnh mạch và/hoặc đường uống ở người tình nguyện khoẻ mạnh, bệnh nhân ghép gan và ghép thận (xem bảng 6)

Bảng 6

Nhóm bệnh nhân	N	Liều dùng	Thông số					
			$C_{\max}$ ng/mL	$T_{\max}$ (giờ)	AUC ng/giờ/ mL)	T1/2 (giờ)	Cl (lít/giờ/kg)	V (Lit/kg)
Người tình nguyện khoẻ mạnh	8	Tiêm tĩnh mạch (0,025 mg/kg/4giờ)	-	-	598 ^a ±125	34,2 ±7,7	0,040 ±0,009	1,91 ±0,31
	16	Đường uống (5 mg)	29,7 ±7,2	1,6 ±0,7	243 ^b ±73	34,8 ±11,4	0,041 [*] ±0,008	1,94 [*] ±0,53
Bệnh nhân ghép thận	26	Tiêm tĩnh mạch (0,25 ng/kg/12giờ)	-	-	294 ^c ±262	18,8 ±16,7	0,083 ±0.050	1,41 ±0.66
		Đường uống (0,2 mg/kg/ngày)	19,2 ±10,3	3,0	203 ^c ±42	Không có sẵn	Không có sẵn	Không có sẵn
		Đường uống (0,3 mg/kg/ngày)	24,2 ±15,8	1,5	288 ^c ±93	Không có sẵn	Không có sẵn	Không có sẵn

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
		Đường uống (0,3 mg/kg/ngày)	68,5 ±30,0	2,3 ±1,5	519° ±179	Không Có sẵn	Không Có sẵn	Không Có sẵn

* Được chỉnh sửa đối với sinh khả dụng từng trường hợp riêng biệt

- a. Diện tích dưới đường cong (AUC₀₋₁₂₀)
- b. Diện tích dưới đường cong (AUC₀₋₇₂)
- c. Diện tích dưới đường cong (AUC_{0-inf})

Do sự đa dạng của các đối tượng đang nghiên cứu về dược động học của tacrolimus, nên rất cần thiết xác định rõ phác đồ liều cho điều trị tối ưu. Dữ liệu về dược động học chỉ ra rằng toàn bộ nồng độ trong máu được xem như mẫu thích hợp hơn nồng độ trong huyết thanh để mô tả dược động học của tacrolimus.

Hấp thu:

Sau khi chỉ định uống, sự hấp thu tacrolimus ở đường tiêu hóa không hoàn toàn và biến thiên. Sinh khả dụng tuyệt đối của tacrolimus là 17±10% ở bệnh nhân ghép thận trưởng thành (N=25); là 22± 6% ở bệnh nhân ghép gan trưởng thành (N=17) và là 18± 5% ở người khỏe mạnh (N=15).

Nghiên cứu liều đơn được dẫn dắt trên 32 người tình nguyện khỏe mạnh đánh giá độ tương đồng của viên nang 1mg và 5mg. Nồng độ đỉnh trong máu của tacrolimus và diện tích dưới đường cong (AUC) dường như gia tăng theo kiểu tỉ lệ với liều dùng trên 18 người tình nguyện khỏe mạnh nhận liều uống đơn 3,7 và 10mg.

Trên 18 bệnh nhân ghép thận, nồng độ tacrolimus thấp nhất từ 3 đến 30ng/ml được tính lúc 10-12 giờ sau khi uống tương quan với diện tích dưới đường cong (hệ số tương liên: 0,93).

Trên 24 bệnh nhân ghép gan, toàn bộ dãy nồng độ là 10-60ng/ml, hệ số tương liên là 0,94.

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
		Đường uống (0,3 mg/kg/ngày)	68,5 ±30,0	2,3 ±1,5	519° ±179	Không có sẵn	Không có sẵn	Không có sẵn

* Hiệu chỉnh đối với sinh khả dụng trong từng trường hợp riêng biệt

- d. Diện tích dưới đường cong (AUC₀₋₁₂₀)
- e. Diện tích dưới đường cong (AUC₀₋₇₂)
- f. Diện tích dưới đường cong (AUC_{0-inf})

Do sự đa dạng của các đối tượng đang nghiên cứu về dược động học của tacrolimus, nên rất cần thiết xác định rõ phác đồ liều cho điều trị tối ưu (xem phần Liều dùng và cách sử dụng). Dữ liệu về dược động học chỉ ra rằng toàn bộ nồng độ trong máu được xem như mẫu thích hợp hơn nồng độ trong huyết tương để mô tả dược động học của tacrolimus.

Hấp thu

Sau khi chỉ định uống, sự hấp thu tacrolimus ở đường tiêu hóa không hoàn toàn và biến thiên. Sinh khả dụng tuyệt đối của tacrolimus là 17±10% ở bệnh nhân ghép thận trưởng thành (N=26); là 22± 6% ở bệnh nhân ghép gan trưởng thành (N=17) và là 18± 5% ở người khỏe mạnh (N=16).

Thử nghiệm liều đơn được thực hiện trên 32 người tình nguyện khỏe mạnh đã xác định tương đương sinh học của viên nang 1 mg và 5 mg. Một thử nghiệm liều đơn khác ở 32 người tình nguyện khỏe mạnh đã xác định tương đương sinh học của viên nang 0,5 mg và 1 mg. Nồng độ đỉnh trong máu của tacrolimus (C_{max}) và diện tích dưới đường cong (AUC) dường như gia tăng theo kiểu tỉ lệ với liều dùng trên 18 người tình nguyện khỏe mạnh nhận liều uống đơn 3,7 và 10 mg.

Anh hưởng của thức ăn: Tốc độ và phạm vi của sự hấp thu tacrolimus cao nhất trong điều kiện lúc bụng đói. Sự hiện diện của thức ăn và thành phần thức ăn làm giảm tốc độ và phạm vi của sự hấp thu tacrolimus được quan sát đối với 15 người tình nguyện khoẻ mạnh. Ảnh hưởng này được nhìn thấy rõ rệt ở bữa ăn nhiều chất béo (848 kcal, 46% chất béo): diện tích trung bình dưới đường cong giảm 37% và nồng độ đỉnh giảm 77%; thời gian đạt nồng độ đỉnh kéo dài gấp 5 lần. Bữa ăn có nhiều hydrate carbon (668 kcal, 85% hydrate carbon) làm giảm diện tích dưới đường cong 28% và giảm nồng độ đỉnh trung bình 65%. Trên người tình nguyện khoẻ mạnh (N=16), thời gian dùng bữa ăn cũng ảnh hưởng sinh khả dụng của tacrolimus. Khi cho dùng thuốc ngay sau bữa ăn, nồng độ thuốc tối đa giảm 71% và diện tích trung bình dưới đường cong giảm 39% so với điều kiện lúc bụng đói. Khi dùng thuốc 1,5 giờ sau bữa ăn, nồng độ thuốc tối đa trung bình giảm 63% và diện tích trung bình dưới đường cong giảm 39% so với điều kiện lúc bụng đói. Trên 11 bệnh nhân ghép gan, Prograf được chỉ định 15 phút sau bữa sáng có nhiều chất béo (40 kcal, 34% chất béo), kết quả diện tích dưới đường cong giảm $27\pm 18\%$ và nồng độ thuốc tối đa giảm ($50\pm 19\%$), được so với điều kiện lúc bụng đói. phân bố: Sự gắn kết protein huyết thanh là khoảng 99% và độc lập với nồng độ trên khoảng 5-50ng/ml. Tacrolimus gắn kết chủ yếu với albumin và alpha-1 acid glycoprotein và có mức liên kết cao với hồng cầu. Sự phân bố tacrolimus giữa trong máu toàn phần và huyết thanh phụ thuộc vào nhiều yếu tố như là hematocrit, nhiệt độ ở thời gian phân tách huyết thanh, nồng độ thuốc và nồng độ protein huyết thanh. Trong 1 nghiên cứu ở Mỹ, tỉ lệ nồng độ thuốc trong máu toàn phần và trong huyết thanh khoảng trung bình 35 (12-67). Chuyển hoá: Tacrolimus được chuyển hóa hoàn toàn bởi hệ thống oxy hóa chức năng hỗn hợp, chủ yếu hệ thống cytochrome P-450 (CYP3A). Con đường chuyển hóa dẫn đến có thể hình thành 8 chất chuyển hóa. Quá trình demethyl hóa và hydroxyl hóa được nhận định là cơ chế chủ	Trên 18 bệnh nhân ghép thận, nồng độ đáy của tacrolimus từ 3 đến 30 ng/mL được tính lúc 10-12 giờ sau khi uống tương quan với diện tích dưới đường cong (hệ số tương quan 0,93). Trên 24 bệnh nhân ghép gan, toàn bộ dãy nồng độ là 10-60ng/mL, hệ số tương quan là 0,94. Anh hưởng của thức ăn: Tỷ lệ và mức độ hấp thu tacrolimus cao nhất vào lúc bụng đói. Sự hiện diện của thức ăn và thành phần thức ăn làm giảm tỷ lệ và mức độ hấp thu tacrolimus được quan sát đối với 15 người tình nguyện khoẻ mạnh. Ảnh hưởng này được nhìn thấy rõ rệt ở bữa ăn nhiều chất béo (848 kcal, 46% chất béo): diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình giảm 37% và C_{max} trung bình giảm 77%; thời gian đạt nồng độ đỉnh (T_{max}) kéo dài gấp 5 lần. Bữa ăn có nhiều carbohydrat (668 kcal, 85% carbohydrat) làm giảm AUC trung bình 28% và giảm C_{max} trung bình 65%. Trên người tình nguyện khoẻ mạnh (N=16), thời gian dùng bữa ăn cũng ảnh hưởng sinh khả dụng của tacrolimus. Khi cho dùng thuốc ngay sau bữa ăn, C_{max} trung bình giảm 71% và AUC trung bình giảm 39% so với lúc bụng đói. Khi dùng thuốc 1,5 giờ sau bữa ăn, C_{max} trung bình giảm 63% và AUC trung bình giảm 39% so với lúc bụng đói. Trên 11 bệnh nhân ghép gan, Prograf được dùng 15 phút sau bữa sáng có nhiều chất béo (400 kcal, 34% chất béo), kết quả AUC giảm $27\pm 18\%$ và C_{max} giảm $50\pm 19\%$ so với lúc bụng đói. Nên uống viên nang Prograf một cách thống nhất mỗi ngày cùng hoặc không cùng với thức ăn vì sự hiện diện và thành phần của thức ăn làm giảm sinh khả dụng của Prograf (xem phần Liều dùng và cách sử dụng). Phân bố Sự gắn kết protein huyết tương của tacrolimus là khoảng 99% và không phụ thuộc vào nồng độ trên khoảng 5-50 ng/mL. Tacrolimus gắn kết chủ yếu với albumin và alpha-1 acid glycoprotein và có mức liên kết cao với hồng cầu. Sự phân bố tacrolimus giữa trong máu toàn phần và huyết tương phụ thuộc vào nhiều yếu tố như là hematocrit, nhiệt độ ở thời gian phân tách huyết tương, nồng độ thuốc và nồng độ protein huyết tương. Trong 1 thử nghiệm ở Mỹ, tỷ lệ nồng độ thuốc trong máu toàn phần và trong huyết tương khoảng trung bình 35 (12-67). Chuyển hoá
---	---

yếu của sự chuyển giao sinh học <i>in vitro</i>. Chất chuyển hóa chủ yếu được nhận định trong môi trường ủ với men microsome gan người là 13-demethyl tacrolimus. Trong nghiên cứu <i>in vitro</i>, chất chuyển hoá 31-demethyl đã được báo cáo có cùng hoạt tính như tacrolimus. Bài tiết: Độ thanh thải trung bình của tacrolimus sau khi dùng đường tĩnh mạch là 0,04 lít/giờ/kg trên người khoẻ mạnh, 0,083 lít/giờ/kg trên bệnh nhân ghép thận trưởng thành và 0,053 lít/giờ/kg trên bệnh nhân ghép gan trưởng thành. Ở người, <1% liều uống được bài tiết ở dạng không thay đổi qua nước tiểu. Trong một nghiên cứu rộng rãi về tacrolimus được đánh dấu phóng xạ dùng đường tĩnh mạch trên 6 người tình nguyện khoẻ mạnh, chất đánh dấu phóng xạ được tìm thấy lại là 77,8%±12,7%. Sự thải trừ qua phân khoảng 92,4±1% và thời gian bán hủy thải trừ dựa vào hoạt tính phóng xạ là 48,1±15,9 giờ trong khi dựa vào nồng độ tacrolimus là 43,5±11,6 giờ. Độ thanh thải trung bình của chất đánh dấu phóng xạ là 0,029±0,015 lít/giờ/kg và của tacrolimus là 0,029±0,009 lít/giờ/kg. Khi chỉ định đường uống, nồng độ chất đánh dấu phóng xạ trung bình được tìm thấy lại là 94,9±30,7%. Sự đào thải qua phân khoảng 92,6±30,7%, qua nước tiểu là 2,3±1,1% và thời gian bán hủy thải trừ dựa vào hoạt tính phóng xạ là 31,9±10,5 giờ trong khi dựa vào nồng độ tacrolimus là 48,4±12,3 giờ. Độ thanh thải trung bình của chất đánh dấu phóng xạ là 0,226±0,116 lít/giờ/kg và của tacrolimus là 0,172±0,088 lít/giờ/kg. Dân số đặc biệt: Trẻ em: Được động học của tacrolimus đã được nghiên cứu trên bệnh nhân ghép gan ở độ tuổi 0,7 đến 13,2 tuổi. Sau khi dùng liều 0,037 mg/kg/ngày bằng đường tĩnh mạch trên 12 bệnh nhi, thời gian bán hủy tận cùng trung bình là 11,5±3,8 giờ, thể tích phân bố là 2,6±2,1 lít/kg và độ thanh thải là 0,138±0,071 lít/giờ/kg. Sau khi chỉ định đường uống trên 9 bệnh nhi, diện tích dưới đường cong trung bình là	Tacrolimus được chuyển hóa hoàn toàn bởi hệ thống các enzym oxy hóa có chức năng hỗn hợp, chủ yếu hệ thống cytochrom P-450 (CYP3A). Con đường chuyển hóa dẫn đến có thể hình thành 8 chất chuyển hóa. Quá trình demethyl hóa và hydroxyl hóa được nhận định là cơ chế chủ yếu của sự chuyển giao sinh học <i>in vitro</i>. Chất chuyển hóa chủ yếu được nhận định trong môi trường ủ với enzym microsom gan người là 13-demethyl tacrolimus. Trong nghiên cứu <i>in vitro</i>, chất chuyển hoá 31-demethyl đã được báo cáo có cùng hoạt tính như tacrolimus. Bài tiết Độ thanh thải trung bình của tacrolimus sau khi dùng đường tĩnh mạch là 0,04 lít/giờ/kg trên người khoẻ mạnh, 0,083 lít/giờ/kg trên bệnh nhân ghép thận trưởng thành và 0,053 lít/giờ/kg trên bệnh nhân ghép gan trưởng thành. Ở người, <1% liều uống được bài tiết ở dạng không thay đổi qua nước tiểu. Trong một nghiên cứu rộng rãi về tacrolimus được đánh dấu phóng xạ dùng đường tĩnh mạch trên 6 người tình nguyện khoẻ mạnh, chất đánh dấu phóng xạ được tìm thấy lại là 77,8%±12,7%. Sự thải trừ qua phân khoảng 92,4±1,0% và thời gian bán hủy thải trừ dựa vào hoạt tính phóng xạ là 48,1±15,9 giờ trong khi dựa vào nồng độ tacrolimus là 43,5±11,6 giờ. Độ thanh thải trung bình của chất đánh dấu phóng xạ là 0,029±0,015 lít/giờ/kg và của tacrolimus là 0,029±0,009 lít/giờ/kg. Khi dùng đường uống, nồng độ chất đánh dấu phóng xạ trung bình được tìm thấy lại là 94,9±30,7%. Sự đào thải qua phân khoảng 92,6±30,7%, qua nước tiểu là 2,3±1,1% và thời gian bán hủy thải trừ dựa vào hoạt tính phóng xạ là 31,9±10,5 giờ trong khi dựa vào nồng độ tacrolimus là 48,4±12,3 giờ. Độ thanh thải trung bình của chất đánh dấu phóng xạ là 0,226±0,116 lít/giờ/kg và của tacrolimus là 0,172±0,088 lít/giờ/kg. Dân số đặc biệt Trẻ em Được động học của tacrolimus đã được nghiên cứu trên bệnh nhân ghép gan ở độ tuổi 0,7 đến 13,2 tuổi. Sau khi dùng liều 0,037 mg/kg/ngày bằng đường tĩnh mạch trên 12 bệnh nhân nhi, thời gian bán hủy pha cuối trung bình là 11,5±3,8 giờ, thể tích phân bố là 2,6±2,1 lít/kg và độ thanh thải là 0,138±0,071 lít/giờ/kg. Sau khi dùng đường uống trên 9 bệnh nhân nhi, diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình là 337±167 ng.giờ/mL và nồng độ đỉnh của thuốc (C_{max})
--	---



337±167ng.giờ/ml và nồng độ thuốc tối đa là 43,4±27,9ng/ml. Sinh khả dụng tuyệt đối là 31±21%.

Nồng độ trong máu toàn phần tối thiểu trong 31 bệnh nhi < 12 tuổi cho thấy bệnh nhi cần liều cao hơn người lớn để đạt nồng độ thuốc tối thiểu tương đương (xem LIỀU VÀ CHỈ ĐỊNH).

Suy thận và suy gan

Thông số dược động học trung bình của tacrolimus sau khi dùng liều đơn trên bệnh nhân suy thận và suy gan được mô tả trong bảng bên dưới:

Dân số (số bệnh nhân)	Liều	Diện tích dưới đường cong (AUC ₀₋₆) Ng.giờ/ml	Thời gian bán hủy (giờ)	Thể tích (lít/kg)	Độ thanh giải (Lít/giờ/kg)
Suy thận (n=12)	0,02 mg/kg/4 giờ tiêm tĩnh mạch	393 ± 123*	26,3 ± 9 2	1,07 ± 0,20	0,038 ± 0,014
Suy gan nhẹ (n=6)	0,02 mg/kg/ giờ tiêm tĩnh mạch 7,7 mg Đường uống	367 ± 107** 468 ± 320**	60,6 ± 43,8 (27,8- 141) 66,1 ± 44,8 (29,5- 138)	3,1 ± 1,6 3,7 ± 4,7***	0,042 ± 0,02 0,034 ± 0,019***

là 48,4±27,9 ng/mL. Sinh khả dụng tuyệt đối là 31±24%.

Nồng độ đáy trong máu toàn phần ở 31 bệnh nhân nhi < 12 tuổi cho thấy bệnh nhân nhi cần liều cao hơn người lớn để đạt nồng độ đáy tương đương (xem phần Liều dùng và cách sử dụng).

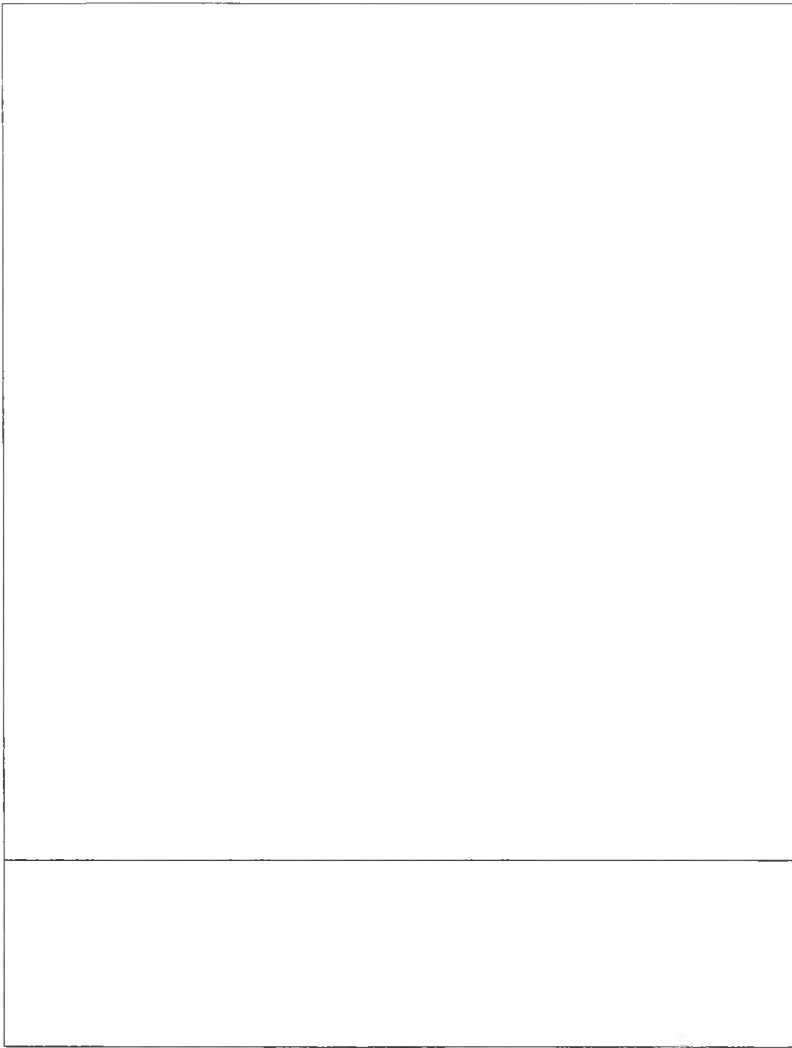
Dược động học của tacrolimus cũng đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân ghép thận ở độ tuổi từ 8,2±2,4 tuổi. Sau khi truyền tĩnh mạch 0,06 (khoảng 0,06-0,09) mg/kg/ngày cho 12 bệnh nhân nhi (8 nam và 4 nữ), thời gian bán hủy pha cuối là 10,2±5,0 (khoảng 3,4-25) giờ và độ thanh thải là 0,12±0,04 (khoảng 0,06-0,17) lít/giờ/kg. Sau khi dùng đường uống cho cùng bệnh nhân, AUC trung bình là 181±65 (khoảng 81-300) ng.giờ/mL và C_{max} là 30±11 (khoảng 14-49) ng/mL. Sinh khả dụng tuyệt đối là 19±14 (khoảng 5,2-56)%.

Suy thận và suy gan

Thông số dược động học trung bình của tacrolimus sau khi dùng liều đơn trên bệnh nhân suy thận và suy gan được mô tả trong bảng bên dưới (xem bảng 7):

Bảng 7. Dược động học ở bệnh nhân suy thận và suy gan					
Nhóm bệnh nhân (Số bệnh nhân)	Liều dùng	AUC _{0-t} (ng.giờ/m L)	t _½ (giờ)	Thể tích (V) (lít/kg)	Độ thanh thải (Cl) (lít/giờ/kg)
Suy thận (n=12)	0,02 mg/kg/4 giờ tiêm tĩnh mạch	393±123 (t = 60 giờ)	26,3±9,2	1,07±0,20	0,038±0,014
Suy gan nhẹ (n=6)	0,02 mg/kg/4 giờ tiêm tĩnh mạch	367±107 (t = 72 giờ)	60,6±43,8 Khoảng: 27,8-141	3,1±1,6	0,042±0,02

0-60 giờ	** 0-72 giờ	*** được chỉnh sửa cho sinh khả dụng						
<u>Suy thận:</u> Được động học tacrolimus sau khi dùng đường tĩnh mạch liều đơn được xác định trên 12 bệnh nhân (7 bệnh nhân không lọc máu, creatinin huyết thanh: $3,9 \pm 1,6$ và 5 bệnh nhân lọc máu creatinin huyết thanh $12,0 \pm 2,4\text{mg/dl}$) trước khi ghép thận. Thông số dược động học đạt được tương tự ở cả 2 nhóm. Độ thanh thải trung bình của tacrolimus trên bệnh nhân rối loạn chức năng thận thì tương tự như trên người tình nguyện khoẻ mạnh (xem bảng ở trên).			7,7 mg dùng đường uống	488±320 (t=72 giờ)	66,1±44,8 Khoảng: 29,5-138	3,7±4,7 ^a	0,034±0,019 ^a	
<u>Suy gan:</u> Được động học tacrolimus đã được xác định trên 6 bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ (điểm Pugh trung bình: 6,2) sau khi dùng liều đơn đường tĩnh mạch và đường uống. Độ thanh thải trung bình ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ không khác biệt đáng kể so với người tình nguyện khoẻ mạnh (xem bảng trên). <u>Chủng tộc:</u> Một nghiên cứu chính thức đánh giá sự phân bố dược động học của tacrolimus trên bệnh nhân da đen đòi hỏi liều cao tacrolimus để đạt được nồng độ tối thiểu tương đương. <u>Giới:</u> Ảnh hưởng giới tính trên dược động học chưa được đánh giá, tuy nhiên không có sự khác biệt về liều bởi giới tính trong các nghiên cứu ghép thận.			Suy gan nặng (n= , tiêm tĩnh mạch, IV)	0,02 mg/kg/4 giờ tiêm tĩnh mạch (n=2)	762±204 (t=120 giờ) Khoảng: 81–436	198±158 Khoảng: 81–436	3,9±1,0	0,017±0,013
				0,01 mg/kg/8 giờ tiêm tĩnh mạch (n = 4)	289±117 (t=144 giờ)			
			(n=5, dùng đường uống, PO) ^b	8 mg dùng đường uống (n=1)	658 (t=120 giờ)	119±35 Khoảng: 85–178	3,1±3,4a	0,016±0,011 ^a
				5 mg dùng đường uống (n=4)	533±156 (t=144 giờ)			
				4 mg dùng đường uống (n=1)				
			^a Hiệu chỉnh đối với sinh khả dụng ^b Bệnh nhân không nhận được liều dùng đường uống					
<u>Suy thận</u> Được động học tacrolimus sau khi dùng đường tĩnh mạch liều đơn được xác định trên 12 bệnh nhân (7 bệnh nhân không lọc máu, creatinin huyết thanh: $3,9 \pm 1,6$ mg/dL và 5 bệnh nhân lọc máu creatinin huyết thanh $12,0 \pm 2,4\text{mg/dL}$) trước khi ghép thận. Thông số dược động học								



ở cả 2 nhóm tương tự nhau. Độ thanh thải trung bình của tacrolimus trên bệnh nhân rối loạn chức năng thận thì tương tự như trên người tình nguyện khoẻ mạnh (xem bảng 7) (xem phần Liều dùng và cách sử dụng và phần Sử dụng ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt).

Suy gan

Dược động học tacrolimus đã được xác định trên 6 bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nhẹ (điểm Pugh trung bình: 6,2) sau khi dùng liều đơn đường tĩnh mạch và đường uống. Độ thanh thải trung bình ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ không khác biệt đáng kể so với người tình nguyện khoẻ mạnh (xem bảng 2).

Dược động học của tacrolimus đã được nghiên cứu ở 6 bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng (điểm Pugh trung bình: > 10). Độ thanh thải trung bình thấp hơn đáng kể ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng, bất kể đường dùng (xem phần Liều dùng và cách sử dụng và phần Sử dụng ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt)

Chủng tộc

Chưa có một nghiên cứu chính thức được tiến hành để đánh giá sự phân bố dược động học của tacrolimus trên bệnh nhân ghép tạng da đen. Tuy nhiên, một so sánh hồi cứu ở những bệnh nhân ghép thận da đen và da trắng cho thấy trên bệnh nhân da đen đòi hỏi liều cao tacrolimus để đạt được nồng độ đáy tương đương (xem phần Liều dùng và cách sử dụng).

Giới tính

Chưa có một thử nghiệm chính thức được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của giới tính đến dược động học của tacrolimus, tuy nhiên không có sự khác biệt theo giới tính về việc dùng thuốc trong thử nghiệm ghép thận.

Một so sánh hồi cứu về dược động học ở những người tình nguyện khoẻ mạnh và ở những bệnh nhân ghép thận và ghép gan cho thấy không có sự khác biệt dựa trên giới tính.

ĐỘC CHẤT HỌC PHI LÂM SÀNG

Tính gây ung thư, tính gây đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Những nghiên cứu về khả năng gây ung thư được thực hiện ở chuột cống và chuột nhắt đực và cái. Trong nghiên cứu trên chuột nhắt 80 tuần và nghiên cứu trên chuột cống 104 tuần, không tìm thấy mối quan hệ của nguy cơ bị khối u đối với liều lượng tacrolimus. Liều cao



nhất đã được sử dụng ở chuột nhắt là 3,0 mg/kg/ngày (0,9-2,2 lần diện tích dưới đường cong (AUC) ở liều sử dụng trên lâm sàng 0,075-0,2 mg/kg/ngày) và ở chuột cống là 5,0 mg/kg/ngày (0,265-0,65 lần AUC ở liều sử dụng trên lâm sàng 0,075-0,2 mg/kg/ngày) (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

Không thấy có sự suy giảm khả năng sinh sản trong các nghiên cứu ở chuột cống đực và cái.

Khả năng gia tăng bệnh ác tính là một biến chứng được thừa nhận của sự ức chế miễn dịch ở người nhận cơ quan ghép. Dạng ung thư phổ biến nhất là bệnh u lympho non-Hodgkin và ung thư da. Như với các liệu pháp ức chế miễn dịch khác, nguy cơ ác tính ở người nhận ghép sử dụng Prograf có thể cao hơn so với trong dân số bình thường, khỏe mạnh. Các rối loạn tăng sản lympho đi kèm với nhiễm virus Epstein-Barr đã được quan sát thấy. Có báo cáo cho rằng sự giảm hoặc ngưng điều trị ức chế miễn dịch có thể làm giảm thương tổn.

Không có bằng chứng về độc tính trên gen được tìm thấy ở vi khuẩn (*Salmonella* và *E coli*) hoặc ở loài hữu nhũ (tế bào phổi chuột túi Trung Quốc) trong thử nghiệm khả năng gây đột biến *in vitro*, trong thử nghiệm khả năng gây đột biến CHO/HGPRT *in vitro*, hoặc trong thử nghiệm khả năng biến đổi gen *in vivo* thực hiện ở chuột; tacrolimus không gây ra sự tổng hợp ADN lạ ở tế bào gan loài gặm nhấm.

Tacrolimus được dùng đường uống cho chuột cống đực và cái với liều 1,0 mg/kg (0,8-2,2 lần khoảng liều sử dụng trên lâm sàng 0,075-0,2 mg/kg/ngày dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) trước và trong khi giao phối cũng như cho chuột mẹ trong thời kỳ mang thai và cho con bú có liên quan với sự gây chết thai và các tác dụng bất lợi trên sự sinh sản của chuột cái. Tác động trên sự sinh sản của chuột cái (quá trình sinh đẻ) và tác động gây chết bào thai được dẫn chứng bởi một tỉ lệ cao hơn về tổn thất trước khi thụ thai và số lượng chuột con không sống được cũng như không được sinh ra bị gia tăng. Khi cho dùng liều 3,2 mg/kg (2,6-6,9 lần khoảng liều đề nghị được hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể, tacrolimus kèm theo độc tính ở cha và mẹ cũng như độc tính trên sự sinh sản bao gồm những tác dụng phụ có hại ghi nhận trên chu kỳ động dục, quá trình sinh đẻ, khả năng sống của chuột con và sự dị dạng chuột con.

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Trường hợp Ghép gan

Tính an toàn và hiệu quả ức chế miễn dịch của Prograf sau khi ghép gan được đánh giá trong hai nghiên cứu viễn cảnh, đa trung tâm, không mù, ngẫu nhiên. Nhóm đối chứng tích cực được điều trị bằng chất ức chế miễn dịch cyclosporin. Cả hai nghiên cứu đều sử dụng đồng thời corticoid như một phần của phác đồ thuốc ức chế miễn dịch. Những nghiên cứu này được hoạch định để đánh giá xem cả hai chế độ điều trị có tương đương về mặt trị liệu hay không, về sự sống sót của bệnh nhân và mô ghép tại thời điểm 12 tháng sau khi ghép, được xem là điểm giới hạn đánh giá đầu tiên. Phác đồ sử dụng thuốc ức chế miễn dịch Prograf được tìm thấy là có giá trị tương đương với phác đồ dùng thuốc ức chế miễn dịch cyclosporin.

Trong một thử nghiệm, 529 bệnh nhân được tuyển chọn tại 12 cơ sở lâm sàng ở Hoa Kỳ; trước khi phẫu thuật 263 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào phác đồ điều trị sử dụng chất ức chế miễn dịch Prograf và 266 bệnh nhân vào nhóm có phác đồ điều trị ức chế miễn dịch với cyclosporin (CBIR). 10 trong 12 cơ sở lâm sàng này sử dụng cùng một protocol CBIR, trong khi 2 cơ sở còn lại dùng các protocol kiểm chứng khác nhau. Thử nghiệm này không bao gồm những bệnh nhân rối loạn chức năng thận, suy gan bạo phát với bệnh não giai đoạn IV, và ung thư; những bệnh nhân nhi (<12 tuổi) được phép tham gia.

Trong thử nghiệm thứ hai, 545 bệnh nhân được tuyển chọn tại 8 cơ sở lâm sàng ở Châu Âu; trước khi phẫu thuật 270 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào phác đồ điều trị sử dụng chất ức chế miễn dịch Prograf và 275 bệnh nhân vào nhóm CBIR. Trong nghiên cứu này, mỗi trung tâm sử dụng phác đồ CBIR tiêu chuẩn cơ sở trong kiểm chứng tích cực. Thử nghiệm này không bao gồm bệnh nhân nhi, nhưng cho phép tuyển chọn những bệnh nhân rối loạn chức năng thận, suy gan bạo phát với bệnh não giai đoạn IV, và ung thư ngoại trừ ung thư gan di căn.

Trong cả hai nghiên cứu, sự sống còn của mô ghép và của bệnh nhân một năm trong nhóm điều trị bằng Prograf thì tương đương với nhóm điều trị CBIR. Số bệnh nhân sống sót sau một năm tổng cộng (của nhóm điều trị bằng Prograf và nhóm CBIR) là 88% trong nghiên

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Ghép gan

Tính an toàn và hiệu quả ức chế miễn dịch của Prograf sau khi ghép gan được đánh giá trong hai thử nghiệm tiền cứu, ngẫu nhiên, đa trung tâm, không theo phương pháp mù. ~~ngẫu nhiên~~. Nhóm đối chứng tích cực dùng phác đồ điều trị sử dụng chất ức chế miễn dịch cyclosporine (CsA/AZA). Cả hai nghiên cứu đều sử dụng đồng thời corticosteroid như một phần của phác đồ thuốc ức chế miễn dịch. Các thử nghiệm này so sánh sự sống còn của bệnh nhân và sự tồn tại của mảnh ghép lúc 12 tháng sau ghép gan.

Trong một thử nghiệm, 529 bệnh nhân được tuyển chọn tại 12 cơ sở lâm sàng ở Mỹ; trước khi phẫu thuật 263 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm có phác đồ điều trị sử dụng chất ức chế miễn dịch Prograf và 266 bệnh nhân vào nhóm có phác đồ điều trị với CsA/AZA. 10 trong 12 cơ sở lâm sàng này sử dụng cùng một protocol CsA/AZA, trong khi 2 cơ sở còn lại dùng các protocol kiểm chứng khác nhau. Thử nghiệm này không bao gồm những bệnh nhân rối loạn chức năng thận, suy gan bạo phát với bệnh não giai đoạn IV và ung thư; những bệnh nhân nhi (<12 tuổi) được phép tham gia.

Trong thử nghiệm thứ hai, 545 bệnh nhân được tuyển chọn tại 8 cơ sở lâm sàng ở Châu Âu; trước khi phẫu thuật 270 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào phác đồ điều trị sử dụng chất ức chế miễn dịch Prograf và 275 bệnh nhân vào nhóm có phác đồ điều trị CsA/AZA. Trong nghiên cứu này, mỗi trung tâm sử dụng phác đồ CsA/AZA chuẩn cơ sở trong kiểm chứng tích cực. Thử nghiệm này không bao gồm bệnh nhân nhi, nhưng cho phép tuyển chọn những bệnh nhân rối loạn chức năng thận, suy gan bạo phát với bệnh não giai đoạn IV và ung thư ngoại trừ ung thư gan di căn.

Trong cả hai nghiên cứu, sự sống còn của mô ghép và của bệnh nhân một năm trong nhóm điều trị bằng Prograf thì tương đương với nhóm điều trị CsA/AZA. Số bệnh nhân sống sót sau một năm của nhóm điều trị bằng Prograf và nhóm điều trị bằng CsA/AZA là 88% trong thử nghiệm ở Mỹ và 78% trong thử nghiệm ở châu Âu. Số cơ quan ghép tồn tại sau một năm (của nhóm điều trị bằng Prograf và nhóm CsA/AZA) là 81% trong thử nghiệm ở Mỹ và 73% trong thử nghiệm ở Châu Âu. Trong cả hai thử nghiệm, thời gian trung bình để chuyển từ

cứ ở Hoa Kỳ và 78% trong nghiên cứu ở châu Âu. Số cơ quan ghép tồn tại sau một năm (của nhóm điều trị bằng Prograf và nhóm CBIR) là 81% trong nghiên cứu ở Hoa Kỳ và 73% trong nghiên cứu ở Châu Âu. Trong cả hai nghiên cứu thời gian trung bình để chuyển từ đường tiêm tĩnh mạch sang Prograf uống là 2 ngày. Do bản chất của hoạch định nghiên cứu, việc so sánh sự khác nhau ở điểm giới hạn đánh giá thứ hai, như tỉ lệ thải ghép cấp tính, sự thải ghép chống kháng hay việc sử dụng OKT*3 cho trường hợp thải ghép đề kháng steroid không thể thực hiện với kết quả đáng tin cậy. Trường hợp Ghép thận Sự ức chế miễn dịch bằng Prograf sau khi ghép thận được đánh giá trong nghiên cứu viễn cảnh, không mù, đa trung tâm, ngẫu nhiên. Có 412 bệnh nhân ghép thận được tuyển chọn tại 19 cơ sở lâm sàng ở Hoa Kỳ. Việc điều trị nghiên cứu được khởi đầu khi chức năng thận ổn định, chỉ thị bằng trị số creatinin huyết thanh dưới hoặc bằng 4mg/dL (trung bình của 4 ngày sau khi ghép, trong khoảng từ 1 đến 14 ngày). Không bao gồm những bệnh nhân dưới 6 tuổi. Có 205 bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên với chất ức chế miễn dịch Prograf và 207 bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên với cyclosporin. Tất cả bệnh nhân đều được điều trị cảm ứng phòng ngừa bao gồm chế phẩm kháng thể kháng lymphocyte, corticoid và azathioprine. Số bệnh nhân và cơ quan ghép sống sót sau một năm thì tương đương nhau và lần lượt là 96,1% và 89,6% ở cả hai cách điều trị. Do bản chất của hoạch định nghiên cứu, việc so sánh sự khác nhau ở điểm giới hạn đánh giá thứ hai, như là tỉ lệ thải ghép cấp tính, sự thải ghép chống kháng hay việc sử dụng OKT*3 cho trường hợp thải ghép đề kháng steroid không thể được thực hiện với kết quả đáng tin cậy.	đường tiêm tĩnh mạch sang Prograf uống là 2 ngày. Mặc dù không có sự tương quan trực tiếp giữa nồng độ tacrolimus và hiệu quả của thuốc, dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân ghép gan đã cho thấy tăng tỷ lệ phản ứng ngoại ý theo sự tăng nồng độ đáy trong máu. Hầu hết bệnh nhân ổn định khi nồng độ đáy trong máu toàn phần được duy trì từ 5 - 20 ng/mL. Bệnh nhân sau ghép gan lâu dài thường được duy trì ở mức thấp của khoảng nồng độ mục tiêu này. Dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng của Mỹ cho thấy nồng độ đáy trung bình trong máu, được đo ở những khoảng thời gian từ tuần thứ hai đến một năm sau ghép gan trong khoảng từ 9,8 ng/mL đến 19,4 ng/mL. Ghép thận Prograf/azathioprin (AZA) Sự ức chế miễn dịch bởi Prograf kết hợp với azathioprin và corticosteroid sau ghép thận đã được đánh giá trong một thử nghiệm tiền cứu, ngẫu nhiên, đa trung tâm, không theo phương pháp mù. Có 412 bệnh nhân ghép thận được tuyển chọn tại 19 cơ sở lâm sàng ở Mỹ. Việc điều trị nghiên cứu được bắt đầu khi chức năng thận ổn định, xác định bằng trị số creatinin huyết thanh dưới hoặc bằng 4 mg/dL (trung bình của 4 ngày sau khi ghép, trong khoảng từ 1 đến 14 ngày). Không bao gồm những bệnh nhân dưới 6 tuổi. Có 205 bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên với thuốc ức chế miễn dịch Prograf và 207 bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên với cyclosporin. Tất cả bệnh nhân đều được điều trị cảm ứng phòng ngừa bao gồm chế phẩm kháng thể kháng lymphocyte, corticosteroid và azathioprin. Số bệnh nhân và cơ quan ghép sống sót sau một năm thì tương đương nhau và lần lượt là 96,1% và 89,6% ở cả hai cách điều trị. Dữ liệu từ thử nghiệm này về Prograf kết hợp với azathioprin cho thấy trong 3 tháng đầu của thử nghiệm, 80% bệnh nhân đã duy trì nồng độ đáy từ 7-20 ng/mL và sau đó từ 5-15 ng/mL sau 1 năm.
TRÌNH BÀY:	TRÌNH BÀY

<u>Viên nang:</u> <i>Viên nang Prograf (viên nang tacrolimus) 0,5mg</i> Viên nang thuôn tròn màu vàng nhạt có ghi “0.5mg” màu đỏ trên nắp nang và “f607” trên thân nang, được đóng trong 5 vỉ chứa 10 viên, mỗi viên chứa 0,5mg tacrolimus. <i>Viên nang Prograf (viên nang tacrolimus) 1mg</i> Viên nang thuôn tròn màu trắng có ghi “1mg” màu đỏ trên nắp nang và “f617” trên thân nang, được đóng trong 5 vỉ chứa 10 viên, mỗi viên chứa 1mg tacrolimus. <i>Viên nang Prograf (viên nang tacrolimus) 5mg</i> Viên nang thuôn tròn màu xám nhạt/đỏ nhạt có ghi “5mg” màu đỏ trên nắp nang và “f657” trên thân nang, được đóng trong 5 vỉ chứa 10 viên, mỗi viên chứa 5mg tacrolimus. <i>Bảo quản và phân phối:</i> Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. <u>Ống tiêm:</u> <i>Prograf dạng tiêm (tacrolimus tiêm) 5mg (chỉ dùng tiêm truyền tĩnh mạch)</i> Prograf có sẵn ở dạng dung dịch vô trùng (dạng tiêm tacrolimus) chứa tương đương 5mg tacrolimus khan nước trong 1ml. Hộp chứa 10 ống. <i>Bảo quản và phân phối:</i> Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25°C.	Viên nang Prograf (viên nang tacrolimus) 0,5 mg Viên nang thuôn tròn màu vàng nhạt có ghi “0.5 mg” màu đỏ trên nắp nang và “f607” trên thân nang, được đóng trong 5 vỉ chứa 10 viên, mỗi viên chứa 0,5 mg tacrolimus khan. Viên nang Prograf (viên nang tacrolimus) 1 mg Viên nang thuôn tròn màu trắng có ghi “1 mg” màu đỏ trên nắp nang và “f617” trên thân nang, được đóng trong 5 vỉ chứa 10 viên, mỗi viên chứa 1 mg tacrolimus khan. Bảo quản và phân phối Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Prograf dạng tiêm (tacrolimus tiêm) 5 mg (chỉ dùng tiêm truyền tĩnh mạch) Prograf ở dạng dung dịch vô trùng (dạng tiêm tacrolimus) chứa tương đương 5 mg tacrolimus khan nước trong 1 mL. Hộp chứa 10 ống. Bảo quản và phân phối Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25°C.
Hạn dùng: Đối với viên nang Prograf 1 mg và Prograf 0,5 mg: 3 năm. Đối với Prograf dạng tiêm: 2 năm. <i>Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng ghi trên nhãn.</i>	Hạn dùng Đối với viên nang Prograf 1 mg và Prograf 0,5 mg: 3 năm kể từ ngày sản xuất. Đối với Prograf dạng tiêm: 2 năm kể từ ngày sản xuất. <i>Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng ghi trên nhãn.</i>
Tiêu chuẩn chất lượng: Theo tiêu chuẩn nhà sản xuất	Tiêu chuẩn chất lượng: Theo tiêu chuẩn nhà sản xuất
<i>Thuốc bán theo đơn.</i>	Thuốc bán theo đơn.

<i>Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.</i> <i>Nếu cần thông tin xin hỏi thêm ý kiến bác sĩ.</i> <i>Đề xa tầm tay trẻ em.</i>	<i>Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.</i> <i>Nếu cần thông tin xin hỏi thêm ý kiến bác sĩ.</i> <i>Đề xa tầm tay trẻ em.</i>
Sản xuất bởi Astellas Ireland Ltd., Killorglin, Co. Kerry, Ireland	Sản xuất bởi Astellas Ireland Ltd., Killorglin, Co. Kerry, Ireland <i>Nếu có bất kỳ thắc mắc nào, xin vui lòng gửi thông tin về địa chỉ pv@sg.astellas.com</i>

[Handwritten signature]



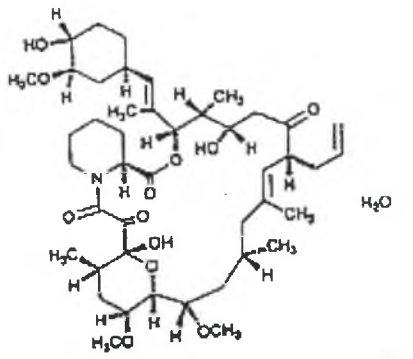
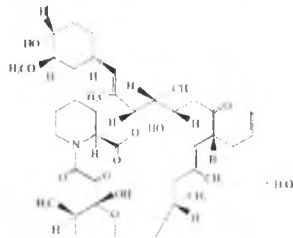
SAK: VN-15475-12



BẢNG SO SÁNH TỜ HƯỚNG DẪN ĐÃ ĐƯỢC DUYỆT VÀ TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG ĐỀ XUẤT

STT	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG ĐÃ ĐƯỢC DUYỆT	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG ĐÃ ĐỀ XUẤT
	Prograf Viên nang tacrolimus. Tacrolimus dạng tiêm (chỉ dùng truyền tĩnh mạch)	PROGRAF Viên nang tacrolimus. Tacrolimus dạng tiêm (chỉ dùng truyền tĩnh mạch).
1	THẬN TRỌNG: Gia tăng sự nhạy cảm đối với việc nhiễm và có thể phát triển u lympho xảy ra từ sự suy giảm miễn dịch. Chỉ duy nhất bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị suy giảm miễn dịch và quản lý bệnh nhân ghép tạng được kê toa Prograf. Bệnh nhân dùng Prograf nên được quản lý bởi cơ sở được trang bị và bố trí phòng xét nghiệm và các hỗ trợ y khoa đầy đủ. Bác sĩ chịu trách nhiệm cho việc điều trị duy trì nên có thông tin đầy đủ cần thiết để theo dõi bệnh nhân.	CẢNH BÁO Việc ức chế miễn dịch có thể gây tăng tính nhạy cảm với nhiễm trùng và phát sinh u lympho. Chỉ duy nhất các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị suy giảm ức chế miễn dịch và quản lý bệnh nhân ghép tạng được kê toa chỉ định dùng Prograf. Bệnh nhân dùng Prograf thuốc này phải được quản lý tại các cơ sở được trang bị, và bố trí phòng xét nghiệm có đủ nhân sự với nguồn lực phòng xét nghiệm và và các hỗ trợ y khoa đầy đủ. Bác sĩ chịu trách nhiệm điều trị duy trì cần phải có đầy đủ thông tin cần thiết cho việc theo dõi bệnh nhân.
2	MÔ TẢ: Prograf có sẵn cho chỉ định đường uống ở dạng viên nang (viên nang tacrolimus) chứa tương đương 0,5mg, 1mg hoặc 5mg tacrolimus khan nước. Thành phần không hoạt tính bao gồm lactose, hydroxypropyl methylcellulose, croscarmellose sodium và magnesium stearate. Vỏ nang 1mg chứa gelatin và titanium dioxide, vỏ nang 5mg chứa gelatin, titanium dioxide và ferric oxide, vỏ nang 0,5mg chứa gelatin, titanium dioxide và vàng ferric oxide. Prograf cũng có sẵn ở dạng dung dịch vô trùng (dạng tiêm tacrolimus) chứa tương đương 5mg tacrolimus khan nước trong 1ml dùng bằng đường truyền tĩnh mạch. Mỗi ml chứa 200mg dầu thầu dầu polyoxyl 60 hydrogen hóa (HCO-60) và alcohol khan nước USP 80% thể tích. Dạng tiêm Prograf phải pha loãng bằng 0,9ml sodium chloride dạng chích hoặc 5% Dextrose dạng chích trước khi dùng. Tacrolimus, được biết trước đây gọi là FK 506, là hoạt chất của Prograf. Tacrolimus là 1 hoạt chất gây suy giảm miễn dịch họ macrolide được tạo ra bởi chủng	Mục MÔ TẢ nằm ở vị trí số 11 của tờ hướng dẫn sử dụng. MÔ TẢ Prograf có dạng viên nang dùng cho đường uống (viên nang tacrolimus) chứa tương đương 0,5 mg hoặc 1 mg tacrolimus khan nước hoặc 5mg tacrolimus khan nước . Thành phần không hoạt tính bao gồm lactose, hydroxypropyl methylcellulose, croscarmellose natri và magnesi stearat. Vỏ nang 0,5 mg chứa gelatin, titan dioxid và oxid sắt vàng và vỏ nang 1 mg chứa gelatin và titan dioxid, vỏ nang 5mg chứa gelatin, titanium dioxide và ferric oxide Prograf cũng có dạng dung dịch vô trùng (dạng tiêm tacrolimus) chứa tương đương 5 mg tacrolimus khan nước trong 1 mL chỉ dùng bằng đường truyền tĩnh mạch. Mỗi mL chứa 200 mg dầu thầu dầu polyoxyl 60 hydrogen hóa (HCO-60) và alcohol khan nước USP 80% thể tích. Dạng tiêm Prograf phải được pha loãng với 0,9 mL NaCl dạng chích hoặc



	Streptomyces tsukubaensis. Cấu trúc hóa học tacrolimus là:  Tacrolimus có công thức $C_{14}H_{69}NO_{12}H_2O$ và trọng lượng 822,05 dalton. Tacrolimus ở dạng tinh thể hoặc dạng bột tinh thể trắng. Thuốc không tan trong nước, dễ tan trong ethanol và rất dễ tan trong methanol và chloroform.	5% Dextrose dạng dịch trước khi dùng. Tacrolimus, được biết trước đây là FK 506, là 1 hoạt chất gây suy giảm miễn dịch họ macrolide được tạo ra bởi chủng <i>Streptomyces tsukubaensis</i>. Công thức là $[3S-[3R^*[E(1S^*,3S^*,4S^*)], 4S^*,5R^*,8S^*,9E,12R^*,14R^*,15S^*,16R^*,18S^*,19S^*,26aR^*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a\text{-hexadecahydro-5,19-dihydroxy-3-[2-(4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylethenyl]-14,16-dimethoxy-4,10,12,18-tetramethyl-8-(2-propenyl)-15,19-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxaazacyclotricosine-1,7,20,21(4H,23H)-tetrone}$, dạng khan nước. Cấu trúc hóa học tacrolimus là:  Tacrolimus có công thức $C_{14}H_{69}NO_{12}.H_2O$ và trọng lượng 822,03 dalton. Tacrolimus ở dạng tinh thể hoặc dạng bột tinh thể trắng. Thuốc không tan trong nước, dễ tan trong ethanol và rất dễ tan trong methanol và cloroform.
3	DƯỢC LÂM SÀNG: Cơ chế tác động: Tacrolimus kéo dài sự sống còn của ký chủ và mảnh ghép trên mô hình động vật ghép gan, thận, tim, tụy xương, ruột non, tụy, phổi và phế quản, da, giác mạc và chi. Ở động vật, tacrolimus đã được khẳng định làm suy giảm sự miễn dịch và, đối với các phản ứng qua trung gian tế bào như đào thải mảnh ghép, thuốc gây trì hoãn sự tăng nhạy cảm theo từng loại, viêm khớp do collagen, viêm não dị ứng trên mô hình thử nghiệm và mảnh ghép so với bệnh của người được ghép. Tacrolimus ức chế sự hoạt hoá tế bào lympho-T mặc dù cơ chế tác động chính xác chưa được biết. Bằng chứng các thí nghiệm cho rằng tacrolimus gắn kết với protein	Mục “Dược Lý lâm sàng” nằm ở mục số 12 DƯỢC LÝ LÂM SÀNG Cơ chế tác động Tacrolimus ức chế sự hoạt hoá tế bào lympho-T mặc dù cơ chế tác động chính xác chưa được biết. Bằng chứng các thí nghiệm cho thấy tacrolimus gắn kết với protein nội bào, FKBP-12. Sau đó tạo thành phức hợp tacrolimus FKBP-12, calcium, calmodulin và calcineurin và hoạt tính enzym phosphatase của calcineurin bị ức chế. Tác động này ngăn chặn sự dephosphoryl hóa và sự di chuyển nhân tổ thuộc nhân tế bào T được hoạt hóa (NF-AT); cấu thành nhân thông qua khởi xướng sự sao chép gen cho việc hình thành lymphokin (như là enterleukin-2, gamma enterferon). Kết quả cuối cùng là ức chế sự

	nội bào, FKBP-12. Sau đó tạo thành phức hợp tacrolimus FKBP-12 calcium, calmodulin và calcineurin và hoạt tính men phosphatase của calcineurin bị ức chế. Tác động này ngăn chặn sự dephosphoryl hóa và sự di chuyển nhân tổ thuộc nhân tế bào T được hoạt hóa (NF-AT); cấu thành nhân thông qua khởi xướng sự sao chép gen cho việc hình thành lymphokines (như là enterleukin-2, gamma enterferon). Kết quả cuối cùng là ức chế sự hoạt hóa tế bào lympho-T (ức chế miễn dịch).								hoạt hóa tế bào lympho-T (ức chế miễn dịch). Tacrolimus kéo dài sự sống còn của ký chủ và mảnh ghép trên mô hình động vật ghép gan, thận, tim, tùy xương, ruột non, tụy, phổi và phế quản, da, giác mạc và chi. Ở động vật, tacrolimus đã được khẳng định làm suy giảm sự miễn dịch và, đối với các phản ứng qua trung gian tế bào như đào thải mảnh ghép, thuốc gây trì hoãn sự tăng nhạy cảm theo từng loại, viêm khớp do collagen, viêm não dị ứng trên mô hình thử nghiệm và mảnh ghép so với bệnh của người được ghép.																																																																																																																																						
Dược động học: Hoạt tính của tacrolimus chủ yếu do phân tử mẹ. Dược động học của tacrolimus được xác định sau khi chỉ định tiêm tĩnh mạch và đường uống ở người tình nguyện khoẻ mạnh, bệnh nhân ghép gan và ghép thận (xem bảng bên dưới)																Dược động học Hoạt tính của tacrolimus chủ yếu do phân tử mẹ. Dược động học của tacrolimus được xác định sau khi chỉ định tiêm tĩnh mạch và/hoặc đường uống ở người tình nguyện khoẻ mạnh, bệnh nhân ghép gan và ghép thận (xem bảng 6)																																																																																																																															
<table><tr><th rowspan="2">Dân số</th><th rowspan="2">N</th><th rowspan="2">Liều dùng</th><th colspan="6">Thông số</th></tr><tr><th>C_{tối đa} (ng/ml)</th><th>T_{tối đa} (giờ)</th><th>AUC (ng/giờ/ml)</th><th>t_{1/2} (giờ)</th><th>Cl (lit/giờ/kg)</th><th>V (Lit/kg)</th></tr><tr><td rowspan="2">Người tình nguyện khoẻ mạnh</td><td>8</td><td>Tiêm tĩnh mạch (0,025 mg/kg/4 giờ)</td><td>-</td><td>-</td><td>598^a ±125</td><td>34,2 ±7,7</td><td>0,040 ±0,009</td><td>1,91 ±0,31</td></tr><tr><td>16</td><td>Đường uống (5mg)</td><td>29,7 ±7,2</td><td>1,6 ±0,7</td><td>243^b ±73</td><td>34,8 ±11,4</td><td>0,0041[*] ±0,008</td><td>1,94[*] ±0,53</td></tr><tr><td rowspan="3">Bệnh nhân ghép thận</td><td rowspan="3">26</td><td>Tiêm tĩnh mạch (0,25 mg/kg/12 giờ)</td><td>-</td><td>-</td><td>294^c ±262</td><td>18,8 ±16,7</td><td>0,083 ±0,050</td><td>1,41 ±0,66</td></tr><tr><td>Đường uống (0,2 mg/kg/ngày)</td><td>19,2 ±10,3</td><td>3,0</td><td>203^c ±42</td><td>Không Có sẵn</td><td>Không Có sẵn</td><td>Không Có sẵn</td></tr><tr><td>Đường uống (0,3 mg/kg/ngày)</td><td>24,2 ±15,8</td><td>1,5</td><td>288^c ±93</td><td>Không Có sẵn</td><td>Không Có sẵn</td><td>Không Có sẵn</td></tr><tr><td rowspan="2">Bệnh nhân ghép gan</td><td rowspan="2">17</td><td>Tiêm tĩnh mạch (0,05 mg/kg/12 giờ)</td><td>-</td><td>-</td><td>3300^c ±2130</td><td>11,7 ±3,9</td><td>0,053 ±0,017</td><td>0,85 ±0,30</td></tr><tr><td>Đường uống (0,3 mg/kg/ngày)</td><td>68,5 ±30,0</td><td>2,3 ±1,5</td><td>519^c ±179</td><td>Không Có sẵn</td><td>Không Có sẵn</td><td>Không Có sẵn</td></tr></table>																Dân số	N	Liều dùng	Thông số						C _{tối đa} (ng/ml)	T _{tối đa} (giờ)	AUC (ng/giờ/ml)	t _{1/2} (giờ)	Cl (lit/giờ/kg)	V (Lit/kg)	Người tình nguyện khoẻ mạnh	8	Tiêm tĩnh mạch (0,025 mg/kg/4 giờ)	-	-	598 ^a ±125	34,2 ±7,7	0,040 ±0,009	1,91 ±0,31	16	Đường uống (5mg)	29,7 ±7,2	1,6 ±0,7	243 ^b ±73	34,8 ±11,4	0,0041 [*] ±0,008	1,94 [*] ±0,53	Bệnh nhân ghép thận	26	Tiêm tĩnh mạch (0,25 mg/kg/12 giờ)	-	-	294 ^c ±262	18,8 ±16,7	0,083 ±0,050	1,41 ±0,66	Đường uống (0,2 mg/kg/ngày)	19,2 ±10,3	3,0	203 ^c ±42	Không Có sẵn	Không Có sẵn	Không Có sẵn	Đường uống (0,3 mg/kg/ngày)	24,2 ±15,8	1,5	288 ^c ±93	Không Có sẵn	Không Có sẵn	Không Có sẵn	Bệnh nhân ghép gan	17	Tiêm tĩnh mạch (0,05 mg/kg/12 giờ)	-	-	3300 ^c ±2130	11,7 ±3,9	0,053 ±0,017	0,85 ±0,30	Đường uống (0,3 mg/kg/ngày)	68,5 ±30,0	2,3 ±1,5	519 ^c ±179	Không Có sẵn	Không Có sẵn	Không Có sẵn	Bảng 6 <table><tr><th rowspan="2">Nhóm bệnh nhân</th><th rowspan="2">N</th><th rowspan="2">Liều dùng</th><th colspan="6">Thông số</th></tr><tr><th>C_{max} ng/ml)</th><th>T_{max} (giờ)</th><th>AUC ng/giờ /mL)</th><th>T_{1/2} (giờ)</th><th>Cl (lít/giờ/kg)</th><th>V (Lit/kg)</th></tr><tr><td rowspan="2">Người tình nguyện khoẻ mạnh</td><td>8</td><td>Tiêm tĩnh mạch (0,025 mg/kg/4 giờ)</td><td>-</td><td>-</td><td>598^a ±125</td><td>34,2 ±7,7</td><td>0,040 ±0,009</td><td>1,91 ±0,31</td></tr><tr><td>16</td><td>Đường uống (5 mg)</td><td>29,7 ±7,2</td><td>1,6 ±0,7</td><td>243^b ±73</td><td>34,8 ±11,4</td><td>0,041[*] ±0,008</td><td>1,94[*] ±0,53</td></tr><tr><td>Bệnh nhân ghép thận</td><td>26</td><td>Tiêm tĩnh mạch (0,25 mg/kg/12 giờ)</td><td>-</td><td>-</td><td>294^c ±262</td><td>18,8 ±16,7</td><td>0,083 ±0,050</td><td>1,41 ±0,66</td></tr></table>																Nhóm bệnh nhân	N	Liều dùng	Thông số						C _{max} ng/ml)	T _{max} (giờ)	AUC ng/giờ /mL)	T _{1/2} (giờ)	Cl (lít/giờ/kg)	V (Lit/kg)	Người tình nguyện khoẻ mạnh	8	Tiêm tĩnh mạch (0,025 mg/kg/4 giờ)	-	-	598 ^a ±125	34,2 ±7,7	0,040 ±0,009	1,91 ±0,31	16	Đường uống (5 mg)	29,7 ±7,2	1,6 ±0,7	243 ^b ±73	34,8 ±11,4	0,041 [*] ±0,008	1,94 [*] ±0,53	Bệnh nhân ghép thận	26	Tiêm tĩnh mạch (0,25 mg/kg/12 giờ)	-	-	294 ^c ±262	18,8 ±16,7	0,083 ±0,050	1,41 ±0,66
Dân số	N	Liều dùng	Thông số																																																																																																																																												
			C _{tối đa} (ng/ml)	T _{tối đa} (giờ)	AUC (ng/giờ/ml)	t _{1/2} (giờ)	Cl (lit/giờ/kg)	V (Lit/kg)																																																																																																																																							
Người tình nguyện khoẻ mạnh	8	Tiêm tĩnh mạch (0,025 mg/kg/4 giờ)	-	-	598 ^a ±125	34,2 ±7,7	0,040 ±0,009	1,91 ±0,31																																																																																																																																							
	16	Đường uống (5mg)	29,7 ±7,2	1,6 ±0,7	243 ^b ±73	34,8 ±11,4	0,0041 [*] ±0,008	1,94 [*] ±0,53																																																																																																																																							
Bệnh nhân ghép thận	26	Tiêm tĩnh mạch (0,25 mg/kg/12 giờ)	-	-	294 ^c ±262	18,8 ±16,7	0,083 ±0,050	1,41 ±0,66																																																																																																																																							
		Đường uống (0,2 mg/kg/ngày)	19,2 ±10,3	3,0	203 ^c ±42	Không Có sẵn	Không Có sẵn	Không Có sẵn																																																																																																																																							
		Đường uống (0,3 mg/kg/ngày)	24,2 ±15,8	1,5	288 ^c ±93	Không Có sẵn	Không Có sẵn	Không Có sẵn																																																																																																																																							
Bệnh nhân ghép gan	17	Tiêm tĩnh mạch (0,05 mg/kg/12 giờ)	-	-	3300 ^c ±2130	11,7 ±3,9	0,053 ±0,017	0,85 ±0,30																																																																																																																																							
		Đường uống (0,3 mg/kg/ngày)	68,5 ±30,0	2,3 ±1,5	519 ^c ±179	Không Có sẵn	Không Có sẵn	Không Có sẵn																																																																																																																																							
Nhóm bệnh nhân	N	Liều dùng	Thông số																																																																																																																																												
			C _{max} ng/ml)	T _{max} (giờ)	AUC ng/giờ /mL)	T _{1/2} (giờ)	Cl (lít/giờ/kg)	V (Lit/kg)																																																																																																																																							
Người tình nguyện khoẻ mạnh	8	Tiêm tĩnh mạch (0,025 mg/kg/4 giờ)	-	-	598 ^a ±125	34,2 ±7,7	0,040 ±0,009	1,91 ±0,31																																																																																																																																							
	16	Đường uống (5 mg)	29,7 ±7,2	1,6 ±0,7	243 ^b ±73	34,8 ±11,4	0,041 [*] ±0,008	1,94 [*] ±0,53																																																																																																																																							
Bệnh nhân ghép thận	26	Tiêm tĩnh mạch (0,25 mg/kg/12 giờ)	-	-	294 ^c ±262	18,8 ±16,7	0,083 ±0,050	1,41 ±0,66																																																																																																																																							

* Được chỉnh sửa đối với sinh khả dụng từng trường hợp riêng biệt a. Diện tích dưới đường cong (AUC₀₋₁₂₀) b. Diện tích dưới đường cong (AUC₀₋₇₂) c. Diện tích dưới đường cong (AUC_{0-inf}) Do sự đa dạng của các đối tượng đang nghiên cứu về dược động học của tacrolimus, nên rất cần thiết xác định rõ phác đồ liều cho điều trị tối ưu. Dữ liệu về dược động học chỉ ra rằng toàn bộ nồng độ trong máu được xem như mẫu thích hợp hơn nồng độ trong huyết thanh để mô tả dược động học của tacrolimus.			Đường uống (0,2 mg/kg/ngày)	19,2 ±10,3	3,0	203 ^c ±42	Không có sẵn	Không có sẵn	Không có sẵn
			Đường uống (0,3 mg/kg/ngày)	24,2 ±15,8	1,5	288 ^c ±93	Không có sẵn	Không có sẵn	Không có sẵn
		Bệnh nhân ghép gan	Tiêm tĩnh mạch (0,05 mg/kg/12 giờ)	-	-	3300 ^c ±2130	11,7 ±3,9	0,053 ±0,017	0,85 ±0,30
			Đường uống (0,3 mg/kg/ngày)	68,5 ±30,0	2,3 ±1,5	519 ^c ±179	Không có sẵn	Không có sẵn	Không có sẵn
HẤP THU: Sau khi chỉ định uống, sự hấp thu tacrolimus ở đường tiêu hóa không hoàn toàn và biến thiên. Sinh khả dụng tuyệt đối của tacrolimus là 17±10% ở bệnh nhân ghép thận trưởng thành (N=25); là 22± 6% ở bệnh nhân ghép gan trưởng thành (N=17) và là 18± 5% ở người khỏe mạnh (N=15). Nghiên cứu liều đơn được dẫn dắt trên 32 người tình nguyện khỏe mạnh đánh giá độ tương đồng của viên nang 1mg và 5mg. Nồng độ đỉnh trong máu của tacrolimus và diện tích dưới đường cong (AUC) dường như gia tăng theo kiểu tỉ lệ với liều dùng trên 18 người tình nguyện khỏe mạnh nhận liều uống đơn 3,7 và 10mg.		* Hiệu chỉnh đối với sinh khả dụng trong từng trường hợp riêng biệt a. Diện tích dưới đường cong (AUC₀₋₁₂₀) b. Diện tích dưới đường cong (AUC₀₋₇₂) c. Diện tích dưới đường cong (AUC_{0-inf})							
		Do sự đa dạng của các đối tượng đang nghiên cứu về dược động học của tacrolimus, nên rất cần thiết xác định rõ phác đồ liều cho điều trị tối ưu (xem phần Liều dùng và cách sử dụng). Dữ liệu về dược động học chỉ ra rằng toàn bộ nồng độ trong máu được xem như mẫu thích hợp hơn nồng độ trong huyết tương để mô tả dược động học của tacrolimus.							
		Hấp thu Sau khi chỉ định uống, sự hấp thu tacrolimus ở đường tiêu hóa không hoàn toàn và biến thiên. Sinh khả dụng tuyệt đối của tacrolimus là 17±10% ở bệnh nhân ghép thận trưởng thành (N=26); là 22± 6% ở bệnh nhân ghép gan trưởng thành (N=17) và là 18± 5% ở người khỏe mạnh (N=16).							
		Thử nghiệm liều đơn được thực hiện trên 32 người tình nguyện khỏe mạnh đã xác định							

Trên 18 bệnh nhân ghép thận, nồng độ tacrolimus thấp nhất từ 3 đến 30ng/ml được tính lúc 10-12 giờ sau khi uống tương quan với diện tích dưới đường cong (hệ số tương liên: 0,93). Trên 24 bệnh nhân ghép gan, toàn bộ dãy nồng độ là 10-60ng/ml, hệ số tương liên là 0,94. <u>Ảnh hưởng của thức ăn:</u> tốc độ và phạm vi của sự hấp thu tacrolimus cao nhất trong điều kiện lúc bụng đói. Sự hiện diện của thức ăn và thành phần thức ăn làm giảm tốc độ và phạm vi của sự hấp thu tacrolimus được quan sát đối với 15 người tình nguyện khoẻ mạnh. Ảnh hưởng này được nhìn thấy rõ rệt ở bữa ăn nhiều chất béo (848 kcal, 46% chất béo): diện tích trung bình dưới đường cong giảm 37% và nồng độ đỉnh giảm 77%; thời gian đạt nồng độ đỉnh kéo dài gấp 5 lần. Bữa ăn có nhiều hydrate carbon (668 kcal, 85% hydrate carbon) làm giảm diện tích dưới đường cong 28% và giảm nồng độ đỉnh trung bình 65%. Trên người tình nguyện khoẻ mạnh (N=16), thời gian dùng bữa ăn cũng ảnh hưởng sinh khả dụng của tacrolimus. Khi cho dùng thuốc ngay sau bữa ăn, nồng độ thuốc tối đa giảm 71% và diện tích trung bình dưới đường cong giảm 39% so với điều kiện lúc bụng đói. Khi dùng thuốc 1,5 giờ sau bữa ăn, nồng độ thuốc tối đa trung bình giảm 63% và diện tích trung bình dưới đường cong giảm 39% so với điều kiện lúc bụng đói. Trên 11 bệnh nhân ghép gan, Prograf được chỉ định 15 phút sau bữa sáng có nhiều chất béo (40 kcal, 34% chất béo), kết quả diện tích dưới đường cong giảm 27±18% và nồng độ thuốc tối đa giảm (50±19%), được so với điều kiện lúc bụng đói. PHÂN BỐ: Sự gắn kết protein huyết thanh là khoảng 99% và độc lập với nồng độ trên khoảng 5-50ng/ml. Tacrolimus gắn kết chủ yếu với albumin và alpha-1 acid glycoprotein và	tương đương sinh học của viên nang 1 mg và 5 mg. Một thử nghiệm liều đơn khác ở 32 người tình nguyện khoẻ mạnh đã xác định tương đương sinh học của viên nang 0,5 mg và 1 mg. Nồng độ đỉnh trong máu của tacrolimus (C_{max}) và diện tích dưới đường cong (AUC) dường như gia tăng theo kiểu tỉ lệ với liều dùng trên 18 người tình nguyện khoẻ mạnh nhận liều uống đơn 3,7 và 10 mg. Trên 18 bệnh nhân ghép thận, nồng độ đáy của tacrolimus từ 3 đến 30 ng/mL được tính lúc 10-12 giờ sau khi uống tương quan với diện tích dưới đường cong (hệ số tương quan 0,93). Trên 24 bệnh nhân ghép gan, toàn bộ dãy nồng độ là 10-60ng/mL, hệ số tương quan là 0,94. <u>Ảnh hưởng của thức ăn:</u> Tỷ lệ và mức độ hấp thu tacrolimus cao nhất vào lúc bụng đói. Sự hiện diện của thức ăn và thành phần thức ăn làm giảm tỷ lệ và mức độ hấp thu tacrolimus được quan sát đối với 15 người tình nguyện khoẻ mạnh. Ảnh hưởng này được nhìn thấy rõ rệt ở bữa ăn nhiều chất béo (848 kcal, 46% chất béo): diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình giảm 37% và C_{max} trung bình giảm 77%; thời gian đạt nồng độ đỉnh (T_{max}) kéo dài gấp 5 lần. Bữa ăn có nhiều carbohydrat (668 kcal, 85% carbohydrat) làm giảm AUC trung bình 28% và giảm C_{max} trung bình 65%. Trên người tình nguyện khoẻ mạnh (N=16), thời gian dùng bữa ăn cũng ảnh hưởng sinh khả dụng của tacrolimus. Khi cho dùng thuốc ngay sau bữa ăn, C_{max} trung bình giảm 71% và AUC trung bình giảm 39% so với lúc bụng đói. Khi dùng thuốc 1,5 giờ sau bữa ăn, C_{max} trung bình giảm 63% và AUC trung bình giảm 39% so với lúc bụng đói. Trên 11 bệnh nhân ghép gan, Prograf được dùng 15 phút sau bữa sáng có nhiều chất béo (400 kcal, 34% chất béo), kết quả AUC giảm 27±18% và C_{max} giảm 50±19% so với lúc bụng đói. Nên uống viên nang Prograf một cách thống nhất mỗi ngày cùng hoặc không cùng với thức ăn vì sự hiện diện và thành phần của thức ăn làm giảm sinh khả dụng của Prograf (xem phần Liều dùng và cách sử dụng). <u>Phân bố</u> Sự gắn kết protein huyết tương của tacrolimus là khoảng 99% và không phụ thuộc vào
--	--

có mức liên kết cao với hồng cầu. Sự phân bố tacrolimus giữa trong máu toàn phần và huyết thanh phụ thuộc vào nhiều yếu tố như là hematocrit, nhiệt độ ở thời gian phân tách huyết thanh, nồng độ thuốc và nồng độ protein huyết thanh. Trong 1 nghiên cứu ở Mỹ, tỉ lệ nồng độ thuốc trong máu toàn phần và trong huyết thanh khoảng trung bình 35 (12-67). CHUYỂN HOÁ: Tacrolimus được chuyển hóa hoàn toàn bởi hệ thống oxy hóa chức năng hỗn hợp, chủ yếu hệ thống cytochrome P-450 (CYP3A). Con đường chuyển hóa dẫn đến có thể hình thành 8 chất chuyển hóa. Quá trình demethyl hóa và hydroxyl hóa được nhận định là cơ chế chủ yếu của sự chuyển giao sinh học <i>in vitro</i>. Chất chuyển hóa chủ yếu được nhận định trong môi trường ủ với men microsome gan người là 13-demethyl tacrolimus. Trong nghiên cứu <i>in vitro</i>, chất chuyển hoá 31-demethyl đã được báo cáo có cùng hoạt tính như tacrolimus. BÀI TIẾT: Độ thanh thải trung bình của tacrolimus sau khi dùng đường tĩnh mạch là 0,04 lít/giờ/kg trên người khoẻ mạnh, 0,083 lít/giờ/kg trên bệnh nhân ghép thận trưởng thành và 0,053 lít/giờ/kg trên bệnh nhân ghép gan trưởng thành. Ở người, <1% liều uống được bài tiết ở dạng không thay đổi qua nước tiểu. Trong một nghiên cứu rộng rãi về tacrolimus được đánh dấu phóng xạ dùng đường tĩnh mạch trên 6 người tình nguyện khoẻ mạnh, chất đánh dấu phóng xạ được tìm thấy lại là 77,8%±12,7%. Sự thải trừ qua phân khoảng 92,4±1% và thời gian bán hủy thải trừ dựa vào hoạt tính phóng xạ là 48,1±15,9 giờ trong khi dựa vào nồng độ tacrolimus là 43,5±11,6 giờ. Độ thanh thải trung bình của chất đánh dấu phóng xạ là 0,029±0,015 lít/giờ/kg và của tacrolimus là 0,029±0,009 lít/giờ/kg. Khi chỉ định đường uống, nồng độ chất đánh dấu phóng xạ trung bình được tìm thấy lại là 94,9±30,7%. Sự đào thải qua phân khoảng 92,6±30,7%, qua nước tiểu là 2,3±1,1% và thời gian bán hủy thải trừ dựa vào hoạt tính phóng xạ là 31,9±10,5 giờ trong khi dựa vào nồng độ tacrolimus là 48,4±12,3 giờ. Độ thanh thải trung bình của chất	nồng độ trên khoảng 5-50 ng/mL. Tacrolimus gắn kết chủ yếu với albumin và alpha-1 acid glycoprotein và có mức liên kết cao với hồng cầu. Sự phân bố tacrolimus giữa trong máu toàn phần và huyết tương phụ thuộc vào nhiều yếu tố như là hematocrit, nhiệt độ ở thời gian phân tách huyết tương, nồng độ thuốc và nồng độ protein huyết tương. Trong 1 thử nghiệm ở Mỹ, tỉ lệ nồng độ thuốc trong máu toàn phần và trong huyết tương khoảng trung bình 35 (12-67). Chuyển hoá Tacrolimus được chuyển hóa hoàn toàn bởi hệ thống các enzym oxy hóa có chức năng hỗn hợp, chủ yếu hệ thống cytochrom P-450 (CYP3A). Con đường chuyển hóa dẫn đến có thể hình thành 8 chất chuyển hóa. Quá trình demethyl hóa và hydroxyl hóa được nhận định là cơ chế chủ yếu của sự chuyển giao sinh học <i>in vitro</i>. Chất chuyển hóa chủ yếu được nhận định trong môi trường ủ với enzym microsom gan người là 13-demethyl tacrolimus. Trong nghiên cứu <i>in vitro</i>, chất chuyển hoá 31-demethyl đã được báo cáo có cùng hoạt tính như tacrolimus. Bài tiết Độ thanh thải trung bình của tacrolimus sau khi dùng đường tĩnh mạch là 0,04 lít/giờ/kg trên người khoẻ mạnh, 0,083 lít/giờ/kg trên bệnh nhân ghép thận trưởng thành và 0,053 lít/giờ/kg trên bệnh nhân ghép gan trưởng thành. Ở người, <1% liều uống được bài tiết ở dạng không thay đổi qua nước tiểu. Trong một nghiên cứu rộng rãi về tacrolimus được đánh dấu phóng xạ dùng đường tĩnh mạch trên 6 người tình nguyện khoẻ mạnh, chất đánh dấu phóng xạ được tìm thấy lại là 77,8%±12,7%. Sự thải trừ qua phân khoảng 92,4±1,0% và thời gian bán hủy thải trừ dựa vào hoạt tính phóng xạ là 48,1±15,9 giờ trong khi dựa vào nồng độ tacrolimus là 43,5±11,6 giờ. Độ thanh thải trung bình của chất đánh dấu phóng xạ là 0,029±0,015 lít/giờ/kg và của tacrolimus là 0,029±0,009 lít/giờ/kg. Khi dùng đường uống, nồng độ chất đánh dấu phóng xạ trung bình được tìm thấy lại là 94,9±30,7%. Sự đào thải qua phân khoảng 92,6±30,7%, qua nước tiểu là 2,3±1,1% và thời gian bán hủy thải trừ dựa vào hoạt tính phóng xạ là 31,9±10,5 giờ trong khi dựa vào nồng độ tacrolimus là 48,4±12,3 giờ. Độ thanh thải trung bình của chất đánh dấu phóng xạ là 0,226±0,116
---	--

đánh dấu phóng xạ là $0,226 \pm 0,116$ lít/giờ/kg và của tacrolimus là $0,172 \pm 0,088$ lít/giờ/kg. DÂN SỐ ĐẶC BIỆT: Trẻ em: Được động học của tacrolimus đã được nghiên cứu trên bệnh nhân ghép gan ở độ tuổi 0,7 đến 13,2 tuổi. Sau khi dùng liều 0,037 mg/kg/ngày bằng đường tĩnh mạch trên 12 bệnh nhi, thời gian bán hủy tận cùng trung bình là $11,5 \pm 3,8$ giờ, thể tích phân bố là $2,6 \pm 2,1$ lít/kg và độ thanh thải là $0,138 \pm 0,071$ lít/giờ/kg. Sau khi chỉ định đường uống trên 9 bệnh nhi, diện tích dưới đường cong trung bình là 337 ± 167 ng.giờ/ml và nồng độ thuốc tối đa là $43,4 \pm 27,9$ ng/ml. Sinh khả dụng tuyệt đối là $31 \pm 21\%$. Nồng độ trong máu toàn phần tối thiểu trong 31 bệnh nhi < 12 tuổi cho thấy bệnh nhi cần liều cao hơn người lớn để đạt nồng độ thuốc tối thiểu tương đương (xem LIỀU VÀ CHỈ ĐỊNH). Suy thận và suy gan Thông số dược động học trung bình của tacrolimus sau khi dùng liều đơn trên bệnh nhân suy thận và suy gan được mô tả trong bảng bên dưới:					
Dân số (số bệnh nhân)	Liều	Diện tích dưới đường cong (AUC ₀₋₆) Ng.giờ/ml	Thời gian bán hủy (giờ)	Thể tích (lít/kg)	Độ thanh giải (Lít/giờ/kg)
Suy thận (n=12)	0,02 mg/kg/4 giờ tiêm tĩnh mạch	$393 \pm 123^*$	$26,3 \pm 9,2$	$1,07 \pm 0,20$	$0,038 \pm 0,014$

Bảng 7. Dược động học ở bệnh nhân suy thận và suy gan

Nhóm bệnh nhân (Số bệnh nhân)	Liều dùng	AUC _{0-t} (ng.giờ/mL)	t _{1/2} (giờ)	Thể tích (V) (lít/kg)	Độ thanh thải (Cl) (lít/giờ/kg)
--	-----------	-----------------------------------	---------------------------	-----------------------------	---------------------------------------

	Suy gan nhẹ (n=6)	0,02 mg/kg/4 giờ tiêm tĩnh mạch	367 ± 107**	60,6 ± 43,8 (27,8-141)	3,1 ± 1,6	0,042 ± 0,02
		7,7 mg Đường uống	468 ± 320**	66,1 ± 44,8 (29,5-138)	3,7 ± 4,7***	0,034 ± 0,019***
* 0-60 giờ ** 0-72 giờ *** được chỉnh sửa cho sinh khả dụng						



Suy thận (n=12)	0,02 mg/kg/4 giờ tiêm tĩnh mạch	393±123 (t = 60 giờ)	26,3±9,2	1,07±0,20	0,038±0,014
Suy gan nhẹ (n=6)	0,02 mg/kg/4 giờ tiêm tĩnh mạch	367±107 (t = 72 giờ)	60,6±43,8 Khoảng: 27,8- 141	3,1±1,6	0,042±0,02
	7,7 mg dùng đường uống	488±320 (t=72 giờ)	66,1±44,8 Khoảng: 29,5- 138	3,7±4,7 ^a	0,034±0,019 ^a
Suy gan nặng (n= , tiêm tĩnh mạch, IV)	0,02 mg/kg/4 giờ tiêm tĩnh mạch (n=2)	762±204 (t=120 giờ)	198±158 Khoảng: 81- 436	3,9±1,0	0,017±0,013
	0,01 mg/kg/8 giờ tiêm tĩnh mạch (n = 4)	289±117 (t=144 giờ)			
(n=5, dùng đường uống, PO) ^b	8 mg dùng đường uống (n=1)	658 (t=120 giờ)	119±35 Khoảng: 85- 178	3,1±3,4 ^a	0,016±0,011 ^a
	5 mg dùng đường uống (n=4)	533±156 (t=144 giờ)			
	4 mg dùng				

		đường uống (n=1)
	^a Hiệu chỉnh đối với sinh khả dụng ^b Bệnh nhân không nhận được liều dùng đường uống	
	<u>Suy thận:</u> Được động học tacrolimus sau khi dùng đường tĩnh mạch liều đơn được xác định trên 12 bệnh nhân (7 bệnh nhân không lọc máu, creatinin huyết thanh: $3,9 \pm 1,6$ và 5 bệnh nhân lọc máu creatinin huyết thanh $12,0 \pm 2,4$mg/dl) trước khi ghép thận. Thông số được động học đạt được tương tự ở cả 2 nhóm. Độ thanh thải trung bình của tacrolimus trên bệnh nhân rối loạn chức năng thận thì tương tự như trên người tình nguyện khoẻ mạnh (xem bảng ở trên). <u>Suy gan:</u> Được động học tacrolimus đã được xác định trên 6 bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ (điểm Pugh trung bình: 6,2) sau khi dùng liều đơn đường tĩnh mạch và đường uống. Độ thanh thải trung bình ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ không khác biệt đáng kể so với người tình nguyện khoẻ mạnh (xem bảng trên). <u>Chủng tộc:</u> Một nghiên cứu chính thức đánh giá sự phân bố dược động học của tacrolimus trên bệnh nhân da đen đòi hỏi liều cao tacrolimus để đạt được nồng độ tối thiểu tương đương. <u>Giới:</u> Ảnh hưởng giới tính trên dược động học chưa được đánh giá, tuy nhiên không có sự	
	<u>Suy thận</u> Được động học tacrolimus sau khi dùng đường tĩnh mạch liều đơn được xác định trên 12 bệnh nhân (7 bệnh nhân không lọc máu, creatinin huyết thanh: $3,9 \pm 1,6$ mg/dL và 5 bệnh nhân lọc máu creatinin huyết thanh $12,0 \pm 2,4$mg/dL) trước khi ghép thận. Thông số được động học ở cả 2 nhóm tương tự nhau. Độ thanh thải trung bình của tacrolimus trên bệnh nhân rối loạn chức năng thận thì tương tự như trên người tình nguyện khoẻ mạnh (xem bảng 7) (xem phần Liều dùng và cách sử dụng và phần Sử dụng ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt). <u>Suy gan</u> Được động học tacrolimus đã được xác định trên 6 bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nhẹ (điểm Pugh trung bình: 6,2) sau khi dùng liều đơn đường tĩnh mạch và đường uống. Độ thanh thải trung bình ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ không khác biệt đáng kể so với người tình nguyện khoẻ mạnh (xem bảng 2). Được động học của tacrolimus đã được nghiên cứu ở 6 bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng (điểm Pugh trung bình: > 10). Độ thanh thải trung bình thấp hơn đáng kể ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng, bất kể đường dùng (xem phần Liều dùng và cách sử dụng và phần Sử dụng ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt) <u>Chủng tộc</u> Chưa có một nghiên cứu chính thức được tiến hành để đánh giá sự phân bố dược động học của tacrolimus trên bệnh nhân ghép tạng da đen. Tuy nhiên, một so sánh hồi cứu ở những bệnh nhân ghép thận da đen và da trắng cho thấy trên bệnh nhân da đen đòi hỏi liều cao tacrolimus để đạt được nồng độ đáy tương đương (xem phần Liều dùng và cách sử dụng). <u>Giới tính</u> Chưa có một thử nghiệm chính thức được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của giới tính	

	khác biệt về liều bởi giới tính trong các nghiên cứu ghép thận.	đến dược động học của tacrolimus, tuy nhiên không có sự khác biệt theo giới tính về việc dùng thuốc trong thử nghiệm ghép thận. Một so sánh hồi cứu về dược động học ở những người tình nguyện khỏe mạnh và ở những bệnh nhân ghép thận và ghép gan cho thấy không có sự khác biệt dựa trên giới tính.
--	--	--

4	NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG <i>Trường hợp ghép gan</i> Tính an toàn và hiệu quả ức chế miễn dịch của Prograf sau khi ghép gan được đánh giá trong hai nghiên cứu viễn cảnh, đa trung tâm, không mù, ngẫu nhiên. Nhóm đối chứng tích cực được điều trị bằng chất ức chế miễn dịch cyclosporin. Cả hai nghiên cứu đều sử dụng đồng thời corticoid thượng thận như một phần của phác đồ thuốc ức chế miễn dịch. Những nghiên cứu này được hoạch định để đánh giá xem cả hai chế độ điều trị có tương đương về mặt trị liệu hay không, về sự sống sót của bệnh nhân và mô ghép tại thời điểm 12 tháng sau khi ghép, được xem là điểm giới hạn đánh giá đầu tiên. Phác đồ sử dụng thuốc ức chế miễn dịch Prograf được tìm thấy là có giá trị tương đương với phác đồ dùng thuốc ức chế miễn dịch cyclosporin. Trong một thử nghiệm, 529 bệnh nhân được tuyển chọn tại 12 cơ sở lâm sàng ở Hoa Kỳ; trước khi phẫu thuật 263 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào phác đồ điều trị sử dụng chất ức chế miễn dịch Prograf và 266 bệnh nhân vào nhóm có phác đồ điều trị ức chế miễn dịch với cyclosporin (CBIR). 10 trong 12 cơ sở lâm sàng này sử dụng cùng một protocol CBIR, trong khi 2 cơ sở còn lại dùng các protocol kiểm chứng khác nhau. Thử nghiệm này không bao gồm những bệnh nhân rối loạn chức năng thận, suy gan bạo phát với bệnh não giai đoạn IV, và ung thư; những bệnh nhân nhi (<12 tuổi) được phép tham gia. Trong thử nghiệm thứ hai, 545 bệnh nhân được tuyển chọn tại 8 cơ sở lâm sàng ở Châu Âu; trước khi phẫu thuật 270 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào phác đồ điều trị sử dụng chất ức chế miễn dịch Prograf và 275 bệnh nhân vào nhóm CBIR. Trong nghiên cứu này, mỗi trung tâm sử dụng phác đồ CBIR tiêu chuẩn cơ sở trong kiểm chứng tích cực. Thử nghiệm này không bao gồm bệnh nhân nhi, nhưng cho phép tuyển chọn những bệnh nhân rối loạn chức năng thận, suy gan bạo phát với bệnh não giai đoạn IV, và ung thư ngoại trừ ung thư gan di căn. Trong cả hai nghiên cứu, sự sống còn của mô ghép và của bệnh nhân một năm trong	Mục “Nghiên cứu lâm sàng” nằm ở mục 14 NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG <i>Ghép gan</i> Tính an toàn và hiệu quả ức chế miễn dịch của Prograf sau khi ghép gan được đánh giá trong hai thử nghiệm tiền cứu, ngẫu nhiên, đa trung tâm, không theo phương pháp mù. ngẫu nhiên. Nhóm đối chứng tích cực dùng phác đồ điều trị sử dụng chất ức chế miễn dịch cyclosporine (CsA/AZA). Cả hai nghiên cứu đều sử dụng đồng thời corticosteroid như một phần của phác đồ thuốc ức chế miễn dịch. Các thử nghiệm này so sánh sự sống còn của bệnh nhân và sự tồn tại của mảnh ghép lúc 12 tháng sau ghép gan. Trong một thử nghiệm, 529 bệnh nhân được tuyển chọn tại 12 cơ sở lâm sàng ở Mỹ; trước khi phẫu thuật 263 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm có phác đồ điều trị sử dụng chất ức chế miễn dịch Prograf và 266 bệnh nhân vào nhóm có phác đồ điều trị với CsA/AZA. 10 trong 12 cơ sở lâm sàng này sử dụng cùng một protocol CsA/AZA, trong khi 2 cơ sở còn lại dùng các protocol kiểm chứng khác nhau. Thử nghiệm này không bao gồm những bệnh nhân rối loạn chức năng thận, suy gan bạo phát với bệnh não giai đoạn IV và ung thư; những bệnh nhân nhi (<12 tuổi) được phép tham gia. Trong thử nghiệm thứ hai, 545 bệnh nhân được tuyển chọn tại 8 cơ sở lâm sàng ở Châu Âu; trước khi phẫu thuật 270 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào phác đồ điều trị sử dụng chất ức chế miễn dịch Prograf và 275 bệnh nhân vào nhóm có phác đồ điều trị CsA/AZA. Trong nghiên cứu này, mỗi trung tâm sử dụng phác đồ CsA/AZA chuẩn cơ sở trong kiểm chứng tích cực. Thử nghiệm này không bao gồm bệnh nhân nhi, nhưng cho phép tuyển chọn những bệnh nhân rối loạn chức năng thận, suy gan bạo phát với bệnh não giai đoạn IV và ung thư ngoại trừ ung thư gan di căn. Trong cả hai nghiên cứu, sự sống còn của mô ghép và của bệnh nhân một năm trong nhóm điều trị bằng Prograf thì tương đương với nhóm điều trị CsA/AZA. Số bệnh nhân sống sót sau một năm của nhóm điều trị bằng Prograf và nhóm điều trị bằng CsA/AZA là 88% trong thử nghiệm ở Mỹ và 78% trong thử nghiệm ở châu Âu. Số cơ quan ghép tồn tại sau một năm (của nhóm điều trị bằng Prograf và nhóm CsA/AZA) là 81% trong thử
---	--	---

nhóm điều trị bằng Prograf thì tương đương với nhóm điều trị CBIR. Số bệnh nhân sống sót sau một năm tổng cộng (của nhóm điều trị bằng Prograf và nhóm CBIR) là 88% trong nghiên cứu ở Hoa Kỳ và 78% trong nghiên cứu ở châu Âu. Số cơ quan ghép tồn tại sau một năm (của nhóm điều trị bằng Prograf và nhóm CBIR) là 81% trong nghiên cứu ở Hoa Kỳ và 73% trong nghiên cứu ở Châu Âu. Trong cả hai nghiên cứu thời gian trung bình để chuyển từ đường tiêm tĩnh mạch sang Prograf uống là 2 ngày. Do bản chất của hoạch định nghiên cứu, việc so sánh sự khác nhau ở điểm giới hạn đánh giá thứ hai, như tỉ lệ thải ghép cấp tính, sự thải ghép chống kháng hay việc sử dụng OKT*3 cho trường hợp thải ghép đề kháng steroid không thể thực hiện với kết quả đáng tin cậy. Trường hợp ghép thận Sự ức chế miễn dịch bằng Prograf sau khi ghép thận được đánh giá trong nghiên cứu viễn cảnh, không mù, đa trung tâm, ngẫu nhiên. Có 412 bệnh nhân ghép thận được tuyển chọn tại 19 cơ sở lâm sàng ở Hoa Kỳ. Việc điều trị nghiên cứu được khởi đầu khi chức năng thận ổn định, chỉ thị bằng trị số creatinin huyết thanh dưới hoặc bằng 4mg/dL (trung bình của 4 ngày sau khi ghép, trong khoảng từ 1 đến 14 ngày). Không bao gồm những bệnh nhân dưới 6 tuổi. Có 205 bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên với chất ức chế miễn dịch Prograf và 207 bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên với cyclosporin. Tất cả bệnh nhân đều được điều trị cảm ứng phòng ngừa bao gồm chế phẩm kháng thể kháng lymphocyte, corticoid và azathioprine. Số bệnh nhân và cơ quan ghép sống sót sau một năm thì tương đương nhau và lần lượt là 96,1% và 89,6% ở cả hai cách điều trị. Do bản chất của hoạch định nghiên cứu, việc so sánh sự khác nhau ở điểm giới hạn đánh giá thứ hai, như là tỉ lệ thải ghép cấp tính, sự thải ghép chống kháng hay việc sử dụng OKT*3 cho trường hợp thải ghép đề kháng steroid không thể được thực hiện với kết quả đáng tin cậy.	nghiệm ở Mỹ và 73% trong thử nghiệm ở Châu Âu. Trong cả hai thử nghiệm, thời gian trung bình để chuyển từ đường tiêm tĩnh mạch sang Prograf uống là 2 ngày. Mặc dù không có sự tương quan trực tiếp giữa nồng độ tacrolimus và hiệu quả của thuốc, dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân ghép gan đã cho thấy tăng tỷ lệ phản ứng ngoại ý theo sự tăng nồng độ đáy trong máu. Hầu hết bệnh nhân ổn định khi nồng độ đáy trong máu toàn phần được duy trì từ 5 - 20 ng/mL. Bệnh nhân sau ghép gan lâu dài thường được duy trì ở mức thấp của khoảng nồng độ mục tiêu này. Dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng của Mỹ cho thấy nồng độ đáy trung bình trong máu, được đo ở những khoảng thời gian từ tuần thứ hai đến một năm sau ghép gan trong khoảng từ 9,8 ng/mL đến 19,4 ng/mL. Ghép thận Prograf/azathioprin (AZA) Sự ức chế miễn dịch bởi Prograf kết hợp với azathioprin và corticosteroid sau ghép thận đã được đánh giá trong một thử nghiệm tiền cứu, ngẫu nhiên, đa trung tâm, không theo phương pháp mù. Có 412 bệnh nhân ghép thận được tuyển chọn tại 19 cơ sở lâm sàng ở Mỹ. Việc điều trị nghiên cứu được bắt đầu khi chức năng thận ổn định, xác định bằng trị số creatinin huyết thanh dưới hoặc bằng 4 mg/dL (trung bình của 4 ngày sau khi ghép, trong khoảng từ 1 đến 14 ngày). Không bao gồm những bệnh nhân dưới 6 tuổi. Có 205 bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên với thuốc ức chế miễn dịch Prograf và 207 bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên với cyclosporin. Tất cả bệnh nhân đều được điều trị cảm ứng phòng ngừa bao gồm chế phẩm kháng thể kháng lymphocyte, corticosteroid và azathioprin. Số bệnh nhân và cơ quan ghép sống sót sau một năm thì tương đương nhau và lần lượt là 96,1% và 89,6% ở cả hai cách điều trị. Dữ liệu từ thử nghiệm này về Prograf kết hợp với azathioprin cho thấy trong 3 tháng đầu của thử nghiệm, 80% bệnh nhân đã duy trì nồng độ đáy từ 7-20 ng/mL và sau đó từ 5-15 ng/mL sau 1 năm.
--	---

5	CHỈ ĐỊNH VÀ CÁCH SỬ DỤNG Prograf được chỉ định phòng ngừa sự đào thải cơ quan ghép ở bệnh nhân ghép thận hoặc gan dị sinh. Người ta đề nghị nên sử dụng Prograf đồng thời với corticosteroid thượng thận. Do nguy cơ quá mẫn, việc tiêm Prograf nên dành cho trường hợp bệnh nhân không thể sử dụng bằng đường uống viên nang Prograf.	Mục “Chỉ định và sử dụng” nằm ở mục 2 CHỈ ĐỊNH VÀ SỬ DỤNG Prograf được chỉ định phòng ngừa sự đào thải cơ quan ghép ở bệnh nhân ghép thận hoặc gan dị sinh. Prograf được đề nghị sử dụng đồng thời với corticosteroid. Do nguy cơ quá mẫn, việc tiêm Prograf nên dành cho trường hợp bệnh nhân không thể uống viên nang Prograf.
6	CHỐNG CHỈ ĐỊNH Prograf chống chỉ định ở những bệnh nhân mẫn cảm với tacrolimus. Thuốc tiêm Prograf chống chỉ định ở những bệnh nhân nhạy cảm với HCO-60 (dầu thầu dầu polyoxyl 60 hydrogen hóa).	Mục “Chống chỉ định” nằm ở mục 4. CHỐNG CHỈ ĐỊNH Chống chỉ định dùng Prograf ở những bệnh nhân quá mẫn với tacrolimus hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc. Chống chỉ định dùng thuốc tiêm Prograf ở những bệnh nhân quá mẫn với HCO-60 (dầu thầu dầu polyoxyl 60 hydrogen hóa). Các triệu chứng quá mẫn đã được báo cáo bao gồm khó thở, phát ban, ngứa và hội chứng suy hô hấp cấp (xem phần Phản ứng ngoại ý).
7	CẢNH BÁO Chứng tiểu đường mellitus sau khi ghép phụ thuộc insulin (PTDM) được báo cáo với tỉ lệ 20% ở những bệnh nhân ghép thận điều trị bằng Prograf (xem bảng). Thời gian trung bình xuất hiện PTDM là 68 ngày. Sự phụ thuộc insulin có thể đảo ngược ở 15% trong số bệnh nhân này 1 năm và ở 50% 2 năm sau khi ghép. Những bệnh nhân ghép thận người Tây Ban Nha, Bồ Đào Nha và da đen có nguy cơ gia tăng việc phát triển PTDM. Tỉ lệ tiểu đường mellitus sau khi ghép (PTDM)* và sử dụng insulin thời điểm 24 tháng ở bệnh nhân được ghép thận.	Mục “Cảnh báo và thận trọng” ở mục số 5. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG Sai sót về dùng thuốc, bao gồm thay thế công thức tacrolimus phóng thích trung bình nhanh hoặc phóng thích kéo dài tình cờ, không chú ý hoặc không có giám sát đã được quan sát thấy. Điều này đã dẫn đến các phản ứng ngoại ý nghiêm trọng, bao gồm thải mảnh ghép hoặc các phản ứng bất lợi khác có thể là hậu quả của nồng độ tacrolimus dưới mức điều trị hoặc quá mức. Bệnh nhân nên được duy trì điều trị bằng một công thức tacrolimus duy nhất với chế độ dùng thuốc hàng ngày tương ứng; việc thay đổi công thức hoặc chế độ dùng thuốc chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát chặt chẽ của một chuyên gia về ghép tạng. Quản lý việc điều trị ức chế miễn dịch Chỉ các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị ức chế miễn dịch và quản lý bệnh nhân ghép

	Prograf	CBIR
Bệnh nhân không có tiền sử tiểu đường Mellitus trước khi ghép	151	151
Sự xuất hiện mới PTDM*, năm thứ nhất	30/151 (20%)	6/151 (4%)
Vẫn phụ thuộc insulin thời gian một năm ở bệnh nhân không có tiền sử tiểu đường	25/151 (17%)	5/151(3%)
Sự xuất hiện mới PTDM* sau một năm	1	0
Bệnh nhân với PTDM* thời gian 24 tháng	16/151 (11%)	5/151(3%)

* dùng insulin trong 30 ngày liên tiếp hoặc hơn, với < 5 ngày gián đoạn, không có tiền sử tiểu đường mellitus phụ thuộc insullin hoặc tiểu đường mellitus không phụ thuộc insulin.

Sự phát triển tiểu đường mellitus sau khi ghép (PTDM) đối với chủng tộc và nhóm điều trị 1 năm sau khi ghép thận

Chủng bệnh nhân	Prograf		CBIR	
	Số bệnh nhân có nguy cơ	Bệnh nhân bị PTDM*	Số bệnh nhân có nguy cơ	Bệnh nhân bị PTDM*
Da đen	41	15 (37%)	36	3 (8%)
Tây Ban Nha & Bồ Đào Nha	17	5 (29%)	18	1 (6%)
Da trắng	82	10 (12%)	87	1 (1%)
Khác	11	0 (0%)	10	1 (10%)
Tổng cộng	151	30 (20%)	151	6 (4%)

* dùng insulin trong 30 ngày liên tiếp hoặc hơn, với < 5 ngày gián đoạn, không có tiền sử tiểu đường mellitus phụ thuộc insullin hoặc tiểu đường mellitus không phụ thuộc insulin.

Tiểu đường mellitus sau khi ghép phụ thuộc insulin được báo cáo ở 18% và 11% bệnh nhân ghép gan điều trị bằng Prograf và đảo nghịch ở 45% và 31% trong số

tạng nên sử dụng Prograf. Bệnh nhân dùng thuốc này phải được quản lý tại các cơ sở được trang bị, có đủ nhân sự với nguồn lực phòng xét nghiệm và hỗ trợ y khoa đầy đủ. Bác sĩ chịu trách nhiệm điều trị duy trì cần phải có đầy đủ thông tin cần thiết cho việc theo dõi bệnh nhân.

U lympho và các bệnh ác tính khác

Bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm Prograf, có tăng nguy cơ phát sinh u lympho và các bệnh ác tính khác, đặc biệt ở da. Nguy cơ này dường như có liên quan với cường độ và thời gian ức chế miễn dịch hơn là sử dụng bất kỳ thuốc đặc hiệu nào.

Cũng như thường gặp đối với bệnh nhân có tăng nguy cơ ung thư da, nên hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và ánh sáng tia cực tím bằng cách mặc quần áo bảo vệ và sử dụng kem chống nắng có chỉ số bảo vệ cao.

Rối loạn tăng sinh tế bào lympho sau ghép (PTLD) đã được báo cáo ở người nhận ghép tạng được điều trị thuốc ức chế miễn dịch. Đa số các trường hợp PTLD dường như liên quan với nhiễm virus Epstein Barr (EBV). Nguy cơ PTLD dường như lớn nhất ở những người có huyết thanh âm tính với EBV, là một nhóm bệnh nhân bao gồm nhiều trẻ nhỏ.

Các nhiễm trùng nghiêm trọng

Bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm Prograf, có tăng nguy cơ phát sinh nhiễm vi khuẩn, virus, nấm và động vật đơn bào, kể cả nhiễm trùng cơ hội (xem phần Cảnh báo và thận trọng). Những nhiễm trùng này có thể dẫn đến kết cục nghiêm trọng, kể cả gây tử vong. Do sự nguy hiểm của việc ức chế quá mức hệ miễn dịch mà có thể làm tăng tính nhạy cảm với nhiễm trùng, cần thận trọng khi dùng liệu pháp ức chế miễn dịch kết hợp.

Nhiễm virus polyoma

Bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm Prograf, có tăng nguy cơ nhiễm trùng cơ hội, kể cả nhiễm virus polyoma. Nhiễm virus polyoma ở bệnh nhân ghép tạng có thể có kết cục nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong. Các trường hợp nhiễm virus này bao gồm bệnh thận liên quan với nhiễm virus polyoma (PVAN), hầu hết là do nhiễm virus BK, và bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML) liên quan với nhiễm virus JC đã

những bệnh nhân này trong thời gian một năm sau khi ghép lần lượt trong nghiên cứu ngẫu nhiên ở Hoa Kỳ và Châu Âu (xem bảng bên dưới). Sự tăng đường huyết đi kèm với việc sử dụng Prograf ở 47% và 33% người nhận gan ghép lần lượt trong các nghiên cứu ngẫu nhiên ở Hoa Kỳ và châu Âu và có thể cần phải điều trị (xem phần TÁC DỤNG NGOẠI Ý).

Tỉ lệ bệnh tiểu đường sau hậu ghép (PTDM) và sử dụng Insulin 1 năm trên bệnh nhân ghép gan

	Nghiên cứu Mỹ		Nghiên cứu Châu Âu	
Tình trạng PTDM*	Prograf	CBIR	Prograf	CBIR
Bệnh nhân có nguy cơ**	239	236	239	249
Mới khởi phát PTDM*	42 (18%)	30 (13%)	26 (11%)	12 (5%)
Bệnh nhân vẫn dùng Insulin 1 năm	23 (10%)	19 (8%)	18 (8%)	6 (2%)

* sử dụng insulin 30 ngày hoặc nhiều ngày liên tiếp, với < 5 ngày gián đoạn mà không có tiền sử tiểu đường phụ thuộc hay không phụ thuộc insulin.

** bệnh nhân không có tiền sử tiểu đường trước ghép.

Prograf có thể gây độc tính thần kinh và thận, đặc biệt khi sử dụng ở liều cao. Độc tính thận được báo cáo xấp xỉ khoảng 52% ở bệnh nhân ghép thận, 40% và 36% ở bệnh nhân ghép gan dùng Prograf trong một nghiên cứu ngẫu nhiên ở Mỹ, Châu Âu theo thứ tự (xem TÁC DỤNG NGOẠI Ý).

Thêm độc tính thận đã được ghi nhận sớm sau ghép, đặc điểm bởi gia tăng creatinin huyết thanh và giảm lượng nước tiểu thải ra. Bệnh nhân thương tổn chức năng thận nên được giám sát cẩn thận bởi vì liều Prograf có thể cần được giảm. Ở bệnh nhân có sự gia tăng creatinin huyết thanh liên tục mà không đáp ứng với sự điều chỉnh liều, nên xem xét lại để thay đổi liệu pháp thuốc suy giảm miễn dịch khác. Nên thận trọng dùng tacrolimus với các thuốc khác có độc tính trên thận. Đặc biệt, tránh gây độc tính thận quá mức, không nên sử dụng Prograf cùng lúc với cyclosporine. Nên

được quan sát thấy ở những bệnh nhân sử dụng tacrolimus (xem phần Phản ứng ngoại ý). Bệnh thận liên quan với nhiễm virus polyoma (PVAN) có liên quan đến kết cuộc nghiêm trọng, bao gồm tổn hại chức năng thận và mất mảnh ghép thận (xem phần Phản ứng ngoại ý). Theo dõi bệnh nhân có thể giúp phát hiện bệnh nhân có nguy cơ PVAN.

Các trường hợp bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML), đôi khi gây tử vong đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng Prograf, thường có biểu hiện liệt nửa người, vô cảm, lú lẫn, khiếm khuyết nhận thức và mất điều hòa. Các yếu tố nguy cơ về PML bao gồm điều trị bằng các liệu pháp ức chế miễn dịch và suy giảm chức năng miễn dịch. Ở những bệnh nhân được điều trị ức chế miễn dịch, bác sĩ nên xem xét bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển trong chẩn đoán phân biệt ở những bệnh nhân báo cáo triệu chứng thần kinh và nên xem xét hội chẩn với một bác sĩ thần kinh khi có chỉ định trên lâm sàng.

Nên xem xét giảm ức chế miễn dịch đối với những bệnh nhân xuất hiện dấu hiệu bệnh thận liên quan với nhiễm virus polyoma (PVAN) hoặc bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML). Bác sĩ cũng nên xem xét nguy cơ giảm ức chế miễn dịch đại diện cho mô ghép cùng loài hoạt động.

Nhiễm Cytomegalovirus (CMV)

Bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm Prograf, có tăng nguy cơ xuất hiện Cytomegalovirus (CMV) trong máu và bệnh do CMV. Nguy cơ mắc bệnh do CMV cao nhất ở người nhận mảnh ghép có huyết thanh âm tính với CMV tại thời điểm ghép mà họ nhận được mảnh ghép từ một người hiến tạng có huyết thanh dương tính với CMV. Hiện có các phương pháp điều trị để hạn chế bệnh do CMV và cần được cung cấp thường xuyên. Việc theo dõi bệnh nhân có thể giúp phát hiện bệnh nhân có nguy cơ bị bệnh do CMV. Cần xem xét giảm lượng thuốc ức chế miễn dịch ở những bệnh nhân xuất hiện CMV trong máu và/hoặc bệnh do CMV.

Bệnh đái tháo đường mới khởi phát sau ghép tạng

Prograf đã cho thấy gây ra bệnh đái tháo đường mới khởi phát trong các thử nghiệm lâm sàng về ghép gan và ghép thận. Bệnh đái tháo đường mới khởi phát sau ghép tạng có thể hồi phục ở một số bệnh nhân. Bệnh nhân ghép thận người da đen và người gốc Tây Ban Nha và Bồ Đào Nha là những người có tăng nguy cơ. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ

ngung Prograf hoặc cyclosporine ít nhất 24 giờ trước khi bắt đầu thuốc khác. Nên trì hoãn thêm các thuốc khác nếu sự hiện diện của nồng độ Prograf hoặc cyclosporine cao. Tăng kali huyết nhẹ đến nặng được báo cáo trên 31% bệnh nhân ghép thận, 45% và 13% bệnh nhân ghép gan được điều trị bằng Prograf theo thứ tự ngẫu nhiên ở nghiên cứu ở Mỹ và Châu Âu (xem TÁC DỤNG NGOẠI Ý). Nên giám sát nồng độ Kali huyết và không được sử dụng thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali trong khi dùng Prograf (xem THẬN TRỌNG). Độc tính thần kinh, bao gồm run, nhức đầu và các thay đổi khác về tình trạng tâm thần chức năng vận động và chức năng cảm nhận được báo cáo trên khoảng 55% bệnh nhân ghép gan trong 2 nghiên cứu ngẫu nhiên. Run thường xảy ra ở bệnh nhân ghép thận điều trị bằng Prograf (54%) hơn là bệnh nhân dùng cyclosporin. Tần suất các biến cố thần kinh khác trên bệnh nhân ghép thận thì tương tự ở 2 nhóm điều trị (xem TÁC DỤNG NGOẠI Ý). Run và nhức đầu có liên quan đến nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần cao và có thể được chỉnh liều. Co giật kinh có thể xảy ra trên bệnh nhân người lớn và trẻ em dùng Prograf (xem TÁC DỤNG NGOẠI Ý). Hôn mê và sáng cũng liên quan đến nồng độ tacrolimus trong huyết thanh cao. Như ở những bệnh nhân dùng các thuốc suy giảm miễn dịch, bệnh nhân dùng Prograf tăng nguy cơ phát triển u lympho và các bệnh ác tính khác, đặc biệt trên da. Nguy cơ này xuất hiện dường như liên quan đến mức độ và khoảng thời gian dùng thuốc suy giảm miễn dịch hơn là việc dùng bất kỳ 1 thuốc đặc hiệu nào. Rối loạn sự sinh sản lympho (LPD) liên quan đến nhiễm virus Epstein-Barr (EBV) đã được báo cáo ở bệnh nhân ghép tạng suy giảm miễn dịch. Nguy cơ LPD dường như cao hơn ở trẻ nhỏ có nguy cơ nhiễm EBV nguyên phát trong lúc bị suy giảm miễn dịch hoặc bệnh nhân được chuyển sang Prograf sau khi điều trị thuốc suy giảm miễn dịch lâu dài. Vì sự nguy hiểm về việc ức chế quá mức hệ miễn dịch mà có thể gia tăng sự nhạy cảm đối sự nhiễm trùng, do đó nên thận trọng việc điều trị kết hợp các thuốc suy giảm miễn dịch. Ở 1 vài bệnh nhân tiêm Prograf bị phản ứng sốc phản vệ. Mặc dù nguyên nhân	glucose trong máu ở những bệnh nhân sử dụng Prograf (xem phần Phản ứng ngoại ý). Độc tính đối với thận Prograf, cũng như các thuốc ức chế calcineurin khác, có thể gây độc tính đối với thận cấp hoặc trường diễn mạn tính, đặc biệt là khi sử dụng liều cao. Độc tính cấp đối với thận rất thường liên quan với co mạch các tiểu động mạch thận đi vào, được đặc trưng bởi tăng creatinin huyết thanh, tăng kali huyết và/hoặc giảm lượng nước tiểu, và thường hồi phục. Độc tính trường diễn mạn tính đối với thận do thuốc ức chế calcineurin có liên quan với tăng creatinin huyết thanh, giảm thời gian sống của mảnh ghép thận và những thay đổi về mô học đặc trưng được quan sát thấy khi sinh thiết thận; những thay đổi liên quan đến độc tính trường diễn mạn tính đối với thận do thuốc ức chế calcineurin thường tiến triển. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân suy chức năng thận vì có thể cần phải giảm liều Prograf. Ở những bệnh nhân có tăng creatinin huyết thanh kéo dài không đáp ứng với việc điều chỉnh liều, cần xem xét đổi sang thuốc điều trị ức chế miễn dịch khác. Dựa trên các thuật ngữ báo cáo định kỳ về phản ứng ngoại ý được báo cáo liên quan đến giảm chức năng thận, độc tính đối với thận đã được báo cáo ở khoảng 52% bệnh nhân ghép thận, ở 40% bệnh nhân ghép gan sử dụng Prograf trong các thử nghiệm ngẫu nhiên ở châu Âu Mỹ và 36% bệnh nhân ghép gan sử dụng Prograf trong các thử nghiệm ngẫu nhiên ở Mỹ Châu Âu (xem phần Phản ứng ngoại ý). Do khả năng suy giảm chức năng thận do tác dụng cộng thêm/hiệp đồng, cần thận trọng khi dùng Prograf với các thuốc có thể liên quan đến rối loạn chức năng thận. Những thuốc này bao gồm, nhưng không giới hạn, ibuprofen, các thuốc aminoglycosid, ganciclovir, amphotericin B, cisplatin, thuốc ức chế enzyme phiên mã ngược nucleotid (ví dụ tenofovir) và thuốc ức chế protease (ví dụ ritonavir, indinavir). Tương tự như vậy, cần thận trọng khi dùng với các thuốc ức chế CYP3A4 như thuốc không kháng nấm (ví dụ ketoconazol), thuốc chẹn kênh calci (ví dụ diltiazem, verapamil) và kháng sinh nhóm macrolid (ví dụ clarithromycin, erythromycin, troleandomycin) là những thuốc dẫn đến tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần do ức chế sự chuyển hóa của tacrolimus (xem phần Tương tác thuốc). Gần thận trọng khi dùng tacrolimus với các thuốc khác gây độc cho thận. Đặc biệt, để
---	--

chính xác của phản ứng này chưa được biết, nhưng cho thấy có liên kết giữa các thuốc có dẫn xuất dầu thầu dầu trong công thức với phản ứng phản vệ ở tỷ lệ nhỏ bệnh nhân. Vì nguy cơ tiềm tàng gây sốc phản vệ, nên đề nghị sử dụng Prograf chính xác cho bệnh nhân không thể dùng Prograf viên. Bệnh nhân dùng Prograf chính xác nên được giám sát liên tục ít nhất 30 phút sau khi bắt đầu truyền và sau đó nên giám sát định kỳ thường xuyên. Nếu xảy ra dấu hiệu hoặc triệu chứng sốc phản vệ, nên ngừng ngay truyền Prograf. Nên có sẵn dung dịch epinephrine có nước tại giường bệnh nhân cũng như nguồn oxygen. THẬN TRỌNG: Chung Cao huyết áp là tác dụng phụ phổ biến khi dùng Prograf (xem TÁC ĐỘNG NGOẠI Ý). Cao huyết áp nhẹ đến trung bình thường gặp hơn cao huyết áp nặng. Nên điều trị cao huyết áp. Huyết áp có thể được kiểm soát bởi các thuốc điều trị cao huyết áp thông thường. Vì tacrolimus có thể gây tăng kali huyết, do đó nên tránh dùng thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali. Các thuốc chẹn kênh canxi điều trị hiệu quả việc tăng huyết áp do Prograf, nhưng nên thận trọng bởi vì cần giảm liều do sự tương tác với chuyển hoá tacrolimus (xem TƯƠNG TÁC THUỐC). Bệnh nhân suy thận và suy gan Đối với bệnh nhân suy thận, một vài bằng chứng cho thấy nên sử dụng liều thấp hơn (xem LIỀU, CHỈ ĐỊNH). Việc sử dụng Prograf ở bệnh nhân ghép gan bị suy gan hậu ghép có thể liên kết với nguy cơ phát triển suy thận gia tăng liên quan đến nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần cao. Những bệnh nhân này nên được giám sát chặt chẽ và nên xem xét việc chỉnh liều. Vài bằng chứng đề nghị rằng nên sử dụng liều thấp hơn trên những bệnh nhân này (xem LIỀU VÀ CHỈ ĐỊNH). Phi đại cơ tim Phi đại cơ tim đã được báo cáo có liên quan đến chỉ định Prograf và thường được biểu hiện bởi chụp vang siêu âm tim chứng tỏ có sự gia tăng thành tâm thất trái sau ngoại ý).	tránh độc tính quá mức đối với thận, không được sử dụng đồng thời Prograf với cyclosporin. Nên ngừng dùng Prograf hoặc cyclosporin ít nhất 24 giờ trước khi bắt đầu dùng thuốc kia. Khi có tăng nồng độ Prograf hoặc cyclosporin, thường nên trì hoãn hơn nữa việc dùng thuốc này với thuốc kia (xem phần Liều dùng và cách dùng và Tương tác thuốc). Độc tính đối với thần kinh Prograf có thể gây ra một phổ độc tính đối với thần kinh, đặc biệt là khi sử dụng liều cao. Độc tính đối với thần kinh nặng nhất bao gồm hội chứng tổn thương não phía sau có khả năng hồi phục (PRES), mê sảng và hôn mê. Đã có báo cáo những bệnh nhân được điều trị bằng tacrolimus phát sinh PRES. Các triệu chứng cho thấy PRES bao gồm nhức đầu, thay đổi trạng thái tinh thần, cơn co giật, rối loạn thị giác và tăng huyết áp. Có thể chẩn đoán xác định bằng thủ thuật chụp phóng xạ. Nếu nghi ngờ hoặc đã chẩn đoán PRES, phải duy trì kiểm soát huyết áp và cần giảm ngay lập tức thuốc ức chế miễn dịch. Hội chứng này được đặc trưng bởi sự hồi phục các triệu chứng sau khi giảm hoặc ngừng thuốc ức chế miễn dịch. Hôn mê và mê sảng, trong trường hợp không có hội chứng tổn thương não phía sau có khả năng hồi phục (PRES), cũng có liên quan với nồng độ cao của tacrolimus trong huyết tương. Co giật đã xảy ra ở bệnh nhân người lớn và trẻ em sử dụng Prograf (xem phần Phản ứng ngoại ý). Độc tính đối với thần kinh ít nặng hơn bao gồm run, dị cảm, nhức đầu và những thay đổi khác về chức năng vận động, trạng thái tinh thần và chức năng cảm giác (xem phần Phản ứng ngoại ý). Run và nhức đầu có liên quan với nồng độ cao của tacrolimus trong máu toàn phần và có thể đáp ứng với việc điều chỉnh liều. Tăng kali huyết Tăng kali huyết đã được báo cáo với việc sử dụng Prograf. Cần theo dõi nồng độ kali huyết thanh. Nên xem xét cẩn thận trước khi sử dụng các thuốc khác cũng liên quan đến tăng kali huyết (ví dụ thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc phong bế thụ thể angiotensin) trong khi điều trị bằng Prograf (xem phần Phản ứng ngoại ý).
--	---

theo kiểu đồng tâm và dày vách ngăn nội tâm thất. Phù đã được quan sát trên trẻ sơ sinh, trẻ em và người trưởng thành. Hiện tượng này có thể được hoán đổi trong hầu hết trường hợp sau khi giảm liều hoặc ngưng điều trị. Trong một nhóm 20 bệnh nhân với chụp vang siêu âm tim trước và sau điều trị chứng tỏ có phì đại cơ tim, nồng độ trung bình tacrolimus trong máu toàn phần trong suốt thời gian trước khi chẩn đoán là phì đại cơ tim trong khoảng từ 11-53ng/ml ở trẻ sơ sinh (n=10, tuổi: 0,4-2năm), từ 4-46ng/ml ở trẻ em (n=7, tuổi: 2-15) và 11-24ng/ml ở người lớn (n=3, tuổi: 37-53). Ở bệnh nhân phát triển suy thận hoặc biểu lộ trên lâm sàng rối loạn tâm thất trong lúc nhận điều trị Prograf, nên xem xét đánh giá chụp vang siêu âm tim. Nếu đã chẩn đoán là phì đại cơ tim, nên giảm liều hoặc ngưng điều trị Prograf. Thông tin cho bệnh nhân Bệnh nhân nên được thông báo về sự cần thiết phải làm lặp lại các xét nghiệm thích hợp trong khi dùng Prograf. Bệnh nhân nên được chỉ dẫn kỹ về liều dùng, tham vấn về nguy cơ rủi ro trong suốt thai kỳ, và được thông báo về nguy cơ gia tăng u tân sinh. Bệnh nhân nên được thông báo là không được thay đổi liều trước khi tham vấn bác sĩ. Bệnh nhân nên được thông báo rằng Prograf có thể gây tiểu đường và nên được khuyến là cần gặp bác sĩ nếu như thấy tăng tần suất đi tiểu, gia tăng thèm khát hoặc đói. Các xét nghiệm Creatinine, kali, glucose huyết lúc đói nên được đánh giá thường xuyên, nên thực hiện việc giám sát thường qui sự chuyển hoá và hệ huyết học để bảo đảm về mặt lâm sàng.	Tăng huyết áp Tăng huyết áp là một tác dụng có hại thường gặp của việc điều trị bằng Prograf và có thể cần phải điều trị hạ huyết áp (xem phần Phản ứng ngoại ý). Việc kiểm soát huyết áp có thể được thực hiện với bất kỳ thuốc hạ huyết áp thông thường nào, tuy nhiên cần xem xét cẩn thận trước khi sử dụng thuốc hạ huyết áp liên quan với tăng kali huyết, (ví dụ thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc chẹn thụ thể angiotensin) (xem phần Cảnh báo và thận trọng). Thuốc chẹn kênh calci có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu và do đó đòi hỏi phải giảm liều Prograf (xem phần Tương tác thuốc). Phản ứng phản vệ với thuốc tiêm Prograf Phản ứng phản vệ đã xảy ra với các thuốc tiêm có chứa dẫn xuất dầu thầu dầu, bao gồm cả Prograf, ở một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân (0,6%). Chưa rõ nguyên nhân chính xác của phản ứng này. Thuốc tiêm Prograf nên dành cho những bệnh nhân không thể dùng viên nang Prograf (xem phần Chỉ định và sử dụng). Bệnh nhân đang sử dụng thuốc tiêm Prograf cần được theo dõi liên tục trong ít nhất 30 phút đầu tiên sau khi bắt đầu truyền và ở các khoảng cách thường xuyên sau đó. Phải ngừng truyền nếu xảy ra dấu hiệu hoặc triệu chứng của phản vệ. Cần có sẵn dung dịch epinephrin dạng nước tại giường bệnh cũng như có sẵn nguồn oxy. Sử dụng với thuốc ức chế CYP3A4 và thuốc gây cảm ứng CYP3A4 Khi dùng đồng thời Prograf với thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, clarithromycin) và thuốc gây cảm ứng mạnh (ví dụ rifampin, rifabutin), khuyến cáo nên điều chỉnh chế độ dùng thuốc của Prograf và sau đó theo dõi thường xuyên nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần và các phản ứng ngoại ý liên quan với tacrolimus (xem phần Tương tác thuốc). Kéo dài khoảng QT Prograf có thể làm kéo dài khoảng QT/QTc và có thể gây xoắn đỉnh (Torsade de Pointes). Tránh dùng Prograf ở bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài bẩm sinh. Ở bệnh nhân bị suy tim sung huyết, rối loạn nhịp tim chậm, bệnh nhân đang dùng một số thuốc chống loạn nhịp hoặc các thuốc khác dẫn đến kéo dài khoảng QT và bệnh nhân bị rối
--	--

loạn điện giải như giảm kali huyết, giảm calci huyết hoặc giảm magnesi huyết, cần xem xét đo điện tâm đồ và theo dõi các chất điện giải (magnesi, kali, calci) định kỳ trong quá trình điều trị.

Khi dùng đồng thời Prograf với các cơ chất khác và/hoặc thuốc ức chế CYP3A4 mà cũng có khả năng làm kéo dài khoảng QT, khuyến cáo nên giảm liều Prograf, theo dõi thường xuyên nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và theo dõi sự kéo dài khoảng QT. Đã có báo cáo việc sử dụng Prograf với amiodaron dẫn đến tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần, kèm hoặc không kèm kéo dài khoảng QT đồng thời (xem phần Tương tác thuốc).

Phi đại cơ tim

Phi đại cơ tim đã được báo cáo ở trẻ nhỏ, trẻ em và người lớn, đặc biệt là những người có nồng độ đáy của tacrolimus cao và thường được biểu hiện qua siêu âm tim cho thấy sự tăng đồng tâm của thành sau thất trái và độ dày vách liên thất. Tình trạng này dường như có hồi phục trong hầu hết các trường hợp sau khi giảm liều hoặc ngừng điều trị. Ở những bệnh nhân phát sinh suy thận hoặc có biểu hiện lâm sàng về rối loạn chức năng tâm thất trong khi được điều trị bằng Prograf, cần xem xét đánh giá bằng siêu âm tim. Nếu chẩn đoán phi đại cơ tim, cần xem xét giảm liều hoặc ngừng dùng Prograf (xem Phản ứng ngoại ý).

Ở một nhóm gồm 20 bệnh nhân có siêu âm tim đồ trước và sau điều trị cho thấy bằng chứng về phi đại cơ tim, nồng độ tacrolimus trung bình trong máu toàn phần trong thời gian trước khi chẩn đoán phi đại cơ tim vào khoảng từ 11 - 53 ng/mL ở trẻ nhỏ (N=10, 0,4-2 tuổi); 4-46 ng/mL ở trẻ em (N=7, 2-15 tuổi) và 11-24 ng/mL ở người lớn (N = 3, 37-53 tuổi).

Chủng ngừa

Nên tránh sử dụng vaccin sống trong khi điều trị bằng tarcolimus; ví dụ bao gồm (không giới hạn) như sau: vaccin cúm dùng trong mũi, vaccin sởi, vaccin quai bị, vaccin rubella, vaccin bại liệt đường uống, vaccin BCG, vaccin sốt vàng, vaccin thủy đậu và vaccin thương hàn TY21a.

Bắt sản đơn thuần dòng hồng cầu

		Các trường hợp bất sản đơn thuần dòng hồng cầu (PRCA) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng tacrolimus. Cơ chế bất sản đơn thuần dòng hồng cầu gây ra do tacrolimus chưa được làm sáng tỏ. Tất cả bệnh nhân đã báo cáo các yếu tố nguy cơ về bất sản đơn thuần dòng hồng cầu như nhiễm parvovirus B19, bệnh có từ trước hoặc các thuốc dùng đồng thời đi kèm với bất sản đơn thuần dòng hồng cầu. Nếu chẩn đoán bất sản đơn thuần dòng hồng cầu, cần xem xét ngừng dùng Prograf (xem phần Phản ứng ngoại ý). Thủng dạ dày ruột Đã có báo cáo thủng dạ dày ruột ở những bệnh nhân được điều trị bằng Prograf; tất cả các trường hợp báo cáo được xem là một biến chứng của phẫu thuật ghép tạng hoặc đi kèm bởi nhiễm trùng, túi thừa hoặc khối u ác tính. Vì thủng dạ dày ruột có thể nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng, phải tiến hành xử trí nội/ngoại khoa thích hợp ngay lập tức (xem phần Phản ứng ngoại ý). Thông tin cho bệnh nhân Bệnh nhân nên được thông báo về sự cần thiết phải làm lặp lại các xét nghiệm thích hợp trong khi dùng Prograf. Bệnh nhân nên được chỉ dẫn kỹ về liều dùng, tham vấn về nguy cơ rủi ro trong suốt thai kỳ, và được thông báo về nguy cơ gia tăng u tân sinh. Bệnh nhân nên được thông báo là không được thay đổi liều trước khi tham vấn bác sĩ. Bệnh nhân nên được thông báo rằng Prograf có thể gây tiểu đường và nên được khuyến là cần gặp bác sĩ nếu như thấy tăng tần suất đi tiểu, gia tăng thêm khát hoặc đói. Các xét nghiệm Creatinin, kali, glucose huyết lúc đói nên được đánh giá thường xuyên. Nên thực hiện việc giám sát thường quy sự chuyển hoá và hệ huyết học để bảo đảm về mặt lâm sàng.
8	TƯƠNG TÁC THUỐC Nghiên cứu tương tác thuốc với tacrolimus chưa được thực hiện. Do tiềm năng cộng hưởng thêm suy giảm hiệp lực chức năng thận, nên thận trọng khi sử dụng Prograf	Mục “Tương tác thuốc” nằm ở mục 8 TƯƠNG TÁC THUỐC Do tacrolimus được chuyển hóa chủ yếu bởi các enzym CYP3A, các thuốc hoặc các chất đã biết ức chế những enzym này có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn

cùng với những thuốc có thể liên quan đến chức năng thận. Điều này kể cả không giới hạn đối với các aminoglycoside, amphotericin B, và cisplatin. Kinh nghiệm lâm sàng ban đầu khi sử dụng đồng thời Prograf và cyclosporine đã gây nên độc tính cộng hưởng/hiệp lực trên thận. Các bệnh nhân chuyển từ cyclosporine sang Prograf nên sử dụng liều Prograf đầu tiên không sớm hơn 24 giờ sau khi dùng liều cyclosporine cuối. Liều dùng nên được trì hoãn lâu hơn trong trường hợp nồng độ cyclosporine tăng cao.

Những thuốc có thể làm thay đổi nồng độ tacrolimus

Do tacrolimus chủ yếu được chuyển hoá bởi hệ thống men CYP3A, các chất được biết làm ức chế men này có thể làm giảm chuyển hoá của tacrolimus với kết quả là làm gia tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần hoặc huyết tương. Các thuốc được biết kích thích hệ thống men này có thể dẫn đến sự gia tăng chuyển hoá của tacrolimus và làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần hoặc huyết tương. Giám sát nồng độ trong máu và điều chỉnh liều thích hợp là cần thiết khi các thuốc trên được sử dụng đồng thời.

***Các thuốc có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu:**

Thuốc chẹn kênh Canxi	Tác nhân kháng nấm	Kháng sinh nhóm macrolid	Thuốc tăng cường vận động dạ dày	Thuốc khác
diltiazem	clotrimazole	clarithromycin	cisapride	bromocriptine
nifedipine	fluconazole	erythromycin	metoclopramide	cimetidine
verapamil	itraconazole	troleandomycin		cyclosporine-
	ketoconazole			-danazol
				Methylprednis-
				-olone
				chất ức chế
				men protease

***Các thuốc có thể làm giảm nồng độ Tacrolimus trong máu:**

Thuốc chống co giật	Kháng sinh
carbamazepine	rifabutin
phenobarbital	rifampin
phenytoin	

phần. Các thuốc đã biết gây ức chế enzyme CYP3A có thể làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần (xem phần Cảnh báo và thận trọng). Có thể cần phải điều chỉnh liều cùng với theo dõi thường xuyên nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần khi dùng Prograf với các thuốc ức chế hoặc thuốc gây cảm ứng CYP3A. Ngoài ra, cần theo dõi bệnh nhân về các phản ứng ngoại ý bao gồm những thay đổi về chức năng thận và khoảng QT kéo dài (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

Các sản phẩm acid mycophenolic

Khi dùng một liều nhất định của sản phẩm acid mycophenolic (MPA) đồng thời với Prograf, nồng độ của MPA cao hơn so với khi dùng đồng thời với cyclosporin vì cyclosporin làm gián đoạn chu trình gan ruột của MPA trong khi tacrolimus không có tác dụng này. Các bác sĩ lâm sàng nên biết rằng cũng có khả năng nồng độ của MPA tăng lên do sự bắt chéo từ cyclosporin sang Prograf ở bệnh nhân đang dùng đồng thời với sản phẩm chứa MPA.

Nước bưởi

Nước bưởi ức chế enzyme CYP3A dẫn đến tăng nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần, bệnh nhân nên tránh ăn bưởi hoặc uống nước bưởi cùng với tacrolimus (xem phần Liều dùng và cách sử dụng).

Thuốc ức chế protease

Hầu hết các thuốc ức chế protease đều ức chế enzyme CYP3A và có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Khuyến cáo nên tránh dùng đồng thời tacrolimus với nelfinavir trừ khi lợi ích cao hơn nguy cơ. Nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần tăng lên rõ rệt khi sử dụng đồng thời với telaprevir hoặc boceprevir. Khuyến cáo theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và các phản ứng ngoại ý liên quan với tacrolimus và điều chỉnh thích hợp về chế độ liều dùng của tacrolimus khi sử dụng đồng thời tacrolimus và thuốc ức chế protease (ví dụ ritonavir, telaprevir, boceprevir, saquinavir).

Thuốc chống nấm

Khuyến cáo theo dõi thường xuyên nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều thích hợp khi bắt đầu sử dụng đồng thời các thuốc kháng nấm sau đây với

• <i>Bảng này không bao gồm tất cả.</i> Các nghiên cứu về sự tương tác với các thuốc dùng trong điều trị HIV chưa thực hiện. Tuy nhiên, nên thận trọng theo dõi khi những thuốc có độc tính trên thận (ví dụ như ganciclovir) hoặc các thuốc được chuyển hoá bởi CYP3A (ví dụ như ritonavir) được dùng đồng thời với tacrolimus. Nước bọt ảnh hưởng lên sự chuyển hoá trung gian của CYP3A và nên được tránh dùng (xem PHẦN LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG). Tương tác với các thuốc khác Các chất ức chế miễn dịch có thể ảnh hưởng đến sự chủng ngừa. Vì vậy trong suốt thời gian điều trị với Prograf, sự chủng ngừa có thể kém công hiệu. Việc sử dụng vaccin sống nên tránh; bao gồm hầu hết các vaccin sống, nhưng không giới hạn đối với trường hợp sởi, quai bị, rubella, bại liệt đường uống, BCG, sốt vàng và thương hàn TY21a.¹ ¹CDC: Đề nghị của Ủy ban tư vấn về miễn dịch thực hành: Sử dụng vaccin và globulin miễn dịch ở bệnh nhân có khả năng miễn dịch bị thay đổi. MMWR 1993; 42(rr-4): 1-18.	tacrolimus hoặc khi ngừng sử dụng. Các azol: Voriconazol, posaconazol, itraconazol, ketoconazol, fluconazol và clotrimazol ức chế sự chuyển hóa của tacrolimus bởi CYP3A và làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Khi bắt đầu điều trị bằng voriconazol hoặc posaconazol ở những bệnh nhân đã sử dụng tacrolimus, khuyến cáo trước tiên giảm liều tacrolimus còn một phần ba liều ban đầu, sau đó điều chỉnh liều tacrolimus dựa trên nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Caspofungin là thuốc gây cảm ứng CYP3A và làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Thuốc chẹn kênh calci Verapamil, diltiazem, nifedipin và nicardipin ức chế sự chuyển hóa của tacrolimus bởi CYP3A và có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Khuyến cáo theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều thích hợp khi sử dụng đồng thời thuốc chẹn kênh calci và tacrolimus. Thuốc kháng khuẩn Erythromycin, clarithromycin, troleandomycin, josamycin và cloramphenicol ức chế sự chuyển hóa của tacrolimus bởi CYP3A và có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Khuyến cáo theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều thích hợp khi sử dụng đồng thời các thuốc này và tacrolimus. Thuốc chống mycobacterium Rifampin và rifabutin là những thuốc gây cảm ứng enzyme CYP3A và có thể làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Khuyến cáo theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều thích hợp khi sử dụng đồng thời các thuốc chống mycobacterium nói trên và tacrolimus. Thuốc chống co giật Phenytoin, carbamazepin và phenobarbital gây cảm ứng enzyme CYP3A và có thể làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Khuyến cáo theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều thích hợp khi sử dụng đồng thời các thuốc này và tacrolimus.
---	---

Dùng đồng thời phenytoin với tacrolimus cũng có thể làm tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương. Vì vậy, khuyến cáo theo dõi nồng độ phenytoin thường xuyên và điều chỉnh liều phenytoin nếu cần khi sử dụng đồng thời tacrolimus và phenytoin.

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)

St. John Wort gây cảm ứng enzym CYP3A và có thể làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Khuyến cáo theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều thích hợp khi sử dụng đồng thời St. John Wort và tacrolimus.

Thuốc ức chế acid dạ dày/Thuốc trung hòa acid dạ dày

Lansoprazol và omeprazol, là cơ chất của CYP2C19 và CYP3A4, có khả năng ức chế sự chuyển hóa của tacrolimus qua CYP3A4 và do đó làm tăng đáng kể nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần, đặc biệt ở bệnh nhân ghép tạng là người chuyển hóa trung gian hoặc chuyển hóa kém đối với CYP2C19 so với những bệnh nhân là người chuyển hóa có hiệu quả đối với CYP2C19.

Cimetidin cũng có thể ức chế sự chuyển hóa của tacrolimus bởi CYP3A4 và do đó làm tăng đáng kể nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần.

Dùng đồng thời với thuốc kháng acid chứa magnesi và nhôm hydroxid làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Khuyến cáo theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều thích hợp khi sử dụng đồng thời các thuốc này và tacrolimus.

Các thuốc khác

Bromocriptin, nefazodon, metoclopramid, danazol, ethinyl estradiol, amiodaron, methylprednisolon và chiết xuất Schisandra sphenanthera có thể ức chế sự chuyển hóa của tacrolimus bởi CYP3A và làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Khuyến cáo theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu và điều chỉnh liều thích hợp khi sử dụng đồng thời các thuốc này và tacrolimus.

Các nghiên cứu về tương tác thuốc với tacrolimus chưa được thực hiện. Kinh nghiệm lâm sàng ban đầu với việc dùng đồng thời Prograf và cyclosporin đã dẫn đến độc tính đối với thận do tác dụng cộng thêm/hiệp đồng. Bệnh nhân chuyển từ cyclosporin[HL1] sang Prograf nên dùng liều Prograf đầu tiên không sớm hơn 24 giờ sau liều cyclosporin cuối cùng. Có thể trì hoãn việc dùng thuốc hơn nữa khi có tăng nồng độ cyclosporin (xem

9	Khả năng sinh ung thư, đột biến gen và suy giảm khả năng thụ tinh Khả năng gia tăng bệnh ác tính là một biến chứng được thừa nhận của sự ức chế miễn dịch ở người nhận cơ quan ghép. Dạng ung thư phổ biến nhất là bệnh u lympho non-Hodgkin và ung thư da. Như với các liệu pháp ức chế miễn dịch khác, nguy cơ ác tính ở người nhận ghép sử dụng Prograf có thể cao hơn so với trong dân số bình thường, khỏe mạnh. Các rối loạn tăng sản lympho đi kèm với nhiễm virus Epstein-Barr đã được quan sát thấy. Có báo cáo cho rằng sự giảm hoặc ngưng điều trị ức chế miễn dịch có thể làm giảm thương tổn. Không có bằng chứng về độc tính trên gen được tìm thấy ở vi khuẩn (<i>Salmonella</i> và <i>E coli</i>) hoặc ở loài hữu nhũ (tế bào phổi chuột túi Trung Quốc) trong thử nghiệm khả năng gây đột biến <i>in vitro</i>, trong thử nghiệm khả năng gây đột biến CHO/HGPRT <i>in vitro</i>, hoặc trong thử nghiệm khả năng biến đổi gen <i>in vivo</i> thực hiện ở chuột; tacrolimus không gây ra sự tổng hợp ADN lạ ở tế bào gan loài gặm nhấm. Những nghiên cứu về khả năng sinh ung thư được thực hiện ở chuột cống và chuột nhắt đực và cái. Trong nghiên cứu trên chuột nhắt 80 tuần và nghiên cứu trên chuột cống 104 tuần, không tìm thấy mối quan hệ của nguy cơ bị khối u đối với liều lượng tacrolimus. Các liều cao nhất dùng trong nghiên cứu ở chuột nhắt và chuột cống là 0,8-2,5 lần (chuột nhắt) và 3,5-7,1 lần (chuột cống) khoảng liều lâm sàng đề nghị 0,1-0,2 mg/kg/ngày được hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể. Không thấy có sự suy giảm khả năng thụ tinh trong các nghiên cứu ở chuột cống đực và cái. Khi cho dùng đường uống 1 mg/kg (0,7-1,4 lần khoảng liều lâm sàng đề nghị 0,1-0,2 mg/kg/ngày được hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể) ở chuột cống đực và cái trước và trong khi giao phối, cũng như ở con mẹ trong suốt kỳ thai nghén và cho con bú, tacrolimus đi kèm với khả năng gây chết bào thai và những tác dụng phụ có hại trên sự sinh sản của chuột cái. Tác động trên sự sinh sản của chuột cái	phần Liều dùng và cách sử dụng và phần Cảnh báo và thận trọng). Mục “Độc chất học phi lâm sàng” nằm ở mục 13 ĐỘC CHẤT HỌC PHI LÂM SÀNG Tính gây ung thư, tính gây đột biến, suy giảm khả năng sinh sản Những nghiên cứu về khả năng gây ung thư được thực hiện ở chuột cống và chuột nhắt đực và cái. Trong nghiên cứu trên chuột nhắt 80 tuần và nghiên cứu trên chuột cống 104 tuần, không tìm thấy mối quan hệ của nguy cơ bị khối u đối với liều lượng tacrolimus. Liều cao nhất đã được sử dụng ở chuột nhắt là 3,0 mg/kg/ngày (0,9-2,2 lần diện tích dưới đường cong (AUC) ở liều sử dụng trên lâm sàng 0,075-0,2 mg/kg/ngày) và ở chuột cống là 5,0 mg/kg/ngày (0,265-0,65 lần AUC ở liều sử dụng trên lâm sàng 0,075-0,2 mg/kg/ngày) (xem phần Cảnh báo và thận trọng). Không thấy có sự suy giảm khả năng sinh sản trong các nghiên cứu ở chuột cống đực và cái. Khả năng gia tăng bệnh ác tính là một biến chứng được thừa nhận của sự ức chế miễn dịch ở người nhận cơ quan ghép. Dạng ung thư phổ biến nhất là bệnh u lympho non-Hodgkin và ung thư da. Như với các liệu pháp ức chế miễn dịch khác, nguy cơ ác tính ở người nhận ghép sử dụng Prograf có thể cao hơn so với trong dân số bình thường, khỏe mạnh. Các rối loạn tăng sản lympho đi kèm với nhiễm virus Epstein-Barr đã được quan sát thấy. Có báo cáo cho rằng sự giảm hoặc ngưng điều trị ức chế miễn dịch có thể làm giảm thương tổn. Không có bằng chứng về độc tính trên gen được tìm thấy ở vi khuẩn (<i>Salmonella</i> và <i>E coli</i>) hoặc ở loài hữu nhũ (tế bào phổi chuột túi Trung Quốc) trong thử nghiệm khả năng gây đột biến <i>in vitro</i>, trong thử nghiệm khả năng gây đột biến CHO/HGPRT <i>in vitro</i>, hoặc trong thử nghiệm khả năng biến đổi gen <i>in vivo</i> thực hiện ở chuột; tacrolimus không gây ra sự tổng hợp ADN lạ ở tế bào gan loài gặm nhấm. Tacrolimus được dùng đường uống cho chuột cống đực và cái với liều 1,0 mg/kg (0,8-2,2 lần khoảng liều sử dụng trên lâm sàng 0,075-0,2 mg/kg/ngày dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) trước và trong khi giao phối cũng như cho chuột mẹ trong thời kỳ mang thai
---	--	---

	(quá trình sinh đẻ) và tác động gây chết bào thai được dẫn chứng bởi một tỉ lệ cao hơn về tổn thất trước khi thụ thai và số lượng chuột con không sống được cũng như không được sinh ra bị gia tăng. Khi cho dùng liều 3,2mg/kg (2,3-4,6 lần khoảng liều đề nghị được hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể, tacrolimus kèm theo độc tính ở cha và mẹ cũng như độc tính trên sự sinh sản bao gồm những tác dụng phụ có hại ghi nhận trên chu kỳ động dục, quá trình sinh đẻ, khả năng sống của chuột con và sự dị dạng chuột con.	và cho con bú có liên quan với sự gây chết thai và các tác dụng bất lợi trên sự sinh sản của chuột cái. Tác động trên sự sinh sản của chuột cái (quá trình sinh đẻ) và tác động gây chết bào thai được dẫn chứng bởi một tỉ lệ cao hơn về tổn thất trước khi thụ thai và số lượng chuột con không sống được cũng như không được sinh ra bị gia tăng. Khi cho dùng liều 3,2 mg/kg (2,6-6,9 lần khoảng liều đề nghị được hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể, tacrolimus kèm theo độc tính ở cha và mẹ cũng như độc tính trên sự sinh sản bao gồm những tác dụng phụ có hại ghi nhận trên chu kỳ động dục, quá trình sinh đẻ, khả năng sống của chuột con và sự dị dạng chuột con.
10	Phụ nữ mang thai Trong các nghiên cứu về sự sinh sản ở thỏ và chuột cống, các tác dụng phụ có hại trên bào thai được quan sát thấy chủ yếu ở những liều độc đối với thú mẹ. Tacrolimus ở các liều uống 0,32 và 1mg/kg trong suốt quá trình tạo cơ quan ở thỏ đi kèm với độc tính ở mẹ cũng như gia tăng tỉ lệ sảy thai; những liều này tương đương với 0,5-1 lần và 1,6-3,3 lần khoảng liều lâm sàng đề nghị (0,1-0,2mg/kg) được hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể. Ở liều cao duy nhất này, tỉ lệ gia tăng về dị dạng và những thay đổi về sự phát triển tâm thần cũng được quan sát thấy. Tacrolimus ở liều uống 3,2mg/kg trong quá trình tạo cơ quan ở chuột đi kèm với độc tính ở mẹ và gây ra sự gia tăng sự tiêu thai muộn, giảm số thú con sống sinh ra, giảm cân nặng và khả năng sống của thú con. Tacrolimus, dùng uống ở liều 1 và 3,2mg/kg (tương đương với 0,7-1,4 lần và 2,3-4,6 lần khoảng liều lâm sàng đề nghị được hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể) ở chuột mang thai sau quá trình tạo cơ quan và trong lúc cho con bú, đi kèm với sự giảm cân nặng thú con. Không có chứng cứ về sự giảm khả năng thụ tinh ở thú đực và cái. Không có những nghiên cứu có đối chứng tốt và đầy đủ ở phụ nữ mang thai. Tacrolimus di chuyển qua nhau thai. Việc sử dụng tacrolimus trong thời gian mang thai đi kèm với chứng cao kali huyết sơ sinh và rối loạn chức năng thận. Prograf sử	Mục “SỬ DỤNG Ở CÁC NHÓM BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT “ nằm ở mục 9 SỬ DỤNG Ở CÁC NHÓM BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT Phụ nữ có thai Loại C đối với phụ nữ có thai. Chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ có thai. Tacrolimus được truyền qua nhau thai. Việc sử dụng tacrolimus trong khi mang thai ở người đã có liên quan với tăng kali huyết ở trẻ sơ sinh và rối loạn chức năng thận. Dùng tacrolimus đường uống cho thỏ mang thai với liều gấp 0,5-4,3 lần liều trên lâm sàng và cho chuột mang thai với liều gấp 0,8-6,9 lần liều trên lâm sàng có liên quan với sự tăng tỷ lệ thai chết trong tử cung, dị tật thai (tim mạch, bộ xương, thoát vị rốn và bất sản túi mật) và độc tính đối với động vật mẹ. Prograf chỉ nên được sử dụng trong khi mang thai nếu lợi ích có thể có đối với người mẹ cao hơn nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi. Dùng tacrolimus cho thỏ mang thai với liều uống 0,32 và 1,0 mg/kg, gấp khoảng 0,5-4,3 lần khoảng liều trên lâm sàng (0,075-0,2 mg/kg) dựa trên diện tích bề mặt cơ thể có liên quan đến độc tính đối với thỏ mẹ cũng như tăng tỷ lệ sảy thai. Ở liều 1 mg/kg, thai của thỏ cho thấy tăng tỷ lệ dị tật (giảm sản tâm thất, khiếm khuyết vách liên thất, cung động mạch chủ phồng, hẹp ống động mạch, gián đoạn cốt hóa cung đốt sống, dị tật đốt sống và xương sườn, thoát vị rốn và bất sản túi mật) và những thay đổi về phát triển. Dùng tacrolimus cho chuột cống mang thai với liều uống 3,2 mg/kg, gấp 2,6-6,9 lần khoảng

dụng trong thời gian mang thai chỉ khi cân nhắc thấy lợi ích có thể có được ở người mẹ thuyết phục hơn là nguy cơ tiềm ẩn đối với bào thai. Phụ nữ đang nuôi con bằng sữa mẹ Vì tacrolimus tiết qua sữa mẹ, nên tránh sử dụng ở phụ nữ đang cho con bú. Bệnh nhân nhi Kinh nghiệm về Prograf ở bệnh nhân nhi ghép thận còn hạn chế. Sự ghép gan thành công đã được thực hiện ở những bệnh nhân nhi (đến 16 tuổi) sử dụng Prograf. Hai thử nghiệm đối chứng tích cực ngẫu nhiên của Prograf trong ghép gan bao gồm 56 bệnh nhân nhi. 31 bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên bằng Prograf so với 25 bệnh nhân điều trị ngẫu nhiên bằng cyclosporin. Ngoài ra một lượng tối thiểu trong 122 bệnh nhân nhi được nghiên cứu trong một thử nghiệm không đối chứng của tacrolimus về sự sống liên quan đến người cho gan ghép. Những bệnh nhân nhi nói chung cần các liều cao hơn của Prograf để duy trì nồng độ tối thiểu của tacrolimus trong máu tương tự như ở bệnh nhân người lớn. (xem LIỀU LƯỢNG VÀ KÊ TOA).	liều trên lâm sàng có liên quan đến độc tính đối với chuột mẹ, tăng tiêu thai muộn, giảm số chuột con sinh ra sống, giảm trọng lượng chuột con và khả năng sống còn của chuột con. Dùng tacrolimus đường uống cho chuột cống mang thai sau giai đoạn hình thành cơ quan và trong thời gian cho con bú với liều 1,0 và 3,2 mg/kg, gấp 0,8-6,9 lần khoảng liều trên lâm sàng cho thấy có liên quan với giảm trọng lượng chuột con và khả năng sống còn của chuột con (chỉ với liều 3,2 mg/kg); ở những chuột con được dùng liều cao bị chết sớm, đã quan sát thấy tăng tỷ lệ ứ nước thận. Phụ nữ cho con bú Tacrolimus được bài tiết vào sữa mẹ. Vì chưa xác định được ảnh hưởng của việc phơi nhiễm tacrolimus lâu dài ở trẻ nhỏ khỏe mạnh, bệnh nhân đang dùng Prograf nên ngừng cho con bú, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ. Sử dụng ở bệnh nhân nhi Độ an toàn và hiệu quả của Prograf ở bệnh nhân nhi ghép thận và ghép tim chưa được xác định. Ghép gan thành công đã được thực hiện ở bệnh nhân nhi (đến 16 tuổi) sử dụng Prograf. Hai thử nghiệm về Prograf ngẫu nhiên, đối chứng với hoạt chất trong ghép gan ban đầu bao gồm 56 bệnh nhân nhi. 31 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị bằng Prograf và 25 bệnh nhân được điều trị bằng cyclosporin. Ngoài ra, tối thiểu là 122 bệnh nhân nhi đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm về tacrolimus không có đối chứng về ghép gan của người hiến tặng còn sống. Các bệnh nhân nhi thường cần liều Prograf cao hơn để duy trì nồng độ đáy trong máu của tacrolimus tương tự như ở bệnh nhân người lớn (xem phần Liều dùng và cách sử dụng). Sử dụng trong suy thận Dược động học của Prograf ở bệnh nhân suy thận tương tự như ở người tình nguyện khỏe mạnh có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, nên xem xét dùng liều Prograf ở mức thấp của khoảng liều điều trị ở những bệnh nhân được ghép gan hoặc ghép tim và bị suy thận từ trước. Có thể cần phải giảm liều thêm dưới khoảng liều đề nghị (xem phần Liều dùng và cách sử dụng và phần Dược lý lâm sàng). Sử dụng trong suy gan Độ thanh thải trung bình của tacrolimus thấp hơn đáng kể ở bệnh nhân suy gan nặng
---	--

		(điểm Child-Pugh trung bình: > 10) so với người tình nguyện khỏe mạnh có chức năng gan bình thường. Theo dõi chặt chẽ nồng độ đáy của tacrolimus là điều xác đáng ở bệnh nhân bị suy gan (xem phần Dược lý lâm sàng). Việc sử dụng Prograf ở người được ghép gan bị suy gan sau ghép có thể đi kèm với tăng nguy cơ phát sinh suy thận liên quan với nồng độ đáy cao của tacrolimus trong máu toàn phần. Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và nên xem xét điều chỉnh liều. Một số bằng chứng cho thấy nên dùng liều thấp hơn ở những bệnh nhân này xem phần Liều dùng và cách sử dụng và phần Dược lý lâm sàng).
11	Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc: Prograf có liên quan đến rối loạn thị giác và thần kinh. Những bệnh nhân đang điều trị bằng Prograf nếu có các rối loạn trên không nên lái xe hoặc vận hành các máy móc nguy hiểm. Những tác động này có thể tăng lên nếu Prograf được uống cùng với rượu.	Mục “Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc” nằm ở mục 6 Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc: Prograf có liên quan đến rối loạn thị giác và thần kinh. Những bệnh nhân đang điều trị bằng Prograf nếu có các rối loạn trên không nên lái xe hoặc vận hành các máy móc nguy hiểm. Những tác động này có thể tăng lên nếu Prograf được uống cùng với rượu.
12	TÁC DỤNG NGOẠI Ý Trường hợp ghép gan Các phản ứng ngoại ý chủ yếu của Prograf là run, nhức đầu, tiêu chảy, cao huyết áp, nôn mửa và loạn chức năng thận. Điều này xảy ra với Prograf tiêm tĩnh mạch và uống và có thể đáp ứng đối với sự giảm liều. Tiêu chảy đôi khi đi kèm với các biến chứng khác ở dạ dày ruột như buồn nôn và nôn mửa. Sự tăng kali máu và sự giảm magie máu xảy ra ở những bệnh nhân nhận liệu pháp Prograf. Sự tăng đường huyết được ghi nhận ở nhiều bệnh nhân; vài trường hợp đòi hỏi phải điều trị bằng insulin (xem CẢNH BÁO) Tỉ lệ các phản ứng ngoại ý được xác định ở hai thử nghiệm ghép gan so sánh ngẫu nhiên trong số 514 bệnh nhân điều trị với tacrolimus và steroid; và 515 bệnh nhân	Mục “PHẢN ỨNG NGOẠI Ý” nằm ở mục 7 PHẢN ỨNG NGOẠI Ý Kinh nghiệm từ các nghiên cứu lâm sàng Ghép thận Các phản ứng ngoại ý thường gặp nhất ($\geq 30\%$) đã quan sát thấy ở những bệnh nhân ghép thận được điều trị bằng Prograf là: nhiễm trùng, run, tăng huyết áp, chức năng thận bất thường, táo bón, tiêu chảy, nhức đầu, đau bụng, mất ngủ, buồn nôn, giảm magesi huyết, nhiễm trùng đường tiết niệu, giảm phosphat huyết, phù ngoại biên, suy nhược, đau, tăng lipid huyết, tăng kali huyết và thiếu máu. Các phản ứng ngoại ý xảy ra ở $\geq 15\%$ bệnh nhân ghép thận được điều trị bằng Prograf kết hợp với azathioprin được trình bày dưới đây:

nhận phác đồ điều trị với cyclosporin (CBIR). Tỷ lệ bệnh nhân báo cáo nhiều hơn một phản ứng ngoại ý muốn là 99,8% ở nhóm tacrolimus và 99,6% ở nhóm CBIR. Phải thận trọng khi so sánh tỷ lệ các trường hợp phản ứng ngoại ý trong nghiên cứu ở Hoa Kỳ so với trong nghiên cứu ở Châu Âu. Thông tin 12 tháng hậu ghép từ nghiên cứu ở Hoa Kỳ và từ nghiên cứu ở Châu Âu được trình bày bên dưới. Hai nghiên cứu này cũng bao gồm những dân số khác nhau và các bệnh nhân được điều trị với các phác đồ ức chế miễn dịch cường độ khác nhau. Các trường hợp phản ứng ngoại ý muốn được báo cáo ở $\geq 15\%$ bệnh nhân trong số những bệnh nhân sử dụng tacrolimus (kết hợp các kết quả nghiên cứu) được trình bày bên dưới về hai thử nghiệm có đối chứng trong ghép gan. Trường hợp ghép gan: phản ứng ngoại ý xảy ra ở $\geq 15\%$ bệnh nhân được điều trị với Prograf				
		Nghiên cứu Mỹ (%)		Nghiên cứu Châu Âu (%)
		Prograf N=250	CBIR N=250	Prograf N=264
				CBIR N=265



Ghép thận: phản ứng ngoại ý xảy ra ở $\geq 15\%$ bệnh nhân được điều trị với Prograf kết hợp với azathioprin (AZA).

	Prograf/AZA (N=205)	Cyclosporin/AZA (N=207)
<u>Hệ thần kinh</u>		
Run	54	34
Nhức đầu	44	38
Mất ngủ	32	30
Dị cảm	23	16
Choáng váng	19	16
<u>Đường tiêu hóa</u>		
Tiêu chảy	44	41
Buồn nôn	38	36
Táo bón	35	43
Nôn	29	23
Khó tiêu	28	20
<u>Hệ tim mạch</u>		
Tăng huyết áp	50	52
Đau ngực	19	13
<u>Niêu sinh dục</u>		
Tăng creatinin	45	42
Nhiễm trùng đường tiểu	34	35
<u>Chuyển hóa và dinh dưỡng</u>		
Giảm phosphat huyết	49	53
Giảm magnesi huyết	34	17
Tăng lipid huyết	31	38
Tăng kali huyết	31	32
Đái tháo đường	24	9
Giảm kali huyết	22	25

Hệ thần kinh			
Nhức đầu (xem THẬN TRỌNG)	64	60	37
Run (xem THẬN TRỌNG)	56	46	48
Mất ngủ	64	68	32
Liệt nhẹ	40	30	17
Đường tiêu hóa			
Tiêu chảy	72	47	37
Nôn	46	37	32
Táo bón	24	27	23
LFT bất thường	36	30	6
Chán ăn	34	24	7
Buồn nôn	27	15	14
Hệ tim mạch			
Cao huyết áp (xem THẬN TRỌNG)	47	56	38
Tiết niệu	40	27	36
Chức năng thận bất thường (xem THẬN TRỌNG)	39	25	24
	30	22	12
Creatinine	16	18	21
BUN gia tăng	18	15	19
Nhiễm trùng đường tiểu			
Tiểu ít	45	26	13
Chuyển hóa và dinh dưỡng	29	34	13
Tăng kali huyết (xem THẬN TRỌNG)	47	38	33
	48	45	16
Hạ kali huyết			
Tăng đường huyết (xem THẬN TRỌNG)	47	38	5
	32	26	8
Hạ magné huyết	24	20	14

	Tăng đường huyết	22	16
26	Phù	18	19
32	<u>Hệ máu và bạch huyết</u>		
23	Thiếu máu	30	24
17	Tăng bạch cầu	15	17
	<u>Khác</u>		
27	Nhiễm trùng	45	49
27	Phù ngoại biên	36	48
21	Suy nhược	34	30
5	Đau bụng	33	31
5	Đau	32	30
11	Sốt	29	29
	Đau lưng	24	20
43	<u>Hệ hô hấp</u>		
	Khó thở	22	18
23	Ho gia tăng	18	15
19	<u>Cơ xương</u>		
9	Đau khớp	25	24
19	<u>Da</u>		
12	Phát ban	17	12
	Ngứa	15	7
9			
16	Các phản ứng ngoại ý xảy ra ít thường xuyên ở bệnh nhân ghép gan và ghép thận được		
22	mô tả ở phần <i>Các phản ứng ngoại ý được báo cáo ít thường xuyên</i> bên dưới.		
9			
	<i>Ghép gan</i>		
1	Các phản ứng ngoại ý chủ yếu của Prograf là run, nhức đầu, tiêu chảy, tăng huyết áp,		
8	buồn nôn và rối loạn chức năng thận. Các phản ứng này xảy ra với Prograf tiêm tĩnh		
19	mạch và uống và có thể đáp ứng đối với sự giảm liều. Tiêu chảy đôi khi đi kèm với các		

Hệ máu và bạch huyết				
Thiếu máu	59	54	29	22
Tăng bạch cầu	63	57	24	22
Chứng huyết khối	48	56	19	22
Khác	52	48	11	7
Đau vùng bụng	30	29	17	17
Đau	27	22	7	8
Sốt	26	26	12	14
Suy nhược				
Đau lưng	30	32	36	35
Tràn dịch màng bụng	28	30	5	4
Phù ngoại vi	29	23	5	4
Hệ hô hấp				
Tràn dịch màng phổi	36	20	15	7
Xẹp phổi	24	19	10	4
Khó thở				
Da và các phần phụ				
Mề đay				
Mẩn đỏ				
Các phản ứng phụ có hại xảy ra ít thường xuyên ở bệnh nhân ghép gan và ghép thận được mô tả ở phần CÁC PHẢN ỨNG NGOẠI Ý ĐƯỢC BÁO CÁO ÍT THƯỜNG XUYỀN bên dưới. Trường hợp ghép thận Các phản ứng ngoại ý muốn được báo cáo thông thường nhất là nhiễm trùng, run, cao huyết áp, suy giảm chức năng thận, táo bón, tiêu chảy, nhức đầu, đau bụng và mất ngủ. Các phản ứng ngoại ý muốn xảy ra ở $\geq 15\%$ bệnh nhân ghép thận được điều trị với Prograf được trình bày bên dưới.				

biến chứng khác ở dạ dày ruột như buồn nôn và nôn.

Tăng kali huyết và giảm maggesi huyết xảy ra ở những bệnh nhân dùng liệu pháp Prograf. Tăng đường huyết được ghi nhận ở nhiều bệnh nhân; vài trường hợp đòi hỏi phải điều trị bằng insulin (xem phần Cảnh báo và thận trọng)

Tỉ lệ các phản ứng ngoại ý được xác định ở hai thử nghiệm ghép gan so sánh ngẫu nhiên trong số 514 bệnh nhân điều trị với tacrolimus và steroid; và 515 bệnh nhân điều trị với phác đồ dùng cyclosporin (CsA/AZA).

Tỉ lệ bệnh nhân báo cáo nhiều hơn một phản ứng ngoại ý là > 99% ở cả hai nhóm dùng tacrolimus và nhóm dùng CsA/AZA. Phải thận trọng khi so sánh tỉ lệ các trường hợp phản ứng ngoại ý trong thử nghiệm ở Mỹ so với trong thử nghiệm ở Châu Âu. Thông tin 12 tháng sau ghép từ thử nghiệm ở Mỹ và từ thử nghiệm ở Châu Âu được trình bày bên dưới. Hai thử nghiệm này cũng bao gồm những dân số khác nhau và các bệnh nhân được điều trị với các phác đồ ức chế miễn dịch cường độ khác nhau. Các trường hợp phản ứng ngoại ý được báo cáo ở ≥ 15% bệnh nhân trong số những bệnh nhân sử dụng tacrolimus (kết hợp các kết quả thử nghiệm) được trình bày bên dưới về hai thử nghiệm có đối chứng trong ghép gan.

Ghép gan: phản ứng ngoại ý xảy ra ở ≥ 15% bệnh nhân được điều trị với Prograf

	Thử nghiệm ở Mỹ (%)		Thử nghiệm ở Châu Âu (%)	
	Prograf N=250	Cyclosporin/AZ A N=250	Prograf N=264	Cyclosporin/AZ A N=265
<u>Hệ thần kinh</u>				
Nhức đầu	64	60	37	26
Mất ngủ	64	68	32	23
Dị cảm	40	30	17	17
Rụng	56	46	48	32

Trường hợp ghép thận: phản ứng ngoại ý xảy ra ở $\geq 15\%$ bệnh nhân được điều trị với Prograf.

	Prograf N=205	CBIR N=207
Hệ thần kinh		
Run (xem THẬN TRỌNG)	54	34
Nhức đầu (xem THẬN TRỌNG)	44	38
Mất ngủ	32	30
Liệt nhẹ	23	16
Choáng vàng	19	16
Đường tiêu hóa		
Tiêu chảy	44	41
Buồn nôn	38	36
Táo bón	35	43
Khó tiêu	29	23
Buồn nôn	28	20
Hệ tim mạch		
Cao huyết áp (xem THẬN TRỌNG)	50	52
Đau ngực	19	13
Hệ tiết niệu		
Creatinine gia tăng	45	42
Nhiễm trùng đường tiêu	34	35
Chuyển hóa và dinh dưỡng		
Hạ photphat huyết	49	53



<u>Đường tiêu hóa</u>					
Tiêu chảy	72	47	37	27	
Buồn nôn	46	37	32	27	
LFT bất thường	36	30	6	5	
Chán ăn	34	24	7	5	
Nôn	27	15	14	11	
Táo bón	24	27	23	21	
<u>Hệ tim mạch</u>					
Tăng huyết áp	47	56	38	43	
<u>Niêu sinh dục</u>					
Chức năng thận bất thường	40	27	36	23	
Tăng creatinin	39	25	24	19	
Tăng BUN	30	22	12	9	
Tiểu ít	18	15	19	12	
Nhiễm trùng đường tiểu	16	18	21	19	
<u>Chuyên hóa và dinh dưỡng</u>					
Giảm maginesi huyết	48	45	16	9	
Tăng đường huyết	47	38	33	22	
Tăng kali huyết	45	26	13	9	
Giảm kali huyết	29	34	13	16	
<u>Hệ máu và bạch huyết</u>					
Thiếu máu	47	38	5	1	
Tăng bạch cầu	32	26	8	8	
Chứng huyết khối	24	20	14	19	

Hạ magné huyết	34	17
Tăng lipid huyết	31	38
Tăng kali huyết (xem THẬN TRỌNG)	31	32
Tiểu đường	24	9
Hạ kali huyết	22	25
Tăng đường huyết (xem THẬN TRỌNG)	22	16
Phù	18	19
Hệ máu và bạch huyết		
Thiếu máu	30	24
Tăng bạch cầu	15	17
Khác		
Nhiễm trùng	45	49
Phù ngoại vi	36	48
Suy nhược	34	30
Đau vùng bụng	33	31
Đau	32	30
Sốt	29	29
Đau lưng	24	20
Hệ hô hấp		
Khó thở	22	18
Ho gia tăng	18	15
Cơ xương		
Đau khớp	25	24
Da		
Mẩn đỏ	17	12
Mề đay	15	7

<u>Khác</u>				
Đau	63	57	24	22
Đau bụng	59	54	29	22
Suy nhược	52	48	11	7
Sốt	48	56	19	22
Đau lưng	30	29	17	17
Tràn dịch màng bụng	27	22	7	8
Phù ngoại biên	26	26	12	14
<u>Hệ hô hấp</u>				
Tràn dịch màng phổi	30	32	36	35
Khó thở	29	23	5	4
Xẹp phổi	28	30	5	4
<u>Da và các phần phụ</u>				
Ngứa	36	20	15	7
Phát ban	24	19	10	4

Bệnh đái tháo đường mới khởi phát sau ghép tạng

Ghép thận:

Bệnh đái tháo đường sau khi ghép tạng phụ thuộc insulin đã được báo cáo ở 20% bệnh nhân ghép thận được điều trị bằng Prograf/Azathioprin (AZA) mà không có tiền sử đái tháo đường trước khi ghép trong một thử nghiệm pha 3 (xem Bảng 3). Thời gian trung bình xuất hiện bệnh đái tháo đường sau khi ghép tạng (PTDM) là 68 ngày. Sự phụ thuộc insulin có thể hồi phục ở 15% trong số bệnh nhân này 1 năm và ở 50% 2 năm sau khi ghép. Những bệnh nhân ghép thận người da đen và người gốc Tây Ban Nha, Bồ Đào Nha có nguy cơ tăng việc phát triển PTDM (xem bảng 4).

Bảng 3: Tỷ lệ đái tháo đường sau khi ghép tạng và sử dụng insulin 2 năm ở bệnh nhân ghép thận trong thử nghiệm pha 3 có dùng azathioprin (AZA)

Tình trạng PTDM ^a	Prograf/AZA	CsA/AZA
Bệnh nhân không có tiền sử đái tháo đường trước khi ghép tạng	151	151
Sự xuất hiện mới PTDM ^a , năm thứ nhất	30/151 (20%)	6/151 (4%)
Vẫn phụ thuộc insulin thời gian một năm ở bệnh nhân không có tiền sử đái tháo đường	25/151 (17%)	5/151(3%)
Sự xuất hiện mới PTDM ^a sau một năm	1	0
Bệnh nhân với PTDM ^a thời gian 2 năm	16/151 (11%)	5/151(3%)

^a Dùng insulin trong 30 ngày liên tiếp hoặc hơn, với < 5 ngày gián đoạn, không có tiền sử đái tháo đường phụ thuộc insullin hoặc đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

Bảng 4: Sự phát triển đái tháo đường sau khi ghép tạng đối với chủng tộc và nhóm điều trị 1 năm sau khi ghép thận trong thử nghiệm pha 3

Chủng bệnh nhân	Prograf		Cyclosporinee	
	Số bệnh nhân có nguy cơ	Bệnh nhân bị PTDM ^a	Số bệnh nhân có nguy cơ	Bệnh nhân bị PTDM ^a
Da đen	41	15 (37%)	36	3 (8%)
Tây Ban Nha & Bồ Đào Nha	17	5 (29%)	18	1 (6%)
Da trắng	82	10 (12%)	87	1 (1%)
Khác	11	0 (0%)	10	1 (10%)

Tổng cộng	151	30 (20%)	151	6 (4%)
-----------	-----	----------	-----	--------

^a Dùng insulin trong 30 ngày liên tiếp hoặc hơn, với < 5 ngày gián đoạn, không có tiền sử đái tháo đường phụ thuộc insulin hoặc đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

Ghép gan

Đái tháo đường sau khi ghép tạng phụ thuộc insulin được báo cáo ở 18% và 11% bệnh nhân ghép gan điều trị bằng Prograf và hồi phục ở 45% và 31% trong số những bệnh nhân này trong thời gian một năm sau khi ghép lần lượt trong các thử nghiệm ngẫu nhiên ở Mỹ và Châu Âu (xem bảng 5). Tăng đường huyết đi kèm với việc sử dụng Prograf ở 47% và 33% người nhận gan ghép lần lượt trong các thử nghiệm ngẫu nhiên ở Hoa Kỳ Mỹ và châu Âu và có thể cần phải điều trị (xem phần Phản ứng ngoại ý).

Bảng 5: Tỷ lệ bệnh đái tháo đường sau khi ghép tạng (PTDM) và sử dụng insulin 1 năm trên bệnh nhân ghép gan

Tình trạng PTDM ^a	Nghiên cứu Mỹ		Nghiên cứu Châu Âu	
	Prograf	Cyclosporin	Prograf	Cyclosporin
Bệnh nhân có nguy cơ ^b	239	236	239	249
Mới khởi phát PTDM ^a	42 (18%)	30 (13%)	26 (11%)	12 (5%)
Bệnh nhân vẫn dùng insulin 1 năm	23 (10%)	19 (8%)	18 (8%)	6 (2%)

^a Sử dụng insulin 30 ngày hoặc nhiều ngày liên tiếp, với < 5 ngày gián đoạn mà không có tiền sử đái tháo đường phụ thuộc hay không phụ thuộc insulin.

^b Bệnh nhân không có tiền sử đái tháo đường trước ghép.

Các phản ứng ngoại ý xảy ra ít thường xuyên ở bệnh nhân ghép gan và ghép thận được mô tả ở phần Các phản ứng ngoại ý được báo cáo ít thường xuyên bên dưới.

Các phản ứng ngoại ý được báo cáo ít thường xuyên (>3% và < 15%)

Các phản ứng ngoại ý dưới đây được báo cáo ở những người nhận gan ghép hoặc thận ghép được điều trị với tacrolimus trong những thử nghiệm lâm sàng.

Hệ thần kinh (xem phần Cảnh báo và Thận trọng)

Các phản ứng ngoại ý xảy ra ít thường xuyên ở bệnh nhân ghép gan và ghép thận được mô tả ở phần CÁC PHẢN ỨNG NGOẠI Ý ĐƯỢC BÁO CÁO ÍT THƯỜNG XUYỀN bên dưới. Các phản ứng ngoại ý được báo cáo ít thường xuyên Các phản ứng ngoại ý dưới đây được báo cáo trong khoảng từ 3% đến dưới 15% những người nhận gan ghép hoặc thận ghép được điều trị với tacrolimus trong những thử nghiệm so sánh pha 3. HỆ THẦN KINH (xem CẢNH BÁO): ác mộng, kích động, chứng quên, lo âu, lú lẫn, co giật, trầm cảm, choáng váng, dễ xúc động, bệnh não, ảo giác, tăng trương lực cơ, mất phối hợp, giật rung cơ, bồn chồn, bệnh thần kinh, rối loạn tâm thần, buồn ngủ, suy nghĩ bất thường. CÁC GIÁC QUAN ĐẶC BIỆT: sự nhìn không bình thường, giảm thị lực, đau tai, viêm tai giữa, ù tai. DẠ DÀY RUỘT: chán ăn, viêm tiểu quản mật, vàng da tắc mật, khó tiêu, viêm thực quản, đầy hơi, viêm dạ dày, xuất huyết dạ dày ruột, tăng GGT, thủng dạ dày ruột, viêm gan, tắc ruột, tăng cảm giác thèm ăn, vàng da, tổn thương gan, thử nghiệm chức năng gan bất thường, nhiễm nấm candida, rối loạn trực tràng, viêm miệng. TIM MẠCH: đau thắt ngực, đau ngực, viêm tĩnh mạch huyết khối sâu, điện tâm đồ bất thường, xuất huyết, hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế, rối loạn mạch ngoại biên, viêm tĩnh mạch, huyết khối, dẫn mạch. NIỆU SINH DỤC: (xem CẢNH BÁO): albumin niệu, viêm bàng đái, huyết niệu, thùy thũng thận, suy thận, hoại tử ống thận, tiểu đêm, tiểu ra mù, tiểu ít, tiểu thường xuyên, tiểu dầm, viêm âm đạo. CHUYỂN HÓA/DINH DƯỠNG: nhiễm acid, phosphatase kiềm gia tăng, nhiễm kiềm, tăng SGPT, tăng SGOT, giảm bicarbonat, bilirubin niệu, BUN gia tăng, mất nước, GGT tăng, liền da bất thường, tăng calci huyết, tăng cholesterol huyết, tăng lipid huyết, tăng phosphat huyết, tăng acid uric huyết, tăng dung lượng máu, giảm	Ác mộng, kích động, chứng quên, lo âu, rối loạn đám rối thần kinh cánh tay, lú lẫn, co giật, kêu la, trầm cảm, tăng khí sắc, choáng váng, dễ xúc động, bệnh não, đột quỵ do xuất huyết, ảo giác, tăng trương lực cơ, mất phối hợp, liệt nhẹ một chi, giật rung cơ, đè ép dây thần kinh, bồn chồn, đau dây thần kinh, bệnh thần kinh, liệt mềm, tổn thương thần kinh ngoại biên, giảm kỹ năng tâm thần vận động, rối loạn tâm thần, liệt tứ chi, buồn ngủ, suy nghĩ bất thường, chóng mặt, suy giảm khả năng viết. <u>Các giác quan đặc biệt</u> Bất thường về thị giác, giảm thị lực, đau tai, viêm tai giữa, ù tai. <u>Tiêu hóa</u> Viêm tiểu quản mật, vàng da tắc mật, viêm tá tràng, khó tiêu, viêm thực quản, đầy hơi, viêm dạ dày, , viêm dạ dày thực quản, xuất huyết dạ dày ruột, tăng GGT, rối loạn dạ dày ruột, thủng dạ dày ruột, viêm gan, bệnh gan u hạt, tổn thương tế bào gan, tắc ruột, tăng cảm giác thèm ăn, vàng da, tổn thương gan, viêm loét thực quản, nhiễm nấm candida, u nang giả tụy, rối loạn trực tràng, viêm miệng. <u>Tim mạch</u> Điện tâm đồ (ECG) bất thường, đau thắt ngực, loạn nhịp tim, rung nhĩ, cuồng động nhĩ, nhịp tim chậm, rung tim, suy tim phổi, rối loạn tim mạch, suy tim sung huyết, viêm tĩnh mạch huyết khối sâu, [HL2]siêu âm tim bất thường, phức hợp QRS bất thường trên điện tâm đồ, đoạn ST bất thường trên điện tâm đồ, suy tim, nhịp tim giảm, xuất huyết, hạ huyết áp, rối loạn mạch máu ngoại biên, viêm tĩnh mạch, [HL3]hạ huyết áp tư thế, ngất, nhịp tim nhanh, huyết khối, giãn mạch <u>Niêu sinh dục</u> Suy thận cấp (xem phần Cảnh báo và thận trọng), albumin niệu, bệnh thận do virus BK, co thắt bàng quang, viêm bàng quang, tiểu khó, huyết niệu, thùy thũng thận, suy thận, hoại tử ống thận, tiểu đêm, tiểu ra mù, bệnh thận nhiễm độc, tiểu không tự chủ do thôi thúc, tiểu thường xuyên, tiểu dầm, bí tiểu, viêm âm đạo. <u>Chuyển hóa/Dinh dưỡng</u> Nhiễm acid, tăng phosphatase kiềm, nhiễm kiềm, tăng ALT (SGPT), tăng AST (SGOT), giảm bicarbonat, bilirubin niệu, mất nước, tiểu đường, GGT tăng, bệnh gút[HL4], liền da
--	--

canxi huyết, giảm đường huyết, giảm natri huyết, giảm phosphat huyết, giảm protein huyết, tăng dehydrogenase lactic, tăng cân. NỘI TIẾT (xem CẢN THẬN): hội chứng Cushing, tiểu đường mellitus. HUYẾT/BẠCH HUYẾT: rối loạn đông máu, vết bầm máu, thiếu máu nhược sắc, chứng tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, tăng hồng cầu, giảm prothrombin, tiểu cầu, sắt huyết thanh giảm. CÁC CƠ QUAN KHÁC: bụng to, áp xe, thương tổn tinh cở, phản ứng dị ứng, viêm tế bào, ớn lạnh, hội chứng cúm, phù, thoát vị, viêm phúc mạc, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, nhiễm trùng. CƠ XƯƠNG: đau khớp, vọp bẻ, co thắt, rối loạn khớp, vọp bẻ chân, đau cơ, nhược cơ, loãng xương. HÔ HẤP: hen suyễn, viêm phế quản, ho gia tăng, khó chịu ở phổi, tràn khí ngực, phù phổi, viêm hầu, viêm phổi, rối loạn hô hấp, viêm mũi, viêm xoang, ù tai. DA: mụn trứng cá, rụng tóc, viêm tróc da, viêm da do nấm, herpes, rậm lông, đổi màu da, rối loạn da, viêm da, đồ mờ hời. Hiếm có những báo cáo tự phát về sự phì đại cơ tim kèm với loạn chức năng tâm thất biểu hiện lâm sàng ở những bệnh nhân nhận phác đồ điều trị với Prograf (xem CẢN THẬN – Sự phì đại cơ tim). Thông báo cho bác sĩ những tác dụng phụ không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.	bất thường, tăng calci huyết, tăng cholesterol huyết, tăng lipid huyết, tăng phosphat huyết, tăng acid uric huyết, tăng dung lượng máu, giảm calci huyết, giảm đường huyết, giảm natri huyết, giảm protein huyết, tăng lactic dehydrogenase, tăng cân. <u>Nội tiết</u> Hội chứng Cushing <u>Máu/Bạch huyết</u> Rối loạn đông máu, vết bầm máu, tăng hematocrit, hemoglobin bất thường, thiếu máu nhược sắc, tăng bạch cầu, tăng hồng cầu, giảm prothrombin, sắt huyết thanh giảm <u>Các trường hợp khác</u> Bụng to, áp xe, thương tổn tinh cở, phản ứng dị ứng, viêm tế bào, ớn lạnh, té ngã, cảm giác bất thường, hội chứng cúm, phù, thoát vị, viêm phúc mạc, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, nhiễm trùng máu, không dung nạp nhiệt độ, loét. <u>Cơ xương</u> Đau khớp, giảm vận động, co thắt cơ, rối loạn khớp, đau cơ, nhược cơ, loãng xương <u>Hô hấp</u> Hen suyễn, khí phế thũng, nấc, khó chịu ở phổi, giảm chức năng phổi, viêm họng, viêm phổi, tràn khí màng phổi, phù phổi, rối loạn hô hấp, viêm mũi, viêm xoang, ù tai <u>Da</u> Mụn trứng cá, rụng tóc, viêm tróc da, viêm da do nấm, nhiễm herpes simplex, nhiễm herpes zoster (zona), rậm lông, khối u da lành tính, đổi màu da, rối loạn da, viêm da, đồ mờ hời. Hiếm có những báo cáo tự phát về sự phì đại cơ tim kèm với loạn chức năng tâm thất biểu hiện lâm sàng ở những bệnh nhân dùng phác đồ điều trị với Prograf. Phản ứng ngoại ý trong quá trình sử dụng hậu mãi Các phản ứng ngoại ý sau đây đã được báo cáo từ kinh nghiệm hậu mãi trên toàn thế giới khi sử dụng Prograf. Do những phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ một nhóm dân số có quy mô không xác định, không thể luôn luôn ước tính đáng tin cậy về tần suất hoặc thiết lập một mối quan hệ nhân quả với việc dùng thuốc. Quyết định bao gồm những phản ứng này vào thông tin ghi nhãn thường dựa trên một hoặc nhiều yếu tố sau: (1) mức
---	--

độ nặng của phản ứng, (2) tần suất báo cáo, hoặc (3) mức độ mạnh của mối quan hệ nhân quả với thuốc.

Các phản ứng khác bao gồm:

Tim mạch

Rung nhĩ, cuồng động nhĩ, loạn nhịp tim, ngừng tim, sóng T bất thường trên điện tâm đồ, đồ bình mặt, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, tràn dịch màng ngoài tim, khoảng QT kéo dài, xoắn đỉnh (Torsade de Pointes), huyết khối tĩnh mạch sâu ở chi, ngoại tâm thu thất, rung thất, phì đại cơ tim (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

Tiêu hóa

Hẹp ống dẫn mật, viêm đại tràng, viêm tiểu-dại tràng, viêm dạ dày ruột, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, tiêu té bào gan, hoại tử gan, nhiễm độc gan, chậm làm rỗng dạ dày, gan nhiễm mỡ, loét miệng, viêm tụy xuất huyết, viêm tụy hoại tử, loét dạ dày, bệnh tắc tĩnh mạch gan

Máu/Bạch huyết

Mất bạch cầu hạt, đông máu rải rác trong lòng mạch, thiếu máu tan huyết, giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, bất sản đơn thuần dòng hồng cầu (xem phần Cảnh báo và thận trọng)

Nhiễm trùng

Các trường hợp bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML), đôi khi gây tử vong; bệnh thận liên quan đến nhiễm virus polyoma (PVAN) bao gồm cả mất mảnh ghép (xem Cảnh báo và thận trọng)

Chuyển hóa/Dinh dưỡng

Glucose niệu, tăng amylase bao gồm viêm tụy, giảm cân

Các phản ứng ngoại ý khác

Thay đổi nhiệt độ của cơ thể, cảm giác bồn chồn, nóng bừng mặt, suy đa phủ tạng, rối loạn chức năng mảnh ghép nguyên phát

--	--

Hệ thần kinh Hội chứng ống cổ tay, nhồi máu não, liệt nửa người, bệnh não chất trắng, rối loạn tâm thần, cảm, <i>hội chứng tổn thương não phía sau</i> có khả năng <i>hồi phục</i> (PRES) (xem phần Cảnh báo và thận trọng), bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML) (xem phần Cảnh báo và thận trọng), liệt tứ chi, rối loạn lời nói, ngất Hô hấp Hội chứng suy hô hấp cấp, bệnh phổi kẽ, thâm nhiễm phổi, suy hô hấp cấp, suy hô hấp Da Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc Các giác quan đặc biệt Mù, mù vò não, mất thính giác bao gồm điếc, sợ ánh sáng Niệu sinh dục Suy thận cấp tính, viêm bàng quang xuất huyết, hội chứng urê máu tan máu, rối loạn tiểu tiện <i>Thông báo cho bác sĩ những tác dụng phụ không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.</i>
--

13	QUÁ LIỀU: Đã có rất ít trường hợp quá liều. Quá liều cấp gấp 30 lần liều dự định đã được báo cáo. Hầu hết các trường hợp không có triệu chứng và tất cả bệnh nhân được hồi phục mà không bị di chứng. Đôi khi quá liều cấp xảy ra theo sau bởi các tác dụng phụ dai dẳng được liệt kê trong phần tác dụng ngoại ý, ngoại trừ 1 trường hợp thấy có mê đay và hôn mê thoáng qua. Do tính hòa tan trong nước kém và sự gắn kết nhiều với hồng cầu và protein huyết tương, nên tacrolimus được biết trước là không thể thẩm tách thành lượng đáng kể nào. Chưa có trường hợp nào cần thẩm phân máu qua thận. Có trường hợp dùng than hoạt đường uống trong điều trị quá liều cấp, nhưng chưa có kinh nghiệm đầy đủ để khuyến cáo sử dụng. Các phương pháp hỗ trợ chung và điều trị triệu chứng đặc hiệu nên được áp dụng trong tất cả các trường hợp quá liều. Trong các nghiên cứu độc tính cấp đường uống và tiêm tĩnh mạch, trường hợp tử vong được thấy bằng hoặc lớn hơn các liều sau: ở chuột cống trưởng thành, liều gấp 52 lần liều uống được khuyến cáo sử dụng ở người, ở chuột cống con, liều gấp 16 lần liều uống ở người và ở chuột cống trưởng thành, liều gấp 16 lần liều được khuyến cáo tiêm tĩnh mạch ở người (tất cả dựa trên diện tích bề mặt cơ thể).	Mục “QUÁ LIỀU” nằm ở mục 10 QUÁ LIỀU: Đã có rất ít trường hợp quá liều. Quá liều cấp tính khi dùng liều gấp 30 lần liều dự định đã được báo cáo. Hầu hết các trường hợp không có triệu chứng và tất cả bệnh nhân được hồi phục mà không bị di chứng. Quá liều cấp tính đôi khi được đi kèm bởi các phản ứng ngoại ý phù hợp với những phản ứng được liệt kê trong phần Phản ứng ngoại ý (bao gồm run, chức năng thận bất thường, tăng huyết áp và phù ngoại biên); trong một trường hợp quá liều cấp tính, đã quan sát thấy nổi mê đay thoáng qua và ngủ lịm. Do tính hòa tan trong nước kém và mức gắn kết với hồng cầu và protein huyết tương cao, tacrolimus được biết trước là không thể thẩm tách thành lượng đáng kể nào; Chưa có trường hợp nào cần thẩm phân máu qua thận. Có trường hợp dùng than hoạt đường uống trong điều trị quá liều cấp tính, nhưng chưa có kinh nghiệm đầy đủ để khuyến cáo sử dụng. Các phương pháp hỗ trợ chung và điều trị triệu chứng đặc hiệu nên được áp dụng trong tất cả các trường hợp quá liều. Trong các nghiên cứu độc tính cấp đường uống và tiêm tĩnh mạch, trường hợp tử vong được thấy bằng hoặc lớn hơn các liều sau: ở chuột cống trưởng thành, liều gấp 52 lần liều uống được khuyến cáo sử dụng ở người, ở chuột cống con, liều gấp 16 lần liều uống ở người và ở chuột cống trưởng thành, liều gấp 16 lần liều được khuyến cáo tiêm tĩnh mạch ở người (tất cả dựa trên diện tích bề mặt cơ thể).
----	--	---

14	LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG <i>Prograf tiêm (Tacrolimus tiêm)</i> <i>Chỉ đối với dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch</i> Chú ý: Phản ứng quá mẫn xảy ra với thuốc tiêm sử dụng dẫn xuất của dầu thầu dầu. Xem phần khuyến cáo: Những bệnh nhân không dùng được viên nang Prograf có thể khởi đầu điều trị bằng Prograf tiêm. Liều Prograf đầu tiên nên dùng ngay trong 6 h đầu sau khi ghép tạng. Prograf tiêm nên được dùng với liều khởi đầu là 0.03-0.05mg/kg/ngày theo đường truyền tĩnh mạch. Người trưởng thành nên dùng liều ở mức thấp nhất ở khoảng liều trên. Nên sử dụng liệu pháp corticoide đồng thời ngay sau khi ghép tạng. Tiếp tục truyền tĩnh mạch Prograf tiêm đến khi bệnh nhân có thể uống được Prograf dạng viên nang. <u>Chế phẩm/ Độ ổn định</u> Prograf tiêm phải được pha loãng bằng dịch truyền NaCl 0.9% hoặc dextrose 5% để được nồng độ 0.004mg/ml và 0.02mg/ml trước khi sử dụng. Dịch truyền đã pha loãng được đựng trong chai thủy tinh hoặc polyethylene và nên được hủy sau 24h. Dịch truyền đã pha loãng không nên bảo quản trong lọ chứa PVC vì làm giảm độ ổn định và có khả năng thôi Phthalate. Trong trường hợp dịch truyền được pha loãng nhiều hơn (như trong trường hợp dùng cho bệnh nhân nhi...), những vật liệu không chứa PVC dạng ống nên hạn chế sử dụng để giảm thiểu khả năng thuốc bị thấm một cách đáng kể vào thành ống . Các chế phẩm không dùng theo đường uống nên được kiểm tra bằng mắt về độ đục hoặc sự mất màu trước khi sử dụng, kể cả dung dịch và dụng cụ chứa. Do Tacrolimus không ổn định về mặt hoá học trong môi trường kiềm trung tính, Prograf tiêm không nên hoà lẫn hoặc pha cùng với dung dịch có pH bằng 9 hoặc lớn hơn (VD: ganciclovir, acyclovir).	Mục “LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG” nằm ở mục 3 LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG <i>Prograf tiêm (Tacrolimus tiêm)</i> <i>Chỉ truyền tĩnh mạch</i> Chú ý: Phản ứng quá mẫn đã từng xảy ra với dẫn xuất của dầu thầu dầu dùng đường tiêm (xem phần Cảnh báo và thận trọng) Những bệnh nhân không thể uống được được viên nang Prograf có thể khởi đầu điều trị bằng Prograf tiêm. Liều Prograf đầu tiên nên dùng không sớm hơn 6 giờ đầu sau khi ghép tạng ở bệnh nhân ghép gan. Liều khởi đầu khuyến cáo của thuốc tiêm Prograf là 0,03-0,05 mg/kg/ngày theo đường truyền tĩnh mạch. Bệnh nhân trưởng thành nên dùng liều ở mức thấp nhất ở khoảng liều trên. Nên sử dụng liệu pháp corticosteroid đồng thời ngay sau khi ghép tạng. Tiếp tục truyền tĩnh mạch Prograf tiêm đến khi bệnh nhân có thể uống được Prograf dạng viên nang.
----	---	--

Viên nang Prograf (viên nang tacrolimus)

Tóm tắt liều khởi đầu và nồng độ tối thiểu trong máu toàn phần đặc trưng

Bệnh nhân	Liều uống khởi đầu được khuyến cáo *	Nồng độ thuốc tối thiểu trong máu toàn phần đặc trưng
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 nhân nhi ghép gan	0,15-0,20 mg/kg/ngày	Tháng 1-12: 5-20 ng/ml

- chú ý: liều được chia đôi mỗi 12 giờ

Bệnh nhân ghép gan

Bệnh nhân được khuyến cáo trị liệu khởi đầu bằng đường uống với viên nang Prograf nếu có thể. Nếu cần thiết trị liệu tiêm tĩnh mạch, nên chuyển đổi từ tiêm tĩnh mạch sang uống ngay khi trị liệu đường uống có thể dung nạp. Điều này xảy ra trong vòng 2-3 ngày. Liều khởi đầu của Prograf nên được chỉ định không sớm hơn 6 giờ sau khi ghép. Ở bệnh nhân truyền tĩnh mạch, liều uống đầu tiên nên cho lúc 8-12 giờ sau khi ngưng truyền tĩnh mạch. Liều uống khởi đầu của viên nang Prograf là 0,10 –0,15 mg/kg/ngày được chia thành 2 lần cách nhau 12 giờ mỗi ngày. Uống cùng lúc với nước bưởi có thể làm gia tăng nồng độ tối thiểu của tacrolimus trong máu toàn phần đặc trưng ở bệnh nhân ghép gan (xem phần các thuốc có thể làm thay đổi nồng độ Tacrolimus).

Chuẩn liều nên dựa vào đánh giá lâm sàng sự đào thải hay dung nạp cơ quan ghép. Liều thấp của Prograf có lẽ thích hợp cho điều trị duy trì. Điều trị hỗ trợ với corticosteroide thượng thận nên sử dụng sớm sau khi ghép cơ quan. Liều và nồng độ tacrolimus tối thiểu trong máu toàn phần đặc trưng được chỉ ra bằng trên. Các chi tiết về nồng độ trong máu được mô tả trong bảng kiểm tra nồng độ máu ở bệnh nhân ghép gan bên dưới.

Viên nang Prograf (viên nang tacrolimus)

Tóm tắt liều khởi đầu và nồng độ đầy của thuốc trong máu toàn phần (xem bảng 1)

Bảng 1		
Bệnh nhân	Liều uống khởi đầu được khuyến cáo *	Nồng độ đầy của thuốc trong máu toàn phần
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 nhân nhi ghép gan	0,15-0,20 mg/kg/ngày	Tháng 1-12: 5-20 ng/mL
*Chú ý: liều được chia đôi mỗi 12 giờ		

Bệnh nhân ghép gan

Bệnh nhân được khuyến cáo trị liệu khởi đầu bằng đường uống với viên nang Prograf nếu có thể. Nếu cần thiết trị liệu tiêm tĩnh mạch, nên chuyển đổi từ tiêm tĩnh mạch sang uống ngay khi trị liệu đường uống có thể dung nạp. Điều này xảy ra trong vòng 2-3 ngày. Liều khởi đầu của Prograf nên được chỉ định không sớm hơn 6 giờ sau khi ghép. Ở bệnh nhân truyền tĩnh mạch, liều uống đầu tiên nên cho lúc 8-12 giờ sau khi ngưng truyền tĩnh mạch. Liều uống khởi đầu của viên nang Prograf là 0,10-0,15 mg/kg/ngày được chia thành 2 lần cách nhau 12 giờ mỗi ngày. Uống cùng lúc với nước bưởi có thể làm gia tăng nồng độ đầy của tacrolimus trong máu toàn phần ở bệnh nhân ghép gan (xem phần Tương tác thuốc).

Chuẩn liều nên dựa vào đánh giá lâm sàng sự đào thải hay dung nạp cơ quan ghép. Liều thấp của Prograf có lẽ thích hợp cho điều trị duy trì. Điều trị hỗ trợ với corticosteroide nên sử dụng sớm sau khi ghép cơ quan.

Liều và nồng độ đầy của tacrolimus trong máu toàn phần được chỉ ra ở bảng 3; các chi tiết về nồng độ trong máu được mô tả trong bảng kiểm tra nồng độ máu ở bệnh nhân ghép gan bên dưới.

Bệnh nhân ghép thận

Liều uống khởi đầu được khuyến cáo dùng là 0,2 mg/kg/ngày, chia thành 2 lần cách nhau 12 giờ. Liều khởi đầu của Prograf nên được dùng trong vòng 24 giờ sau khi ghép, nhưng nên được trì hoãn cho đến khi chức năng thận hồi phục (như được chỉ ra trong ví dụ là nồng độ creatinine trong huyết thanh là $\leq 4\text{mg/dl}$). Bệnh nhân da đen đòi hỏi liều cao hơn để đạt được nồng độ trong máu tương đương. Liều và nồng độ tacrolimus tối thiểu trong máu toàn phần đặc trưng được chỉ ra ở bảng trên. Các chỉ tiết về nồng độ trong máu được mô tả trong bảng kiểm tra nồng độ máu ở bệnh nhân ghép thận bên dưới.

Dữ liệu về bệnh nhân ghép thận cho thấy bệnh nhân da đen đòi hỏi liều cao hơn để đạt được nồng độ tối thiểu tương đương so với bệnh nhân da trắng.

Thời gian sau khi ghép	Người da trắng (n=114)		Người da đen (n=560)	
	Liều (mg/kg)	Nồng độ tối thiểu (ng/ml)	Liều (mg/kg)	Nồng độ tối thiểu (ng/ml)
Ngày 7	0,18	12,0	0,23	10,9
Tháng 1	0,17	12,8	0,26	12,9
Tháng 6	0,14	11,8	0,24	11,5
Tháng 12	0,13	10,1	0,19	11,0

Bệnh nhân nhi

Bệnh nhân nhi ghép gan không bị rối loạn gan hay thận trước đó có nhu cầu và khả năng uống liều cao hơn người lớn để đạt được nồng độ trong máu tương đương. Vì vậy, ở bệnh nhân nhi được khuyến cáo nên khởi đầu ở liều bắt đầu tiêm tĩnh mạch là 0,03-0,05 mg/kg/ngày và liều bắt đầu đường uống là 0,15-0,20mg/kg/ngày. Nên điều chỉnh liều. Kinh nghiệm sử dụng ở bệnh nhân nhi ghép thận còn hạn chế.

Bệnh nhân rối loạn chức năng gan và thận

Do có khả năng gây độc tính thận, bệnh nhân suy thận hoặc gan nên nhận liều điều trị ở mức thấp nhất của khoảng liều đề nghị cho phép đường uống hay đường tiêm

Bệnh nhân ghép thận

Liều uống khởi đầu được khuyến cáo của Prograf là 0,2 mg/kg/ngày, chia thành 2 lần cách nhau 12 giờ. Liều khởi đầu của Prograf nên được dùng trong vòng 24 giờ sau khi ghép, nhưng nên được trì hoãn cho đến khi chức năng thận hồi phục (như được chỉ ra trong ví dụ là nồng độ creatinin trong huyết thanh là $\leq 4\text{ mg/dl}$). Bệnh nhân da đen đòi hỏi liều cao hơn để đạt được nồng độ trong máu tương đương. Liều và nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần được chỉ ra ở bảng 3; các chỉ tiết về nồng độ trong máu được mô tả trong bảng kiểm tra nồng độ máu ở bệnh nhân ghép thận bên dưới.

Dữ liệu về bệnh nhân ghép thận cho thấy bệnh nhân da đen đòi hỏi liều cao hơn để đạt được nồng độ đáy tương đương so với bệnh nhân da trắng (xem bảng 2).

Bảng 2

Thời gian sau khi ghép tạng	Người da trắng (n=114)		Người da đen (n=560)	
	Liều (mg/kg)	Nồng độ đáy (ng/mL)	Liều (mg/kg)	Nồng độ đáy (ng/mL)
Ngày 7	0,18	12,0	0,23	10,9
Tháng 1	0,17	12,8	0,26	12,9
Tháng 6	0,14	11,8	0,24	11,5
Tháng 12	0,13	10,1	0,19	11,0

Bệnh nhân nhi

Bệnh nhân nhi ghép gan không bị rối loạn gan hay thận trước đó có nhu cầu và khả năng uống liều cao hơn người lớn để đạt được nồng độ trong máu tương đương. Vì vậy, ở bệnh nhân nhi được khuyến cáo nên khởi đầu ở liều bắt đầu tiêm tĩnh mạch là 0,03-0,05 mg/kg/ngày và liều bắt đầu đường uống là 0,15-0,20 mg/kg/ngày. Nên điều chỉnh liều. Kinh nghiệm sử dụng ở bệnh nhân nhi ghép thận còn hạn chế.

Bệnh nhân rối loạn chức năng gan và thận

Do có khả năng gây độc tính thận, bệnh nhân suy thận hoặc gan nên nhận liều điều trị ở mức thấp nhất của khoảng liều đề nghị cho phép đường uống hay đường tiêm tĩnh mạch.

tĩnh mạch. Đôi lúc đòi hỏi giảm liều thấp hơn khoảng liều đề nghị. Điều trị Prograf thường nên trì hoãn đến 48 giờ hoặc lâu hơn ở bệnh nhân bị tiêu ít sau phẫu thuật. Chuyển đổi từ một phác đồ thuốc suy giảm miễn dịch này sang thuốc khác Prograf không nên được dùng cùng lúc với cyclosporine. Prograf hoặc cyclosporine nên được ngưng ít nhất 2 giờ trước khi bắt đầu thuốc khác. Khi sự hiện diện nồng độ Prograf hoặc cyclosporine tăng cao, nên trì hoãn thêm liều của các thuốc khác. Giám sát nồng độ máu Giám sát nồng độ tacrolimus trong máu kết hợp với các thông số xét nghiệm về lâm sàng khác được xem xét như là công cụ chủ yếu để quản lý bệnh nhân nhằm đánh giá sự thái ghép, độc tính, điều chỉnh liều và sự tương thích. Các yếu tố ảnh hưởng tần suất giám sát bao gồm không bị giới hạn đối với rối loạn chức năng gan hoặc thận, thêm hoặc ngưng các thuốc có khả năng tương tác và thời gian hậu ghép. Giám sát nồng độ máu không phải là cách thay thế cho giám sát chức năng gan và thận và sinh thiết mô. Hai phương pháp được sử dụng để định lượng tacrolimus, miễn dịch định lượng enzyme vi tiểu phân (MEIA) và test ELISA. Cả 2 phương pháp có cùng kháng thể đơn dòng đối với tacrolimus. So sánh nồng độ dựa trên các tài liệu đã được công bố và nồng độ của bệnh nhân dùng các phép định lượng hiện tại phải được làm bởi những người có kiến thức chi tiết về phương pháp định lượng và thiết bị sinh học. Máu toàn phần là chất nền lựa chọn và mẫu máu nên được thu thập vào ống nghiệm đang chứa chất kháng đông ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA). Chất kháng đông heparin không được khuyến cáo sử dụng vì có khuynh hướng hình thành các cục máu khi lưu trữ. Mẫu máu chưa được phân tích ngay lập tức nên được lưu trữ ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh và nên định lượng trong vòng 7 ngày. Nếu mẫu máu được giữ lâu hơn thì phải được làm đông ở nhiệt độ 20°C lên đến 12 tháng. Ghép gan Mặc dầu còn thiếu mối liên quan trực tiếp giữa nồng độ tacrolimus và hiệu quả của	Đôi lúc đòi hỏi giảm liều thấp hơn khoảng liều đề nghị. Điều trị Prograf thường nên trì hoãn đến 48 giờ hoặc lâu hơn ở bệnh nhân bị tiêu ít sau phẫu thuật. Chuyển đổi từ một phác đồ thuốc ức chế miễn dịch này sang thuốc khác Prograf không nên được dùng cùng lúc với cyclosporin. Nên ngừng dùng Prograf hoặc cyclosporin ít nhất 24 giờ trước khi bắt đầu dùng thuốc kia. Khi nồng độ Prograf hoặc cyclosporin tăng cao, nên trì hoãn hơn nữa việc dùng thuốc này với thuốc kia (xem phần Cảnh báo và thận trọng và phần Tương tác thuốc) Giám sát nồng độ thuốc trong máu Giám sát nồng độ tacrolimus trong máu kết hợp với các thông số xét nghiệm về lâm sàng khác được xem xét như là công cụ chủ yếu để quản lý bệnh nhân nhằm đánh giá sự thái ghép, độc tính, điều chỉnh liều và sự tương thích. Các yếu tố ảnh hưởng đến tần suất của việc thực hiện các xét nghiệm theo dõi bao gồm rối loạn chức năng gan thận, thêm thuốc, ngưng thuốc do tương tác thuốc, thời gian sau ghép... Giám sát nồng độ thuốc trong máu không phải là cách thay thế cho giám sát chức năng gan và thận và sinh thiết mô. Hai phương pháp được sử dụng để định lượng tacrolimus, miễn dịch định lượng enzym vi tiểu phân (MEIA) và test ELISA. Cả 2 phương pháp có cùng kháng thể đơn dòng đối với tacrolimus. So sánh nồng độ dựa trên các tài liệu đã được công bố và nồng độ của bệnh nhân dùng các phép định lượng hiện tại phải được thực hiện bởi những người có kiến thức chi tiết về phương pháp định lượng và thiết bị sinh học. Máu toàn phần là chất nền lựa chọn và mẫu máu nên được thu thập vào ống nghiệm đang chứa chất kháng đông acid ethylen diamin tetraacetic (EDTA). Chất chống đông heparin không được khuyến cáo sử dụng vì có khuynh hướng hình thành các cục máu khi lưu trữ. Mẫu máu chưa được phân tích ngay lập tức nên được lưu trữ ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh và nên định lượng trong vòng 7 ngày. Nếu mẫu máu được giữ lâu hơn thì phải được làm đông ở nhiệt độ -20°C lên đến 12 tháng. Ghép gan Mặc dù còn thiếu mối liên quan trực tiếp giữa nồng độ tacrolimus và hiệu quả của thuốc,
---	---

thuốc, dữ liệu từ nghiên cứu pha III và pha IV trên bệnh nhân ghép gan đã chứng tỏ có sự gia tăng tần suất tác động ngoại ý với nồng độ tối thiểu của thuốc trong máu. Hầu hết bệnh nhân ổn định khi nồng độ tối thiểu trong máu toàn phần được duy trì khoảng 5-20ng/ml. Bệnh nhân hậu ghép lâu dài thường duy trì ở liều thấp của khoảng liều đề nghị. Dữ liệu từ nghiên cứu lâm sàng ở Mỹ chứng tỏ cho thấy nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần, được đo bằng test ELISA, thì biến thiên trong suốt tuần đầu hậu ghép. Sau giai đoạn sớm này, nồng độ thuốc tối thiểu trung bình, đo ở khởi điểm từ tuần thứ 2 đến 1 năm hậu ghép, trong khoảng 9,8ng/ml đến 19,4 ng/ml. Trong tài liệu “Giám sát thuốc điều trị, 1995, Vol 17, số 6 có 1 phần tham khảo và nhiều trang đề cập đến giám sát điều trị tacrolimus từ hội thảo thế giới về thống nhất cách điều trị thuốc ức chế miễn dịch. Tham khảo bản thảo này cho thảo luận thêm về giám sát tacrolimus. Ghép thận Dữ liệu từ nghiên cứu ở Mỹ chỉ ra rằng nồng độ tối thiểu của tacrolimus trong máu toàn phần, được đo lường bằng máy IMX, hầu như rất biến thiên trong suốt tuần đầu dùng thuốc. Trong suốt 3 tháng đầu tiên, 80% bệnh nhân duy trì nồng độ tối thiểu khoảng 7-20 ng/ml và khoảng 1 năm sau đó là 5-15ng/ml. Nguy cơ tương đối về độc tính gia tăng theo nồng độ thuốc tối thiểu nhất. Do đó, giám sát nồng độ thuốc tối thiểu trong máu toàn phần được đề nghị để trợ giúp cho việc đánh giá lâm sàng về độc tính.	dữ liệu từ nghiên cứu pha II và pha III trên bệnh nhân ghép gan đã chứng tỏ có sự gia tăng tần suất tác động ngoại ý với nồng độ tối thiểu của thuốc trong máu. Hầu hết bệnh nhân ổn định khi nồng độ đáy trong máu toàn phần được duy trì khoảng 5-20 ng/mL. Bệnh nhân sau ghép lâu dài thường duy trì ở liều thấp của khoảng liều đề nghị. Dữ liệu từ nghiên cứu lâm sàng ở Mỹ cho thấy nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần được đo bằng test ELISA biến thiên trong suốt tuần đầu sau ghép. Sau giai đoạn sớm này, nồng độ đáy trung bình của thuốc đo ở khởi điểm từ tuần thứ 2 đến 1 năm sau ghép trong khoảng 9,8-19,4 ng/mL. Trong tài liệu “Giám sát thuốc điều trị, 1995, Vol 17, số 6 có 1 phần tham khảo và nhiều trang đề cập đến giám sát điều trị tacrolimus từ hội thảo thế giới về thống nhất cách điều trị thuốc ức chế miễn dịch. Tham khảo bản thảo này cho thảo luận thêm về giám sát tacrolimus. Ghép thận Dữ liệu từ nghiên cứu ở Mỹ cho thấy nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần được đo bằng máy IMX, hầu như rất biến thiên trong suốt tuần đầu dùng thuốc. Trong suốt 3 tháng đầu tiên, 80% bệnh nhân duy trì nồng độ đáy khoảng 7-20 ng/mL và khoảng 1 năm sau đó là 5-15 ng/mL. Nguy cơ tương đối về độc tính gia tăng theo nồng độ đáy của thuốc nhất. Do đó, giám sát nồng độ đáy của thuốc trong máu toàn phần được đề nghị để trợ giúp cho việc đánh giá lâm sàng về độc tính. Cách pha dung dịch tiêm truyền Prograf tiêm phải được pha loãng bằng dịch truyền NaCl 0,9% hoặc dextrose 5% để được nồng độ 0,004 mg/mL và 0,02 mg/mL trước khi sử dụng. Dịch truyền đã pha loãng được đựng trong chai thủy tinh hoặc polyethylen và nên được huỷ sau 24 giờ. Dịch truyền đã pha loãng không nên bảo quản trong vật liệu chứa PVC vì làm giảm độ ổn định và có khả năng thôi phthalat. Trong trường hợp dịch truyền được pha loãng nhiều hơn (như trong trường hợp dùng cho bệnh nhân nhi...), nên sử dụng vật liệu dạng ống không
--	--

		chứa PVC để giảm thiểu khả năng thuốc bị thấm một cách đáng kể vào thành ống. Các chế phẩm không dùng theo đường uống nên được kiểm tra bằng mắt về độ đục hoặc sự mất màu trước khi sử dụng, kể cả dung dịch và dụng cụ chứa. Do tacrolimus không ổn định về mặt hoá học trong môi trường kiềm trung tính, không nên hoà lẫn hoặc pha Prograf tiêm cùng với dung dịch có pH bằng 9 hoặc lớn hơn (VD: ganciclovir, acyclovir).
15	TRÌNH BÀY: <u>Viên nang:</u> <i>Viên nang Prograf (viên nang tacrolimus) 0,5mg</i> Viên nang tròn màu vàng nhạt có ghi “0.5mg” màu đỏ trên nắp nang và “f607” trên thân nang, được đóng trong 5 vỉ chứa 10 viên, mỗi viên chứa 0,5mg tacrolimus. <i>Viên nang Prograf (viên nang tacrolimus) 1mg</i> Viên nang tròn màu trắng có ghi “1mg” màu đỏ trên nắp nang và “f617” trên thân nang, được đóng trong 5 vỉ chứa 10 viên, mỗi viên chứa 1mg tacrolimus. <i>Viên nang Prograf (viên nang tacrolimus) 5mg</i> Viên nang tròn màu xám nhạt/đỏ nhạt có ghi “5mg” màu đỏ trên nắp nang và “f657” trên thân nang, được đóng trong 5 vỉ chứa 10 viên, mỗi viên chứa 5mg tacrolimus. <i>Bảo quản và phân phối:</i> Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. <u>Ống tiêm:</u> <i>Prograf dạng tiêm (tacrolimus tiêm) 5mg (chỉ dùng tiêm truyền tĩnh mạch)</i> Prograf có sẵn ở dạng dung dịch vô trùng (dạng tiêm tacrolimus) chứa tương đương 5mg tacrolimus khan nước trong 1ml. Hộp chứa 10 ống.	Mục “TRÌNH BÀY” nằm ở mục 15 TRÌNH BÀY Viên nang Prograf (viên nang tacrolimus) 0,5 mg Viên nang tròn màu vàng nhạt có ghi “0.5 mg” màu đỏ trên nắp nang và “f607” trên thân nang, được đóng trong 5 vỉ chứa 10 viên, mỗi viên chứa 0,5 mg tacrolimus khan. Viên nang Prograf (viên nang tacrolimus) 1 mg Viên nang tròn màu trắng có ghi “1 mg” màu đỏ trên nắp nang và “f617” trên thân nang, được đóng trong 5 vỉ chứa 10 viên, mỗi viên chứa 1 mg tacrolimus khan. <i>Viên nang Prograf (viên nang tacrolimus) 5mg</i> Viên nang tròn màu xám nhạt/đỏ nhạt có ghi “5mg” màu đỏ trên nắp nang và “f657” trên thân nang, được đóng trong 5 vỉ chứa 10 viên, mỗi viên chứa 5mg tacrolimus. Bảo quản và phân phối Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Prograf dạng tiêm (tacrolimus tiêm) 5 mg (chỉ dùng tiêm truyền tĩnh mạch) Prograf ở dạng dung dịch vô trùng (dạng tiêm tacrolimus) chứa tương đương 5 mg tacrolimus khan nước trong 1 mL. Hộp chứa 10 ống. Bảo quản và phân phối

	<i>Bảo quản và phân phối:</i> Bảo quản ở nhiệt độ 5°C đến 30°C.	Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25°C.
	HẠN DÙNG: Đối với viên nang Prograf 1 mg và Prograf 0,5 mg: 3 năm Đối với Prograf dạng tiêm: 2 năm <i>Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng ghi trên nhãn.</i>	Hạn dùng Đối với viên nang Prograf 1 mg và Prograf 0,5 mg: 3 năm kể từ ngày sản xuất. Đối với Prograf dạng tiêm: 2 năm kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng ghi trên nhãn.
	Tiêu chuẩn chất lượng: Theo tiêu chuẩn nhà sản xuất	Tiêu chuẩn chất lượng: Theo tiêu chuẩn nhà sản xuất
	<i>Thuốc bán theo đơn. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thông tin xin hỏi thêm ý kiến bác sĩ. Đề xa tầm tay trẻ em.</i>	Thuốc bán theo đơn. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thông tin xin hỏi thêm ý kiến bác sĩ. Đề xa tầm tay trẻ em.
	Sản xuất bởi Astellas Ireland Ltd., Killorglin, Co. Kerry, Ireland	Sản xuất bởi Astellas Ireland Ltd., Killorglin, Co. Kerry, Ireland <i>Nếu có bất kỳ thắc mắc nào, xin vui lòng gửi thông tin về địa chỉ pv@sg.astellas.com</i>