



کپسول

پیش از شروع مصرف این دارو، محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید.

پیش از شروع مصرف ساپروتاک® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی ساپروتاک® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این دفترچه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این بروشور می‌توانید به وبسایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com بخش راهنمای بیماران مراجعه فرمایید.



ساپروتاک® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما ساپروتاک® و نام ژنریک آن تاکرولیموس (به صورت مونوهیدرات) است. ساپروتاک® به گروهی از داروها به نام "سرکوب‌کننده سیستم ایمنی" تعلق دارد. سیستم ایمنی، بدن شما را در برابر عفونت‌ها محافظت می‌کند. سیستم ایمنی همچنین می‌تواند در واکنش به پیوند اعضا مثل کبد، کلیه و ... به دلیل مهاجم شناختن عضو جدید واکنش نشان دهد و باعث رد پیوند شود. از این رو مصرف داروی ساپروتاک® همراه با داروهای دیگر می‌تواند از رد پیوند شما پیشگیری کند.

این دارو به شکل کپسول‌های ۰/۵، ۱ و ۵ میلی گرمی بوده

و با دو نوع بسته‌بندی به صورت قوطی یا بلیستر عرضه می‌گردد.

بسته‌بندی قوطی شامل ۵۰ کپسول درون یک قوطی و یک قوطی همراه با یک دفترچه راهنما درون یک جعبه می‌باشد.

بسته‌بندی بلیستر شامل ۱۰ عدد کپسول داخل هر بلیستر و ۵ بلیستر همراه با یک دفترچه راهنما درون یک جعبه می‌باشد.

هر کپسول ساپروتاک® حاوی تاکرولیموس به عنوان ماده فعال دارویی و لاکتوز مونوهیدرات، هایپرملوز، کراس کارملوز سدیم و منیزیم استئارات به عنوان مواد جانبی می‌باشد.



ساپروتاک® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

ساپروتاک® به همراه داروهای دیگر در پیشگیری از رد پیوند کبد، کلیه و قلب استفاده می‌شود.

ساپروتاک® همچنین ممکن است در درمان سایر بیماری‌ها که در اینجا به آنها اشاره نشده است نیز به کار رود.



چه افرادی نباید ساپروتاک® را دریافت کنند؟

داروی ساپروتاک® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به تاکرولیموس یا سایر مواد جانبی موجود در فرآورده داشته‌اید؛ در ابتدای بروشور لیست کاملی از مواد جانبی ساپروتاک®

آورده شده است.

- اگر در گذشته سابقه حساسیت به دسته آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولید مانند اریترومايسين، کلاریترومایسین و آزیترومایسین را داشته‌اید.



قبل از دریافت داروی ساپروتاک® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟

- اگر تا ۲۴ ساعت قبل از شروع مصرف داروی ساپروتاک® از داروی سیکلوسپورین استفاده کرده‌اید حتما پزشک خود را مطلع سازید زیرا در این صورت نباید مصرف داروی ساپروتاک® را شروع کنید.

- مصرف داروی ساپروتاک® می‌تواند ریسک ابتلا به عفونت، لنفوما و یا سرطان‌های دیگر مانند سرطان پوست را افزایش دهد، در مورد ریسک‌ها و فواید مصرف دارو با پزشک خود مشورت کنید.
- مصرف داروی ساپروتاک® در بیماران پیوند کلیه در برخی موارد می‌تواند باعث بروز دیابت شود. بروز این عارضه در نژاد آفریقایی-آمریکایی و یا اسپانیایی بیشتر از سایر نژادها است. در مورد ریسک ابتلا به دیابت در مورد خودتان با پزشک معالج مشورت کنید.
- اگر دچار مشکلات کلیوی یا کبدی هستید؛
- اگر دچار بیماری قلبی، پرفشاری خون، بالا بودن کلسترول و تری‌گلیسیرید هستید؛
- اگر دچار مشکلات ریتم قلب هستید و یا سابقه‌ی

- سندرم افزایش طول QT را دارید؛
- اگر از داروهای تنظیم‌کننده ریتم قلب و یا از داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی استفاده می‌کنید؛
- اگر قصد استفاده از هر نوع واکسنی را دارید؛
- اگر باردار هستید و یا قصد باردار شدن دارید؛
- اگر به نوزاد خود شیر می‌دهید و یا قصد این کار را دارید؛ ساپروتاک® می‌تواند وارد شیر مادر شود لذا در صورت مصرف دارو شیردهی نباید صورت گیرد؛
- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید؛
- اگر سابقه‌ی حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا

نپا

آیا ساپروتاک® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده و یا مصرف دارویی را قطع کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید زیرا ساپروتاک® با داروهای زیادی تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود. بخصوص داروهایی مانند: آمیودارون، سیکلوسپورین، نلفیناویر، سیروولیموس و یا داروهای درمان هیپاتیت C (بوسپروویر یا تlapروویر)

ساپروتاک® می‌تواند باعث آسیب به کلیه‌ها شود. این

هر ماده دیگری دارید و همچنین علامتی از حساسیت را که تا به حال تجربه کرده‌اید مانند: خارش، کهیر، تحریک پوستی، تنگی نفس، خس خس سینه، سرفه، تورم صورت، لب‌ها و یا گلو و هر علامت دیگری؛



ایمنی مصرف ساپروتاک® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

اثر منفی مصرف ساپروتاک® بر جنین شناخته شده نیست. لازم است در صورت بارداری و یا قصد بارداری پزشک معالج خود را در جریان قرار دهید.

ساپروتاک® می‌تواند وارد شیر مادر شود و به نوزاد آسیب رساند. در زمان مصرف این دارو از شیردهی خودداری کنید.

اثر در صورت استفاده همزمان با داروهایی نظیر ضد ویروس‌ها، داروهای شیمی درمانی، آنتی‌بیوتیک‌های تزریقی، بعضی از داروهای مربوط به سیستم گوارش، داروهای تزریقی در درمان پوکی استخوان و بعضی از داروهای ضد درد و ضد آرتрит مانند آسپرین و ایبوپروفن و ... افزایش پیدا می‌کند.

در طول درمان با ساپروتاک® باید احتیاط در مصرف داروهای زیر را رعایت کرد:

- واکسن‌های زنده، کلوزاپین، اپلرنون، ناتالی‌زوماب، پیمکرولیموس، پیموزاید، دیوریتیک‌های نگهدارنده پتاسیم مانند تریامترن، آمیلوراید و اسپرونولاکتون، تاکرولیموس موضعی، وین‌کریستین، توفاسیتینیب، اریترومایسین، کلاریترومایسین، نایفدیپین، دیلتیازم، وراپامیل، اتینیل

استرادیول، دانازول، ضد بارداری‌های استروئیدی، نفازودون، فنی‌توئین، فنوباریتال، پردنیزولون، متیل پردنیزولون، ریفامپین، کلرامفنیکل، دابی‌گاتران، افویرنز، اورولیموس، فلوکونازول، ایتراکونازول، کتوکونازول، کلوتریمازول، لفلونوماید، پوساکونازول، امپرازول، لانسوپرازول، سایمتیدین، متوکلروپرامید، آلومینیوم-منیزیم-هیدروکساید، وریکونازول

در صورت نیاز به هرگونه واکسیناسیون نیز قبل از آن با پزشک خود مشورت نمایید.

از مصرف همزمان میوه و یا آب گریپ‌فروت با ساپروتاک® خودداری کنید زیرا می‌تواند با افزایش سطح این دارو در خون، سمیت ساپروتاک® را افزایش دهد.

از مصرف گیاه هایپرپیکوم پرفوراتوم با ساپروتاک® خودداری کنید زیرا می تواند سطح این دارو در خون را کاهش دهد.




کیسول ساپروتاک® چگونه تجویز می شود؟


- کیسول ساپروتاک® را دقیقا طبق دستور پزشک مورد استفاده قرار دهید. پزشک در مورد تعداد و زمان مصرف کیسول اطلاعات کامل را در اختیار شما قرار می دهد.
- کیسول ساپروتاک® به صورت معمول دوبار در روز (هر ۱۲ ساعت) و در زمان های یکسان در روز تجویز می شود. پزشک شما ممکن است برای دستیابی به بهترین پاسخ درمانی دوز دارو و دفعات مصرف را در طول درمان تغییر دهد.
- داروی خود را در هر روز در زمان ثابتی مصرف نمایید و از کم

- و یا زیاد کردن دوز دارو بدون دستور پزشک خودداری کنید.
- کیسول ساپروتاک® را بلافاصله بعد از خارج کردن از قوطی یا بلیستر میل کنید.
- دارو را بیشتر از دوره ی درمانی تجویز شده استفاده نکنید.
- در طول درمان از تغییر شکل، دوز و کارخانه ی تولیدکننده ی دارو بدون مشورت با پزشک متخصص خود خودداری نمایید.
- از خورد کردن، شکستن و جویدن کیسول ها خودداری نمایید.
- دارو را یک ساعت قبل و یا دو ساعت بعد از غذا و با معده خالی میل نمایید.
- در طول مصرف دارو از رژیم غذایی و فعالیت های بدنی توصیه شده توسط پزشکتان پیروی کنید.


- چنانچه در ارتباط با نحوه مصرف ساپروتاک® سوال دیگری در ذهن دارید، با پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.

 **دوز ساپروتاک®، فواصل تجویز و طول دوره درمان چقدر است؟**

دوز دارو بسته به نوع بیماری، وزن بدن و شرایط زمینه‌ای شما متفاوت است. پزشک معالج بر اساس این موارد، دوز مورد نیاز را برای شما تجویز خواهد کرد. فواصل مصرف دارو و طول دوره درمان نیز بسته به نتایج آزمایش‌ها، وضعیت عمومی و میزان پاسخ شما به درمان، ممکن است تغییر کند.

 **در صورت مصرف بیش از حد ساپروتاک® چه باید کرد؟**

چنانچه ساپروتاک® را بیشتر از دوز درمانی تعیین شده مورد استفاده قرار دادید، بلافاصله پزشک خود را در جریان بگذارید و یا با نزدیک‌ترین مرکز اورژانس فوراً تماس بگیرید.

 **در صورت فراموشی مصرف یک دوز ساپروتاک® چه اقدامی باید انجام دهید؟**

- دوز فراموش شده از دارو را به محض یادآوری مصرف کنید.
- در صورت نزدیک بودن به زمان مصرف دوز بعدی،

دوز فراموش شده را استفاده نکرده و همانند روند قبل درمان را ادامه دهید.

- از مصرف همزمان داروی فراموش شده و داروی نوبت بعدی خودداری کنید. دارو را بیشتر از میزان تجویز شده توسط پزشک، مورد استفاده قرار ندهید.

در طی مصرف ساپروتاک® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟



- اگر دچار پرفشاری خون هستید و یا مشکلات قلبی، کلیوی و یا کبدی دارید حتماً پزشک خود را مطلع سازید.

- در صورت مراجعه به دندان پزشکی و یا نیاز به انجام عمل جراحی حتماً پزشک را در مورد مصرف داروی

ساپروتاک® مطلع سازید.

- در صورت بارداری و یا قصد بارداری حتماً در مورد مزایا و مضرات مصرف داروی ساپروتاک® همزمان با بارداری با پزشک معالج خود مشورت کنید.

- بدون مشورت با پزشک خود هیچ داروی دیگری را مصرف نکنید و همیشه فهرستی از تمام داروهای مصرفی خود اعم از نسخه‌ای یا بدون نسخه و یا فرآورده‌های گیاهی و ویتامین‌ها را همراه خود داشته و به پزشک معالج خود ارائه دهید.

- قطع ناگهانی مصرف دارو حین درمان، ریسک رد عضو پیوندی شما را بسیار بالا می‌برد. از قطع مصرف دارو تا هنگام دستور پزشک معالج خود، خودداری نمایید.

- با توجه به احتمال ابتلا به عفونت‌های شدید به دلیل

مصرف این دارو باید احتیاط‌های لازم را در این مورد انجام دهید.

- قبل از دریافت هر نوع واکسنی همزمان با مصرف ساپروتاک® با پزشک خود مشورت نمایید زیرا مصرف همزمان این دارو با واکسن‌ها می‌تواند ریسک ابتلا به عفونت را بالا ببرد و یا باعث عدم کارایی برخی از واکسن‌ها شود.

- از مصرف همزمان داروی ساپروتاک® با آنتی‌اسیدها و کلستیرامین خودداری کنید و این داروها را با فاصله‌ی حداقل دوساعت از هم مصرف نمایید.

- مصرف داروی ساپروتاک® ممکن است حساسیت شما به آفتاب را بیشتر کرده و احتمال آفتاب سوختگی را بالا ببرد؛ در طول درمان از مواجهه مستقیم با آفتاب،

لامپ‌های با نور زرد و برنزه‌کننده‌ها اجتناب کرده و از کرم‌های ضد آفتاب (SPF 30 و یا بالاتر)، پوشش مناسب و عینک آفتابی برای محافظت از آفتاب استفاده نمایید.

- میوه و آب گریپ‌فروت با ساپروتاک® تداخل دارد لذا از مصرف همزمان آن با دارو اجتناب کنید.

- از مصرف همزمان ساپروتاک® با الکل بپرهیزید زیرا ریسک بروز عوارض دارو را افزایش می‌دهد.

- در طول درمان با ساپروتاک® از مواجهه با افراد مریض و یا کسانی که به عفونت مبتلا هستند بپرهیزید و در صورت بروز علائم عفونت پزشک خود را فوراً مطلع سازید.

- در طول دوره درمان پزشک معالج شما ممکن است آزمایش‌هایی جهت پایش وضعیت قند خون، سطح پتاسیم خون و عملکرد کلیه و کبد شما تجویز کند.

لذا در طول مصرف دارو ممکن است به دفعات نیاز به انجام آزمایش خون داشته باشید.

- ساپروتاک® ممکن است در بعضی افراد باعث اختلال در بینایی و یا عملکرد سیستم عصبی شود لذا همزمان با مصرف باید احتیاط ویژه در مورد رانندگی یا کار با ماشین‌هایی که نیاز به دقت دارند صورت گیرد.

بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟



- در صورتی که داروی خود را بیشتر از مقدار تجویز شده استفاده کرده‌اید؛
- در صورت بروز علائم واکنش‌های حساسیتی مانند راش

پوستی، کهیر، خارش، قرمزی، تورم، تاول، خس خس سینه، مشکل در تنفس یا صحبت کردن، خشونت غیر معمول صدا، تورم دهان، صورت، لب‌ها، زبان یا گلو؛

- در صورت بروز هر گونه علائم عفونت شامل تب ۳۸ درجه‌ی سانتی‌گراد و یا بالاتر، لرز، سوزش شدید گلو، گوش و یا درد در ناحیه سینوس‌ها، سرفه، افزایش یا تغییر در رنگ خلط، احساس درد و سوزش در هنگام تخلیه ادرار، زخم‌های دهانی، زخم‌هایی که ترمیم نمی‌شوند، خارش یا درد در ناحیه مقعد؛

- در صورت بروز علائم افزایش فشار خون مانند سردرد شدید، تاری دید، احساس تپش در عروق گردن و یا گوش‌ها و اضطراب و همچنین احساس درد در قفسه سینه؛

- در صورت بروز هرگونه کبودی و خونریزی و یا ورم

کردن قسمتی از بدن؛

- در صورت بروز علائم افزایش قند خون مانند تکرر ادرار، احساس تشنگی بیشتر و یا کاهش اشتها، تنفس با بوی میوه؛
- در صورت بروز علائم مانند احساس کاهش ضربان قلب، ضعف ماهیچه‌ای، درد استخوان، حرکات غیرعادی ماهیچه‌ای، کاهش سرعت عکس‌العمل؛
- در صورت بروز علائم خونریزی معده مانند تیرگی مدفوع و یا دفع خون با مدفوع، خروج خون همراه با سرفه کردن و یا استفراغ تیره رنگ؛
- در صورت ناتوانی در دفع ادرار، تغییر در دفعات ادرار، درد در زمان دفع ادرار؛
- در صورت بروز سردرد شدید؛

- در صورت بروز علائم کم‌خونی مانند تنگی نفس، خستگی و یا خواب آلودگی شدید؛
- در صورت بروز علائم اختلالات عصبی مانند گیجی، مشکلات بینایی، لرزش، بی‌حسی یا تشنج و غش کردن؛
- در صورت احساس صدای زنگ در گوش و یا کاهش شنوایی؛
- در صورت تورم شدید، بی‌حسی و یا احساس سوزن سوزن شدن در دست‌ها و پاها؛
- در صورت احساس درد و یا تورم نزدیک به محل انجام پیوند عضو؛
- در صورت بروز راش پوستی؛
- در صورت بروز تغییرات در وضعیت ذهنی خود، اختلال در صحبت کردن یا راه رفتن و یا کاهش بینایی (این علائم



آیا می‌دانید منظور از **عوارض بسیار شایع** چیست؟

عارضه‌ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد یا به عبارتی از هر ۱۰ نفر حداقل یک نفر این عارضه را تجربه کنند.



آیا می‌دانید منظور از **عوارض شایع** چیست؟

عارضه‌ای شایع است که در ۱۰-۵٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد.



آیا می‌دانید منظور از **عوارض نادر** چیست؟

عارضه‌ای نادر است که در کمتر از ۵٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد.

ممکن است به تدریج آغاز شده و به سرعت پیشرفت کند؛
- در صورت بروز علائمی که بهتر نشده و یا بدتر شده است؛



ساپروتاک® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند تمامی داروهای دیگر، ساپروتاک® نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود.

قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد.

عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی ساپروتاک® را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.

شدت عوارض جانبی ساپروتاک® بسته به نوع بیماری، دوز دارو، میزان عملکرد کبدی و داروهای مصرفی همزمان می‌تواند بیشتر یا کمتر شود.

عوارض بسیار شایع ساپروتاک® عبارتند از:

- افزایش فشار خون، ادم، درد قفسه سینه
- سردرد، بی‌خوابی، درد، تب، سرگیجه
- راش پوستی، خارش، تعریق در دست‌ها و پاها
- ابتلا به دیابت بعد از پیوند (پیوند کلیه)، کاهش فسفات خون، کاهش منیزیم خون، افزایش قند خون، افزایش و یا کاهش پتاسیم خون، افزایش چربی خون
- اسهال، دردهای شکمی، تهوع، یبوست، بی‌اشتهایی،

استفراغ، سوءهاضمه

- عفونت مجاری ادراری
- عوارض خونی مانند لوکوپنی، آنمی، ترومبوسیتوپنی و لوکوسیتوز
- تغییر در نتایج تست‌های کبدی، آسیت
- لرزش، خستگی، پاراستزی، کمردرد، درد مفاصل
- عملکرد غیر طبیعی کلیه، افزایش کراتینین سرم، افزایش BUN، کاهش حجم ادرار
- مشکلات ریوی، تجمع مایع در ریه، تنگی نفس، افزایش سرفه، برونشیت
- ابتلا به عفونت، اختلال در کارایی عمل پیوند

عوارض شایع ساپروتاک® عبارتند از:

- عوارض قلبی مانند آریتمی، تغییر در ECG، فیبریلاسیون دهلیزی، نارسایی قلبی، کاهش ضربان قلب، افت فشار خون، افت فشار خون وضعیتی، بیماری‌های عروق محیطی، ترومبوز
- اضطراب، گیجی و پریشانی، افسردگی، تغییر خلق و خو، کابوس، توهم و مشکلات ذهنی
- اختلال در آگاهی، مور مور شدن و بی‌حسی در دست‌ها و پا، سرگیجه، اختلال در توانایی نوشتن، مشکلات سیستم عصبی
- تاری دید، افزایش حساسیت به نور
- کاهش جریان خون در عروق، افزایش ضربان قلب
- خونریزی، کاهش فشار خون، گرفتگی عروق، التهاب دیواره عروق

- اسهال، زخم و یا التهاب گوارشی که باعث دردهای شکمی می‌شود، خونریزی معده، زخم و یا التهاب در دهان، تجمع مایعات در شکم، استفراغ، سوءهاضمه، یبوست، نفخ، مدفوع شل، تغییرات اشتها
- تغییر در سطح آنزیم‌های کبدی، زردی پوست به دنبال مشکلات کبدی، التهاب کبد، کلانژیتیس، افزایش بیلی‌روبین
- خارش، راش پوستی، ریزش مو، افزایش تعریق
- ضعف عمومی، تب، تجمع مایع در بدن، درد، افزایش وزن، احساس گر گرفتگی
- رویاهای غیرعادی، تفکر غیرعادی، فراموشی، لرزش، بی‌ثباتی عاطفی، عصبی شدن، جنون، تشنج، اختلال خواب
- آکنه، کبودی، سلولیت، درماتیت قارچی، حساسیت به نور،

- تغییر رنگ پوست، زخم‌های پوستی، مشکلات ترمیم زخم
- اسیدوز، آلکالوز، کاهش سطح بی‌کربنات، سندرم کوشینگ، کم‌آبی بدن، نقرس، افزایش چربی خون، افزایش یا کاهش کلسیم و فسفات، کاهش سدیم و پتاسیم، افزایش اوره، کاهش پروتئین و کاهش سطح آهن خون
- اسپاسم مثانه، التهاب مثانه، سوزش ادرار، شب ادراری، تکرر ادرار، ادرار اورژانسی، بی‌اختیاری ادرار، احتباس ادرار، التهاب واژن
- اختلالات انعقادی خون، پلی‌سیتمی، آنمی هایپوکرومیک
- گرفتگی و خشکی ماهیچه‌ها، عدم تعادل، مشکلات مفصلی، گرفتگی پا، درد عضلانی، ضعف عضلانی، نوروپاتی، پوکی استخوان، ضعف عمومی بدن

- درد گوش، التهاب گوش میانی، وز وز گوش
- نارسایی حاد کلیوی، دفع آلبومین در ادرار، نفروپاتی، دفع خون در ادرار، هیدرونفروز
- آمفیوزم، مشکلات ریوی، کاهش عملکرد ریوی، فارنژیت، پنومونی، پنموتوراکس، ادم ریوی، التهاب بینی، سینوزیت، تغییر صدا، سرفه
- آبسه، اختلال در ترمیم زخم، واکنش آلرژیک، علائم شبه آنفولانزا، اسپاسم عمومی، فتق، هرپس سیمپلکس، سکسکه، التهاب صفاق

عوارض نادر و یا تهدیدکننده حیات ساپروتاک® عبارتند از:

آگرانولوسیتوز، شوک آنافیلاکسی، آنژیوادم، نارسایی دهلیزی قلب، تنگی مجاری صفراوی، نابینایی، ایست

قلبی، سکتة مغزی، ناشنوایی، هذیان، همی‌پارازی، آنمی همولایتیک، سندرم همولایتیک-اورمیک، سیستیت هموراژیک، نکروز کبدی، سمیت کبدی، لوکوانسفالوپاتی، اختلال لنفوپرولیفراتیو، ملانوما، هایپر تروفی عضله قلب، سکتة قلبی، نوتروپنی، استئومیلتیس، التهاب پانکراس، پان‌سیتوپنی، افزایش طول QT، نارسایی تنفسی، سپتیمی، سندرم استیون جانسون، توکسیک اپیدرمال نکرولازیس، ترومبوسایتوپنیک پورپورا، تورسد-دی پوینت، هیرسوتیسم، کما، اختلالات تکلم، میاستنیا، فلج عضلانی، آسم، نفروپاتی، التهاب مثانه همراه با خونریزی



ساپروتاک® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

ساپروتاک® را دور از نور و رطوبت و دردمای کمتر از ۳۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری نمایید.

با توجه به حساسیت زیاد داروی ساپروتاک® به رطوبت، از نگهداری این دارو خارج از قوطی اصلی یا بلیستر و باز نگه‌داشتن درب قوطی دارو برای مدت طولانی خودداری نمایید.

دارو را دور از دید و دسترس کودکان نگهداری نمایید.



نکات کلی که ضمن مصرف ساپروتاک® باید همواره به یاد داشته باشید:

- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماری تان بهبود نیافته و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.
- از مصرف ساپروتاک® در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله ساپروتاک® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.
- روش صحیح دور انداختن داروهای بلااستفاده را از پزشک یا داروساز خود بیاموزید.

- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.
- چنانچه در مورد ساپروتاک® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.

تاریخ آخرین بازنگری:
دسامبر ۲۰۱۸ برابر با آذر ۱۳۹۷



نانوفناوران دارویی آوند
NANOALVAND

ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند
کرج-البرز-ایران

ایران، البرز، کرج، شهرک صنعتی سیمین دشت، خیابان هفتم غربی

تلفن: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

فاکس: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

وبسایت: www.nanoalvand.com

پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیماران: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

Suprotac[®]
 **Tacrolimus**

Capsules

Read all of this leaflet carefully for
complete instruction

WARNING:

MALIGNANCIES AND SERIOUS INFECTION

- Increased risk of development of lymphoma and other malignancies, particularly of the skin, due to immunosuppression.
- Increased susceptibility to bacterial, viral, fungal, and protozoal infections, including opportunistic infections.
- Only physicians experienced in immunosuppressive therapy and management of organ transplant patients should prescribe Tacrolimus. Patients receiving the drug should be managed in facilities equipped and staffed with adequate laboratory and supportive medical resources. The physician responsible for maintenance therapy should have complete information requisite for the follow-up of the patient.

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1. Prophylaxis of Organ Rejection in Kidney Transplant

TACROLIMUS is indicated for the prophylaxis of organ rejection in patients receiving allogeneic kidney transplants. It is recommended that TACROLIMUS be used concomitantly with Azathioprine or Mycophenolate mofetil (MMF) and adrenal corticosteroids. Therapeutic drug monitoring is recommended for all patients receiving TACROLIMUS capsules.

1.2. Prophylaxis of Organ Rejection in Liver Transplant

TACROLIMUS capsules are indicated for the prophylaxis of organ rejection in patients receiving allogeneic liver transplants. It is recommended that TACROLIMUS capsules be used concomitantly with adrenal corticosteroids. Therapeutic drug monitoring is recommended for all patients receiving TACROLIMUS capsules.

1.3. Prophylaxis of Organ Rejection in Heart Transplant

TACROLIMUS capsules are indicated for the prophylaxis of organ rejection in patients

receiving allogeneic heart transplants. It is recommended that TACROLIMUS capsules be used concomitantly with Azathioprine or Mycophenolate mofetil (MMF) and adrenal corticosteroids. Therapeutic drug monitoring is recommended for all patients receiving TACROLIMUS capsules.

1.4. Limitations of Use

TACROLIMUS capsules should not be used simultaneously with cyclosporine. Use with Sirolimus is not recommended in liver and heart transplant. The safety and efficacy of TACROLIMUS with Sirolimus has not been established in kidney transplant.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. Dosage in Adult Kidney, Liver, or Heart Transplant Patients

The initial oral dosage recommendations for adult patients with kidney, liver, or heart transplants along with recommendations for whole blood trough concentrations are shown in Table 1. The initial dose of TACROLIMUS should be administered no sooner than 6 hours after transplantation in the liver and heart transplant patients. In kidney transplant patients, the initial dose of TACROLIMUS may be administered within 24 hours of transplantation, but should be delayed until renal function has recovered.

Table 1: Summary of Initial Oral Dosage Recommendations and Observed Whole Blood Trough Concentrations in Adults

Patient Population	Recommended Tacrolimus Initial Oral Dosage Note: daily doses should be administered as two divided doses, every 12 hours	Observed Tacrolimus Whole Blood Trough Concentrations
--------------------	---	---

Adult kidney transplant patients In combination with Azathioprine In combination with MMF/ IL-2 receptor antagonist	0.2 mg/kg/day 0.1 mg/kg/day	month 1 to 3: 7 to 20 ng/mL month 4 to 12: 5 to 15 ng/mL month 1-12: 4 to 11 ng/mL
Adult liver transplant patients	0.10 to 0.15 mg/kg/day	month 1 to 12: 5 to 20 ng/mL
Adult heart transplant patients	0.075 mg/kg/day	month 1 to 3: 10 to 20 ng/mL month ≥4: 5 to 15 ng/mL

Dosing should be titrated based on clinical assessments of rejection and tolerability. Lower TACROLIMUS dosages than the recommended initial dosage may be sufficient as maintenance therapy. Adjunct therapy with adrenal corticosteroids is recommended early post-transplant.

The data in kidney transplant patients indicate that the Black patients required a higher dose to attain comparable trough concentrations compared to Caucasian patients.

Initial Dose – Injection

Tacrolimus injection should be used only as a continuous IV infusion and when the patient cannot tolerate oral administration

of tacrolimus capsules. Tacrolimus injection should be discontinued as soon as the patient can tolerate oral administration of tacrolimus capsules, usually within 2 to 3 days. In a patient receiving an IV infusion, the first dose of oral therapy should be given 8 to 12 hours after discontinuing the IV infusion.

The observed trough concentrations described above pertain to oral administration of Tacrolimus only; while monitoring Tacrolimus concentrations in patients receiving Tacrolimus injection as a continuous IV infusion may have some utility, the observed concentrations will not represent comparable exposures to those estimated by the trough concentrations observed in patients on oral therapy.

The recommended starting dose of Tacrolimus injection is 0.03 to 0.05 mg/kg/day in kidney and liver transplant and 0.01 mg/kg/day in heart transplant given as a continuous IV infusion. Adult patients should receive doses at the lower end of the dosing range. Concomitant adrenal corticosteroid therapy is recommended early post-transplantation.

2.2. Dosage in Pediatric Liver Transplant Patients

Pediatric patients in general need higher tacrolimus doses compared to adults: the higher dose requirements may decrease as the child grows older. Recommendations for the initial oral dosing for pediatric transplant patients and whole blood trough concentration range are shown in Table 2.

Table 2. Summary of Initial TACROLIMUS Capsule Dosing Recommendations and Whole Blood Trough Concentration Range in Children

Patient Population	Initial TACROLIMUS Capsule Dosing	Whole Blood Trough Concentration Range
Pediatric kidney transplant patients	0.3 mg/kg/day capsules divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-12: 5-20 ng/mL

Pediatric liver transplant patients	0.15-0.2 mg/kg/day capsules divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-12: 5-20 ng/mL
Pediatric heart transplant patients	0.3 mg/kg/day* capsules divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-12: 5-20 ng/mL

*0.1 mg/kg/day if cell depleting induction treatment is administered.

2.3. Dosage Adjustment in Patients with Renal Impairment

Due to its potential for nephrotoxicity, consideration

should be given to dosing TACROLIMUS at the lower end of the therapeutic dosing range in patients who have received a liver or heart transplant and have pre-existing renal impairment. Further reductions in dose below the targeted range may be required. In kidney transplant patients with post-operative oliguria, the initial dose of TACROLIMUS should be administered no sooner than 6 hours and within 24 hours of transplantation, but may be delayed until renal function shows evidence of recovery.

2.4. Dosage Adjustments in Patients with Hepatic Impairment

Due to the reduced clearance and prolonged half-life, patients with severe hepatic

impairment (Child Pugh ≥ 10) may require lower doses of TACROLIMUS. Close monitoring of blood concentrations is warranted. The use of TACROLIMUS in liver transplant recipients experiencing post-transplant hepatic impairment may be associated with increased risk of developing renal insufficiency related to high whole-blood concentrations of tacrolimus. These patients should be monitored closely and dosage adjustments should be considered. Some evidence suggests that lower doses should be used in these patients.

2.5. Administration Instructions

It is recommended that patients initiate oral therapy with TACROLIMUS if possible.

Initial dosage and observed tacrolimus whole blood trough concentrations for adults are shown in Table 1 and for pediatrics in Table 2.

It is recommended that the oral daily dose be administered in two divided doses (e.g. morning and evening). Capsules should be taken immediately following removal from the bottle or blister. The capsules should be swallowed with fluid (preferably water).

Capsules should generally be administered on an empty stomach or at least 1 hour before or 2 to 3 hours after a meal, to achieve maximal absorption. Patients should not eat grapefruit or drink grapefruit juice in combination with TACROLIMUS capsules. TACROLIMUS

capsules should not be used simultaneously with Cyclosporine. Tacrolimus capsules or Cyclosporine should be discontinued at least 24 hours before initiating the other. In the presence of elevated tacrolimus or Cyclosporine concentrations, dosing with the other drug usually should be further delayed. In patients unable to take oral tacrolimus, therapy may be initiated with tacrolimus injection as a continuous IV infusion. If IV therapy is necessary, conversion from IV to oral tacrolimus is recommended as soon as oral therapy can be tolerated. This usually occurs within 2 to 3 days. In patients receiving an IV infusion, the first dose of oral therapy should be given 8 to 12 hours after discontinuing the IV infusion.

2.6. Therapeutic Drug Monitoring

Monitoring of tacrolimus blood concentrations in conjunction with other laboratory and clinical parameters is considered an essential aid to patient management for the evaluation of rejection, toxicity, dose adjustments and compliance.

Observed whole blood trough concentrations can be found in Table 1. Factors influencing frequency of monitoring include but are not limited to hepatic or renal dysfunction, the addition or discontinuation of potentially interacting drugs and the post-transplant time. Blood concentration monitoring is not a replacement for renal and

liver function monitoring and tissue biopsies. Data from clinical trials show that tacrolimus whole blood concentrations were most variable during the first week post-transplantation.

The relative risks of toxicity and efficacy failure are related to tacrolimus whole blood trough concentrations. Therefore, monitoring of whole blood trough concentrations is recommended to assist in the clinical evaluation of toxicity and efficacy failure. Methods commonly used for the assay of Tacrolimus include high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (HPLC/MS/MS) and immunoassays. Immunoassays may react with metabolites as well as parent compound. Therefore, assay results

obtained with immunoassays may have a positive bias relative to results of HPLC/MS. The bias may depend upon the specific assay and laboratory. Comparison of the concentrations in published literature to patient concentrations using the current assays must be made with detailed knowledge of the assay methods and biological matrices employed. Whole blood is the matrix of choice and specimens should be collected into tubes containing ethylene diamine tetra acetic acid (EDTA) anti-coagulant. Heparin anti-coagulation is not recommended because of the tendency to form clots on storage. Samples which are not analyzed immediately should be stored at room temperature or in a refrigerator and assayed

within 7 days. If samples are to be kept longer they should be deep frozen at -20° C. One study showed drug recovery > 90% for samples stored at -20° C for 6 months, with reduced recovery observed after 6 months.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tacrolimus capsules, are available as hard capsule for oral administration contains Tacrolimus as follows:

- 0.5 mg
- 1 mg
- 5 mg

4. CONTRAINDICATIONS

TACROLIMUS capsules are contraindicated in patients with a hypersensitivity to tacrolimus or other macrolides. Hypersensitivity symptoms reported include dyspnea, rash, pruritus, and acute respiratory distress syndrome.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

Medication errors, including inadvertent, unintentional or unsupervised substitution of immediate- or prolonged-release tacrolimus formulations, have been observed. This has led to serious adverse events, including graft

rejection, or other side effects which could be a consequence of either under- or over-exposure to tacrolimus. Patients should be maintained on a single formulation of tacrolimus with the corresponding daily dosing regimen; alterations in formulation or regimen should only take place under the close supervision of a transplant specialist.

During the initial post-transplant period, monitoring of the following parameters should be undertaken on a routine basis:

blood pressure, ECG, neurological and visual status, fasting blood glucose levels, electrolytes (particularly potassium), liver and renal function tests, hematology parameters, coagulation

values, and plasma protein determinations. If clinically relevant changes are seen, adjustments of the immunosuppressive regimen should be considered.

5.1. Management of Immunosuppression:

Only physicians experienced in immunosuppressive therapy and management of organ transplant patients should use TACROLIMUS. Patients receiving the drug should be managed in facilities equipped and staffed with adequate laboratory and supportive medical resources. The physicians responsible for maintenance therapy should have complete information requisite for the follow up of the patient.

5.2. Lymphoma and Other Malignancies

Patients receiving immunosuppressants, including TACROLIMUS, are at increased risk of developing lymphomas and other malignancies, particularly of the skin. The risk appears to be related to the intensity and duration of immunosuppression rather than to the use of any specific agent. As usual for patients with increased risk for skin cancer, exposure to sunlight and UV light should be limited by wearing protective clothing and using a sunscreen with a high protection factor. Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) has been reported in immunosuppressed organ transplant recipients. The majority of PTLD events appear related to Epstein Barr

Virus (EBV) infection. The risk of PTLD appears greatest in those individuals who are EBV seronegative, a population which includes many young children.

5.3. Serious Infections

Patients receiving immunosuppressants, including TACROLIMUS, are at increased risk of developing bacterial, viral, fungal, and protozoal infections, including opportunistic infections. These infections may lead to serious, including fatal, outcomes. Because of the danger of oversuppression of the immune system which can increase susceptibility to infection, combination immunosuppressant therapy should be used with caution.

5.4. Polyoma Virus Infections

Patients receiving immunosuppressants, including TACROLIMUS, are at increased risk for opportunistic infections, including polyoma virus infections. Polyoma virus infections in transplant patients may have serious, and sometimes fatal, outcomes. These include polyoma virus-associated nephropathy (PVAN), mostly due to BK virus infection, and JC virus-associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) which have been observed in patients receiving tacrolimus.

PVAN is associated with serious outcomes, including deteriorating renal function and kidney graft loss. Patient monitoring may

help detect patients at risk for PVAN. Cases of PML have been reported in patients treated with TACROLIMUS. PML, which is sometimes fatal, commonly presents with hemiparesis, apathy, confusion, cognitive deficiencies and ataxia. Risk factors for PML include treatment with immunosuppressant therapies and impairment of immune function. In immunosuppressed patients, physicians should consider PML in the differential diagnosis in patients reporting neurological symptoms and consultation with a neurologist should be considered as clinically indicated. Reductions in immunosuppression should be considered for patients who develop evidence of PVAN or PML. Physicians should also consider

the risk that reduced immunosuppression represents to the functioning allograft.

5.5. Cytomegalovirus (CMV) Infections

Patients receiving immunosuppressants, including TACROLIMUS, are at increased risk of developing CMV viremia and CMV disease. The risk of CMV disease is highest among transplant recipients seronegative for CMV at time of transplant who receive a graft from a CMV seropositive donor. Therapeutic approaches to limiting CMV disease exist and should be routinely provided. Patient monitoring may help detect patients at risk for CMV disease. Consideration should be given to reducing the amount of immunosuppression in patients who

develop CMV viremia and/or CMV disease.

5.6. New Onset Diabetes After Transplant

Tacrolimus was shown to cause new onset diabetes mellitus in clinical trials of kidney, liver, and heart transplantation. New onset diabetes after transplantation may be reversible in some patients. Black and Hispanic kidney transplant patients are at an increased risk. Blood glucose concentrations should be monitored closely in patients using TACROLIMUS.

5.7. Nephrotoxicity

TACROLIMUS, like other calcineurin-inhibitors, can cause acute or chronic nephrotoxicity,

particularly when used in high doses. Acute nephrotoxicity is most often related to vasoconstriction of the afferent renal arteriole, is characterized by increasing serum creatinine, hyperkalemia, and/or a decrease in urine output, and is typically reversible. Chronic calcineurin-inhibitor nephrotoxicity is associated with increased serum creatinine, decreased kidney graft life, and characteristic histologic changes observed on renal biopsy; the changes associated with chronic calcineurin-inhibitor nephrotoxicity are typically progressive. Patients with impaired renal function should be monitored closely as the dosage of TACROLIMUS may need to be reduced. In patients with persistent elevations of serum creatinine who

are unresponsive to dosage adjustments, consideration should be given to changing to another immunosuppressive therapy. Due to the potential for additive or synergistic impairment of renal function, care should be taken when administering TACROLIMUS with drugs that may be associated with renal dysfunction. These include, but are not limited to, aminoglycosides, ganciclovir, amphotericin B, cisplatin, nucleotide reverse transcriptase inhibitors (e.g., tenofovir) and protease inhibitors (e.g., ritonavir, indinavir). Similarly, care should be exercised when administering with CYP3A4 inhibitors such as antifungal drugs (e.g., ketoconazole), calcium channel blockers (e.g., diltiazem, verapamil), and macrolide

antibiotics (e.g., clarithromycin, erythromycin, troleandomycin) which will result in increased tacrolimus whole blood concentrations due to inhibition of tacrolimus metabolism.

5.8. Neurotoxicity

TACROLIMUS may cause a spectrum of neurotoxicities, particularly when used in high doses. The most severe neurotoxicities include posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), delirium, and coma. Patients treated with tacrolimus have been reported to develop PRES. Symptoms indicating PRES include headache, altered mental status, seizures, visual disturbances and hypertension. Diagnosis may be confirmed by radiological procedure.

If PRES is suspected or diagnosed, blood pressure control should be maintained and immediate reduction of immunosuppression is advised. This syndrome is characterized by reversal of symptoms upon reduction or discontinuation of immunosuppression. Coma and delirium, in the absence of PRES, have also been associated with high plasma concentrations of tacrolimus. Seizures have occurred in adult and pediatric patients receiving tacrolimus.

Less severe neurotoxicities, include tremors, paresthesias, headache, and other changes in motor function, mental status, and sensory function. Tremor and headache have been associated with high whole-blood

concentrations of tacrolimus and may respond to dosage adjustment.

5.9. Hyperkalemia

Hyperkalemia has been reported with tacrolimus use. Serum potassium levels should be monitored. Careful consideration should be given prior to use of other agents also associated with hyperkalemia (e.g., potassium-sparing diuretics, ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers) during TACROLIMUS therapy.

5.10. Hypertension

Hypertension is a common adverse effect of TACROLIMUS therapy and may require

antihypertensive therapy. The control of blood pressure can be accomplished with any of the common antihypertensive agents, though careful consideration should be given prior to use of antihypertensive agents associated with hyperkalemia (e.g., potassium-sparing diuretics, ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers) Calcium-channel blocking agents may increase tacrolimus blood concentrations and therefore require dosage reduction of TACROLIMUS.

5.11. Use with Sirolimus

The safety and efficacy of tacrolimus with Sirolimus has not been established in kidney transplant patients.

Use of Sirolimus with tacrolimus in studies of liver transplant patients was associated with an excess mortality, graft loss, and hepatic artery thrombosis (HAT) and is not recommended. Use of Sirolimus (2 mg per day) with tacrolimus in heart transplant patients in a U.S. trial was associated with increased risk of renal function impairment, wound healing complications, and insulin-dependent post-transplant diabetes mellitus, and is not recommended.

5.12. Use with CYP3A4 Inhibitors and Inducers

When coadministering Tacrolimus with strong CYP3A4-inhibitors (e.g., telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin) and strong inducers (e.g., rifampin,

rifabutin) adjustments in the dosing regimen of tacrolimus and subsequent frequent monitoring of tacrolimus whole blood trough concentrations and tacrolimus-associated adverse reactions are recommended.

5.13. QT Prolongation

TACROLIMUS may prolong the QT/QTc interval and may cause Torsade de Pointes. Avoid TACROLIMUS in patients with congenital long QT syndrome. In patients with congestive heart failure, bradyarrhythmias, those taking certain antiarrhythmic medications or other medicinal products that lead to QT prolongation, and those with electrolyte disturbances such as hypokalemia, hypocalcemia, or hypomagnesemia,

consider obtaining electrocardiograms and monitoring electrolytes (magnesium, potassium, calcium) periodically during treatment. When co-administering TACROLIMUS with other substrates and/or inhibitors of CYP3A4 that also have the potential to prolong the QT interval, a reduction in TACROLIMUS dose, frequent monitoring of tacrolimus whole blood concentrations, and monitoring for QT prolongation is recommended. Use of tacrolimus with amiodarone has been reported to result in increased tacrolimus whole blood concentrations with or without concurrent QT prolongation.

5.14. Myocardial Hypertrophy

Myocardial hypertrophy has been reported in

infants, children, and adults, particularly those with high tacrolimus trough concentrations, and is generally manifested by echocardiographically demonstrated concentric increases in left ventricular posterior wall and interventricular septum thickness. This condition appears reversible in most cases following dose reduction or discontinuance of therapy. In patients who develop renal failure or clinical manifestations of ventricular dysfunction while receiving TACROLIMUS therapy, echocardiographic evaluation should be considered. If myocardial hypertrophy is diagnosed, dosage reduction or discontinuation of TACROLIMUS should be considered.

5.15. Immunizations

The use of live vaccines should be avoided during treatment with TACROLIMUS; examples include (not limited to) the following: intranasal influenza, measles, mumps, rubella, oral polio, BCG, yellow fever, varicella, and TY21a typhoid vaccines.

5.16. Pure Red Cell Aplasia

Cases of pure red cell aplasia (PRCA) have been reported in patients treated with tacrolimus. A mechanism for tacrolimus-induced PRCA has not been elucidated. All patients reported risk factors for PRCA such as parvovirus B19 infection, underlying disease, or concomitant

medications associated with PRCA. If PRCA is diagnosed, discontinuation of tacrolimus should be considered.

5.17. Gastrointestinal Perforation

Gastrointestinal perforation has been reported in patients treated with tacrolimus; all reported cases were considered to be a complication of transplant surgery or accompanied by infection, diverticulum, or malignant neoplasm. As gastrointestinal perforation may be serious or life-threatening, appropriate medical/surgical management should be instituted promptly.

5.18. Excipients

As TACROLIMUS contains lactose, special care should be taken in patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.

5.19. Driving/ Operation of Machinery

TACROLIMUS may cause visual and neurological disturbances. Patients treated with tacrolimus who are affected by such disorders should not drive a car or operate dangerous machinery. This effect may be enhanced if TACROLIMUS is administered in association with alcohol.

6. ADVERSE REACTIONS

≥15%:

Cardiovascular: Hypertension (13% to 62%), edema (peripheral 11% to 36%), chest pain (19%), edema (18%), pericardial effusion (heart transplant 15%), ischemic coronary artery disorders, tachycardia

Central nervous system: Headache (24% to 64%), insomnia (30% to 64%), pain (24% to 63%), fever (19% to 48%), postprocedural pain (kidney transplant 29%), dizziness (19%), tremor

Dermatologic: Pruritus (15% to 36%), rash (10% to 24%), sweating increased

Endocrine & metabolic: New-onset diabetes

after transplant (75% kidney transplant), hypophosphatemia (28% to 49%), hypomagnesemia (16% to 48%), hyperglycemia (21% to 47%), hyperkalemia (13% to 45%), hyperlipidemia (10% to 31%), hypokalemia (13% to 29%), diabetes mellitus (24% to 26%), post-transplant diabetes mellitus (heart transplant 13% to 22%; kidney transplant 20%; liver transplant 11% to 18%), hyperuricemia, appetite decreased, metabolic acidosis, hyponatremia, fluid overload

Gastrointestinal: Diarrhea (25% to 72%), abdominal pain (29% to 59%), nausea (32% to 46%), constipation (23% to 36%), anorexia (7% to 34%), vomiting (14% to 29%), dyspepsia (18% to 28%)

Genitourinary: Urinary tract infection (16% to 34%), renal tubular necrosis, nephropathy toxic, bladder and urethral symptoms

Hematologic: Anemia (5% to 50%), leukopenia (13% to 48%), leukocytosis (8% to 32%), thrombocytopenia (14% to 24%), leukocytosis, red blood cell analyses abnormal

Hepatic: Liver function tests abnormal (6% to 36%), ascites (7% to 27%), cholangitis, cholestasis and jaundice

Local: Incision site complication (kidney transplant 28%)

Neuromuscular & skeletal: Tremor (15% to 56%; heart transplant 15%), weakness (11% to 52%), paresthesia (17% to 40%), back pain (17% to

30%), arthralgia (25%), muscle spasms, pain in limb

Renal: Abnormal kidney function (36% to 56%), creatinine increased (23% to 45%), BUN increased (12% to 30%), oliguria (18% to 19%)

Respiratory: Atelectasis (5% to 28%), pleural effusion (30% to 36%), dyspnea (5% to 29%), cough increased (18%), bronchitis (17%), pharyngitis, nasal congestion and inflammations, parenchymal lung disorders

Miscellaneous: Infection (24% to 45%), CMV infection (heart transplant 32%), graft dysfunction (kidney transplant 24%)

<15%:

Cardiovascular: Abnormal ECG (QRS or ST segment abnormal), arrhythmia, atrial fibrillation, atrial flutter, bradycardia, cardiopulmonary failure, deep thrombophlebitis, heart failure, heart rate decreased, hemorrhage, hemorrhagic stroke, hypervolemia, hypotension, orthostatic hypotension, peripheral vascular disorder, phlebitis, syncope, tachycardia, thrombosis, vasodilation

Central nervous system: Abnormal dreams, abnormal thinking, agitation, amnesia, anxiety, chills, confusion, depression, emotional lability, encephalopathy, flaccid paralysis, hallucinations, mood elevated, nervousness,

psychosis, quadriparesis, seizure, somnolence, vertigo

Dermatologic: Acne, alopecia, bruising, cellulitis, exfoliative dermatitis, fungal dermatitis, hirsutism, photosensitivity reaction, skin discoloration, skin disorder, skin neoplasm, skin ulcer, wound healing impaired

Endocrine & metabolic: Acidosis, alkalosis, bicarbonate decreased, Cushing's syndrome, dehydration, gout, hypercholesterolemia, hyper-/hypocalcemia, hyponatremia, hyperphosphatemia, hyperuricemia, hypoproteinemia, serum iron decreased

Gastrointestinal: Appetite increased, cramps, duodenitis, dysphagia, enlarged abdomen,

esophagitis (including ulcerative), flatulence, gastritis, gastroesophagitis, GI perforation/hemorrhage, ileus, oral moniliasis, pancreatic pseudocyst, rectal disorder, stomatitis, weight gain

Genitourinary: Bladder spasm, cystitis, dysuria, nocturia, urge incontinence, urinary frequency, urinary incontinence, urinary retention, vaginitis

Hematologic: Coagulation disorder, decreased prothrombin, hypochromic anemia, polycythemia

Hepatic: Alkaline phosphatase increased, bilirubinemia, cholangitis, cholestatic jaundice, GGT increased, hepatitis (including granulomatous), jaundice, LDH increased, liver

damage

Local: Phlebitis

Neuromuscular & skeletal: Hypertonia, incoordination, joint disorder, leg cramps, monoparesis, myalgia, myasthenia, myoclonus, nerve compression, neuropathy, osteoporosis, quadriparesis

Ocular: Abnormal vision, amblyopia

Otic: Ear pain, otitis media, tinnitus

Renal: Acute renal failure, albuminuria, BK nephropathy, hematuria, hydronephrosis, renal tubular necrosis, toxic nephropathy

Respiratory: Asthma, emphysema, lung disorder, lung function decreased, pharyngitis,

pneumonia, pneumothorax, pulmonary edema, respiratory disorder, rhinitis, sinusitis, voice alteration

Miscellaneous: Abscess, abnormal healing, allergic reaction, crying, diaphoresis, flu-like syndrome, generalized spasm, hernia, herpes simplex, hiccups, peritonitis, sepsis, writing impaired

Postmarketing and/or case reports (limited to important or life-threatening): Agranulocytosis, anaphylaxis, anaphylactoid reaction, angioedema, ARDS, atrial flutter, basal cell carcinoma, bile duct stenosis, blindness, cardiac arrest, cerebral infarction, cerebrovascular accident, deafness, delirium, DIC, hemiparesis, hemolytic anemia, hemolytic-uremic syndrome,

hemorrhagic cystitis, hepatic necrosis, hepatotoxicity, interstitial lung disease, leukoencephalopathy, lymphoproliferative disorder (related to EBV), malignant melanoma, myocardial hypertrophy (associated with ventricular dysfunction; reversible upon discontinuation), MI, neutropenia, osteomyelitis, pancreatitis (hemorrhagic and necrotizing), pancytopenia, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), quadriplegia, QTc prolongation, respiratory failure, septicemia, squamous cell carcinoma, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, thrombocytopenic purpura, torsade de pointes, TTP, veno-occlusive hepatic disease,

venous thrombosis, ventricular fibrillation.

7. DRUG INTERACTIONS

7.1. Risk C (Monitor therapy):

Aripiprazole, Calcium Channel Blockers (Dihydropyridine) Except: Clevidipine, Calcium Channel Blockers (Nondihydropyridine) Except: Bepridil, Caspofungin, Cinacalcet, Clotrimazole(oral), Coccidioidin Skin Test, CYP3A4 Inhibitors (Moderate), Danazol, Dasatinib, Deferasirox, Denosumab, Ertapenem, Fenofibrate, Fenofibric Acid, Fosphenytoin, Ivacaftor, Macrolide Antibiotics Except Fidaxomicin and Spiramycin,

Metronidazole, Moderate Risk QTc-Prolonging Agents, P-glycoprotein/ABCB1 Inducers, P-glycoprotein/ABCB1 Inhibitors, P-glycoprotein/ABCB1 Substrates, Phenytoin, Prucalopride, Ranolazine, Rivaroxaban, Sipuleucel-T, Tocilizumab, Trastuzumab, Vaccines (Inactivated), aluminum hydroxide antacids

7.2. Risk D (Consider therapy modification):

Antidepressants (Serotonin Reuptake Inhibitor/Antagonist) Except Trazodone, Boceprevir, Chloramphenicol, Colchicine, CYP3A4 Inducers (Strong), CYP3A4 Inhibitors (Strong), Dabigatran Etextilate, Echinacea, Efavirenz, Everolimus, Fluconazole, Ketoconazole, Highest Risk QTc-Prolonging Agents, Itraconazole, Leflunomide,

Lomitapide, Posaconazole, Protease Inhibitors, Proton Pump Inhibitors Except Pantoprazole, Rifamycin Derivatives, Roflumilast, Sirolimus, St Johns Wort, Telaprevir, Voriconazole

7.3. Risk X (Avoid Combination):

BCG, Bosutinib, Clozapine, Conivaptan, Crizotinib, Cyclosporine, Enzalutamide, Eplerenone, Mifepristone, Natalizumab, Pimecrolimus, Pimozide, Pomalidomide, Potassium-Sparing Diuretics, Silodosin, Tacrolimus (Topical), Temsirolimus, Tofacitinib, Topotecan, Vaccines (Live), Vincristine (Liposomal)

7.4. Food interactions

Food decreases rate and extent of absorption. High-fat meals have most pronounced effect (37% decrease in AUC, 77% decrease in C_{max}). Grapefruit juice, a CYP3A4 inhibitor, may increase serum level and/or toxicity of tacrolimus. Avoid concurrent use of grapefruit juice.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1. Pregnancy

Pregnancy Risk Factor: **C**

There are no adequate and well-controlled

studies in pregnant women. Tacrolimus is transferred across the placenta. The use of tacrolimus during pregnancy in humans has been associated with neonatal hyperkalemia and renal dysfunction. TACROLIMUS should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus.

A negative effect of tacrolimus on male fertility in the form of reduced sperm counts and motility was observed in rats.

8.2. Nursing Mothers

Tacrolimus is excreted in human milk. As the effect of chronic exposure to tacrolimus in

healthy infants is not established, patients maintained on tacrolimus should discontinue nursing taking into consideration importance of drug to the mother.

8.3. Pediatric Use

The safety and efficacy of tacrolimus in pediatric kidney and heart transplant patients have not been established. Successful liver transplants have been performed in pediatric patients (ages up to 16 years) using tacrolimus. Pediatric patients generally required higher doses of TACROLIMUS to maintain blood trough concentrations of tacrolimus similar to adult patients.

8.4. Geriatric Use

Clinical trials of tacrolimus did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.5. Renal Impairment

The pharmacokinetics of tacrolimus in patients with renal impairment was similar to that in healthy volunteers with normal renal function. However, consideration should be given to dosing tacrolimus at the lower end of the therapeutic dosing range in patients who have received a liver or heart transplant and have pre-existing renal impairment. Further reductions in dose below the targeted range may be required.

8.6. Hepatic Impairment

The mean clearance of tacrolimus was substantially lower in patients with Sever

hepatic impairment (mean Child-Pugh score: >10) compares to healthy volunteers with normal hepatic function. Close monitoring of tacrolimus trough concentrations is warranted in patients with hepatic impairment. The use of tacrolimus in liver transplant recipients experiencing post-transplant hepatic impairment may be associated with increased risk of developing renal insufficiency related to high whole-blood trough concentrations of tacrolimus. These patients should be monitored closely and dosage adjustments should be considered. Some evidence suggests that lower doses should be used in these patients.

9. OVERDOSAGE

Limited overdose experience is available. Almost all cases have been asymptomatic and all patients recovered with no sequelae. Acute overdose was sometimes followed by adverse reactions (including tremors, abnormal renal function, hypertension, and peripheral edema). Based on the poor aqueous solubility and extensive erythrocyte and plasma protein binding, it is anticipated that TACROLIMUS is not dialyzable to any significant extent; there is no experience with charcoal hemoperfusion. The oral use of activated charcoal has been reported in treating acute overdoses, but experience has not been sufficient to warrant recommending its use. General supportive

measures and treatment of specific symptoms should be followed in all cases of overdose. In acute oral toxicity studies, mortalities were seen at or above the following doses: in adult rats, 52 times the recommended human oral dose; in immature rats, 16 times the recommended oral dose (all based on body surface area corrections).

10. DESCRIPTION

SUPROTAC® is available for oral administration as capsules (tacrolimus capsules) containing 0.5 mg, 1 mg and 5 mg of tacrolimus (as monohydrate). Inactive ingredients include

Lactose monohydrate (Supertab 11 SD), Lactose monohydrate (Impalpable), Hypermellose, Croscarmellose Sodium and Magnesium stearate.

11. CLINICAL PHARMACOLOGY

11.1. Mechanism of Action

Tacrolimus inhibits T-lymphocyte activation, although the exact mechanism of action is not known. Experimental evidence suggests that tacrolimus binds to an intracellular protein, FKBP-12. A complex of tacrolimus-FKBP-12, calcium, calmodulin, and calcineurin is then formed and the phosphatase activity of

calcineurin inhibited. This effect may prevent the dephosphorylation and translocation of nuclear factor of activated T-cells (NF-AT), a nuclear component thought to initiate gene transcription for the formation of lymphokines (such as interleukin-2, gamma interferon). The net result is the inhibition of T-lymphocyte activation (i.e., immunosuppression).

11.2. Pharmacokinetics

Absorption: Oral: Incomplete and variable; the rate and extent of absorption is affected by food and may be most pronounced with a high-fat meal. Oral absorption may be variable in stem cell transplant patients with mucositis due to the conditioning regimen.

Distribution: $V d_{ss}$: Children: 0.5-4.7 L/kg;
Adults: 0.55-2.47 L/kg

Protein binding: ~99% primarily to albumin and alpha 1 -acid glycoprotein glycoprotein

Metabolism: Extensively hepatic via CYP3A4 to eight possible metabolites (major metabolite, 31-demethyl tacrolimus, shows same activity as tacrolimus in vitro)

Bioavailability: Oral: Children: 7% to 55%,
Adults: 7% to 32%

Half-life elimination: Variable, 23-46 hours in healthy volunteers; 2.1-36 hours in transplant patients

Time to peak: 0.5-6 hours

Excretion: Feces (~93%); urine (<1% as unchanged drug)

12. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

12.1. How supplied

SUPROTAC® (Tacrolimus) capsules has 2 kinds of packaging:

Bottle as follows:

- 50 capsules of 0.5mg Tacrolimus are in a bottle and one bottle is packaged in one box.
- 50 capsules of 1 mg Tacrolimus are in a bottle and one bottle is packaged in one box.

- 50 capsules of 5 mg Tacrolimus are in a bottle and one bottle is packaged in one box.

blister as follows:

- 10 capsules of 0.5 mg Tacrolimus are packaged in a blister and 5 blisters are packaged in one box .
- 10 capsules of 1 mg Tacrolimus are packaged in a blister and 5 blisters are packaged in one box .
- 10 capsules of 5 mg Tacrolimus are packaged in a blister and 5 blisters are packaged in one box .

12.2. Storage Conditions:

Store below 30° C (86°F) and Keep away from light and moisture.

12.3. Handling and Disposal:

Care should be exercised in the handling of TACROLIMUS. Any unused product should be disposed of in accordance with local requirements. Several guidelines on the subject have been published. References for some of these guidelines are as below:

- NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.

- OSHA Technical Manual TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
- American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J HealthSyst Pharm. 2006; 63:1172-1193

Disclaimer: This leaflet was last approved in December 2018. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use TACROLIMUS safely and effectively.

To access the latest revision of this prescribing information, please visit our website: www.nanoalvand.com

Last revision: December 2018



**Manufacturing Authorization Holder
& Manufacturing Site: Nanoalvand Co.
Karaj-Alborz-Iran**

**W. 7 St., Simin Dasht Industrial Area,
Karaj, Alborz, Iran
TEL: +9826-36671187
Fax: +9826-36671187
E-mail: info@nanoalvand.com
URL: www.nanoalvand.com**