



*Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

## THUỐC ĐỘC ACEZYM XR 5MG

- *Để xa tầm tay trẻ em*
- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*
- *Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc*
- *Không được dùng quá liều chỉ định*

### THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang cứng chứa:

*Thành phần hoạt chất:* Tacrolimus (dưới dạng Tacrolimus monohydrat) 5mg.

*Thành phần tá dược:* Ethylcellulose (type 9-11 mPa.s), Butylhydroxytoluene, Hypromellose (type 4000 mPa.s), Lactose monohydrate, Magnesium stearate, vỏ nang gelatin số 0 (thành phần vỏ nang: gelatin, titanium dioxide, iron oxide red, iron oxide yellow, red printing ink\*).

[\*Shellac glaze ~ 45% (20% esterified) in ethanol, FD&C red #40/allura red AC aluminum lake, n-butyl alcohol, propylene glycol, titanium dioxide, SDA 3A alcohol 27 CFR (ethanol, methanol)].

### DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang cứng giải phóng kéo dài.

Mô tả:

Viên nang gelatin số 0 có nắp màu đỏ đậm, thân màu cam đậm, được in "5mg" bằng mực đỏ trên nắp.

### CHỈ ĐỊNH

Phòng ngừa thải ghép gan hay thận ở người nhận trường thành.

Điều trị những trường hợp thải ghép dị sinh kháng với các loại thuốc ức chế miễn dịch khác ở người trưởng thành.

### CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

#### Cách dùng

Acezym XR là dạng bào chế uống ngày 1 lần của tacrolimus. Điều trị tacrolimus đòi hỏi phải có sự giám sát cẩn thận bởi các nhân viên được trang bị kiến thức và dụng cụ thích hợp. Loại thuốc này chỉ được dùng theo đơn thuốc, và những thay đổi trong điều trị ức chế miễn dịch chỉ được thực hiện bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị ức chế miễn dịch và xử trí những bệnh nhân ghép tạng.

Không nên chuyển đổi các dạng bào chế đường uống khác nhau của tacrolimus mà không có sự giám sát trên lâm sàng.

Việc chuyển đổi không chủ đích, vô tình hoặc không có giám sát giữa các dạng bào chế đường uống với dạng bào chế đường uống với các tính chất pharmacokinetic khác nhau của tacrolimus là không an toàn. Điều này có thể dẫn tới sự thải ghép hay tăng tần suất của các tác dụng phụ, bao gồm ức chế miễn dịch không đủ hoặc quá mức, do những khác biệt có ý nghĩa lâm sàng ở các nồng độ thuốc tacrolimus. Bệnh nhân nên được duy trì với một dạng bào chế của tacrolimus với chế độ liều hàng ngày tương ứng; những thay đổi về dạng bào chế hay phác đồ chỉ được thực hiện dưới sự giám sát chặt chẽ của chuyên gia ghép tạng. (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và phần tác dụng không mong muốn). Sau khi chuyển qua dạng bào chế khác, theo dõi nồng độ thuốc trong trị liệu phải được thực hiện và điều chỉnh liều để đảm bảo duy trì nồng độ toàn thân của tacrolimus.

### **Liều dùng**

Liều dùng khuyến cáo ban đầu được thể hiện bên dưới chỉ nên xem như hướng dẫn. Tacrolimus được cho dùng thường quy kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác trong giai đoạn đầu sau phẫu thuật. Liều dùng có thể thay đổi phụ thuộc vào phác đồ ức chế miễn dịch được chọn. Liều Tacrolimus nên chủ yếu dựa vào đánh giá lâm sàng của sự thải ghép và khả năng dung nạp của mỗi cá nhân bệnh nhân được trên theo dõi nồng độ thuốc trong máu (xem phần Theo dõi nồng độ thuốc trong trị liệu bên dưới). Nếu dấu hiệu lâm sàng của thải ghép trở nên rõ ràng, thì phải xem xét thay đổi phác đồ ức chế miễn dịch.

Ở những bệnh nhân mới ghép gan và thận,  $AUC_{0-24}$  của tacrolimus trong ngày 1 thì thấp hơn lần lượt là 30% và 50% so với viên nang cứng giải phóng ngay ở cùng liều. Vào ngày thứ 4, nồng độ toàn thân được đo lường bởi nồng độ đáy thì tương tự đối với cả bệnh nhân ghép gan và thận với cả hai dạng bào chế. Theo dõi cẩn thận và thường xuyên nồng độ đáy của tacrolimus được khuyến cáo trong hai tuần đầu tiên sau ghép với Acezym XR để đảm bảo nồng độ thuốc đầy đủ trong khoảng thời gian ngay sau ghép tạng. Vì tacrolimus là một chất có độ thanh thải thấp, điều chỉnh chế độ liều Acezym XR có thể cần vài ngày để đạt được giai đoạn ổn định.

Để ức chế sự thải ghép, ức chế miễn dịch phải được duy trì, vì vậy không có giới hạn nào về thời gian đối với phác đồ thuốc uống có thể được sử dụng.

#### **Phòng ngừa thải ghép thận**

Điều trị bằng Acezym XR nên được khởi đầu với liều 0,20 - 0,30 mg/kg/ngày, dùng ngày một lần vào buổi sáng. Dùng thuốc nên bắt đầu trong vòng 24 giờ sau khi hoàn tất phẫu thuật.

Liều Acezym XR thường được giảm trong thời gian sau ghép. Trong một số ca có thể ngưng điều trị thuốc ức chế miễn dịch đi kèm, chỉ sử dụng Acezym XR đơn trị liệu. Những thay đổi về tình trạng của bệnh nhân sau ghép có thể thay đổi tính chất dược lý của tacrolimus và có thể đòi hỏi chỉnh thêm nữa.

#### **Phòng ngừa thải ghép gan**

Điều trị bằng Acezym XR nên được khởi đầu với liều 0,10 - 0,20 mg/kg/ngày, dùng ngày một lần vào buổi sáng. Dùng thuốc nên bắt đầu khoảng 12 - 18 giờ sau khi hoàn tất phẫu thuật.

Liều Acezym XR thường được giảm trong thời gian sau ghép. Trong một số ca có thể ngưng điều trị thuốc ức chế miễn dịch đi kèm, chỉ sử dụng Acezym XR đơn trị liệu. Những thay đổi về tình trạng của bệnh nhân sau ghép có thể thay đổi tính chất dược lý của tacrolimus và có thể đòi hỏi chỉnh thêm nữa.

### Chuyển những bệnh nhân đang điều trị viên nang giải phóng ngay sang viên nang cứng giải phóng kéo dài Acezym XR

Những bệnh nhân ghép tạng dị sinh đang được duy trì liều ngày 2 lần với viên nang giải phóng ngay cần chuyển qua ngày một lần viên nang cứng giải phóng kéo dài Acezym XR nên được chuyển theo tỷ lệ 1:1 (mg:mg) trên tổng liều hàng ngày. Acezym XR nên được uống vào buổi sáng.

Ở những bệnh nhân ổn định được chuyển từ viên nang giải phóng ngay (ngày 2 lần) sang viên nang cứng giải phóng kéo dài Acezym XR (ngày 1 lần) theo tỷ lệ 1:1 (mg:mg) theo tổng liều hàng ngày, nồng độ toàn thân đối với tacrolimus ( $AUC_{0-24}$ ) đối với Acezym XR thì thấp hơn khoảng 10% so với viên nang giải phóng ngay. Mối tương quan giữa các nồng độ đáy của tacrolimus ( $C_{24}$ ) và nồng độ toàn thân ( $AUC_{0-24}$ ) đối với Acezym XR thì tương tự nhau. Khi chuyển từ viên nang giải phóng ngay sang viên nang cứng giải phóng kéo dài Acezym XR, nồng độ đáy nên được đo trước khi chuyển qua và trong vòng hai tuần sau khi chuyển thuốc. Sau khi chuyển thuốc, nồng độ đáy tacrolimus phải được theo dõi và chỉnh liều nếu cần thiết để duy trì nồng độ toàn thân tương tự.

### Chuyển từ ciclosporin sang tacrolimus

Phải thận trọng khi chuyển bệnh nhân từ liệu pháp điều trị chủ yếu dựa trên ciclosporin sang chủ yếu dựa trên tacrolimus (Xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác thuốc). Sử dụng kết hợp giữa ciclosporin và tacrolimus không được khuyến cáo. Điều trị với Acezym XR chỉ nên bắt đầu sau khi xem xét nồng độ ciclosporin máu và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Nên hoãn dùng thuốc nếu có mức nồng độ ciclosporin trong máu tăng. Trong thực hành, liệu pháp điều trị chủ yếu dựa trên tacrolimus được khởi đầu 12 – 24 giờ sau khi ngưng ciclosporin. Theo dõi nồng độ ciclosporin máu nên được tiếp tục sau khi chuyển thuốc vì độ thanh thải của ciclosporin có thể bị ảnh hưởng.

### Điều trị chống thải ghép

Tăng liều tacrolimus, bổ sung trị liệu corticosteroid và đưa vào một liệu trình ngắn của kháng thể đơn/đa dòng, tất cả đã từng được dùng để xử trí những giai đoạn thải ghép. Nếu có dấu hiệu độc tính như các phản ứng thuốc nặng đã được ghi nhận (xem tác dụng không mong muốn), liều Acezym XR có thể cần phải giảm.

#### *Điều trị chống thải ghép dị sinh sau ghép gan hoặc thận*

Đối với việc chuyển từ các thuốc ức chế miễn dịch khác sang Acezym XR ngày 1 lần, việc điều trị nên bắt đầu với liều uống khởi đầu như liều được khuyến cáo tương ứng cho trường hợp phòng ngừa thải ghép ở ghép gan hay ghép thận.

#### *Điều trị chống thải ghép dị sinh sau ghép tim*

Ở những bệnh nhân trưởng thành được chuyển sang Acezym XR, liều uống ban đầu 0,15 mg/kg/ngày nên được dùng ngày một lần vào buổi sáng.

#### *Điều trị chống thải ghép dị sinh sau ghép những tạng khác*

Mặc dù không có kinh nghiệm lâm sàng với Acezym XR ở những bệnh nhân được ghép phổi, tụy hay ruột, thuốc đã được sử dụng trên những bệnh nhân được ghép phổi với liều khởi đầu bằng đường uống là 0,10-0,15 mg/kg/ngày, trên những bệnh nhân ghép tụy liều khởi đầu đường uống là 0,2 mg/kg/ngày và trong ghép ruột với liều khởi đầu là 0,3 mg/kg/ngày.

### Theo dõi nồng độ thuốc trong trị liệu

Liều dùng nên chủ yếu dựa trên đánh giá lâm sàng sự thái ghép và khả năng dung nạp trên từng bệnh nhân riêng biệt và được hỗ trợ theo dõi nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần.

Để hỗ trợ chọn liều thuốc tối ưu, nhiều xét nghiệm miễn dịch hiện có được dùng để xác định nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. So sánh các nồng độ từ những tài liệu đã được xuất bản với những nồng độ đơn lẻ trong thực hành lâm sàng phải được đánh giá với sự cẩn trọng và am hiểu của các phương pháp xét nghiệm miễn dịch được áp dụng. Trong thực hành lâm sàng hiện nay, nồng độ trong máu toàn phần được theo dõi bằng các phương pháp xét nghiệm miễn dịch. Mỗi tương quan giữa nồng độ đáy của tacrolimus ( $C_{24}$ ) và nồng độ toàn phần ( $AUC_{0-24}$ ) là tương đương nhau giữa hai dạng bào chế viên nang cứng giải phóng kéo dài Acezym XR và viên nang giải phóng ngay.

Nồng độ đáy của tacrolimus phải được theo dõi trong suốt thời gian sau ghép tạng. Nồng độ đáy của tacrolimus phải được xác định khoảng 24 giờ sau liều Acezym XR, ngày trước khi uống liều tiếp theo. Khuyến cáo theo dõi nồng độ đáy thường xuyên trong hai tuần đầu sau ghép tạng, sau đó theo dõi định kỳ trong suốt thời gian điều trị duy trì. Nồng độ tacrolimus đáy trong máu cũng cần được theo dõi sát sau khi chuyển từ viên nang giải phóng ngay sang viên nang cứng giải phóng kéo dài Acezym XR, sau điều chỉnh liều, các thay đổi trong phác đồ điều trị ức chế miễn dịch, hoặc đồng sử dụng những thuốc mà có thể thay đổi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần (xem phần Tương tác thuốc). Tần suất của theo dõi nồng độ thuốc trong máu phải được dựa trên nhu cầu lâm sàng. Tacrolimus là một chất có độ thanh thải thấp, sau khi điều chỉnh liều Acezym XR có thể cần vài ngày để đạt được tình trạng ổn định của nồng độ đích.

Dữ liệu các nghiên cứu lâm sàng cho thấy phần lớn bệnh nhân có thể được xử trí thành công nếu nồng độ đáy của tacrolimus trong máu được duy trì dưới 20ng/ml. Cần quan tâm tới tình trạng lâm sàng của bệnh nhân khi phân tích ý nghĩa các nồng độ thuốc trong máu toàn phần. Trong thực hành lâm sàng, nồng độ đáy trong máu thường ở khoảng 5-20 ng/ml ở những người ghép gan và 10-20 ng/ml ở những người ghép thận và ghép tim ở giai đoạn sớm sau ghép tạng. Trong suốt giai đoạn điều trị sau đó, nồng độ trong máu thường trong khoảng 5-15 ng/ml ở những người ghép gan, thận, tim.

### Các đối tượng đặc biệt

Suy gan: giám liều có thể cần thiết trên những bệnh nhân có suy gan nặng để duy trì nồng độ đáy của tacrolimus trong khoảng đích được khuyến cáo.

Suy thận: vì các đặc tính dược động học của tacrolimus không bị ảnh hưởng bởi chức năng thận (xem phần Đặc tính dược động học), không cần thiết phải điều chỉnh liều. Tuy nhiên, do tacrolimus có khả năng độc thận nên cần theo dõi cẩn thận chức năng thận (bao gồm nồng độ creatinin huyết thanh đo lâm nhiều lần, tính toán thanh thải creatinin và theo dõi lượng nước tiểu).

Chủng tộc: khi so sánh với người da trắng, bệnh nhân da đen cần liều tacrolimus cao hơn để đạt được nồng độ đáy tương đương.

Giới tính: không có bằng chứng cho thấy rằng những bệnh nhân nam và nữ cần liều khác nhau để đạt nồng độ đáy tương đương.

Bệnh nhân lớn tuổi: hiện không có bằng chứng cho thấy rằng cần hiệu chỉnh liều thuốc trên những bệnh nhân lớn tuổi.

Bệnh nhân trẻ em: thông tin về an toàn, hiệu quả của tacrolimus ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác lập. Chưa có sẵn dữ liệu nên không có khuyến cáo về chế độ liều cho đối tượng này.

### **Phương pháp dùng thuốc**

Acezym XR là dạng bào chế của tacrolimus dùng đường uống ngày 1 lần, khuyến cáo rằng liều uống hàng ngày của Acezym XR nên được sử dụng ngày 1 lần vào buổi sáng. Viên nang cứng Acezym XR tác dụng kéo dài nên được dùng ngay sau khi lấy ra khỏi vỉ thuốc. Viên nang phải được nuốt nguyên viên với chất lỏng (tốt nhất là nước). Acezym XR thường nên uống khi dạ dày rỗng hoặc ít nhất 1 giờ trước bữa ăn hoặc 2 – 3 giờ sau bữa ăn, để đạt được sự hấp thu tối đa (xem đặc tính dược động học). Nếu quên một liều buổi sáng thì phải uống lại càng sớm càng tốt trong cùng ngày. Không được uống liều gấp đôi vào buổi sáng hôm sau.

Ở những bệnh nhân không thể dùng thuốc đường uống trong thời gian ghép tạng, điều trị với tacrolimus có thể khởi đầu bằng đường tiêm tĩnh mạch ở liều xấp xỉ 1/5 của liều uống được khuyến cáo cho chỉ định tương ứng.

Do tác dụng ức chế miễn dịch của tacrolimus, nên tránh hít phải hoặc tiếp xúc trực tiếp niêm mạc hoặc da với bột hoặc cốm trong chế phẩm tacrolimus trong quá trình chuẩn bị. Nếu sự tiếp xúc này xảy ra, hãy rửa mắt và vùng da tiếp xúc.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào trong công thức.

Quá mẫn với các macrolid khác.

### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

#### Sai sót về dùng thuốc

Đã xảy ra các sai sót về dùng thuốc, bao gồm việc thay đổi các dạng bào chế của thuốc tacrolimus giải phóng ngay hay kéo dài một cách không cẩn thận, không chú đích hay không được giám sát. Điều này đã dẫn đến các phản ứng tác dụng ngoại ý nghiêm trọng, bao gồm thải ghép hoặc các phản ứng tác dụng phụ khác có thể là hậu quả của việc dùng thuốc tacrolimus thiếu hay quá liều. Bệnh nhân nên duy trì một công thức tacrolimus duy nhất với chế độ dùng thuốc hàng ngày tương ứng; những thay đổi trong công thức hoặc liệu trình chỉ nên diễn ra dưới sự giám sát chặt chẽ của chuyên gia cấy ghép.

Viên nang cứng giải phóng kéo dài tacrolimus không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 18 tuổi do dữ liệu về độ an toàn và/hoặc hiệu quả còn hạn chế.

Trong điều trị chống thải ghép dị sinh kháng các thuốc ức chế miễn dịch khác ở bệnh nhân người trưởng thành, chưa có dữ liệu lâm sàng đối với viên nang cứng giải phóng kéo dài tacrolimus.

Trong phòng ngừa thải ghép ở người trưởng thành được ghép tim, chưa có dữ liệu lâm sàng đối với viên nang cứng giải phóng kéo dài tacrolimus.

Trong giai đoạn đầu sau ghép, cần tiến hành theo dõi thường xuyên các thông số sau: huyết áp, điện tâm đồ, tình trạng thần kinh và thị giác, mức đường huyết lúc đói, điện giải (đặc biệt là kali máu). Xét nghiệm chức năng gan và thận, các thông số huyết học, giá trị đông máu và lượng protein huyết thanh. Nếu thấy có những thay đổi liên quan đến lâm sàng, nên xem xét điều chỉnh phác đồ ức chế miễn dịch.

### Các chất có khả năng tương tác

Các chất ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4 chỉ nên được sử dụng đồng thời với tacrolimus sau khi tham khảo ý kiến bác sĩ cấy ghép, do có khả năng tương tác thuốc dẫn đến các phản ứng bất lợi nghiêm trọng bao gồm thải ghép hoặc độc tính (xem phần Tương tác thuốc).

#### *Chất ức chế CYP3A4*

Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu, điều này có thể dẫn đến các phản ứng bất lợi nghiêm trọng, bao gồm nhiễm độc thận, nhiễm độc thần kinh và kéo dài khoảng QT. Nên tránh sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như ritonavir, cobicistat, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telithromycin, clarithromycin hoặc josamycin) với tacrolimus. Nếu không thể tránh khỏi, nên theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu thường xuyên, bắt đầu trong vòng vài ngày đầu tiên sử dụng đồng thời, dưới sự giám sát của chuyên gia cấy ghép, để điều chỉnh liều tacrolimus thích hợp nhằm duy trì mức phơi nhiễm tacrolimus tương tự. Chức năng thận, ECG bao gồm khoảng QT và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân cũng cần được theo dõi chặt chẽ.

Việc điều chỉnh liều cần phải dựa trên tình trạng cá nhân của từng bệnh nhân. Có thể cần phải giảm liều ngay lập tức tại thời điểm bắt đầu điều trị (Tương tác thuốc).

Tương tự, việc ngừng dùng thuốc ức chế CYP3A4 có thể ảnh hưởng đến tốc độ chuyển hóa của tacrolimus, do đó dẫn đến nồng độ tacrolimus trong máu dưới ngưỡng điều trị và do đó cần có sự theo dõi và giám sát chặt chẽ của chuyên gia cấy ghép.

#### *Chất cảm ứng CYP3A4*

Sử dụng đồng thời với thuốc gây cảm ứng CYP3A4 có thể làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu, có khả năng làm tăng nguy cơ thải ghép. Nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh (như rifampicin, phenytoin, carbamazepin) với tacrolimus. Nếu không thể tránh khỏi, nên theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu thường xuyên, bắt đầu trong vài ngày đầu sử dụng đồng thời, dưới sự giám sát của chuyên gia cấy ghép, để điều chỉnh liều tacrolimus thích hợp, nhằm duy trì mức phơi nhiễm tacrolimus tương tự. Chức năng của tạng ghép cũng cần được theo dõi chặt chẽ.

Tương tự, việc ngừng sử dụng các chất gây cảm ứng CYP3A4 có thể ảnh hưởng đến tốc độ chuyển hóa của tacrolimus, do đó dẫn đến nồng độ tacrolimus trong máu cao hơn mức điều trị và do đó cần có sự theo dõi và giám sát chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa cấy ghép.

#### *P-glycoprotein*

Cần thận trọng khi dùng đồng thời tacrolimus với các thuốc ức chế P-glycoprotein, vì có thể xảy ra hiện tượng tăng nồng độ tacrolimus. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Có thể cần phải điều chỉnh liều tacrolimus.

#### *Chế phẩm thảo dược*

Các chế phẩm thảo dược có chứa St. John's wort (*Hypericum perforatum*) hoặc các chế phẩm thảo dược khác nên tránh khi dùng cùng Acezym XR do nguy cơ tương tác dẫn đến giảm nồng độ tacrolimus trong máu và giảm tác dụng lâm sàng của tacrolimus, hoặc tăng nồng độ tacrolimus trong máu và nguy cơ nhiễm độc tacrolimus.

### *Các tương tác khác*

Nên tránh sử dụng kết hợp ciclosporin và tacrolimus và cẩn thận trọng khi dùng tacrolimus cho những bệnh nhân đã từng dùng ciclosporin trước đó.

Nên tránh dùng nhiều kali hoặc thuốc lợi tiểu giữ kali.

Một số sự kết hợp nhất định của tacrolimus với các thuốc được biết là có tác dụng gây độc thần kinh có thể làm tăng nguy cơ xảy ra những tác dụng này.

### *Vaccin*

Thuốc ức chế miễn dịch có thể ảnh hưởng đến đáp ứng với tiêm chủng và tiêm chủng trong quá trình điều trị bằng tacrolimus có thể kém hiệu quả hơn. Nên tránh sử dụng vắc xin sống giảm độc lực.

### Độc tính trên thận

Tacrolimus có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân sau ghép tạng. Suy thận cấp tính nếu không can thiệp tích cực có thể tiến triển thành suy thận mãn tính. Bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận cần được theo dõi chặt chẽ vì có thể cần phải giảm liều tacrolimus. Nguy cơ nhiễm độc thận có thể tăng lên khi dùng đồng thời tacrolimus với các thuốc có liên quan đến độc tính trên thận. Nên tránh sử dụng đồng thời tacrolimus với các thuốc được biết là có tác dụng gây độc cho thận. Khi không thể tránh khỏi việc dùng đồng thời, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ tacrolimus trong máu và chức năng thận và nên xem xét giảm liều nếu xảy ra độc tính trên thận.

### Rối loạn tiêu hóa

Thùng đường tiêu hóa đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng tacrolimus. Vì thùng đường tiêu hóa là một sự kiện quan trọng về mặt y tế có thể dẫn đến tình trạng nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng nên cần xem xét các phương pháp điều trị thích hợp ngay sau khi xuất hiện các triệu chứng hoặc dấu hiệu nghi ngờ.

Vì nồng độ tacrolimus trong máu có thể thay đổi đáng kể trong các đợt tiêu chảy nên cần theo dõi thêm nồng độ tacrolimus trong các đợt tiêu chảy.

### Rối loạn tim

Phi đại tâm thất hoặc phi đại vách ngăn, được báo cáo là bệnh cơ tim, đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị bằng viên nang cứng giải phóng ngay tacrolimus trong một số trường hợp hiếm gặp và cũng có thể xảy ra với Acezym XR. Hầu hết các trường hợp đều có thể hồi phục, xảy ra với nồng độ đáy của tacrolimus cao hơn nhiều so với mức tối đa được khuyến nghị. Các yếu tố khác được quan sát thấy làm tăng nguy cơ mắc các tình trạng lâm sàng này bao gồm bệnh tim đã có từ trước, sử dụng corticosteroid, tăng huyết áp, rối loạn chức năng thận hoặc gan, nhiễm trùng, quá tải dịch và phù nề. Theo đó, những bệnh nhân có nguy cơ cao đang bị ức chế miễn dịch đáng kể cần được theo dõi bằng các thủ thuật như siêu âm tim hoặc ECG trước và sau ghép (ví dụ: ban đầu lúc 3 tháng và sau đó lúc 9-12 tháng). Nếu có bất thường xảy ra, nên xem xét giảm liều Acezym XR hoặc thay đổi điều trị sang thuốc ức chế miễn dịch khác. Tacrolimus có thể kéo dài khoảng QT và có thể gây ra xoắn đỉnh (Torsades de points). Cẩn thận trọng ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ kéo dài khoảng QT, bao gồm những bệnh nhân có tiền sử cá nhân hoặc gia đình bị kéo dài khoảng QT, suy tim sung huyết, rối loạn nhịp tim chậm và bất thường điện giải. Cũng nên thận trọng ở những bệnh nhân được chẩn đoán hoặc nghi ngờ

mắc Hội chứng QT kéo dài bẩm sinh hoặc kéo dài QT mắc phải hoặc bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc được biết là kéo dài khoảng QT, gây ra các bất thường về điện giải hoặc được biết là làm tăng phơi nhiễm tacrolimus.

#### Rối loạn tăng sinh bạch huyết và các khối u ác tính

Bệnh nhân được điều trị bằng tacrolimus đã được báo cáo là phát triển các rối loạn tăng sinh tế bào lympho liên quan đến Epstein-Barr-Virus (EBV). Sự kết hợp của các thuốc ức chế miễn dịch như kháng thể kháng tế bào lympho (ví dụ basiliximab, daclizumab) dùng đồng thời làm tăng nguy cơ rối loạn tăng sinh tế bào lympho liên quan đến EBV. Các bệnh nhân âm tính với EBV-Virus CapsidAntigen (VCA) đã được báo cáo là có tăng nguy cơ phát triển các rối loạn tăng sinh lympho. Do đó, ở nhóm bệnh nhân này, cần xác định chắc chắn huyết thanh học EBV VCA trước khi bắt đầu điều trị bằng Acezym XR. Trong suốt quá trình điều trị, nên theo dõi cẩn thận bằng EBV-PCR. EBV-PCR dương tính có thể tồn tại trong nhiều tháng và vì vậy không phải là chỉ điểm của bệnh tăng sinh lympho hoặc ung thư hạch.

Cũng như các hợp chất ức chế miễn dịch mạnh khác, nguy cơ ung thư thứ phát vẫn chưa được biết rõ.

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

#### Nhiễm trùng bao gồm nhiễm trùng cơ hội

Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm Acezym XR có nguy cơ nhiễm trùng cao hơn bao gồm nhiễm trùng cơ hội (vi khuẩn, nấm, virus và động vật nguyên sinh) như nhiễm CMV, bệnh thận liên quan đến virus BK và bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển liên quan đến virus JC (PML). Bệnh nhân cũng có nguy cơ cao bị nhiễm trùng viêm gan virus (ví dụ, tái hoạt viêm gan B và C và mới bắt đầu nhiễm trùng, cũng như viêm gan E, có thể trở thành mãn tính). Những bệnh nhiễm trùng này thường liên quan đến gánh nặng ức chế miễn dịch tổng thể cao và có thể dẫn đến các tình trạng nghiêm trọng hoặc tử vong bao gồm thái ghép mà bác sĩ nên xem xét trong chẩn đoán phân biệt ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch có chức năng gan hoặc thần suy giảm hoặc có các triệu chứng thần kinh. Phòng ngừa và quản lý phải phù hợp với hướng dẫn lâm sàng thích hợp.

#### Hội chứng bệnh não sau có hồi phục (PRES)

Bệnh nhân được điều trị bằng tacrolimus đã được báo cáo phát triển hội chứng bệnh não sau có hồi phục (PRES). Nếu bệnh nhân dùng tacrolimus có các triệu chứng gợi ý PRES như đau đầu, thay đổi trạng thái tâm thần, co giật và rối loạn thị giác thì nên thực hiện thủ thuật X quang (ví dụ: MRI). Nếu được chẩn đoán PRES, nên kiểm soát huyết áp và cơn động kinh phù hợp và ngừng sử dụng tacrolimus toàn thân ngay lập tức. Hầu hết bệnh nhân hoàn toàn hồi phục sau khi thực hiện các biện pháp thích hợp.

#### Rối loạn mắt

Rối loạn về mắt, đôi khi tiến triển đến mất thị lực, đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng tacrolimus. Một số trường hợp đã báo cáo việc chuyển sang dùng thuốc ức chế miễn dịch thay thế đã được giải quyết. Bệnh nhân nên được khuyến cáo những thay đổi về thị lực, thay đổi về màu sắc, mờ mắt hoặc suy giảm tầm nhìn, và trong những trường hợp như vậy, nên đánh giá kịp thời và giới thiệu đến bác sĩ nhãn khoa nếu thích hợp.

**Bệnh lý vi mạch huyết khối (TMA) (bao gồm hội chứng tan máu tăng urê (HUS) và ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP))**

Chẩn đoán TMA, bao gồm ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) và hội chứng tan máu tăng urê máu (HUS), đôi khi dẫn đến suy thận hoặc tử vong, nên được xem xét ở những bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu tán huyết, giảm tiểu cầu, mệt mỏi, biểu hiện thần kinh dao động, suy thận, và sốt. Nếu TMA được chẩn đoán, cần phải điều trị kịp thời và việc ngừng dùng tacrolimus phải được xem xét theo quyết định của bác sĩ điều trị.

Việc sử dụng đồng thời tacrolimus với mục tiêu trên động vật có vú của chất ức chế rapamycin (mTOR) (ví dụ: sirolimus, everolimus) có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh vi mạch huyết khối (bao gồm hội chứng tan máu tăng urê huyết và ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối).

**Bất sản nguyên hồng cầu**

Các trường hợp bất sản nguyên hồng cầu (PRCA) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng tacrolimus. Tất cả các bệnh nhân đều báo cáo các yếu tố nguy cơ đối với PRCA như nhiễm parvovirus B19, bệnh lý có từ trước hoặc các thuốc dùng đồng thời liên quan đến PRCA.

**Đối tượng đặc biệt**

Không có nhiều kinh nghiệm ở những bệnh nhân không phải người da trắng và những bệnh nhân có nguy cơ miễn dịch cao (ví dụ: tái ghép, bằng chứng về kháng thể phản ứng nhóm, PRA).

Có thể cần giảm liều ở bệnh nhân suy gan nặng.

**Tá được**

Viên nang Acezym XR có chứa lactose, những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt tổng lượng lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản là “không chứa natri”.

**SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

***Phụ nữ mang thai***

Dữ liệu trên người cho thấy tacrolimus đã qua được hàng rào nhau thai. Dữ liệu còn hạn chế từ những người được ghép tạng cho thấy không có bằng chứng về việc tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi trong quá trình và kết quả của thai kỳ khi điều trị bằng tacrolimus so với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Tuy nhiên, đã có báo cáo về các trường hợp sảy thai tự nhiên. Cho đến nay, không có dữ liệu dịch tễ học liên quan nào khác có sẵn. Việc điều trị bằng tacrolimus có thể được xem xét ở phụ nữ mang thai khi không có lựa chọn thay thế nào an toàn hơn và khi lợi ích nhận được lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Trong trường hợp có tiếp xúc thuốc trong tử cung, theo dõi trẻ sơ sinh về các tác dụng phụ tiềm ẩn của tacrolimus (đặc biệt là các tác dụng trên thận). Có nguy cơ sinh non (< 37 tuần) (tỷ lệ mắc 66 trong số 123 ca sinh, tức là 53,7%; tuy nhiên, dữ liệu cho thấy phần lớn trẻ sơ sinh có cân nặng bình thường so với tuổi thai) cũng như tăng kali máu ở trẻ sơ sinh (tỷ lệ mắc bệnh là 8 trên 111 trẻ, tức là 7,2%), tuy nhiên sau đó đã trở về mức bình thường.

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

**Phụ nữ cho con bú**

Dữ liệu trên người chứng minh rằng tacrolimus được bài tiết qua sữa mẹ. Ảnh hưởng của tacrolimus lâu dài ở trẻ nhỏ bú mẹ, hay trong quá trình sinh tiết sữa chưa được đánh giá. Vì không thể loại trừ những tác dụng có hại trên trẻ sơ sinh nên người mẹ không nên cho con bú trong khi dùng Acezym XR.

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

Tacrolimus có thể gây rối loạn thị giác và thần kinh. Tác dụng này có thể tăng lên nếu tacrolimus được dùng cùng với rượu.

Không có nghiên cứu nào được thực hiện về tác dụng của tacrolimus (Acezym XR) trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

**TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC**

**Tương tác của thuốc:**

Tương tác trong chuyển hóa

Tacrolimus dùng đường toàn thân được chuyển hóa bởi CYP3A4 ở gan. Ngoài ra còn có bằng chứng về sự chuyển hóa qua đường tiêu hóa bởi CYP3A4 ở thành ruột. Việc sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc hoặc thảo dược có tác dụng ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4 có thể ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa của tacrolimus và do đó làm tăng hoặc giảm nồng độ tacrolimus trong máu.

Tương tự, việc ngừng sử dụng các sản phẩm đó hoặc các liệu pháp thảo dược có thể ảnh hưởng đến tốc độ chuyển hóa của tacrolimus và do đó ảnh hưởng đến nồng độ tacrolimus trong máu.

Các nghiên cứu dược động học đã chỉ ra rằng sự gia tăng nồng độ tacrolimus trong máu khi dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 chủ yếu là kết quả của việc tăng sinh khả dụng đường uống của tacrolimus do ức chế chuyển hóa qua đường tiêu hóa. Tác dụng trên độ thanh thải của gan ít rõ rệt hơn.

Nên theo dõi chặt chẽ nồng độ tacrolimus trong máu dưới sự giám sát của chuyên gia cấy ghép, cũng như theo dõi chức năng mảnh ghép, kéo dài (QT (với ECG), chức năng thận và các tác dụng phụ khác bao gồm nhiễm độc thần kinh, bất cứ khi nào các chất có khả năng thay đổi CYP3A4 quá trình trao đổi chất được sử dụng đồng thời và điều chỉnh hoặc gián đoạn liều tacrolimus nếu thích hợp để duy trì mức phơi nhiễm tacrolimus tương tự. Tương tự, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ khi sử dụng tacrolimus đồng thời với nhiều chất ảnh hưởng đến CYP3A4 vì tác dụng lên tacrolimus mức độ phơi nhiễm có thể được tăng cường hoặc bị phản tác dụng.

Các sản phẩm thuốc có tác dụng lên tacrolimus được liệt kê trong bảng dưới đây. Các ví dụ về tương tác thuốc - thuốc không nhằm mục đích bao hàm hoặc toàn diện và do đó nên tham khảo nhãn của từng loại thuốc được dùng đồng thời với tacrolimus để biết thông tin liên quan đến con đường chuyển hóa, con đường tương tác, nguy cơ tiềm ẩn và các hành động cụ thể cần thực hiện liên quan đến sử dụng đồng thời.

**Các thuốc có tác dụng lên tacrolimus**

| Loại thuốc/ hoạt chất hoặc tên | Ảnh hưởng của tương tác thuốc | Khuyến nghị liên quan đến sử dụng đồng thời |
|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|
|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nước ép bưởi hoặc bưởi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng (ví dụ: nhiễm độc thần kinh, kéo dài khoảng QT)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tránh dùng bưởi hoặc nước ép bưởi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Ciclosporin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Ngoài ra, tác dụng hiệp đồng/gây độc thận có thể xảy ra.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Nên tránh sử dụng đồng thời ciclosporin và tacrolimus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Các sản phẩm được biết là có tác dụng gây độc thận hoặc gây độc thần kinh: aminoglycosid, thuốc ức chế gyrase, vancomycin, sulfamethoxazol + trimethoprim, NSAID, ganciclovir, acyclovir, amphotericin B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Có thể tăng cường tác dụng gây độc thận hoặc gây độc thần kinh của tacrolimus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Nên tránh sử dụng đồng thời tacrolimus với các thuốc được biết là có tác dụng gây độc cho thận. Khi không thể tránh khỏi việc dùng đồng thời, hãy theo dõi chức năng thận và các tác dụng phụ khác và điều chỉnh liều tacrolimus nếu cần.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Thuốc ức chế CYP3A4 mạnh: thuốc chống nấm (ví dụ: ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), kháng sinh macrolid (ví dụ: telithromycin, troleandomycin, clarithromycin, josamycin), chất ức chế HIVprotease (ví dụ: ritonavir, nelfinavir, saquinavir), chất ức chế HCV protease (ví dụ: telaprevir, boceprevir, và sự kết hợp của ombitasvir và paritaprevir withritonavir, khi được sử dụng cùng và không có dasabuvir), nefazodon, cobicistat tăng cường được động học và thuốc ức chế kinases idelalisib, ceritinib. Tương tác mạnh cũng đã được quan sát thấy với kháng sinh macrolid erythromycin | Có thể làm tăng nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần và tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng (ví dụ: nhiễm độc thận, nhiễm độc thần kinh, kéo dài khoảng QT) đòi hỏi phải theo dõi chặt chẽ. Mức độ tacrolimus tăng nhanh và mạnh có thể xảy ra, sớm nhất là trong vòng 1-3 ngày sau khi dùng đồng thời, mặc dù đã giảm liều tacrolimus ngay lập tức. Mức phơi nhiễm tacrolimus tổng thể có thể tăng > 5 lần. Khi phối hợp ritonavir được dùng đồng thời, nồng độ tacrolimus có thể tăng > 50 lần. Gần như tất cả các bệnh nhân có thể cần giảm liều tacrolimus và việc ngừng dùng tacrolimus tạm thời cũng có thể cần thiết. Tác dụng lên nồng độ tacrolimus trong máu có thể duy trì trong vài ngày sau khi hoàn tất việc dùng đồng thời. | Nên tránh sử dụng đồng thời. Nếu không thể tránh khỏi việc sử dụng đồng thời một chất ức chế CYP3A4 mạnh, hãy cân nhắc bỏ liều tacrolimus vào ngày bắt đầu sử dụng chất ức chế CYP3A4 mạnh. Bắt đầu lại tacrolimus vào ngày hôm sau với liều giảm dựa trên nồng độ trong máu của tacrolimus. Những thay đổi về cả liều tacrolimus và/hoặc tần suất dùng thuốc nên được cá nhân hóa và điều chỉnh khi cần dựa trên nồng độ đáy của tacrolimus, cần được đánh giá khi bắt đầu, theo dõi thường xuyên trong suốt quá trình (bắt đầu trong vài ngày đầu tiên) và được đánh giá lại và sau khi kết thúc dùng thuốc ức chế CYP3A4. Sau khi dừng, liều lượng và tần suất dùng thuốc tacrolimus thích hợp sẽ được dựa theo nồng độ tacrolimus trong máu. Theo dõi chặt chẽ chức năng thận, ECG để phát hiện khoảng QT kéo dài và các tác dụng phụ khác |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Thuốc ức chế CYP3A4 trung bình hoặc yếu:<br/>thuốc chống nấm (ví dụ: fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), thuốc kháng sinh macrolid (ví dụ: azithromycin), thuốc chẹn kênh canxi (ví dụ: nifedipin, nicardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, ethinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, thuốc kháng virus HCVselbas /grazoprevir và glecaprevir/pibrentasvir, CMV antivirus letermovir và thuốc ức chế tyrosinekinase nilotinib, erizotiniband imatinib và các loại thuốc thảo dược (Trung Quốc) có chứa chiết xuất từ cây <i>Schisandra sphenanthera</i></p> | <p>Có thể làm tăng nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần và tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng (ví dụ: nhiễm độc thần kinh, kéo dài khoảng QT). Có thể xảy ra sự gia tăng nhanh chóng nồng độ tacrolimus.</p>                       | <p>Theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần thường xuyên, bắt đầu trong vài ngày đầu tiên dùng chung. Giảm liều tacrolimus nếu cần.<br/>Theo dõi chặt chẽ chức năng thận, ECG để phát hiện khoảng QT kéo dài và các tác dụng phụ khác.</p>                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><i>In vitro</i> các chất sau đây đã được chứng minh là có khả năng ức chế chuyển hóa tacrolimus: bromocriptin, cortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidocain, mephentyoin, midazolam, nilvadipin, norethisteron, quinidin, tamoxifen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng (ví dụ: nhiễm độc thần kinh, kéo dài QT)</p>                                                                                                 | <p>Theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và giảm liều tacrolimus nếu cần.<br/>Theo dõi chặt chẽ chức năng thận, ECG để phát hiện khoảng QT kéo dài và các tác dụng phụ khác.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>Chất gây cảm ứng CYP3A4 mạnh:<br/>rifampicin, phenytoin, carbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitouan hoặc St.John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Có thể làm giảm nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần và tăng nguy cơ đào thải. Hiệu quả tối đa trên nồng độ tacrolimus trong máu có thể đạt được 1-2 tuần sau khi dùng phối hợp. Hiệu quả có thể duy trì 1-2 tuần sau khi hoàn thành điều trị.</p> | <p>Khuyến cáo nên tránh sử dụng đồng thời. Nếu không thể tránh khỏi, bệnh nhân có thể cần tăng liều tacrolimus. Những thay đổi về liều tacrolimus nên được cá nhân hóa và điều chỉnh khi cần thiết dựa trên nồng độ đáy của tacrolimus, cần được đánh giá khi bắt đầu, theo dõi thường xuyên (bắt đầu trong vài ngày đầu tiên) và đánh giá lại trong và sau khi hoàn thành thuốc cảm ứng CYP3A4. Sau khi ngừng sử dụng thuốc cảm ứng CYP3A4, có thể cần điều chỉnh liều tacrolimus</p> |

|                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                             | dẫn dẫn. Theo dõi chặt chẽ chức năng tạng ghép.                                                                                                                                            |
| Thuốc gây cảm ứng CYP3A4 vừa phải:<br>metamizol, phenobarbital,<br>isoniazid, rifabutin, efavirenz,<br>etravirin, nevirapin;<br>Chất gây cảm ứng CYP3A4 yếu: flucloxacillin | Có thể làm giảm nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần và tăng nguy cơ đào thải                                                                                                                     | Theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và tăng liều tacrolimus nếu cần.<br>Theo dõi chặt chẽ chức năng tạng ghép.                                                                 |
| Caspofungin                                                                                                                                                                 | Có thể làm giảm nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần và tăng nguy cơ đào thải. Cơ chế tương tác chưa được xác nhận.                                                                               | Theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và tăng liều tacrolimus nếu cần.<br>Theo dõi chặt chẽ chức năng tạng ghép.                                                                 |
| Cannabidiol (chất ức chế P-gp).                                                                                                                                             | Đã có báo cáo về việc tăng nồng độ tacrolimus trong máu khi sử dụng đồng thời tacrolimus với cannabidiol. Điều này có thể là do sự ức chế P-glycoprotein ở ruột, dẫn đến tăng sinh khả dụng của tacrolimus. | Tacrolimus và cannabidiol nên được sử dụng thận trọng và theo dõi chặt chẽ các tác dụng phụ. Theo dõi nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều tacrolimus nếu cần |
| Các sản phẩm được biết là có ái lực cao với protein huyết tương, ví dụ: NSAID, thuốc chống đông đường uống, thuốc trị đái tháo đường đường uống                             | Tacrolimus gắn kết nhiều với protein huyết tương. Nên xem xét khả năng tương tác với các hoạt chất có ái lực cao với protein huyết tương                                                                    | Theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều tacrolimus nếu cần.                                                                                                     |
| Thuốc tăng nhu động:<br>metoclopramid, cimetidin và magie-nhôm-hydroxit                                                                                                     | Có thể làm tăng nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần và tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng (ví dụ: nhiễm độc thần kinh, kéo dài QT).                                           | Theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và giảm liều tacrolimus nếu cần.<br>Theo dõi chặt chẽ chức năng thận, kéo dài khoảng QT bằng ECG và các tác dụng phụ khác.                 |
| Liều duy trì của corticosteroid                                                                                                                                             | Có thể làm giảm nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần và tăng nguy cơ đào thải                                                                                                                     | Theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và tăng liều tacrolimus nếu cần. Theo dõi chặt chẽ chức năng ghép.                                                                         |
| Prednisolon hoặc methylprednisolon liều cao                                                                                                                                 | Có thể có tác động đến nồng độ tacrolimus trong máu (tăng hoặc giảm) khi dùng để điều trị thải ghép cấp tính.                                                                                               | Theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều tacrolimus nếu cần.                                                                                                     |
| Liệu pháp kháng virus tác dụng trực tiếp (DAA)                                                                                                                              | Có thể có tác động đến dược động học của tacrolimus do những thay đổi về chức năng gan trong quá trình điều trị bằng DAA, liên quan đến việc loại bỏ virus viêm gan. Sự giảm nồng độ                        | Theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều tacrolimus nếu cần để đảm bảo an toàn và liên tục.                                                                      |

|  |                                                                                                                                                                    |  |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | tacrolimus trong máu có thể xảy ra.<br>Tuy nhiên, khả năng ức chế CYP3A4 của một số DAA có thể làm mất tác dụng đó hoặc dẫn đến tăng nồng độ tacrolimus trong máu. |  |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

Sử dụng đồng thời tacrolimus với chất ức chế rapamycin (mTOR) mục tiêu lên động vật có vú (ví dụ: sirolimus, everolimus) có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh vi mạch huyết khối (bao gồm hội chứng tan máu tăng urê huyết và ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối).

Vì điều trị bằng tacrolimus có thể liên quan đến tăng kali máu hoặc có thể làm tăng tình trạng tăng kali máu đã có từ trước, nên tránh dùng nhiều kali hoặc thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ: amilorid, triamterene hoặc spironolacton). Cần thận trọng khi dùng đồng thời tacrolimus với các thuốc khác làm tăng kali huyết thanh, chẳng hạn như trimethoprim và cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), vì trimethoprim được biết là có tác dụng như thuốc lợi tiểu giữ kali như amilorid. Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ nồng độ kali huyết thanh.

Tác dụng của tacrolimus lên chuyển hóa của các thuốc khác

Tacrolimus là chất ức chế CYP3A4 đã được biết đến; do đó việc sử dụng đồng thời tacrolimus với các thuốc được biết là bị chuyển hóa bởi CYP3A4 có thể ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa của các thuốc đó.

Thời gian bán hủy của ciclosporin kéo dài khi dùng đồng thời với tacrolimus. Ngoài ra, có thể xảy ra tác dụng gây độc thận hiệp lực bổ sung. Vì những lý do này, việc sử dụng kết hợp ciclosporin và tacrolimus không được khuyến cáo và cần thận trọng khi sử dụng tacrolimus cho những bệnh nhân trước đây đã dùng ciclosporin.

Tacrolimus đã được chứng minh là làm tăng nồng độ phenytoin trong máu.

Vì tacrolimus có thể làm giảm độ thanh thải của các biện pháp tránh thai có chứa steroid dẫn đến tăng nồng độ hormon, nên cần đặc biệt thận trọng khi quyết định các biện pháp tránh thai.

Kinh nghiệm về tương tác giữa tacrolimus và statin còn hạn chế. Dữ liệu lâm sàng cho thấy được động học của statin phần lớn không bị thay đổi khi dùng đồng thời với tacrolimus.

Dữ liệu trên động vật cho thấy tacrolimus có thể làm giảm độ thanh thải và tăng thời gian bán hủy của pentobarbital và antipyrin.

Axit mycophenolic. Cần thận trọng khi chuyển đổi liệu pháp phối hợp từ ciclosporin, chất cản trở sự tuần hoàn gan ruột của axit mycophenolic, sang tacrolimus, không có tác dụng này, vì điều này có thể dẫn đến thay đổi nồng độ axit mycophenolic. Các thuốc can thiệp vào chu trình gan ruột của axit mycophenolic có khả năng làm giảm nồng độ và hiệu quả của axit mycophenolic trong huyết tương. Việc theo dõi thuốc điều trị axit mycophenolic có thể phù hợp khi chuyển từ ciclosporin sang tacrolimus hoặc ngược lại.

Thuốc ức chế miễn dịch có thể ảnh hưởng đến đáp ứng với tiêm chủng và tiêm chủng trong quá trình điều trị bằng tacrolimus có thể kém hiệu quả hơn. Nên tránh sử dụng vắc xin sống giảm độc lực.

**Tương kỵ của thuốc:**

Tacrolimus tương kỵ với PVC (polyvinylclorid). Ống, xi-lanh và các dụng cụ khác dụng để chuẩn bị huyền dịch của viên nang Acezym XR không được chứa PVC.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

Hồ sơ phản ứng bất lợi liên quan đến các thuốc ức chế miễn dịch thường khó xác định do bệnh tiềm ẩn và việc sử dụng đồng thời nhiều thuốc.

Các tác dụng ngoại ý được báo cáo thường gặp nhất (xảy ra ở > 10% bệnh nhân) là run, suy thận, tình trạng tăng đường huyết, đái tháo đường, tăng kali máu, nhiễm trùng, tăng huyết áp và mất ngủ.

Các phản ứng bất lợi được sắp xếp theo tần suất xuất hiện như sau: Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ); rất hiếm ( $< 1/10.000$ ); chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

**Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng**

Như đã biết với các thuốc ức chế miễn dịch mạnh khác, bệnh nhân dùng tacrolimus thường có nguy cơ nhiễm trùng cao hơn (vi rút, vi khuẩn, nấm, sinh vật đơn bào). Quá trình nhiễm khuẩn đã có từ trước có thể trở nên trầm trọng hơn. Cả khái quát nhiễm khuẩn toàn thân và tại chỗ đều có thể xảy ra.

Các trường hợp nhiễm CMV, bệnh thận liên quan đến virus BK, cũng như các trường hợp bệnh não đa ổ tiến triển (PML) liên quan đến virus JC, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm cả tacrolimus.

**Tân sinh lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)**

Bệnh nhân được điều trị thuốc ức chế miễn dịch có nguy cơ phát triển khối u ác tính cao hơn. Các khối u lành tính cũng như ác tính bao gồm các rối loạn tăng sinh lympho liên quan đến EBV và các khối u ác tính ở da đã được báo cáo là không liên quan đến việc điều trị bằng tacrolimus.

| <b>Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết</b> |                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Thường gặp                                 | thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, phân tích hồng cầu bất thường, tăng bạch cầu                                                    |
| Ít gặp                                     | rối loạn đông máu, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính, phân tích đông máu và chảy máu, bệnh vi mạch huyết khối bất thường |
| Hiếm gặp                                   | ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, hạ đường huyết                                                                                  |
| Chưa rõ                                    | bất sản nguyên hồng cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu tán huyết, sốt giảm bạch cầu trung tính                                             |
| <b>Rối loạn hệ thống miễn dịch</b>         |                                                                                                                                          |
| Hiếm gặp                                   | phản ứng dị ứng và phản vệ đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng tacrolimus                                                       |
| <b>Rối loạn nội tiết</b>                   |                                                                                                                                          |
| Hiếm gặp                                   | chứng rậm lông                                                                                                                           |
| <b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>   |                                                                                                                                          |
| Rất thường gặp                             | đái tháo đường, tình trạng tăng đường huyết, tăng kali máu                                                                               |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Thường gặp                                 | toan chuyển hóa, các bất thường điện giải khác, hạ natri máu, quá tải dịch, tăng axit uric máu, hạ magie máu, hạ kali máu, hạ canxi máu, giảm cảm giác thèm ăn, tăng cholesterol máu, tăng lipid máu, tăng triglycerid máu, hạ phosphat máu |
| Ít gặp                                     | mất nước, hạ đường huyết, giảm protein máu, tăng phosphat máu                                                                                                                                                                               |
| <b>Rối loạn tâm thần</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Rất thường gặp                             | mất ngủ                                                                                                                                                                                                                                     |
| Thường gặp                                 | lẫn lộn và rối loạn khả năng định hướng, trầm cảm, các triệu chứng lo âu, hoang tưởng, rối loạn tâm thần, tâm trạng chán nản, rối loạn và rối loạn tâm trạng, ác mộng                                                                       |
| Ít gặp                                     | loạn thần                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Rối loạn hệ thống thần kinh</b>         |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Rất thường gặp                             | nhức đầu, run                                                                                                                                                                                                                               |
| Thường gặp                                 | rối loạn hệ thần kinh, co giật, rối loạn nhận thức, bệnh thần kinh ngoại biên, chóng mặt, dị cảm và loạn cảm, giảm khả năng viết                                                                                                            |
| Ít gặp                                     | bệnh lý ở não, xuất huyết hệ thần kinh trung ương và tai biến mạch máu não, hôn mê, bất thường về giọng nói và ngôn ngữ, liệt và liệt nhẹ, giảm trí nhớ                                                                                     |
| Hiếm gặp                                   | tăng trương lực                                                                                                                                                                                                                             |
| Rất hiếm                                   | bệnh nhược cơ                                                                                                                                                                                                                               |
| Chưa rõ                                    | hội chứng bệnh não sau có hồi phục (PRES)                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Rối loạn mắt</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Thường gặp                                 | rối loạn thị giác, nhìn mờ, sợ ánh sáng                                                                                                                                                                                                     |
| Ít gặp                                     | đục thủy tinh thể                                                                                                                                                                                                                           |
| Hiếm gặp                                   | mù                                                                                                                                                                                                                                          |
| Chưa rõ                                    | bệnh thần kinh thị giác                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Rối loạn tai và mê đạo</b>              |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Thường gặp                                 | ù tai                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ít gặp                                     | giảm thính lực                                                                                                                                                                                                                              |
| Hiếm gặp                                   | điếc dẫn truyền                                                                                                                                                                                                                             |
| Rất hiếm                                   | điếc                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Rối loạn tim</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Thường gặp                                 | rối loạn động mạch vành thiếu máu cục bộ, nhịp tim nhanh                                                                                                                                                                                    |
| Ít gặp                                     | suy tim, rối loạn nhịp thất và ngưng tim, loạn nhịp trên thất, bệnh cơ tim, phì đại tâm thất, đánh trống ngực, khám thực thể nhịp tim và mạch bất thường                                                                                    |
| Hiếm gặp                                   | tràn dịch màng ngoài tim                                                                                                                                                                                                                    |
| Rất hiếm                                   | siêu âm tim có bất thường, kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh (Torsades de pointes)                                                                                                                                                               |
| <b>Rối loạn mạch máu</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Rất thường gặp                             | tăng huyết áp                                                                                                                                                                                                                               |
| Thường gặp                                 | biến cố huyết khối thuyên tắc và thiếu máu cục bộ, rối loạn hạ huyết áp do mạch máu, xuất huyết, rối loạn mạch máu ngoại biên                                                                                                               |
| Ít gặp                                     | huyết khối tĩnh mạch sâu chi, sốc, nhồi máu                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</b> |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Thường gặp                                 | rối loạn nhu mô phổi, khó thở, tràn dịch màng phổi, ho, viêm họng, nghẹt mũi và viêm                                                                                                                                                        |
| Ít gặp                                     | suy hô hấp, rối loạn đường hô hấp, hen suyễn                                                                                                                                                                                                |
| Hiếm gặp                                   | hội chứng suy hô hấp cấp tính                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Rối loạn tiêu hóa</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rất thường gặp                                              | tiêu chảy, buồn nôn                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Thường gặp                                                  | các dấu hiệu và triệu chứng dạ dày ruột, nôn mửa, đau bụng và đau dạ dày ruột, tình trạng viêm đường tiêu hóa, xuất huyết đường tiêu hóa, loét và thủng đường tiêu hóa, cổ trướng, viêm và loét niêm mạc miệng, táo bón, các dấu hiệu và triệu chứng khó tiêu, đầy hơi, chướng bụng, phân lỏng |
| Ít gặp                                                      | viêm tụy cấp và mãn tính, liệt ruột, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, suy giảm khả năng lâm rỗng dạ dày                                                                                                                                                                                       |
| Hiếm gặp                                                    | nang giả tụy, bán tắc ruột                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Rối loạn gan-mật</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Thường gặp                                                  | rối loạn ống mật, tổn thương tế bào gan và viêm gan, ứ mật và vàng da                                                                                                                                                                                                                          |
| Hiếm gặp                                                    | bệnh gan tắc tĩnh mạch, huyết khối động mạch gan                                                                                                                                                                                                                                               |
| Rất hiếm                                                    | suy gan                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Rối loạn da và mô dưới da</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Thường gặp                                                  | phát ban, ngứa, rụng tóc, nổi mụn, tăng tiết mồ hôi                                                                                                                                                                                                                                            |
| Ít gặp                                                      | viêm da, nhạy cảm ánh sáng                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Hiếm gặp                                                    | hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell)                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Rất hiếm                                                    | hội chứng Stevens-Johnson                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Thường gặp                                                  | đau khớp, đau lưng, co thắt cơ, đau từ chi                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ít gặp                                                      | rối loạn khớp                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Hiếm gặp                                                    | khả năng di chuyển giảm                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Rất thường gặp                                              | suy thận                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Thường gặp                                                  | suy thận, suy thận cấp, bệnh thận nhiễm độc, hoại tử ống thận, tiết niệu bất thường, thiếu niệu, các triệu chứng ở bàng quang và niệu đạo                                                                                                                                                      |
| Ít gặp                                                      | hội chứng tan máu do tăng urê máu, vô niệu                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Rất hiếm                                                    | bệnh cầu thận, viêm bàng quang xuất huyết                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Rối loạn hệ sinh sản và vú</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ít gặp                                                      | đau bụng kinh và chảy máu tử cung                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Thường gặp                                                  | sốt, đau và khó chịu, tình trạng suy nhược, phù nề, rối loạn cảm nhận về thân nhiệt, alkaline phosphat máu tăng, tăng cân                                                                                                                                                                      |
| Ít gặp                                                      | bệnh giống cúm, cảm giác bồn chồn, cảm giác bất thường, suy đa cơ quan, cảm giác tức ngực, không thích nghi với nhiệt độ thay đổi                                                                                                                                                              |
| Hiếm gặp                                                    | tê ngã, loét, tức ngực, khát nước                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Rất hiếm                                                    | mồ mỡ tăng lên                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Xét nghiệm</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Thường gặp                                                  | xét nghiệm chức năng gan bất thường                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Ít gặp                                                      | phosphatase kiềm trong máu tăng, cân nặng tăng                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Hiếm gặp                                                    | amylase tăng, ECG bất thường, nhịp tim và mạch bất thường, cân nặng giảm, lactate dehydrogenase trong máu tăng                                                                                                                                                                                 |
| Rất hiếm                                                    | siêu âm tim bất thường, điện tâm đồ QT kéo dài                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng của thủ thuật</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Thường gặp                                                  | rối loạn chức năng tạng ghép nguyên phát                                                                                                                                                                                                                                                       |

Đã xảy ra các sai sót về thuốc, bao gồm việc thay thế vô tình, không chú ý hoặc không có sự giám sát đối với các công thức tacrolimus giải phóng ngay hoặc kéo dài. Một số trường hợp thái ghép liên quan đã được báo cáo (tần suất không thể ước tính được từ dữ liệu hiện có).

### **Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn**

Đau ở tứ chi đã được mô tả trong một số báo cáo trường hợp được công bố như là một phần của Hội chứng đau do thuốc ức chế Calcineurin (CIPS). Điều này thường biểu hiện dưới dạng đau hai bên và đối xứng, nghiêm trọng, tăng dần ở chi dưới và có thể liên quan đến nồng độ tacrolimus cao hơn mức điều trị. Hội chứng có thể đáp ứng với việc giảm liều tacrolimus. Trong một số trường hợp, cần phải chuyển sang dùng thuốc ức chế miễn dịch thay thế.

*Thông báo ngay cho bác sĩ, dược sĩ đối với các phản ứng có hại có thể gặp phải khi sử dụng thuốc. Hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.*

## **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

### **Triệu chứng**

Kinh nghiệm về quá liều còn hạn chế. Một số trường hợp vô tình dùng quá liều đã được báo cáo với tacrolimus; các triệu chứng bao gồm run, nhức đầu, buồn nôn và nôn, nhiễm trùng, nổi mề đay, hôn mê và tăng nồng độ nitơ urê trong máu, creatinin huyết thanh và alanin aminotransferase.

### **Cách xử trí**

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho liệu pháp tacrolimus. Nhiều trường hợp quá liều với tacrolimus do vô ý đã được báo cáo, các triệu chứng bao gồm run, đau đầu, buồn nôn và nôn, nhiễm trùng, nổi mề đay, ngủ gà và tăng nồng độ của ure nitrogen máu, creatinin và alanin amiotransferase huyết thanh.

Không có thuốc đối kháng đặc hiệu cho tacrolimus, nếu quá liều xảy ra, nên tiến hành các biện pháp hỗ trợ chung và điều trị triệu chứng.

Dựa trên trọng lượng phân tử lớn, độ tan trong nước kém và khả năng gắn kết với hồng cầu và protein huyết tương cao, người ta dự đoán rằng tacrolimus sẽ không thể thẩm tách được. Ở những bệnh nhân có nồng độ ương huyết tương rất cao, lọc máu hoặc lọc thẩm tách có hiệu quả trong việc giảm nồng độ độc tính. Trong trường hợp ngộ độc qua đường uống, rửa dạ dày và/hoặc sử dụng chất hấp phụ (như than hoạt tính) có thể hữu ích nếu xử lý sớm ngay sau khi uống quá liều.

## **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

Nhóm được lý: Thuốc ức chế miễn dịch, thuốc ức chế calcineurin.

Mã ATC: L04AD02

### **Cơ chế hoạt động**

Ở mức độ phân tử, tác dụng của tacrolimus có vẻ có qua trung gian gắn vào protein tế bào (FKBP12), protein này chịu trách nhiệm tích lũy thuốc trong nội bào. Phức hợp FKBP12-tacrolimus gắn kết và cạnh tranh chuyên biệt với calcineurin, dẫn đến ức chế con đường dẫn truyền tín hiệu tế bào T phụ thuộc vào canxi, do đó ngăn chặn sự sao chép một bộ gen cytokine nhất định.

Tacrolimus là một chất ức chế miễn dịch có hiệu lực cao và đã được chứng minh có tác dụng ở cả trong *in vitro* và *in vivo*.

Đặc biệt, tacrolimus ức chế sự hình thành các tế bào lympho gây độc tế bào, những tế bào này chịu trách nhiệm chính cho sự thải ghép. Tacrolimus ức chế sự kích hoạt tế bào T và sự tăng sinh tế bào B phụ thuộc vào tế bào T giúp đỡ, cũng như sự hình thành các lymphokin (như interleukin-2, -3, và  $\gamma$ -interferon) và sự biểu hiện của thụ thể interleukin-2.

### **Kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện với tacrolimus 1 lần/ngày**

#### ***Ghép gan***

Hiệu quả và độ an toàn của tacrolimus giải phóng kéo dài và tacrolimus giải phóng ngay, cả hai kết hợp với corticosteroid, đã được so sánh ở 471 người được ghép gan mới. Tỷ lệ biến cố thải ghép cấp đã được xác định bằng sinh thiết trong vòng 24 tuần đầu sau ghép là 32,6% ở nhóm dùng tacrolimus giải phóng kéo dài (N = 237) và 29,3% ở nhóm dùng tacrolimus giải phóng ngay (N = 234). Sự khác biệt về điều trị (giải phóng kéo dài – giải phóng ngay) là 3,3% (khoảng tin cậy 95% [-5,7%, 12,3%]). Tỷ lệ sống còn của bệnh nhân lúc 12 tháng là 89,2% đối với tacrolimus giải phóng kéo dài và 90,8% đối với tacrolimus giải phóng ngay; ở nhóm dùng tacrolimus giải phóng kéo dài, 25 bệnh nhân đã chết (14 nữ, 11 nam) và ở nhóm dùng tacrolimus giải phóng ngay, 24 bệnh nhân đã chết (5 nữ, 19 nam). Mô ghép còn sống tại thời điểm 12 tháng là 85,3% đối với tacrolimus giải phóng kéo dài và 85,6% đối với tacrolimus giải phóng ngay.

#### ***Ghép thận***

Hiệu quả và tính an toàn của tacrolimus giải phóng kéo dài và tacrolimus giải phóng ngay, cả hai đều kết hợp với mycophenolat mofetil (MMF) và corticosteroid, đã được so sánh ở 667 người được ghép thận mới. Tỷ lệ biến cố thải ghép cấp đã được xác định bằng sinh thiết trong vòng 24 tuần đầu sau ghép là 18,6% ở nhóm dùng tacrolimus giải phóng kéo dài (N = 331) và 14,9% ở nhóm dùng tacrolimus giải phóng ngay (N = 336). Sự khác biệt về điều trị (giải phóng kéo dài – giải phóng ngay) là 3,8% (khoảng tin cậy 95% [-2,1%, 9,6%]). Tỷ lệ sống còn của bệnh nhân ở thời điểm 12 tháng là 96,9% đối với tacrolimus giải phóng kéo dài và 97,5% đối với tacrolimus giải phóng ngay; 10 bệnh nhân tử vong (3 nữ, 7 nam) ở nhóm dùng tacrolimus giải phóng kéo dài, và 8 bệnh nhân tử vong (3 nữ, 5 nam) ở nhóm dùng tacrolimus giải phóng ngay. Mô ghép còn sống ở thời điểm 12 tháng là 91,5% đối với tacrolimus giải phóng kéo dài và 92,8% đối với tacrolimus giải phóng ngay.

Hiệu quả và tính an toàn của tacrolimus giải phóng ngay, ciclosporin và tacrolimus giải phóng kéo dài, tất cả kết hợp với cảm ứng kháng thể basiliximab, MMF và corticosteroid, đã được so sánh ở 638 người được ghép thận mới. Tỷ lệ điều trị không có hiệu quả ở thời điểm 12 tháng (được định nghĩa là tử vong, mất tạng ghép, thải ghép cấp tính đã được xác định bằng sinh thiết hoặc mất theo dõi) là 14,0% ở nhóm dùng tacrolimus giải phóng kéo dài (N = 214), 15,1% ở nhóm dùng tacrolimus giải phóng ngay (N = 212) và 17% ở nhóm dùng ciclosporin (N = 212). Sự khác biệt về điều trị là -3,0% (tacrolimus giải phóng kéo dài – ciclosporin) (khoảng tin cậy 95,2% [-9,9%, 4,0%]) đối với tacrolimus giải phóng kéo dài so với ciclosporin và -1,9% (tacrolimus giải phóng ngay – ciclosporin) (khoảng tin cậy 95,2% [-8,9%, 5,2%]) đối với tacrolimus giải phóng ngay so với ciclosporin. Tỷ lệ sống còn của bệnh nhân ở thời điểm 12 tháng là 98,6% đối với tacrolimus giải phóng kéo dài, 95,7% đối với tacrolimus giải phóng ngay và 97,6% đối với ciclosporin; ở nhóm dùng tacrolimus giải phóng kéo dài, 3 bệnh nhân tử vong

(tất cả là nam), ở nhóm dùng tacrolimus giải phóng ngay, 10 bệnh nhân tử vong (3 nữ, 7 nam) và ở nhóm dùng ciclosporin, 6 bệnh nhân tử vong (3 nữ, 3 nam). Mô ghép còn sống ở thời điểm 12 tháng là 96,7% đối với tacrolimus giải phóng kéo dài, 92,9% đối với tacrolimus giải phóng ngay và 95,7% đối với ciclosporin.

### **Hiệu quả và độ an toàn lâm sàng của tacrolimus giải phóng ngay dùng 2 lần/ngày trên những người được ghép tạng lần đầu**

Trong các nghiên cứu tiền cứu, tacrolimus giải phóng ngay đã được khảo sát dưới dạng thuốc ức chế miễn dịch chính ở khoảng 175 bệnh nhân sau ghép phổi, 475 bệnh nhân sau ghép tụy và 630 bệnh nhân sau ghép ruột. Nhìn chung, dữ liệu về tính an toàn của tacrolimus giải phóng ngay trong các nghiên cứu được công bố này cho thấy kết quả tương tự như những kết quả được báo cáo trong các nghiên cứu lớn, trong đó tacrolimus giải phóng ngay được sử dụng dưới dạng thuốc điều trị chính trong ghép gan, thận và tim. Kết quả về hiệu quả các nghiên cứu lớn nhất trong mỗi chỉ định được tóm tắt dưới đây.

#### **Ghép phổi**

Phân tích tạm thời của một nghiên cứu đa trung tâm gần đây sử dụng tacrolimus giải phóng ngay đã thảo luận về 110 bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên 1:1 vào nhóm dùng tacrolimus hoặc ciclosporin. Tacrolimus được bắt đầu dưới dạng truyền tĩnh mạch liên tục với liều 0,01-0,03 mg/kg/ngày và tacrolimus đường uống được dùng với liều 0,05-0,3 mg/kg/ngày. Tỷ lệ các đợt thải ghép cấp đối với những bệnh nhân được điều trị bằng tacrolimus thấp hơn so với ciclosporin (11,5% so với 22,6%) và tỷ lệ thải ghép mạn tính thấp hơn, hội chứng viêm tiểu phế quản tắc nghẽn (2,86% so với 8,57%), đã được báo cáo trong năm đầu tiên sau ghép. Tỷ lệ sống còn ở thời điểm 1 năm của bệnh nhân là 80,8% ở nhóm dùng tacrolimus và 83% ở nhóm dùng ciclosporin.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên khác bao gồm 66 bệnh nhân dùng tacrolimus so với 67 bệnh nhân dùng ciclosporin. Tacrolimus đã được bắt đầu dưới dạng truyền tĩnh mạch liên tục với liều 0,025 mg/kg/ngày và tacrolimus đường uống đã được dùng với liều 0,15 mg/kg/ngày với các lần điều chỉnh liều tiếp theo để đạt nồng độ đáy mục tiêu từ 10-20 ng/ml. Tỷ lệ sống còn ở thời điểm 1 năm của bệnh nhân là 83% ở nhóm dùng tacrolimus và 71% ở nhóm dùng ciclosporin, tỷ lệ sống còn ở thời điểm 2 năm theo thứ tự là 76% và 66%. Các đợt thải ghép cấp/100 bệnh nhân-ngày ít hơn về số lượng ở nhóm dùng tacrolimus (0,85 đợt) so với nhóm dùng ciclosporin (1,09 đợt). Viêm tiểu phế quản tắc nghẽn phát sinh ở 21,7% bệnh nhân ở nhóm dùng tacrolimus so với 38,0% bệnh nhân ở nhóm dùng ciclosporin ( $p = 0,025$ ). Những bệnh nhân được điều trị bằng ciclosporin nhiều hơn có ý nghĩa ( $n = 13$ ) cần phải chuyển sang dùng tacrolimus so với những bệnh nhân được điều trị bằng tacrolimus phải chuyển sang dùng ciclosporin ( $n = 2$ ) ( $p = 0,02$ ).

Trong một nghiên cứu bổ sung ở 2 trung tâm, 26 bệnh nhân đã được phân bổ ngẫu nhiên vào nhóm dùng tacrolimus so với 24 bệnh nhân vào nhóm dùng ciclosporin. Tacrolimus được bắt đầu dưới dạng truyền tĩnh mạch liên tục với liều 0,05 mg/kg/ngày và tacrolimus đường uống được dùng với liều 0,1-0,3 mg/kg/ngày với các lần điều chỉnh liều sau đó để đạt nồng độ đáy mục tiêu từ 12-15 ng/ml. Tỷ lệ bệnh nhân sống còn ở thời điểm 1 năm là 73,1% ở nhóm dùng tacrolimus so với 79,2% ở nhóm dùng ciclosporin. Tỷ lệ không có thải ghép cấp cao hơn ở nhóm dùng tacrolimus ở thời điểm 6 tháng (57,7% so với 45,8%) và thời điểm 1 năm sau ghép phổi (50% so với 33,3%). 3 nghiên cứu đã cho thấy tỷ lệ sống còn tương tự nhau. Tỷ lệ thải ghép cấp thấp hơn về số lượng với tacrolimus trong cả 3 nghiên cứu

0990  
3 TV  
YẾN  
HÀM  
9CO  
HÀ T

và một trong 3 nghiên cứu đã báo cáo tỷ lệ hội chứng viêm tiểu phế quản tắc nghẽn thấp hơn đáng kể với tacrolimus.

### **Ghép tụy**

Một nghiên cứu đa trung tâm sử dụng tacrolimus giải phóng ngay bao gồm 205 bệnh nhân được ghép thận-tụy đồng thời đã được phân bổ ngẫu nhiên vào nhóm dùng tacrolimus ( $n = 103$ ) hoặc ciclosporin ( $n = 102$ ). Liều uống tacrolimus khởi đầu theo đề cương nghiên cứu là 0,2 mg/kg/ngày với các lần điều chỉnh liều sau đó để đạt nồng độ đáy mục tiêu từ 8-15 ng/ml vào ngày thứ 5 và 5-10 ng/ml sau tháng thứ 6. Tỷ lệ tụy còn sống ở năm đầu tiên cao hơn có ý nghĩa với tacrolimus: 91,3% so với 74,5% với ciclosporin ( $p < 0,0005$ ), trong khi tỷ lệ thận còn là tương tự nhau ở cả 2 nhóm. Tổng cộng có 34 bệnh nhân đã chuyển điều trị từ ciclosporin sang tacrolimus, trong khi chỉ có 6 bệnh nhân điều trị bằng tacrolimus cần điều trị thay thế.

### **Ghép ruột**

Kinh nghiệm lâm sàng được công bố từ một đơn trung tâm về việc sử dụng tacrolimus giải phóng ngay là thuốc điều trị chính sau ghép ruột đã cho thấy tỷ lệ sống còn của 155 bệnh nhân (65 bệnh nhân chỉ ghép ruột, 75 bệnh nhân ghép gan và ruột, và 25 bệnh nhân ghép đa tạng) điều trị với tacrolimus và prednison là 75% lúc 1 năm, 54% lúc 5 năm và 42% lúc 10 năm. Trong những năm đầu, liều uống tacrolimus khởi đầu là 0,3 mg/kg/ngày. Kết quả được cải thiện liên tục với kinh nghiệm tăng dần qua thời gian 11 năm. Nhiều tiến bộ mới, như các kỹ thuật phát hiện sớm nhiễm virus Epstein-Barr (EBV) và CMV, tăng tủy xương, sử dụng kèm thuốc daclizumab là thuốc đối kháng interleukin-2, liều tacrolimus khởi đầu thấp hơn với nồng độ đáy mục tiêu từ 10-15 ng/ml và gần đây nhất là chiếu xạ tạng ghép dị sinh được xem là đã góp phần cải thiện kết quả trong chỉ định này theo thời gian.

## **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

### **Hấp thu**

Ở người, tacrolimus đã được chứng minh là có thể được hấp thu qua đường tiêu hóa. Tacrolimus đưa vào thường được hấp thu nhanh chóng. Viên nang cứng giải phóng kéo dài tacrolimus là công thức giải phóng kéo dài của tacrolimus cho kết quả mở rộng thêm dữ liệu hấp thu qua đường uống với thời gian trung bình để đạt được nồng độ tối đa trong máu ( $C_{max}$ ) khoảng 2 giờ ( $t_{max}$ ).

Sự hấp thu có thể thay đổi và sinh khả dụng đường uống trung bình qua của tacrolimus (công thức viên nang giải phóng ngay) nằm trong khoảng 20% - 25% (ngưỡng từng cá nhân ở bệnh nhân người lớn là 6% - 43%). Sinh khả dụng đường uống của tacrolimus giải phóng kéo dài giảm khi dùng sau bữa ăn. Cả tốc độ và mức độ hấp thu của tacrolimus giải phóng kéo dài đều giảm khi dùng cùng với thức ăn.

Mật tiết ra không tác động đến sự hấp thu của tacrolimus và do đó việc điều trị bằng viên nang cứng giải phóng kéo dài tacrolimus có thể bắt đầu bằng đường uống.

Có mối tương quan đáng kể giữa AUC và nồng độ đáy trong máu toàn phần ở trạng thái ổn định đối với tacrolimus giải phóng kéo dài. Do đó, việc theo dõi nồng độ đáy trong máu toàn phần có thể cho ước lượng tốt về nồng độ thuốc toàn thân.

### **Phân bố**

Ở người, sự phân bố tacrolimus sau khi truyền tĩnh mạch có thể được mô tả bằng hai pha.

Trong hệ tuần hoàn toàn thân, tacrolimus gắn kết mạnh với hồng cầu dẫn đến tỷ lệ phân bố nồng độ trong máu toàn phần huyết tương là khoảng 20:1. Trong huyết tương, tacrolimus gắn kết cao (> 98,8%) với protein huyết tương, chủ yếu với albumin huyết thanh và  $\alpha$ -1 glycoprotein acid.

Tacrolimus được phân bố rộng khắp trong cơ thể. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định dựa trên nồng độ trong huyết tương là khoảng 1300 lít (ở người khỏe mạnh). Dữ liệu tương ứng dựa trên máu toàn phần trung bình là 47,6 lít.

### **Chuyển hóa**

Tacrolimus được chuyển hóa nhiều ở gan, chủ yếu bởi cytochrome P450-3A4 (CYP3A4) và cytochrome P450-3A5 (CYP3A5). Tacrolimus cũng được chuyển hóa đáng kể ở thành ruột. Có một số chất chuyển hóa được xác định. Chỉ một trong số đó được chứng minh có hoạt tính ức chế miễn dịch *in vitro* tương tự như tacrolimus. Các chất chuyển hóa khác chỉ có tác dụng ức chế miễn dịch yếu hoặc không có. Trong hệ thống tuần hoàn chỉ có một trong số các chất chuyển hóa không có hoạt tính hiện diện ở nồng độ thấp. Do đó, các chất chuyển hóa không góp phần vào tác dụng dược lý của tacrolimus.

### **Thải trừ**

Tacrolimus là chất có độ thanh thải thấp. Ở những người khỏe mạnh, độ thanh thải toàn thân trung bình ước tính từ nồng độ trong máu toàn phần là 2,25 l/giờ. Ở những bệnh nhân trưởng thành được ghép gan, thận và tim, đã quan sát thấy các giá trị lần lượt là 4,1 l/giờ, 6,7 l/giờ và 3,9 l/giờ. Các yếu tố như nồng độ hematocrit và protein thấp, dẫn đến làm tăng tỷ lệ tacrolimus không gắn kết, hoặc tăng chuyển hóa do corticosteroid gây ra, được coi là nguyên nhân dẫn đến tỷ lệ thanh thải cao hơn quan sát được sau ghép tạng.

Thời gian bán hủy của tacrolimus dài và thay đổi. Ở người khỏe mạnh, thời gian bán hủy trung bình trong máu toàn phần là khoảng 43 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch và uống Tacrolimus được đánh dấu  $^{14}\text{C}$ , đa số hoạt tính phóng xạ được thải trừ qua phân. Khoảng 2% chất phóng xạ được thải trừ qua nước tiểu, dưới 1% tacrolimus ở dạng không biến đổi được phát hiện trong nước tiểu và phân, cho thấy tacrolimus gần như được chuyển hóa hoàn toàn trước khi thải trừ. Mật là con đường thải trừ chính.

### **Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**

Thận và tủy tủy là những cơ quan chính bị tác động trong các nghiên cứu độc tính được thực hiện trên chuột và khỉ đầu chó. Ở chuột, tacrolimus gây độc cho hệ thần kinh và mắt. Tác dụng gây độc cho tim có thể hồi phục đã được quan sát thấy ở thỏ sau khi tiêm tacrolimus bằng đường tĩnh mạch.

Khí tacrolimus được tiêm tĩnh mạch dưới dạng truyền nhanh/tiêm nhanh với liều 0,1 đến 1,0 mg/kg, hiện tượng kéo dài QTc đã được quan sát thấy ở một số loài động vật. Nồng độ đỉnh trong máu đạt được với những liều này là trên 150 ng/mL, cao hơn gấp 6 lần so với nồng độ đỉnh trung bình quan sát được với tacrolimus giải phóng kéo dài trong cấy ghép lâm sàng.

Độc tính trên phôi thai đã được quan sát thấy ở chuột và thỏ và được giới hạn ở liều gây độc tính đáng kể trên động vật mang thai. Ở chuột, chức năng sinh sản của con cái bao gồm cả quá trình sinh đẻ bị rối loạn ở liều lượng độc hại và con sinh ra bị giảm trọng lượng, ảnh hưởng đến khả năng sống sót và phát triển.



Tác động có hại của tacrolimus lên khả năng sinh sản của chuột đực được thể hiện qua giảm số lượng và khả năng di chuyển của tinh trùng đã được quan sát thấy.

#### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 3 vỉ x 10 viên, túi nhôm PE, vỉ nhôm-PVC/PE/PVDC.

#### **ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Bảo quản nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

#### **HẠN DÙNG**

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

6 tháng sau khi mở túi nhôm.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** Nhà sản xuất.

**SẢN XUẤT BỞI:**

**PHARMATHEN INTERNATIONAL S.A.**

Địa chỉ: Industrial Park Sapes Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi, 69300, Hy Lạp.

