

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 18/01/13

LABEL of ADVAGRAF 0.5 mg

NN-11584
190/80 Lila

Artwork of carton:



LABEL of ADVAGRAF 0.5 mg

Artwork of blister:



ADVAGRAF® 0.5 mg Prolonged-release hard capsules
Tacrolimus
Once daily.
Manufacturer :
Astellas Ireland Co. Ltd.

ADVAGRAF® 0.5 mg ADVAGRAF® 0.5 mg ADVAGRAF® 0.5 mg
0.5 mg ADVAGRAF® 0.5 mg ADVAGRAF® 0.5 mg ADVAGRAF®

ADVAGRAF® 0.5 mg Prolonged-release hard capsules
Tacrolimus
Once daily.

Batch: aaaaaaa
EXP: bbbbbb

132402

Artwork of aluminium wrapping round 5 blisters:

ADVAGRAF® 0.5 mg Prolonged-release hard capsules

Tacrolimus
Oral use.

50 prolonged-release hard capsules

Read the package leaflet before use.
Do not store above 30 °C.
For shelf life: see expiry date.
Once daily.



Manufacturer:
Astellas Ireland Co. Ltd.

132403

ADVAGRAF® 0.5 mg Prolonged-release hard capsules

Tacrolimus
Oral use.

50 prolonged-release hard capsules

Read the package leaflet before use.
Do not store above 30 °C.
For shelf life: see expiry date.
Once daily.



Manufacturer:
Astellas Ireland Co. Ltd.

132403

Batch: aaaaaaa
EXP: bbbbbb

190780

TÊN THUỐC

ADVAGRAF® 0,5 mg viên nang cứng phóng thích kéo dài

THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Mỗi viên nang cứng phóng thích kéo dài chứa:

0,5 mg tacrolimus (monohydrate)

Đối với thành phần tá dược, xem Danh sách thành phần tá dược.

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 18/01/13

MÔ TẢ

Viên nang cứng phóng thích kéo dài.

Viên nang gelatin màu đỏ có chữ “0.5 mg” trên phần nắp màu vàng nhạt và “647” trên phần thân màu cam, chứa thuốc bột màu trắng.

CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

Các Chỉ Định Điều Trị

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.

Liều dùng và Phương Pháp Sử Dụng Thuốc

Advagraf là dạng bào chế uống ngày một lần của tacrolimus. Điều trị Advagraf 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 khi bác sỹ kê toa, và những thay đổi trong điều trị ức chế miễn dịch chỉ được thực hiện bởi các bác sỹ có kinh nghiệm trong điều trị ức chế miễn dịch và xử trí những bệnh nhân ghép tạng.

Sự ngừng sử dụng không thận trọng, không có chú ý hoặc không được giám sát của các dạng bào chế thuốc tacrolimus phóng thích nhanh hay kéo dài là không an toàn. Điều này có thể dẫn đến 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 một chuyên gia thải ghép (xem phần Lưu ý quan trọng và thận trọng khi sử dụng và phần Các tác dụng ngoại ý). Sau khi chuyển qua dạng bào chế khác, theo dõi điều trị thuốc 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 thể hiện bên dưới chỉ nên xem như hướng dẫn. Advagraf 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 Advagraf nên chủ yếu dựa vào đánh giá lâm sàng của sự thải ghép và khả năng dung nạp của mỗi cá nhân bệnh nhân dựa trên theo dõi nồng độ thuốc trong máu (xem “Theo dõi thuốc điều trị” bên dưới). Nếu dấu hiệu lâm sàng của thải ghép trở nên rõ ràng, thì phải xem xét việc thay đổi phác đồ ức chế miễn dịch.

Ở những bệnh nhân mới ghép gan và thận, AUC₀₋₂₄ của tacrolimus của Advagraf trong Ngày 1 thì thấp hơn lần lượt là 30% và 50% so với viên nang phóng thích lập tức (Prograf) ở cùng liều. Vào ngày 4, đáp ứng hệ thống được đo lường bởi nồng độ đáy thì tương tự đối với cả những bệnh nhân ghép gan và thận với cả hai dạng bào chế. Theo dõi cẩn thận và thường

xuân nồng độ đáy của tacrolimus được khuyến cáo trong hai tuần đầu tiên sau ghép với Advagraf 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 Advagraf 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 về thời gian đối với phác đồ thuốc uống có thể được sử dụng.

Phòng ngừa thải ghép thận

Điều trị Advagraf nên 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 Advagraf 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 Advagraf 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 liều thêm nữa.

Phòng ngừa thải ghép gan

Điều trị Advagraf nên 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 Advagraf 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 Advagraf 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 liều thêm nữa.

Chuyển những bệnh nhân đang điều trị Prograf sang Advagraf

Những bệnh nhân ghép tạng dị sinh đang được duy trì liều ngày 2 lần với viên nang Prograf cần chuyển qua ngày một lần Advagraf nên được chuyển theo tỉ lệ 1: 1 (mg:mg) trên tổng liều hàng ngày. Advagraf nên được uống vào buổi sáng.

Ở những bệnh nhân ổn định được chuyển từ viên nang Prograf (ngày hai lần) sang Advagraf (ngày một lần) theo tỉ lệ 1:1 (mg:mg) theo tổng liều hàng ngày, nồng độ toàn thân đối với tacrolimus (AUC₀₋₂₄) đối với Advagraf thì thấp hơn khoảng 10% so với Prograf. Mối tương quan giữa các nồng độ đáy của tacrolimus (C₂₄) và nồng độ toàn thân (AUC₀₋₂₄) đối với Advagraf thì tương tự như nhau. Khi chuyển từ viên nang Prograf sang Advagraf, 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 Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng và phần Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác khác). Sử dụng kết hợp giữa ciclosporin và tacrolimus không được khuyến cáo. Điều trị với Advagraf 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 phần Các tác dụng

ngoại ý), liều Advagraf 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 Advagraf ngày một 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 hoặc thận.

Điều trị chống thải ghép dị sinh sau ghép tim

Ở những bệnh nhân trưởng thành được chuyển sang Advagraf, 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 Advagraf ở những bệnh nhân được ghép phổi, tụy hay ruột, Prograf 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.

Chỉnh liều trong dân số đặc biệt

Suy gan: Giảm 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 lý học của tacrolimus không bị ảnh hưởng bởi chức năng thận (xem phần Các đặc tính Dược lý 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 creatinine huyết thanh đo làm nhiều lần, tính toán độ thanh thải creatinine 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 những liều khác nhau để đạt được nồng độ đáy tương đương.

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

Bệnh nhân trẻ em: Thông tin về an toàn, hiệu quả của Advagraf ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác lập. Dữ liệu hiện có giới hạn nên không có khuyến cáo về chế độ liều cho đối tượng này.

Theo dõi điều trị thuốc

Liều dùng nên chủ yếu dựa trên đánh giá lâm sàng sự thải ghép và khả năng dung nạp trên từng bệnh nhân riêng biệt và được hỗ trợ bởi 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 (C₂₄) và nồng độ toàn thân (AUC 0-24) là tương đương nhau giữa hai thuốc Advagraf và Prograf.

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 Advagraf, ngay 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 kì trong suốt thời gian điều trị duy trì. Nồng độ tacrolimus đáy trong máu cũng cần được theo dõi sát sau khi chuyển từ Prograf sang Advagraf, sau điều chỉnh liều, các thay đổi trong phác đồ điều trị ức chế miễn dịch, hoặc đồng sử dụng những thuốc mà nó có thể thay đổi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần (xem Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác khác). 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 Advagraf có thể cần vài ngày để đạt được tình trạng ổn định của nồng độ đích.

Dữ liệu từ 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 20 ng/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 duy trì sau đó, nồng độ trong máu thường trong khoảng 5-15 ng/ml ở những người được ghép gan, thận và tim.

Phương pháp sử dụng thuốc

Advagraf là dạng bào chế của tacrolimus dùng đường uống ngày một lần. Khuyến cáo rằng liều uống hàng ngày của Advagraf nên được sử dụng ngày một lần vào buổi sáng. Viên nang cứng Advagraf tác dụng kéo dài nên được dùng ngay sau khi lấy ra khỏi vỉ thuốc. Bệnh nhân nên được hướng dẫn để không nuốt chất hút ẩm. Viên nang phải được nuốt **nguyên viên** với chất lỏng (tốt nhất là với nước). Advagraf thường nên uống khi dạ dày trống hoặc ít nhất 1 giờ trước bữa ăn hoặc 2 - 3 giờ sau bữa ăn, để đạt được sự hấp thu tối đa (xem Phần 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 ngay sau ghép tạng, điều trị với tacrolimus có thể khởi đầu bằng đường tiêm tĩnh mạch (xem Tóm tắt Đặc tính sản phẩm đối với Prograf nồng độ 5 mg/ml cho dịch để tiêm truyền) ở liều xấp xỉ 1/5 của liều uống được khuyến cáo cho chỉ định tương ứng.

Chống Chỉ Định

Quá mẫn cảm đối với tacrolimus, hoặc với bất kì thành phần tá dược nào của thuốc (xem Danh sách thành phần tá dược)

Quá mẫn cảm với các macrolide khác

Lưu ý và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Các sai lầm khi dùng thuốc, bao gồm thay đổi các dạng bào chế của thuốc tacrolimus phóng thích nhanh hay kéo dài một cách không cẩn thận, không chủ đích hay không được giám sát, đã từng xảy ra. Điều này đã dẫn đến các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng, bao gồm thải ghép, hay các tác dụng phụ khác mà nó có thể là hệ quả của việc dùng tacrolimus thiếu hay quá liều. Bệnh nhân nên được điều trị duy trì với một dạng bào chế duy nhất của thuốc tacrolimus với liều hàng ngày tương ứng; những thay đổi về dạng bào chế hay phác đồ sử dụng chỉ được thực hiện dưới sự giám sát chặt chẽ của một chuyên gia ghép tạng (xem phần Liều dùng và phương pháp sử dụng và phần Các tác dụng ngoại ý).

Advagraf không được khuyến cáo sử dụng ở trẻ em dưới 18 tuổi do có ít dữ liệu về hiệu quả và/hoặc tính an toàn.

Để điều trị thải ghép dị sinh kháng với các thuốc ức chế miễn dịch khác ở người trưởng thành thì những dữ liệu lâm sàng chưa có đối với thuốc Advagraf phóng thích kéo dài.

Đối với việc phòng ngừa thải ghép ở những người nhận tim ghép trưởng thành thì dữ liệu lâm sàng cũng chưa có đối với Advagraf.

Trong thời kì đầu sau ghép, phải thực hiện theo dõi các thông số sau một cách thường qui và định kỳ: Đo huyết áp, điện tim, trạng thái thần kinh và thị giác, đường huyết lúc đói, điện giải (đặc biệt là kali máu), xét nghiệm chức năng gan và thận, các thông số huyết học, chức năng đông máu và lượng protein huyết thanh. Nếu thấy có các thay đổi quan trọng về mặt lâm sàng, nên xem xét việc điều chỉnh các thuốc ức chế miễn dịch.

Khi có các chất có khả năng tương tác khi sử dụng chung với tacrolimus (xem Tương tác với các thuốc và các hình thức tương tác khác) – đặc biệt những chất ức chế mạnh CYP3A4 (như ketoconazole, voriconazole, itraconazole, telithromycin hay clarithromycin) hay các dẫn chất của CYP3A4 (như rifampin, rifabutin) - nồng độ tacrolimus trong máu phải được theo dõi để điều chỉnh liều tacrolimus cho phù hợp để duy trì nồng độ tacrolimus tương đương.

Các thuốc dạng thảo dược kể cả St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) phải tránh dùng khi đang uống Advagraf bởi nguy cơ các tương tác thuốc có thể dẫn tới giảm nồng độ thuốc trong máu và hiệu quả điều trị của tacrolimus (xem Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác khác).

Phải tránh điều trị kết hợp ciclosporin và tacrolimus và cân trọng khi sử dụng tacrolimus trên những bệnh nhân trước đó có sử dụng ciclosporin (xem phần Liều dùng và phương pháp sử dụng và Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác khác).

Tránh sử dụng kali uống liều cao hoặc các thuốc lợi tiểu giữ kali (xem Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác khác).

Một số sự kết hợp nhất định giữa tacrolimus với các thuốc mà đã biết có thể gây độc thận hay độc thần kinh có thể làm tăng nguy cơ của những ảnh hưởng này (xem Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác khác).

Các thuốc ức chế miễn dịch có thể tác động đến sự đáp ứng với chủng ngừa và trong suốt thời gian điều trị với tacrolimus việc chủng ngừa có thể kém hiệu quả. Tránh sử dụng các loại vắc-xin sống giảm độc lực.

Vì nồng độ tacrolimus trong máu có thể thay đổi đáng kể trong lúc tiêu chảy, theo dõi thêm nồng độ tacrolimus được đề nghị trong các đợt tiêu chảy.

Các bệnh lý hệ tim mạch

Phi đại thất hay phi đại vách ngăn, được báo cáo là bệnh lý cơ tim, đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị với Prograf trong một số ca hiếm gặp và cũng có thể xảy ra với Advagraf. Hầu hết các trường hợp có thể phục hồi được, xảy ra với nồng độ đáy trong máu của tacrolimus cao hơn nhiều so với nồng độ tối đa được khuyến cáo. Các yếu tố khác được thấy làm tăng nguy cơ của những tình trạng lâm sàng này bao gồm bệnh tim mạch có trước đó, sử dụng corticosteroid, tăng huyết áp, suy chức năng gan hoặc thận, nhiễm trùng, quá tải dịch và phù. Vì vậy cho nên, những bệnh nhân nguy cơ cao mà được điều trị ức chế miễn dịch mạnh thì phải được theo dõi, bằng cách sử dụng những cận lâm sàng như siêu âm hoặc điện tim trước và sau khi ghép tạng (ví dụ khởi đầu lúc 3 tháng và sau đó 9- 12 tháng). Nếu thấy có xuất hiện bất thường, giảm liều Advagraf hay thay đổi điều trị qua những thuốc ức chế miễn

dịch khác phải được xem xét. Tacrolimus có thể làm kéo dài khoảng QT nhưng tại thời điểm này vẫn thiếu những bằng chứng rằng thuốc có thể gây ra xoắn đỉnh (*Torsades de Pointes*). Phải thận trọng trên những bệnh nhân có chẩn đoán hay nghi ngờ có hội chứng QT kéo dài bẩm sinh.

Bệnh lý tăng sinh lympho bào và các bệnh lý ác tính

Những bệnh nhân được điều trị với tacrolimus được báo cáo có bệnh lý tăng sinh lympho bào liên quan với nhiễm EBV (xem phần Các tác dụng ngoại ý). Một sự kết hợp của các thuốc ức chế miễn dịch như các kháng thể kháng lympho (ví dụ basiliximab, daclizumab) cho dùng đồng thời làm tăng nguy cơ các bệnh lý tăng sinh lympho bào liên quan với nhiễm EBV. Những bệnh nhân có EBV-VCA (EBV-Viral Capsid Antigen) âm tính đã được báo cáo có tăng nguy cơ phát triển các bệnh lý tăng sinh lympho bào. Vì thế, trong nhóm bệnh nhân này, xét nghiệm huyết thanh EBV-VCA nên được xác định trước khi bắt đầu điều trị với Advagraf. Trong suốt quá trình điều trị, khuyến cáo phải theo dõi cẩn thận với xét nghiệm PCR- EBV. PCR-EBV dương tính có thể tồn tại nhiều tháng và vì vậy không phải là chỉ điểm của bệnh tăng sinh lympho hoặc lymphoma.

Như với các thuốc ức chế miễn dịch mạnh khác, nguy cơ ung thư thứ phát chưa được biết (xem các tác dụng ngoại ý)

Như với các thuốc ức chế miễn dịch khác, do có khả năng gây các thay đổi ác tính ở da, vì vậy phải hạn chế phơi nắng và tránh tia UV bằng cách mặc quần áo bảo vệ và sử dụng kem chống nắng có yếu tố bảo vệ cao.

Những bệnh nhân được điều trị với thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm Advagraf thì có tăng nguy cơ nhiễm trùng cơ hội (vi trùng, nấm, vi rút và đơn bào). Trong các bệnh lý này thì bệnh thận do nhiễm vi rút BK và bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển có liên quan vi rút JC (PML). Những nhiễm trùng này thường liên quan tới tổng liều cao của thuốc ức chế miễn dịch và có thể dẫn tới các tình trạng bệnh lý nghiêm trọng hay nguy hiểm tới tính mạng, mà bác sỹ phải xem xét trong phần chẩn đoán phân biệt trên những bệnh nhân đang điều trị ức chế miễn dịch mà có tình trạng xấu đi trong chức năng thận hay có các triệu chứng thần kinh.

Bệnh nhân được điều trị với tacrolimus được báo cáo có hình thành hội chứng bệnh não sau có phục hồi (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrom - PRES). Nếu bệnh nhân đang sử dụng tacrolimus có biểu hiện các triệu chứng PRES như đau đầu, thay đổi trạng thái thần kinh, động kinh, rối loạn thị giác, thì nên làm xét nghiệm hình ảnh (ví dụ như MRI). Nếu có chẩn đoán PRES, thì phải kiểm soát huyết áp và động kinh thích hợp và ngưng ngay thuốc tacrolimus. Hầu hết các bệnh nhân hồi phục hoàn toàn sau khi thực hiện các biện pháp điều chỉnh thích hợp.

Bất Sản Nguyên Hồng Cầu:

Các trường hợp bất sản nguyên hồng cầu (PRCA) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với Tacrolimus. Tất cả các bệnh nhân đã báo cáo các yếu tố nguy cơ đối với PRCA như nhiễm virus parvo B19, bệnh nền hay kết hợp được phẩm liên quan tới PRCA.

Dân số đặc biệt

Không có nhiều kinh nghiệm trên những bệnh nhân không phải da trắng và những bệnh nhân có tăng nguy cơ miễn dịch (ví dụ tái ghép, có bằng chứng của phản ứng kháng thể, PRA).

Giảm liều có thể cần thiết trên những bệnh nhân có suy giảm chức năng gan nặng (xem Liều dùng và phương pháp dùng thuốc)

Viên nang Advagraf chứa lactose. Những bệnh nhân có các bệnh lý di truyền hiếm như không dung nạp galactose, suy giảm chức năng men lactase, hoặc kém hấp thu glucose- galactose thì không nên dùng thuốc này. Mực in dùng để đóng dấu trên viên nang Advagraf có chứa soya lecithin. Ở những bệnh nhân bị quá mẫn cảm với đậu phộng hay đậu nành, nguy cơ và mức độ của sự quá mẫn cảm phải được cân nhắc so với lợi ích khi dùng Advagraf.

Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác khác

Tacrolimus dùng đường toàn thân được chuyển hóa bởi CYP3A4 của gan. Cũng có bằng chứng của sự chuyển hóa ở dạ dày ruột bởi men CYP3A4 trong thành ruột. Sử dụng các thuốc đi kèm mà nó có ức chế hay cảm ứng CYP3A4 có thể ảnh hưởng tới sự chuyển hóa của tacrolimus và vì vậy làm tăng hay giảm nồng độ tacrolimus trong máu.

Theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu được khuyến cáo khi sử dụng các thuốc đi kèm có khả năng thay đổi chuyển hóa CYP3A hay ảnh hưởng tới nồng độ tacrolimus trong máu, và để điều chỉnh liều tacrolimus thích hợp để duy trì nồng độ tacrolimus tương đương (xem phần Liều dùng và phương pháp sử dụng và phần Lưu ý và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Những chất ức chế CYP3A4 có khả năng làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu

Về mặt lâm sàng những chất sau cho thấy làm tăng tacrolimus trong máu: các tương tác mạnh đã được quan sát thấy với các thuốc kháng nấm như ketoconazole, fluconazole, itraconazole và voriconazole, kháng sinh macrolide erythromycin hay thuốc ức chế protease HIV (ví dụ ritonavir). Sử dụng đi kèm những thuốc này có thể cần phải giảm liều tacrolimus trên hầu hết các bệnh nhân. Nghiên cứu dược động học cho thấy rằng tăng nồng độ trong máu chủ yếu là kết quả của tăng sinh khả dụng của tacrolimus đường uống dựa vào sự ức chế chuyển hóa ở đường tiêu hóa. Hiệu quả trên thanh thải ở gan thì ít đáng kể hơn.

Các tương tác yếu hơn đã được quan sát thấy ở clotrimazole, clarithromycin, josamycin, nifedipine, nicardipine, diltiazem, verapamil, danazol, ethinylestradiol, omeprazole và nefazodone.

Trong thực nghiệm (*in vitro*) thì các thuốc sau cho thấy có khả năng ức chế chuyển hóa đối với tacrolimus: bromocriptine, cortisone, dapsone, ergotamine, gestodene, lidocaine, mephentoin, miconazole, midazolam, nilvadipine, norethindrone, quinidine, tamoxifen, (triacetyl) oleandomycin.

Nước bưởi đã được báo cáo làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu và vì vậy nên tránh dùng. Lansoprazole và ciclosporin có thể có khả năng ức chế sự chuyển hóa qua trung gian CYP3A4 của tacrolimus và vì vậy làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần.

Những tương tác khác có thể dẫn tới tăng nồng độ tacrolimus trong máu

Tacrolimus gắn kết rất mạnh với protein huyết tương. Các tương tác có thể xảy ra với các hoạt chất khác mà được biết có ái tính cao với protein huyết thanh cần phải được xem xét (ví dụ như NSAID, kháng đông đường uống, hay các thuốc đái tháo đường dạng uống).

Những tương tác tiềm tàng khác mà có thể tăng nồng độ toàn thân của tacrolimus bao gồm các thuốc tăng nhu động (ví dụ metoclopramide và cisapride), cimetidine và magnesium-aluminium-hydroxide.

Các dẫn chất CYP3A4 có khả năng làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu

Về mặt lâm sàng những thuốc sau đã cho thấy làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu: Tương tác mạnh đã được quan sát thấy ở rifampicin, phenytoin, St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) mà có thể cần tăng liều tacrolimus ở hầu hết bệnh nhân. Những tương tác có ý nghĩa về mặt lâm sàng cũng được quan sát thấy với phenobarbital. Liều corticosteroid duy trì cho thấy làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu.

Prenisolone hay methylprednisolone liều cao sử dụng để điều trị thải ghép cấp có khả năng làm tăng hay giảm nồng độ tacrolimus trong máu.

Carbamazepin, metamizol và isoniazid có tiềm năng làm giảm nồng độ tacrolimus.

Tác động của tacrolimus trên các thuốc khác

Tacrolimus là một chất ức chế CYP3A4; vì vậy việc dùng kèm tacrolimus với các thuốc được biết là được chuyển hóa bởi CYP3A4 có thể ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của những thuốc này.

Thời gian bán hủy của ciclosporin kéo dài khi sử dụng kèm với tacrolimus. Hơn nữa, tác dụng độc thận cộng hưởng/thêm vào có thể xảy ra. Đối với những lý do này, sử dụng kết hợp tacrolimus và ciclosporin không được khuyến cáo và việc theo dõi sát phải được thực hiện khi sử dụng tacrolimus cho những bệnh nhân mà có sử dụng ciclosporin trước đó (xem phần Liều dùng và phương pháp sử dụng và phần Lưu ý và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Tacrolimus cho thấy tăng nồng độ của phenytoin trong máu.

Tacrolimus có thể làm giảm độ thanh thải của các thuốc ngừa thai có gốc steroid dẫn tới làm tăng nồng độ hormone, cần phải thận trọng đặc biệt khi quyết định chọn phương pháp ngừa thai.

Các hiểu biết về tương tác giữa tacrolimus và statin thì còn hạn chế. Dữ liệu lâm sàng gợi ý rằng dược động học của nhóm statin thì phần lớn không thay đổi khi sử dụng chung với tacrolimus.

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

Các tương tác khác dẫn tới các hiệu quả bất lợi trên lâm sàng

Việc sử dụng đồng thời tacrolimus với các loại thuốc khác mà được biết là có ảnh hưởng độc thận hay độc thần kinh có thể làm tăng những tác động này (ví dụ như aminoglycoside, chất ức chế gyrase, vancomycin, cotrimoxazole, NSAID, ganciclovir hoặc aciclovir).

Tăng độc thận được quan sát thấy sau khi dùng amphotericin B và ibuprofen chung với tacrolimus.

Vì điều trị tacrolimus có thể làm tăng kali máu, hoặc làm tăng mức kali máu cao đã có trước đó; vì vậy phải tránh ăn uống chất có nhiều kali, hay các thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ amiloride, triamterene, hay spironolactone) (xem phần Lưu ý và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Các thuốc ức chế miễn dịch có thể ảnh hưởng đến sự đáp ứng đối với chủng ngừa và việc chủng ngừa trong suốt thời gian điều trị với tacrolimus có thể kém hiệu quả hơn. Nên tránh sử dụng các vắc xin sống giảm độc lực (xem phần Lưu ý và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Phụ nữ có thai và cho con bú

Sử dụng trong thai kỳ

Dữ liệu trên người cho thấy rằng tacrolimus qua được hàng rào nhau thai. Những dữ liệu còn hạn chế từ những người nhận tạng ghép cho thấy không có bằng chứng của tăng nguy cơ các tác dụng ngoại ý trên tiến trình và kết quả thai kỳ khi được điều trị với tacrolimus so với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Tuy nhiên, các trường hợp sảy thai tự phát đã được báo cáo. Cho tới hiện nay, vẫn chưa có các dữ liệu dịch tễ nào khác có liên quan. Điều trị tacrolimus có thể được xem xét dùng ở những phụ nữ có thai, khi không có điều trị thay thế nào khác an toàn hơn và khi lợi ích nhiều hơn khả năng nguy cơ đối với bào thai. Trong trường hợp có tiếp xúc thuốc trong tử cung, khuyến cáo cần theo dõi trẻ mới sinh về các tác dụng ngoại ý có thể có của tacrolimus (nhất là tác động lên thận). Có nguy cơ sinh sớm (< 37 tuần) (tỉ lệ 66 trong 123 trường hợp, tương ứng 53.7%; tuy nhiên, các dữ liệu cho thấy rằng nhiều trẻ sơ sinh có cân nặng bình thường đối với tuổi thai của chúng) cũng như đối với tăng kali máu ở trẻ sơ sinh (tỉ lệ là 8 trong 111 trẻ, tương ứng với 7.2%) tuy nhiên sau đó đã tự trở về mức bình thường.

Ở chuột và thỏ, tacrolimus đã gây độc tính phôi thai ở những liều biểu hiện độc tính ở thú mẹ (xem phần dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

Dùng thuốc trong thời kì cho con bú

Các dữ liệu trên người cho thấy rằng tacrolimus được bài tiết qua sữa mẹ. Vì không thể loại trừ các tác dụng có hại đối với trẻ sơ sinh, người mẹ đang sử dụng thuốc Advagraf không nên cho con bú.

Khả năng sinh sản

Tác động tiêu cực của tacrolimus trên khả năng sinh sản ở giống đực do làm giảm số lượng và sự di chuyển của tinh trùng đã được quan sát thấy ở chuột (xem phần các Dữ Liệu An Toàn Tiền Lâm Sàng).

Các Tác Động trên Khả Năng Lái Xe và Sử Dụng Máy Móc

Tacrolimus có thể gây ra các rối loạn về thị giác và thần kinh. Các tác dụng này có thể tăng hơn nếu sử dụng tacrolimus chung với rượu.

Không có nghiên cứu nào về tác động của tacrolimus (Avagraf) trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc đã từng được thực hiện.

Các tác dụng ngoại ý

Hồ sơ các tác dụng ngoại ý liên quan với việc dùng các thuốc ức chế miễn dịch thì thường khó thiết lập do bản chất của bệnh nền và việc dùng kèm nhiều thuốc khác.

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

Tần suất của các tác dụng ngoại ý được định nghĩa như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ và $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ và $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ và $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$), không rõ tần suất (không thể ước tính từ những số liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng ngoại ý được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Các rối loạn về hệ tim mạch

Thường gặp: bệnh động mạch vành thiếu máu cục bộ, nhịp tim nhanh

Ít gặp: suy tim, loạn nhịp thất và ngưng tim, loạn nhịp trên thất, bệnh lý cơ tim, ECG bất thường, phì đại thất, hội hộp đánh trống ngực, khám thực thể nhịp tim và mạch có bất thường

Hiếm gặp: tràn dịch màng ngoài tim

Rất hiếm gặp: siêu âm tim có bất thường

Các rối loạn hệ thống máu và bạch huyết

Thường gặp: thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, phân tích tế bào hồng cầu bất thường, bệnh bạch cầu

Ít gặp: bệnh lý về đông máu, giảm toàn bộ các loại bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, phân tích máu chảy máu đông có bất thường

Hiếm gặp: xuất huyết giảm tiểu cầu, giảm prothrombin

Không rõ: bất sản nguyên hồng cầu, tiêu bạch cầu hạt, thiếu máu tán huyết.

Các rối loạn hệ thần kinh

Rất thường gặp: đau đầu, run

Thường gặp: rối loạn hệ thần kinh động kinh, rối loạn về nhận thức, bệnh thần kinh ngoại vi, 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 lời nói và ngôn ngữ, liệt và liệt nhẹ, giảm trí nhớ

Hiếm gặp: tăng trương lực cơ

Rất hiếm gặp: nhược cơ

Các rối loạn ở mắt

Thường gặp: rối loạn thị giác, nhìn mờ, sợ ánh sáng

Ít gặp: đục thủy tinh thể

Hiếm gặp: mù

Các rối loạn ở tai và ống tai

Thường gặp: ù tai

Ít gặp: giảm thính lực

Hiếm gặp: điếc dẫn truyền

Rất hiếm gặp: điếc

Các rối loạn ở hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất

Thường gặp: bệnh nhu mô phổi, khó thở, tràn dịch màng phổi, ho, viêm họng, phù nề và viêm mũi

Ít gặp: suy hô hấp, bệnh đường hô hấp, hen

Hiếm gặp: hội chứng suy hô hấp cấp

Các rối loạn hệ tiêu hóa

Rất thường gặp: tiêu chảy, buồn nôn

Thường gặp: các triệu chứng cơ năng và thực thể dạ dày ruột, nôn, đau bụng và dạ dày ruột, tình trạng viêm dạ dày ruột, xuất huyết dạ dày ruột, loét và thủng dạ dày ruột, báng bụng, viêm và loét niêm mạc miệng, táo bón, các triệu chứng cơ năng và thực thể của khó tiêu, đầy hơi, cảm giác căng tức ở bụng, phân lỏng

Ít gặp: viêm tụy cấp và mạn, viêm phúc mạc, amylase máu tăng, liệt ruột, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, chậm làm trống dạ dày

Hiếm gặp: nang giả tụy, bán tắc ruột

Các rối loạn thận và tiết niệu

Rất thường gặp: suy thận

- Thường gặp: suy thận, suy thận cấp, bệnh thận nhiễm độc, hoại tử ống thận, bất thường tiết niệu, thiếu niệu, triệu chứng bàng quang và niệu đạo
- Ít gặp: hội chứng tán huyết do ure máu cao, vô niệu
- Rất hiếm gặp: bệnh cầu thận, xuất huyết bàng quang

Các rối loạn về da và mô dưới da

- Thường gặp: nổi mẩn, ngứa, rụng tóc, mụn, tăng tiết mồ hôi
- Ít gặp: viêm da, nhạy cảm ánh sáng
- Hiếm gặp: hoại tử thường bì do nhiễm độc (Hội chứng Lyell)
- Rất hiếm gặp: hội chứng Stevens Johnson

Các rối loạn cơ xương và mô liên kết

- Thường gặp: đau khớp, đau lưng, vọp bẻ, đau trong chi
- Ít gặp: bệnh ở khớp

Các rối loạn về nội tiết

- Hiếm gặp: chứng rậm lông

Các rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng

- Rất thường gặp: đái tháo đường, tình trạng tăng đường huyết, tăng kali máu
- Thường gặp: chán ăn, toan chuyển hóa, các bất thường về điện giải khác, hạ natri máu, quá tải dịch, tăng acid uric máu, giảm magne máu, giảm kali máu, giảm canxi máu, giảm ngon miệng, tăng cholesterol máu, tăng lipid máu, tăng triglycerid máu, giảm phosphat máu
- Ít gặp: mất nước, giảm đường huyết, giảm protein trong máu, tăng phosphat máu

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng

Như đã được biết rõ đối với các thuốc ức chế miễn dịch mạnh khác, các bệnh nhân dùng tacrolimus thường có tăng nguy cơ bị nhiễm khuẩn (siêu vi khuẩn, vi khuẩn, nấm, sinh vật đơn bào). Tình trạng nhiễm khuẩn có trước khi dùng thuốc có thể bị nặng hơn. Cả nhiễm khuẩn toàn thân và tại chỗ đều có thể xảy ra. Những trường hợp bệnh cầu thận có liên quan virus BK, cũng như bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML), đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với thuốc ức chế miễn dịch, kể cả Advagraf.

Tổn thương, nhiễm độc và các biến chứng của thủ thuật

- Thường gặp: loạn chức năng tạng ghép chính
- Các sai lầm khi dùng thuốc, bao gồm thay đổi các dạng bào chế của thuốc tacrolimus phóng thích nhanh hay kéo dài một cách không cẩn thận, không chủ đích hay không được giám sát, đã từng xảy ra. Một số trường hợp thải ghép do các sai lầm này đã từng được báo cáo (các dữ liệu hiện có không đủ để ước lượng tần suất).

Tân sinh lành tính, ác tính và không phân định được

Những bệnh nhân dùng tacrolimus thì tăng nguy cơ phát triển các tân sinh ác tính. Các tân sinh lành tính cũng như ác tính bao gồm bệnh tăng sinh lympho do EBV và bệnh ác tính ở da đã được báo cáo với các trường hợp điều trị tacrolimus.

Các rối loạn về mạch máu

Rất thường gặp: tăng huyết áp

Thường gặp: tắc dụng huyết khối thuyên tắc và thiếu máu cục bộ, bệnh giảm huyết áp do mạch máu, xuất huyết, bệnh mạch máu ngoại biên

Ít gặp: thuyên tắc tĩnh mạch sâu ở chi, sốc, nhồi máu

Các rối loạn toàn thân và tình trạng nơi tiêm truyền

Thường gặp: sốt, đau và khó chịu, tình trạng suy nhược, phù, rối loạn trong cảm nhận về thân nhiệt, alkaline phosphatase máu tăng, tăng cân

Ít gặp: giảm cân, bệnh giống như cúm, lactate dehydrogenase máu tăng, cảm giác căng thẳng thần kinh, cảm thấy bất thường, suy đa cơ quan, cảm giác chẹn ở ngực, không thích nghi với nhiệt độ thay đổi

Hiếm gặp: té ngã, loét, tức ngực, giảm vận động, tăng mô mỡ

Các rối loạn hệ miễn dịch

Các phản ứng dị ứng và dạng phản vệ đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng tacrolimus (xem phần “Các lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).

Các rối loạn về gan mật

Rất thường gặp: xét nghiệm chức năng gan bất thường

Thường gặp: bệnh ống mật, tổn thương tế bào gan và viêm gan, tắc mật và vàng da

Hiếm gặp: bệnh gan tắc tĩnh mạch, thuyên tắc động mạch gan

Rất hiếm gặp: suy gan

Các rối loạn hệ sinh sản và vú

Ít gặp: rối loạn kinh nguyệt và chảy máu tử cung

Các rối loạn tâm thần

Rất thường gặp: mất ngủ

Thường gặp: lẫn lộn và rối loạn khả năng định hướng, trầm cảm, triệu chứng lo âu, hoang tưởng, bệnh tâm thần, giảm khí sắc, bệnh khí sắc và rối loạn khí sắc, ác mộng

Ít gặp: bệnh loạn thần

Quá liều

Kinh nghiệm về quá liều còn hạn chế. 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, ngứa gãi và tăng nồng độ của urea nitrogen máu, creatinine và alanine aminotransferase huyết thanh.

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

Do có trọng lượng phân tử lớn, độ tan trong nước kém, và mức gắn kết vào hồng cầu và protein huyết tương cao, dự đoán rằng tacrolimus sẽ không thể thẩm phân. Ở vài trường hợp bệnh nhân có nồng độ thuốc huyết tương rất cao, lọc máu đã có hiệu quả làm giảm nồng độ độc tính. Nếu nhiễm độc qua đường uống, rửa dạ dày và/hoặc dùng chất hấp thụ (như than hoạt tính) có thể giúp ích, nếu được xử trí sớm sau khi uống quá liều.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Tính chất dược lực học

Nhóm dược lý điều trị: Ức chế miễn dịch, ức chế calcineurin, mã ATC: L04AD02

Cơ chế tác động

Ở mức độ phân tử, những tác động của tacrolimus có vẻ có qua trung gian gắn vào một protein nội bào (FKBP12) nhờ đó tích tụ thuốc trong nội bào. Phức hợp FKBP12-tacrolimus gắn kết chuyên biệt và cạnh tranh vào calcineurin và ức chế chất này, dẫn đến ức chế các đường dẫn truyền tín hiệu tế bào T có phụ thuộc calcium, vì vậy ngăn chặn sự sao chép một bộ cytokin gen nhất định.

Tacrolimus là một thuốc ức chế miễn dịch có hiệu lực cao và đã chứng tỏ hoạt tính trong cả các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*.

Đặc biệt là, tacrolimus ức chế hình thành các tế bào lympho độc tế bào, mà chịu trách nhiệm chính cho sự thải ghép. Tacrolimus ức chế sự hoạt hóa tế bào T và ức chế sự tăng sinh tế bào B có phụ thuộc tế bào T giúp đỡ (T-helper-cell dependent B-cell proliferation), cũng như sự hình thành các lymphokine (như interleukin-2, -3, và γ -interferon) và biểu hiện thụ thể interleukin-2.

Các kết quả từ những thử nghiệm lâm sàng được thực hiện với tacrolimus Advagraf ngày uống một lần

Ghép gan

Hiệu quả và tính an toàn của Advagraf và Prograf, cả hai đều có kết hợp với corticosteroid, đã được so sánh trong 471 người nhận gan ghép mới (*de novo*). Tần suất sinh thiết xác định có thải ghép cấp tính trong vòng 24 tuần sau ghép là 32.6% trong nhóm Advagraf (N=237) và 29.3% trong nhóm Prograf (N=234). Sự khác biệt điều trị (Advagraf – Prograf) là 3.3% (khoảng tin cậy 95% [-5.7%, 12.3%]). Tỷ lệ số bệnh nhân còn sống ở thời điểm 12 tháng là 89.2% đối với Advagraf và 90.8% đối với Prograf; có 25 bệnh nhân trong nhóm Advagraf từ vong (14 nữ, 11 nam) và có 24 bệnh nhân từ vong trong nhóm Prograf (5 nữ, 19 nam). Tạng ghép còn sống sau 12 tháng là 85.3% đối với Advagraf và 85.6% đối với Prograf.

Ghép thận

Hiệu quả và tính an toàn của Advagraf và Prograf, cả hai đều có kết hợp với mycophenolate mofetil (MMF) và corticosteroid, đã được so sánh trên 667 bệnh nhân ghép thận mới (*de novo*). Tần suất thải ghép cấp tính có xác định bằng sinh thiết trong vòng 24 tuần sau ghép là 18.6% trong nhóm Advagraf (N=331) và 14.9% trong nhóm Prograf (N=336). Sự khác biệt điều trị (Advagraf – Prograf) là 3.8% (khoảng tin cậy 95% [-2.1%, 9.6%]). Tần suất bệnh nhân còn sống ở thời điểm 12 tháng là 96.9% đối với Advagraf và 97.5% đối với Prograf; có 10 bệnh nhân trong nhóm Advagraf từ vong (3 nữ, 7 nam) và có 8 bệnh nhân từ vong trong

nhóm Prograf (3 nữ, 5 nam). Mô ghép còn sống ở thời điểm 12 tháng là 91.5% đối với Advagraf và 92.8% đối với Prograf.

Hiệu quả và tính an toàn của Prograf, ciclosporin và Advagraf, tất cả đều có kết hợp với dẫn xuất kháng thể basiliximab, MMF và corticosteroid, được so sánh trong 638 người được ghép thận mới (*de novo*). Tỷ lệ điều trị không hiệu quả ở 12 tháng (được định nghĩa là từ vong, mất tạng ghép, thải ghép cấp tính được xác định bằng sinh thiết, hay mất theo dõi) là 14.0% trong nhóm Advagraf (N=214), 15.1% trong nhóm Prograf (N=212) và 17% trong nhóm ciclosporin (N=212). Sự khác biệt điều trị là -3.0% (Advagraf ciclosporin) (khoảng tin cậy 95.2% [-9.9%, 4.0%]) đối với Advagraf so với ciclosporin và -1.9% (Prograf ciclosporin) (khoảng tin cậy 95.2% [-8.9%, 5.2%]) đối với Prograf so với ciclosporin. Tỷ lệ bệnh nhân còn sống ở thời điểm 12 tháng là 98.6% đối với Advagraf, 95.7% đối với Prograf và 97.6% đối với ciclosporin; trong nhánh Advagraf có 3 bệnh nhân tử vong (tất cả đều là nam), trong nhánh Prograf có 10 bệnh nhân tử vong (3 nữ, 7 nam) và trong nhánh ciclosporin có 6 bệnh nhân tử vong (3 nữ, 3 nam). Tỷ lệ tạng ghép còn sống ở thời điểm 12 tháng là 96.7% đối với Advagraf, 92.9% đối với Prograf và 95.7% đối với ciclosporin.

Hiệu quả lâm sàng và tính an toàn của viên nang Prograf dùng ngày hai lần trên những người được ghép tạng lần đầu

Trong những nghiên cứu tiền cứu Prograf đường uống được khảo sát như là thuốc ức chế miễn dịch chính trong xấp xỉ 175 bệnh nhân được ghép phổi, 475 bệnh nhân ghép tụy và 630 bệnh nhân được ghép ruột. Nhìn chung, dữ liệu về tính an toàn của thuốc Prograf uống trong những nghiên cứu đã được xuất bản này cho thấy kết quả tương tự như những kết quả đã được báo cáo ở những nghiên cứu lớn với Prograf được sử dụng như điều trị chủ yếu ở ghép gan, thận và tim. Các kết quả hiệu quả của những nghiên cứu lớn nhất trong mỗi chỉ định được tóm tắt ở dưới đây.

Ghép phổi

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

Một nghiên cứu ngẫu nhiên khác bao gồm 66 bệnh nhân điều trị với tacrolimus so với 67 bệnh nhân sử dụng ciclosporin.

Tacrolimus được bắt đầu bằng truyền tĩnh mạch liên tục với liều 0,025 mg/kg/ngày và tacrolimus uống được sử dụng với một liều 0,15 mg/kg/ngày với những lần điều chỉnh liều tiếp theo để đạt mục tiêu nồng độ đáy 10 tới 20 ng/ml. Tỷ lệ bệnh nhân còn sống ở thời điểm 1 năm là 83% ở nhóm tacrolimus và 71% ở nhóm ciclosporin, tỷ lệ còn sống ở thời điểm 2 năm là lần lượt là 76% và 66%. Các đợt thải ghép cấp đối với mỗi 100 ngày điều trị bệnh nhân (patient-days) ít hơn về số lượng trong nhóm tacrolimus (0,85 đợt) so với nhóm ciclosporin (1,09 đợt). Viêm phế quản tắc nghẽn (obliterative bronchiolitis) tăng trong 21,7% số bệnh nhân trong nhóm tacrolimus so với 38% bệnh nhân trong nhóm ciclosporin ($p = 0.025$). Nhiều bệnh nhân được điều trị với ciclosporin ($n=13$) phải chuyển qua tacrolimus hơn so với số bệnh nhân được điều trị tacrolimus phải chuyển qua ciclosporin ($n=2$) ($p = 0.02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Trong một nghiên cứu bổ sung ở hai trung tâm, 26 bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên vào nhóm tacrolimus so với 24 bệnh nhân vào nhóm ciclosporin. Tacrolimus được bắt đầu truyền

tĩnh mạch liên tục với liều 0,05 mg/kg/ngày và tacrolimus uống được sử dụng với liều 0,1 đến 0,3 mg/kg/ngày với những lần điều chỉnh liều tiếp theo để đạt mục tiêu nồng độ đáy từ 12 tới 15 ng/ml. Tỷ lệ bệnh nhân còn sống ở thời điểm một năm là 73,1% trong nhóm tacrolimus so với 79,2% trong nhóm ciclosporin. Tỷ lệ không bị thải ghép cấp thì cao hơn trong nhóm tacrolimus ở thời điểm 6 tháng (57,7% so với 45,8%) và tại một năm sau ghép phổi (50% so với 33,3%).

Ba nghiên cứu đã cho thấy tỷ lệ sống còn tương tự nhau. Tỷ lệ thải ghép cấp thì có số lượng thấp hơn khi điều trị với tacrolimus trong cả ba nghiên cứu và có một nghiên cứu đã báo cáo có một tỷ lệ thấp hơn đáng kể của hội chứng viêm phế quản tắc nghẽn khi điều trị với tacrolimus.

Ghép tụy

Một nghiên cứu đa trung tâm sử dụng thuốc uống Prograf đã tuyển chọn 205 bệnh nhân trải qua ghép đồng thời tụy-thận được phân bổ ngẫu nhiên vào nhóm tacrolimus (n=103) hoặc ciclosporin (n=102). Liều uống ban đầu theo đề cương quy định cho tacrolimus là 0,2 mg/kg/ngày với những điều chỉnh liều sau đó để đạt liều đáy mục tiêu là 8 tới 15 ng/ml vào ngày 5 và 5 tới 10 ng/ml sau tháng 6. Tỷ lệ tụy còn sống ở năm đầu tiên cao hơn đáng kể ở nhóm tacrolimus: 91,3% so với 74,5% ở nhóm ciclosporin ($p < 0.0005$), trong khi đó tỷ lệ thận còn sống thì tương tự ở cả hai nhóm. Có tổng số 34 bệnh nhân được chuyển điều trị từ ciclosporin sang tacrolimus, trong khi chỉ có 6 bệnh nhân ở nhóm tacrolimus phải chuyển qua điều trị kia (ciclosporin).

Ghép ruột

Những kinh nghiệm lâm sàng đã được xuất bản từ nghiên cứu đơn trung tâm về sử dụng Prograf đường uống là điều trị chính sau ghép ruột cho thấy rằng tỷ lệ sống còn của 155 bệnh nhân (65 chỉ ghép ruột, 75 ghép gan và ruột, và 25 ghép nhiều tạng) điều trị với tacrolimus và prednisone là 75% ở năm đầu tiên, 54% ở 5 năm và 42% ở 10 năm. Trong những năm đầu liều uống ban đầu của tacrolimus là 0,3 mg/kg/ngày. Các kết quả đã cải thiện liên tục với kinh nghiệm tăng dần qua thời gian 11 năm. Nhiều tiên bộ mới, như kỹ thuật để phát hiện sớm đối với nhiễm virus Epstein-Barr (EBV) và CMV, tăng tùy xương, sử dụng kèm thuốc daclizumab đối vận interleukin-2, liều tacrolimus khởi đầu thấp hơn với nồng độ đáy mục tiêu là 10 tới 15 ng/ml, và gần đây nhất là chiếu xạ tạng ghép đã được xem xét để góp phần vào cải thiện những kết quả trong chỉ định này theo thời gian.

Những đặc tính Dược động học

Sự hấp thu

Ở người tacrolimus đã cho thấy có thể được hấp thu qua ống tiêu hóa dạ dày ruột. Tacrolimus đưa vào thường được hấp thu nhanh chóng. Advagraf là dạng bào chế phóng thích kéo dài của tacrolimus cho kết quả mở rộng thêm dữ liệu hấp thu bằng đường uống với thời gian trung bình để đạt nồng độ tối đa trong máu (C_{max}) xấp xỉ khoảng 2 giờ (t_{max}).

Sự hấp thu thay đổi và sinh khả dụng đường uống trung bình của tacrolimus (được khảo sát ở dạng bào chế Prograf) trong ngưỡng 20-25% (ngưỡng từng cá nhân người trưởng thành từ 6%-43%). Sinh khả dụng đường uống của Advagraf giảm khi uống sau bữa ăn. Cả tỷ lệ và mức độ của sự hấp thu của Advagraf đều giảm khi sử dụng chung với thức ăn.

Mật tiết ra không tác động đến sự hấp thu của tacrolimus và vì vậy điều trị với Advagraf có thể bắt đầu bằng đường uống.

Một mối tương quan đáng kể tồn tại giữa AUC và nồng độ đáy trong máu toàn phần ở giai đoạn ổn định đối với Advagraf. Vì vậy theo dõi nồng độ đáy trong máu toàn phần có thể cho ước lượng tốt của nồng độ thuốc toàn thân.

Phân bố

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

Trong vòng tuần hoàn toàn thân, tacrolimus gắn kết chặt vào hồng cầu do vậy có tỉ lệ phân bố xấp xỉ 20:1 của nồng độ thuốc trong máu toàn phần/huyết tương. Trong huyết tương, tacrolimus gắn kết cao (> 98.8%) với các protein huyết tương, chủ yếu là albumin và α -1-acid glycoprotein.

Tacrolimus được phân bố rộng khắp trong cơ thể. Thể tích phân bố trong giai đoạn ổn định dựa trên nồng độ huyết tương xấp xỉ 1300 l (ở người khỏe mạnh). Các dữ liệu tương ứng dựa trên máu toàn phần trung bình là 47,6l.

Chuyển hóa

Tacrolimus được chuyển hóa nhiều ở gan, chủ yếu bởi cytochrome P450-3A4. Tacrolimus còn được chuyển hóa đáng kể ở trong thành ruột. Có nhiều chất chuyển hóa đã được xác định. Chỉ có một trong số các chất này cho thấy có hoạt tính ức chế miễn dịch *in vitro* tương tự tacrolimus. Những chất chuyển hóa khác chỉ có hoạt tính ức chế miễn dịch yếu hoặc không có. Trong hệ thống tuần hoàn chỉ có một trong số các chất chuyển hóa bất hoạt hiện diện ở các nồng độ thấp. Vì vậy, các chất chuyển hóa không góp phần vào hoạt tính dược lí của tacrolimus.

Thải trừ

Tacrolimus là một chất có độ thanh thải kém. Ở người khỏe mạnh, độ thanh thải toàn thân trung bình được ước tính từ các nồng độ trong máu toàn phần là 2,25 l/giờ. Ở bệnh nhân trưởng thành ghép gan, thận hay tim, thì có giá trị thanh thải lần lượt được quan sát lần lượt là 4,1 l/giờ, 6,7 l/giờ và 3,9l/giờ. Các yếu tố như nồng độ haematocrit hay protein thấp, kết quả là làm tăng tỉ lệ tacrolimus không gắn kết, hay tăng chuyển hóa khởi phát bởi corticosteroid, được xem là chịu trách nhiệm cho tỉ lệ thanh thải cao hơn của thuốc được thấy sau ghép tạng. Thời gian bán hủy của tacrolimus kéo dài và thay đổi. Ở người khỏe mạnh, thời gian bán hủy trung bình trong máu toàn phần xấp xỉ 43 giờ.

Sau khi dùng đường tiêm tĩnh mạch và đường uống tacrolimus có đánh dấu đồng vị ^{14}C , đa số hoạt tính phóng xạ được thải trừ trong phân. Khoảng 2% hoạt tính phóng xạ thải trừ trong nước tiểu ít hơn 1% tacrolimus ở dạng không đổi được phát hiện trong nước tiểu và phân, cho thấy rằng tacrolimus được chuyển hóa hầu như hoàn toàn trước khi thải trừ: mật là đường thải trừ chính.

Dữ Liệu An Toàn Tiền Lâm Sàng

Thận và tụy 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 tác động độc tính trên hệ thần kinh và mắt. Tác động độc tính trên tim có thể hồi phục được quan sát thấy ở thỏ sau khi sử dụng tacrolimus đường tĩnh mạch.

Độc tính phôi thai được thấy ở chuột và thỏ và được giới hạn đến các liều vì có thể gây độc tính đáng kể trên động vật mang thai. Ở chuột, chức năng sinh sản ở chuột cái gồm cả khả năng sinh đẻ bị rối loạn tại liều độc và con sinh ra bị giảm cân, ảnh hưởng tới khả năng phát triển và lớn lên.

Tác dụng có hại của tacrolimus trên khả năng sinh sản của chuột đực được thể hiện qua giảm số lượng và khả năng di chuyển của tinh trùng.

NHỮNG ĐẶC TÍNH RIÊNG CỦA THUỐC

Danh Sách Thành Phần Tá Dược

Viên nang chứa

Hypromellose

Ethylcellulose

Lactose monohydrate

Magnesium stearate.

Vỏ viên nang

Titanium dioxide (E 171)

Yellow iron oxide (E 172)

Red iron oxide (E 172)

Sodium laurilsulfate

Gelatin.

Mực in trên thuốc (Opacode S-1-15083)

Shellac

Lecithin (soya)

Simeticone

Red iron oxide (E 172)

Hydroxypropylcellulose.

Tính Tương Kỵ

Tacrolimus tương kỵ với PVC (polyvinylchloride). ống, xi lanh và các dụng cụ khác dùng để chuẩn bị huyền dịch của viên nang Advagraf không được chứa PVC.

Thời Hạn Sử Dụng

3 năm kể từ ngày sản xuất.

1 năm sau khi mở bao nhôm.

Thận trọng đặc biệt cho bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ẩm.

Để xa tầm tay trẻ em.

Bản chất và chất chứa bên trong bao bì

Vì nhôm PVC/PVDC trong suốt được gói trong một bao nhôm với chất hút ẩm, chứa 10 viên nang trong một vỉ.

Quy cách đóng gói: Hộp chứa 5 vỉ, mỗi vỉ chứa 10 viên nang cứng phóng thích kéo dài.

Hướng Dẫn Sử Dụng, Xử trí và Hủy thuốc

Không có yêu cầu đặc biệt.

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của thầy thuốc.

Không dùng thuốc vượt quá hạn dùng ghi trên bao bì đóng gói

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Sản xuất bởi: **Astellas Ireland Co., Ltd,**
Killorglin, Co. Kerry, Ai-len



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh