

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 12, 6, 14

Graftac®
0.5 mg

SĐK: XX-XXXX-XX

SANDOZ

Graftac®
0.5 mg

Mỗi viên nang chứa 0,5mg tacrolimus
(dưới dạng tacrolimus monohydrate).

Chỉ định cách dùng, chống chỉ định: xin xem tờ hướng dẫn sử dụng.

Đề xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

Giữ thuốc trong bao bì gốc để tránh ẩm.

Số lô SX, NSX, HD xem "Lot", "Man.", "Exp." trên bao bì.

Ngày hết hạn là ngày 01 của tháng hết hạn in trên bao bì.

Các thông tin khác xin xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Graftac®
0.5 mg
50 capsules/capsules
SANDOZ

Graftac®
0.5 mg

DNNK:

Sản xuất bởi:

Sandoz Private Limited

Plot No. 8-A/2 & 8-B, TTC Industrial
Estate, Kalwe Block, Village-Dighe,
Navi Mumbai-400708, Ấn Độ.

Rx - Thuốc bán theo đơn

Graftac®
0.5 mg

Tacrolimus 0.5mg

5 vỉ x 10 viên nang cứng

SANDOZ



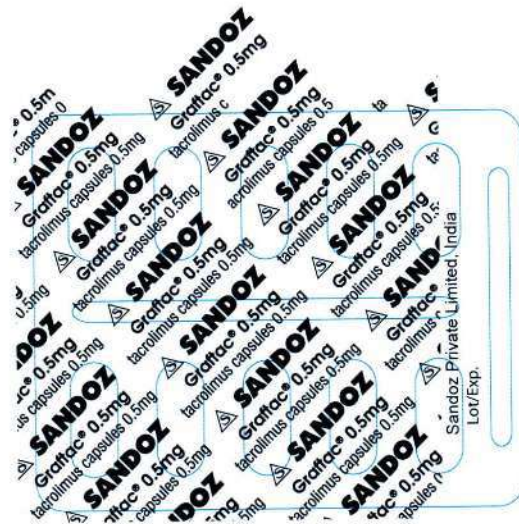
HEXAL AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Tel. 080 24-908-0



Description: FOIL TACROLIMUS C AP 0.5 MG 1 54MM E1 BD

SAP Code: 46065277

Scope: BD



Handwritten signature in blue ink.

Red circular stamp with text: (D. 10/10/17)

Dimension: 71x57mm

Material Specs: Foil Width: 154mm

PRC Foil Alu 20Micron with 7 gsm HSL Coating

Design/Folding:

Pantone Shade No.: Pan Black

Pharma Code: 856

Printing Should be as per approved artworks:

Braille No.:

Overprinting Instruction/Format:
If Required on Foil only:



Rx Thuốc bán theo đơn

Hướng dẫn sử dụng

170/8362

TÊN THUỐC VÀ THÀNH PHẦN

Mỗi viên nang GRAFTAC 0,5 mg chứa:

Hoạt chất: 0,5 mg tacrolimus (dưới dạng tacrolimus monohydrat).

Tá dược: Hypromellose (Methocel E6 LV) 0,3mg; Lactose monohydrate 48,489mg; Croscarmellose Sodium 0,3mg; Magnesi stearate 0,4mg.

Mỗi viên nang GRAFTAC 1 mg chứa:

Hoạt chất: 1 mg tacrolimus (dưới dạng tacrolimus monohydrat).

Tá dược: Hypromellose (Methocel E6 LV) 0,6mg; Lactose monohydrate 47,378mg; Croscarmellose Sodium 0,6mg; Magnesi stearate 0,4mg.

Mỗi viên nang GRAFTAC 5 mg chứa 5 mg tacrolimus (dưới dạng tacrolimus monohydrat).

Tá dược: Hypromellose (Methocel E6 LV) 3mg; Lactose monohydrate 236,89mg; Croscarmellose Sodium 3mg; Magnesi stearate 2mg.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang cứng

ĐÓNG GÓI

Hộp 5 vỉ x 10 viên nang

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Dự phòng thải ghép ở người được ghép gan, thận hoặc tim cùng loài.

Điều trị thải ghép cùng loài để kháng với trị liệu bằng các thuốc ức chế miễn dịch khác.

Alle

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Việc điều trị bằng tacrolimus đòi hỏi phải được theo dõi cẩn thận bởi các nhân viên có đủ trình độ chuyên môn và được trang bị đầy đủ.

Thuốc chỉ được kê đơn, và các thay đổi về liều pháp ức chế miễn dịch phải được quyết định bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị ức chế miễn dịch và quản lý bệnh nhân ghép.

Chuyển đổi giữa các dạng bào chế tacrolimus phóng thích tức thì hoặc kéo dài do vô tình, không chủ ý hoặc không được giám sát là không an toàn. Điều này có thể dẫn đến thải ghép hoặc tăng tỷ lệ các biến cố ngoại ý, bao gồm cả ức chế miễn dịch không đủ hoặc ức chế miễn dịch quá mức, do sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về sự ngấm thuốc toàn thân với tacrolimus. Bệnh nhân cần được duy trì bằng một dạng tacrolimus duy nhất với chế độ liều dùng hàng ngày tương ứng; các thay đổi về dạng bào chế hoặc chế độ điều trị chỉ nên được thực hiện dưới sự giám sát chặt chẽ của một chuyên gia ghép tạng (xem các phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG và TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN). Sau khi chuyển đổi sang bất kỳ dạng bào chế nào thay thế, phải thực hiện theo dõi thuốc điều trị và điều chỉnh liều để đảm bảo duy trì sự ngấm thuốc toàn thân với tacrolimus.

Những lưu ý chung

Liều khởi đầu khuyến cáo được trình bày dưới đây được dự định chỉ dùng như một hướng dẫn. Việc dùng thuốc tacrolimus chủ yếu phải được dựa trên đánh giá lâm sàng về thải ghép và khả năng dung nạp ở mỗi bệnh nhân riêng biệt, được hỗ trợ bởi sự theo dõi nồng độ trong máu (xem dưới đây về nồng độ đáy mục tiêu trong máu toàn phần được khuyến cáo). Nếu có các dấu hiệu lâm sàng về thải ghép rõ ràng, nên xem xét thay đổi chế độ điều trị ức chế miễn dịch.

Tacrolimus có thể được dùng đường tĩnh mạch hoặc đường uống. Nói chung, việc dùng thuốc có thể bắt đầu bằng đường uống; nếu cần thiết, dùng thuốc chứa trong viên nang đã được tạo thành hỗn dịch trong nước qua đặt ống thông mũi dạ dày. Tacrolimus thường được dùng kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác trong giai đoạn đầu sau phẫu thuật. Liều tacrolimus có thể thay đổi tùy thuộc vào chế độ điều trị ức chế miễn dịch được chọn.

Cách dùng

Khuyến cáo sử dụng liều uống hàng ngày chia làm 2 lần (ví dụ buổi sáng và buổi tối). Nên uống viên nang ngay lập tức sau khi tháo viên nang ra khỏi vỉ. Viên nang nên được nuốt với chất lỏng (tốt nhất là nước).

Thông thường nên dùng viên nang khi dạ dày rỗng hoặc uống ít nhất 1 giờ trước hoặc 2-3 giờ sau bữa ăn để đạt được sự hấp thu tối đa (xem phần CAC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Thời gian dùng thuốc

Để ngăn chặn thải ghép, phải duy trì sự ức chế miễn dịch, do đó có thể không giới hạn thời gian điều trị bằng đường uống.

Khuyến cáo về liều dùng – Ghép gan

Dự phòng thải ghép – người lớn

Việc điều trị bằng tacrolimus đường uống nên bắt đầu với liều 0,10-0,20 mg/kg/ngày, được dùng chia làm 2 lần (ví dụ buổi sáng và buổi tối). Nên bắt đầu dùng thuốc khoảng 12 giờ sau khi hoàn thành phẫu thuật.

Nếu không thể dùng liều này bằng đường uống do tình trạng lâm sàng của bệnh nhân, nên bắt đầu điều trị bằng đường tĩnh mạch với liều 0,01-0,05 mg/kg/ngày, được dùng truyền liên tục trong 24 giờ.

Dự phòng thải ghép – trẻ em



Liều uống khởi đầu 0,30 mg/kg/ngày nên được dùng chia làm 2 lần (ví dụ buổi sáng và buổi tối). Nếu tình trạng lâm sàng của bệnh nhân không cho phép việc dùng thuốc bằng đường uống, nên khởi đầu với liều 0,05 mg/kg/ngày bằng đường tĩnh mạch, được dùng truyền liên tục trong 24 giờ.

Điều chỉnh liều trong giai đoạn sau ghép ở người lớn và trẻ em

Liều tacrolimus thường được giảm xuống trong giai đoạn sau ghép. Trong một số trường hợp, có thể ngưng các thuốc điều trị ức chế miễn dịch đang được dùng đồng thời, dẫn đến đơn trị liệu bằng tacrolimus.

Sự cải thiện tình trạng của bệnh nhân sau ghép có thể làm thay đổi được động học của tacrolimus và có thể cần điều chỉnh liều thêm.

Điều trị thải ghép – người lớn và trẻ em

Tăng liều tacrolimus, bổ sung liệu pháp corticosteroid và đưa vào sử dụng một liệu trình ngăn kháng thể đơn dòng/đa dòng, tất cả đều được sử dụng để xử trí các tình huống thải ghép. Nếu ghi nhận các dấu hiệu về độc tính (ví dụ các phản ứng phụ rõ rệt – xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN), có thể cần phải giảm liều tacrolimus.

Khi cần thiết chuyển đổi sang điều trị bằng tacrolimus, nên bắt đầu điều trị với liều khởi đầu đường uống được khuyến cáo cho sự ức chế miễn dịch ban đầu.

Để biết thêm thông tin về sự chuyển đổi điều trị từ ciclosporin sang tacrolimus, xem phần dưới đây “Điều chỉnh liều ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt”.

Khuyến cáo về liều dùng – Ghép thận

Dự phòng thải ghép – người lớn

Việc điều trị bằng tacrolimus đường uống nên bắt đầu với liều 0,20-0,30 mg/kg/ngày, được dùng chia làm 2 lần (ví dụ buổi sáng và buổi tối). Nên bắt đầu dùng thuốc trong vòng 24 giờ sau khi hoàn thành phẫu thuật.

Nếu không thể dùng liều này bằng đường uống do tình trạng lâm sàng của bệnh nhân, nên bắt đầu điều trị bằng đường tĩnh mạch với liều 0,05-0,10 mg/kg/ngày, được truyền liên tục trong 24 giờ.

Dự phòng thải ghép – trẻ em

Liều uống khởi đầu 0,30 mg/kg/ngày nên được chia làm 2 lần (ví dụ buổi sáng và buổi tối). Nếu tình trạng lâm sàng của bệnh nhân không cho phép việc dùng thuốc bằng đường uống, nên dùng liều khởi đầu 0,075-0,100 mg/kg/ngày bằng đường tĩnh mạch, được dùng truyền liên tục trong 24 giờ.

Điều chỉnh liều trong giai đoạn sau ghép ở người lớn và trẻ em

Tacrolimus thường được giảm liều trong giai đoạn sau ghép; trong một số trường hợp, có thể dừng các thuốc điều trị ức chế miễn dịch khác, chuyển sang sử dụng liệu pháp đơn trị liệu tacrolimus hoặc liệu pháp điều trị kết hợp các thuốc ức chế miễn dịch trong đó có chứa tacrolimus.

Sự cải thiện tình trạng của bệnh nhân sau ghép có thể làm thay đổi được động học của tacrolimus và có thể cần điều chỉnh liều thêm.

Điều trị thải ghép – người lớn và trẻ em

Tăng liều tacrolimus, bổ sung liệu pháp corticosteroid và đưa vào sử dụng một liệu trình ngăn kháng thể đơn dòng/đa dòng, tất cả đều được sử dụng để xử trí các tình huống thải ghép. Nếu ghi nhận các dấu hiệu về độc tính (ví dụ các phản ứng phụ rõ rệt – xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN), có thể cần phải giảm liều tacrolimus.

Khi cần thiết chuyển đổi sang điều trị với tacrolimus, nên bắt đầu điều trị với liều khởi đầu đường uống được khuyến cáo cho sự ức chế miễn dịch ban đầu.

Để biết thêm thông tin về chuyển đổi từ điều trị với ciclosporin sang tacrolimus, xem phần dưới đây “Điều chỉnh liều ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt”.

Khuyến cáo về liều dùng – Ghép tim

Dự phòng thải ghép – người lớn

Tacrolimus có thể được dùng với liệu pháp dẫn nhập kháng thể (cho phép bắt đầu chậm việc điều trị bằng tacrolimus) hoặc ở những bệnh nhân ổn định về lâm sàng mà không có cảm ứng kháng thể.

Sau liệu pháp dẫn nhập kháng thể, nên bắt đầu điều trị bằng tacrolimus đường uống với liều 0,075 mg/kg/ngày được dùng chia làm 2 lần (ví dụ buổi sáng và buổi tối). Nên bắt đầu sử dụng trong vòng 5 ngày sau phẫu thuật ngay khi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân đã ổn định. Nếu không thể dùng liều này bằng đường uống do tình trạng lâm sàng của bệnh nhân, nên bắt đầu điều trị bằng đường tĩnh mạch với liều 0,01-0,02 mg/kg/ngày, được dùng truyền liên tục trong 24 giờ.

Một chiến lược điều trị khác đã được công bố trong đó tacrolimus được dùng đường uống trong vòng 12 giờ sau khi ghép. Cách tiếp cận này dành cho những bệnh nhân không có rối loạn chức năng các cơ quan (ví dụ rối loạn chức năng thận). Trong trường hợp đó, một liều uống tacrolimus khởi đầu 2-4 mg/ngày được dùng kết hợp với mycophenolat mofetil và corticosteroid hoặc kết hợp với sirolimus và corticosteroid.

Dự phòng thải ghép – trẻ em

Tacrolimus đã được sử dụng cùng hoặc không cùng với liệu pháp dẫn nhập kháng thể trong ghép tim ở trẻ em.

Ở những bệnh nhân không điều trị dẫn nhập kháng thể, nếu việc điều trị bằng tacrolimus được bắt đầu bằng đường tĩnh mạch, liều khởi đầu khuyến cáo là 0,03-0,05 mg/kg/ngày, được dùng truyền liên tục trong 24 giờ nhằm đạt được nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần là 15-25 ng/ml. Bệnh nhân nên được chuyển sang điều trị bằng đường uống ngay khi tình trạng lâm sàng cho phép. Liều điều trị đường uống đầu tiên nên là 0,30 mg/kg/ngày, bắt đầu 8-12 giờ sau khi ngừng điều trị bằng đường tĩnh mạch.

Sau liệu pháp dẫn nhập kháng thể, nếu khởi đầu điều trị bằng đường uống, liều khởi đầu khuyến cáo là 0,10-0,30 mg/kg/ngày, được chia làm 2 lần (ví dụ buổi sáng và buổi tối).

Điều chỉnh liều trong giai đoạn sau ghép ở người lớn và trẻ em

Liều tacrolimus thường được giảm xuống trong giai đoạn sau ghép. Sự cải thiện tình trạng của bệnh nhân sau ghép có thể làm thay đổi được động học của tacrolimus và có thể cần điều chỉnh liều thêm.

Điều trị thải ghép – người lớn và trẻ em

Tăng liều tacrolimus, bổ sung liệu pháp corticosteroid và đưa vào sử dụng một liệu trình ngắn kháng thể đơn dòng/đa dòng, tất cả đều được sử dụng để xử trí các tình huống thải ghép.

Ở bệnh nhân người lớn được chuyển đổi sang tacrolimus, liều uống khởi đầu 0,15 mg/kg/ngày nên được dùng chia làm 2 lần (ví dụ buổi sáng và buổi tối).

Ở bệnh nhân trẻ em được chuyển đổi sang tacrolimus, liều uống khởi đầu 0,20-0,30 mg/kg/ngày nên được chia làm 2 lần (ví dụ buổi sáng và buổi tối).

Để biết thêm thông tin về sự chuyển đổi từ điều trị với ciclosporin sang tacrolimus, xem phần dưới đây “Điều chỉnh liều ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt”.

Khuyến cáo về liều dùng – Điều trị thải ghép - các ghép cùng loài khác

Khuyến cáo liều dùng đối với ghép phổi, tụy và ruột được dựa trên dữ liệu còn hạn chế của các thử nghiệm lâm sàng theo thời gian. Ở bệnh nhân ghép phổi, tacrolimus đã được dùng với liều uống khởi đầu là 0,10-0,15 mg/kg/ngày, ở bệnh nhân ghép tụy với liều uống khởi đầu là 0,2 mg/kg/ngày và ở bệnh nhân ghép ruột với liều uống khởi đầu là 0,3 mg/kg/ngày.

Điều chỉnh liều ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy gan

Có thể cần phải giảm liều ở bệnh nhân bị suy gan nặng để duy trì nồng độ điều trị đáy trong máu ở trong khoảng mục tiêu được khuyến cáo.

Bệnh nhân suy thận

Vì được động học của tacrolimus không bị ảnh hưởng bởi chức năng thận, không cần điều chỉnh liều. Tuy nhiên, do tiềm năng độc hại với thận của tacrolimus, khuyến cáo theo dõi cẩn thận chức năng thận (do nồng độ creatinine huyết thanh nhiều lần, tính độ thanh thải creatinine và theo dõi lượng nước tiểu).

Bệnh nhân trẻ em

Nói chung, bệnh nhân trẻ em cần sử dụng liều cao hơn 1½ - 2 lần so với liều ở người lớn để đạt được nồng độ trong máu tương đương.

Bệnh nhân cao tuổi

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

Chuyển đổi từ ciclosporin

Cần thận trọng khi chuyển từ điều trị dựa trên ciclosporin sang điều trị dựa trên tacrolimus cho bệnh nhân (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG và TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC). Nên bắt đầu trị liệu bằng tacrolimus sau khi xem xét nồng độ ciclosporin trong máu và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Nên trì hoãn việc dùng thuốc khi có tăng nồng độ ciclosporin trong máu. Trong thực tế, điều trị bằng tacrolimus đã được bắt đầu 12-24 giờ sau khi ngừng dùng ciclosporin. Cần tiếp tục theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu sau khi chuyển đổi vì độ thanh thải của ciclosporin có thể bị ảnh hưởng.

Khuyến cáo về nồng độ tối thiểu của thuốc trong máu toàn phần

Việc dùng thuốc trước hết phải được dựa trên đánh giá lâm sàng về thải ghép và khả năng dung nạp ở mỗi bệnh nhân riêng biệt.

Như một sự hỗ trợ để tối ưu hóa việc dùng thuốc, hiện có một số thử nghiệm miễn dịch để xác định nồng độ của tacrolimus trong máu toàn phần bao gồm cả thử nghiệm miễn dịch gắn enzyme trên vi hạt (MEIA) bán tự động. So sánh nồng độ từ các dữ liệu trong y văn đã công bố với các trị số theo từng cá nhân trong thực hành lâm sàng nên được đánh giá thận trọng và sử dụng kiến thức về các phương pháp thử nghiệm. Trong thực hành lâm sàng hiện nay, nồng độ trong máu toàn phần được theo dõi bằng cách sử dụng phương pháp thử nghiệm miễn dịch.

Cần theo dõi nồng độ tối thiểu của tacrolimus trong máu toàn phần trong giai đoạn sau ghép. Khi dùng thuốc đường uống, nên xác định nồng độ tối thiểu trong máu vào thời điểm khoảng 12 giờ sau khi dùng thuốc, ngay trước liều tiếp theo. Số lần theo dõi nồng độ trong máu nên dựa trên nhu cầu lâm sàng. Vì tacrolimus là thuốc có độ thanh thải thấp, phải mất vài ngày sau khi chỉnh liều mới ghi nhận được sự thay đổi rõ ràng của nồng độ thuốc. Nên theo dõi nồng độ tối thiểu trong máu khoảng 2 lần/tuần trong giai đoạn sớm sau ghép và sau đó theo dõi định kỳ trong thời gian điều trị duy trì. Cũng cần theo dõi nồng độ tối thiểu của tacrolimus trong máu sau khi điều chỉnh liều, thay đổi chế độ điều trị ức chế miễn dịch hoặc sau khi dùng kết hợp với các chất có thể làm thay đổi nồng độ của tacrolimus trong máu toàn phần (xem phần TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC).

Phân tích nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng đa số bệnh nhân có thể được quản lý thành công nếu duy trì được nồng độ tối thiểu của tacrolimus dưới 20 ng/ml. Cần xem xét tình trạng lâm sàng của bệnh nhân khi diễn giải nồng độ trong máu toàn phần.

Trong thực hành lâm sàng, nồng độ tối thiểu trong máu toàn phần thường ở trong khoảng 5-20 ng/ml ở người được ghép gan và 10-20 ng/ml ở người được ghép thận và tim trong giai đoạn sớm sau ghép. Sau đó, trong thời gian điều trị duy trì, nồng độ trong máu thường ở trong khoảng 5-15 ng/ml ở người được ghép gan, thận và tim.

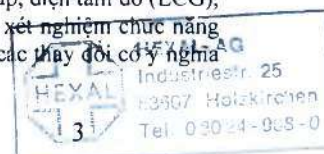
CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với tacrolimus hoặc các macrolide khác.

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của tá dược.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

Trong giai đoạn ban đầu sau ghép, cần tiến hành theo dõi thường xuyên các thông số sau đây: huyết áp, điện tâm đồ (ECG), tình trạng thần kinh và thị giác, nồng độ glucose huyết lúc đói, các chất điện giải (đặc biệt là kali), xét nghiệm chức năng gan và thận, các thông số huyết học, các trị số đông máu và xác định protein huyết tương. Nếu thấy các thay đổi có ý nghĩa lâm sàng, nên xem xét điều chỉnh chế độ điều trị ức chế miễn dịch.



Các sai sót về thuốc đã được quan sát thấy, bao gồm thay thế giữa các dạng bào chế tacrolimus phóng thích tức thì hoặc phóng thích kéo dài do vô tình, không chú ý hoặc không được giám sát. Điều này đã dẫn đến các biến cố ngoại ý nghiêm trọng, bao gồm cả thái ghép hoặc các tác dụng phụ khác có thể là hậu quả của sự ngấm thuốc không đủ hoặc ngấm thuốc quá mức với tacrolimus. Bệnh nhân cần được duy trì bằng một dạng bào chế tacrolimus duy nhất với chế độ liều dùng hàng ngày tương ứng; các thay đổi về dạng bào chế hoặc chế độ điều trị chỉ nên được thực hiện dưới sự giám sát chặt chẽ của một chuyên gia ghép tạng (xem các phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** và **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**).

Nên tránh dùng các chế phẩm thảo dược có chứa chiết xuất cây họ Ban St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) hoặc các chế phẩm thảo dược khác khi đang dùng tacrolimus do nguy cơ tương tác dẫn đến làm giảm nồng độ của tacrolimus trong máu và giảm hiệu quả lâm sàng của tacrolimus (xem phần **TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC**).

Vì nồng độ của tacrolimus trong máu có thể thay đổi trong bệnh cảnh tiêu chảy, khuyến cáo theo dõi đặc biệt nồng độ của tacrolimus khi bệnh nhân bị tiêu chảy.

Nên tránh dùng kết hợp ciclosporin và tacrolimus và phải theo dõi cẩn thận khi dùng tacrolimus cho những bệnh nhân trước đây đã được điều trị ức chế miễn dịch bằng ciclosporin (xem các phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** và **TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC**).

Phi đại tâm thất hoặc phi đại vách liên thất, được báo cáo là bệnh cơ tim, đã được quan sát thấy trong những trường hợp hiếm gặp. Hầu hết các trường hợp có thể hồi phục, xảy ra chủ yếu ở trẻ em có nồng độ đáy của tacrolimus trong máu cao hơn nhiều so với nồng độ tối đa được khuyến cáo. Các yếu tố khác đã được quan sát làm tăng nguy cơ bị các tình trạng lâm sàng này bao gồm bệnh tim có từ trước, sử dụng corticosteroid, tăng huyết áp, rối loạn chức năng thận hoặc gan, nhiễm trùng, quá tải dịch và phù. Do đó, cần theo dõi những bệnh nhân có nguy cơ cao, đặc biệt là trẻ nhỏ và những người đang được điều trị ức chế miễn dịch đáng kể, sử dụng các thủ thuật như siêu âm tim hoặc điện tâm đồ trước và sau ghép (ví dụ lần đầu lúc 3 tháng và sau đó lúc 9-12 tháng). Nếu các bất thường tiến triển, nên xem xét giảm liều tacrolimus hoặc thay đổi điều trị sang một thuốc ức chế miễn dịch khác. Tacrolimus có thể làm kéo dài khoảng QT nhưng tại thời điểm này thiếu bằng chứng đáng kể về việc gây ra xoắn đỉnh (Torsades de Pointes). Cẩn thận trọng ở những bệnh nhân đã được chẩn đoán hoặc nghi ngờ có hội chứng QT dài bẩm sinh.

Đã có báo cáo những bệnh nhân điều trị bằng tacrolimus xuất hiện các rối loạn tăng sinh tế bào lympho liên quan với virus Epstein-Barr (EBV). Các bệnh nhân chuyển sang điều trị bằng tacrolimus không nên được trị liệu kháng tế bào lympho đồng thời. Đã có báo cáo ở những trẻ rất nhỏ (< 2 tuổi), EBV-VCA âm tính có tăng nguy cơ phát triển các rối loạn tăng sinh tế bào lympho. Vì vậy, ở nhóm bệnh nhân này, cần xác định chắc chắn huyết thanh học về EBV-VCA trước khi bắt đầu điều trị bằng tacrolimus. Trong thời gian điều trị, khuyến cáo theo dõi cẩn thận EBV-PCR. EBV-PCR dương tính có thể kéo dài trong vài tháng và về bản chất không phải là biểu thị của bệnh tăng sinh tế bào lympho hoặc u lympho.

Đã có báo cáo những bệnh nhân điều trị bằng tacrolimus xuất hiện hội chứng "bệnh não phía sau phục hồi" (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome). Nếu bệnh nhân đang dùng tacrolimus có các triệu chứng cho thấy có bệnh não phía sau phục hồi như nhức đầu, thay đổi trạng thái tinh thần, cơn co giật và rối loạn thị giác, cần thực hiện các phương pháp chẩn đoán hình ảnh (ví dụ chụp cộng hưởng từ - MRI). Nếu bệnh não phía sau phục hồi đã được chẩn đoán, nên kiểm tra huyết áp đầy đủ và ngừng dùng tacrolimus toàn thân ngay lập tức. Hầu hết bệnh nhân phục hồi hoàn toàn sau khi các biện pháp xử lý thích hợp được thực hiện.

Những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm cả Tacrolimus, 0,5 mg, viên nang cứng, có tình trạng tăng nguy cơ bị nhiễm trùng cơ hội (vi khuẩn, nấm, virus và động vật đơn bào). Trong số những tình trạng này là bệnh thận do virus BK và bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML) do virus JC. Những bệnh nhiễm trùng này thường do hệ miễn dịch bị ức chế ở mức độ cao và có thể dẫn đến các tình trạng nghiêm trọng hoặc tử vong, do đó các bác sĩ nên lưu ý ở những bệnh nhân có suy giảm chức năng thận hoặc có các triệu chứng thần kinh.

Cũng như với các thuốc ức chế miễn dịch khác, do nguy cơ tiềm ẩn về các thay đổi ác tính trên da, khuyến cáo nên hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia tử ngoại (UV) bằng cách mặc quần áo bảo vệ và sử dụng kem chống nắng có yếu tố bảo vệ cao.

Cũng như với các hợp chất ức chế miễn dịch mạnh khác, nguy cơ ung thư thứ phát chưa được biết (xem phần **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**).

Vì Tacrolimus, 0,5 mg, viên nang cứng có chứa lactose, những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Tương tác về chuyển hóa

Tacrolimus có trong cơ thể 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. Sử dụng đồng thời với các thuốc hoặc được thảo đã biết ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4 có thể ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của tacrolimus, do đó làm tăng hoặc giảm nồng độ tacrolimus trong máu. Vì vậy khuyến cáo theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu bất cứ khi nào các chất có tiềm năng làm thay đổi sự chuyển hóa CYP3A được sử dụng đồng thời và điều chỉnh liều tacrolimus thích hợp để duy trì nồng độ tacrolimus tương tự (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** và **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG**).

Chất ức chế sự chuyển hóa

Trên lâm sàng các chất sau đây đã cho thấy làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu: Tương tác mạnh đã được quan sát thấy với các thuốc kháng nấm như ketoconazol, fluconazol, itraconazol và voriconazol, erythromycin là kháng sinh nhóm macrolid hoặc chất ức chế HIV protease (ví dụ ritonavir). Sử dụng đồng thời với các chất này có thể cần giảm liều tacrolimus gần như ở tất cả các bệnh nhân.

Tương tác yếu đã được quan sát thấy với clotrimazol, clarithromycin, josamycin, nifedipin, nicardipin, diltiazem, verapamil, danazol, ethinylestradiol, omeprazol và nefazodon.



In vitro các chất sau đây đã cho thấy là những chất ức chế tiềm năng sự chuyển hóa tacrolimus: bromocriptin, cortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidocain, mephentoin, miconazol, midazolam, nilvadipin, norethindron, quinidin, tamoxifen, (triacetyl) oleandomycin.

Đã có báo cáo nước bưởi làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu, vì vậy nên tránh.

Chất cảm ứng sự chuyển hóa

Trên lâm sàng các chất sau đây đã cho thấy làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu:

Tương tác mạnh đã được quan sát thấy với rifampicin, phenytoin hoặc chiết xuất cây họ Ban St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), có thể cần phải tăng liều tacrolimus ở hầu như tất cả bệnh nhân. Các tương tác có ý nghĩa lâm sàng cũng được quan sát thấy với phenobarbital. Liều corticosteroid duy trì đã cho thấy làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu.

Sử dụng liều cao prednisolone hoặc methylprednisolon để điều trị thải ghép cấp có tiềm năng làm tăng hoặc giảm nồng độ của tacrolimus trong máu.

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

Tác dụng của tacrolimus trên sự chuyển hóa của các thuốc khác

Tacrolimus đã được biết là một chất ức chế CYP3A4; vì vậy dùng đồng thời tacrolimus với các thuốc chuyển hóa bởi CYP3A4 có thể ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của các thuốc này. Thời gian bán hủy của ciclosporin kéo dài khi tacrolimus được dùng đồng thời. Ngoài ra, tác dụng độc hại với thận hiệp đồng/phụ trợ có thể xảy ra. Vì những lý do này, không khuyến cáo sử dụng kết hợp ciclosporin và tacrolimus và cần thận trọng khi dùng tacrolimus cho những bệnh nhân trước đây đã được điều trị bằng ciclosporin (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG VÀ CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG**). Tacrolimus đã cho thấy làm tăng nồng độ phenytoin trong máu.

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

Sự hiểu biết về tương tác giữa tacrolimus và statin còn hạn chế. Các dữ liệu hiện có cho thấy được động học của statin phần lớn không bị thay đổi do việc dùng kết hợp với tacrolimus.

Các dữ liệu trên động vật cho thấy tacrolimus có khả năng làm giảm độ thanh thải và làm tăng thời gian bán hủy của pentobarbital và phenazon.

Các tương tác khác dẫn đến những tác dụng có hại trên lâm sàng

Sử dụng đồng thời tacrolimus với các thuốc có tác dụng độc hại với thận hoặc độc hại thần kinh có thể làm tăng những tác dụng này (ví dụ aminoglycosid, thuốc ức chế gyrase, vancomycin, cotrimoxazol, thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), ganciclovir hoặc aciclovir).

Độc tính với thận tăng lên đã được quan sát thấy sau khi dùng amphotericin B và ibuprofen kết hợp với tacrolimus.

Vì việc điều trị bằng tacrolimus có thể liên quan với tăng kali huyết hoặc có thể làm tăng thêm sự tăng kali huyết có từ trước, cần tránh hấp thụ lượng kali cao hoặc các thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ amilorid, triamteren hoặc spironolacton).

Các thuốc ức chế miễn dịch có thể ảnh hưởng đến đáp ứng với sự tiêm chủng, việc tiêm chủng trong khi điều trị bằng tacrolimus có thể ít hiệu quả. Nên tránh dùng vaccin sống giảm độc lực.

Xem xét sự gắn kết với protein

Tacrolimus gắn kết mạnh với protein huyết tương. Nên xem xét các tương tác có thể có với các thuốc khác đã biết có ái lực cao với protein huyết tương (ví dụ các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), thuốc chống đông dạng uống hoặc thuốc chống đái tháo đường dạng uống).

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Các dữ liệu trên người cho thấy tacrolimus đi qua nhau thai. Dữ liệu còn hạn chế từ người được ghép tạng cho thấy không có bằng chứng về tăng nguy cơ bị các tác dụng có hại lên quá trình mang thai và kết quả thai kỳ khi điều trị bằng tacrolimus so với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Cho đến nay, không có các dữ liệu dịch tễ học khác liên quan. Điều trị bằng tacrolimus ở phụ nữ mang thai có thể được xem xét khi không có điều trị thay thế an toàn hơn và khi lợi ích dự kiến vượt trội hơn so với nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Trong trường hợp phơi nhiễm thuốc *trong tử cung*, khuyến cáo theo dõi trẻ sơ sinh về các tác dụng phụ tiềm năng của tacrolimus (đặc biệt là tác dụng trên thận). Có nguy cơ sinh non (<37 tuần) cũng như tăng kali huyết ở trẻ mới sinh (tỷ lệ 8/111 trẻ sơ sinh, tức là 7,2%), tuy nhiên điều này sẽ tự trở về bình thường.

Ở chuột cống và thỏ, tacrolimus gây ra độc tính đối với phôi/thai với liều đã được chứng minh là độc đối với mẹ (xem 5.3).

Tacrolimus ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở chuột đực (xem phần 5.3).

Cho con bú

Các dữ liệu ở người cho thấy tacrolimus được bài tiết vào sữa mẹ. Vì không thể loại trừ tác dụng có hại trên trẻ sơ sinh, phụ nữ không nên cho con bú khi đang điều trị bằng tacrolimus.

TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các dữ liệu về phản ứng phụ của các thuốc ức chế miễn dịch thường khó thiết lập do bệnh lý có từ trước và việc sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc.

Nhiều phản ứng phụ của thuốc được nêu dưới đây có thể hồi phục và/hoặc đáp ứng với việc giảm liều. Dùng đường uống dường như có tỷ lệ phản ứng phụ thấp hơn so với dùng đường tĩnh mạch. Các phản ứng phụ của thuốc được liệt kê dưới đây theo thứ tự giảm dần về tần suất xảy ra: 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 gặp ($<1/10.000$), chưa rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có).

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Như đã biết rõ đối với các thuốc ức chế miễn dịch mạnh khác, những bệnh nhân đang điều trị bằng tacrolimus thường bị tăng nguy cơ nhiễm trùng (virus, vi khuẩn, nấm, động vật đơn bào). Tình trạng nhiễm trùng có sẵn từ trước có thể nặng thêm. Cả nhiễm trùng toàn thân và nhiễm trùng tại chỗ có thể xảy ra.

Đã có báo cáo về các trường hợp bệnh thận do virus BK cũng như các trường hợp bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML) do virus JC ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch bao gồm cả tacrolimus.

Khối u tân sinh lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả nang và polyp)

Trên những bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch có tăng nguy cơ phát triển các khối u ác tính. Đã có báo cáo về các khối u tân sinh lành tính cũng như ác tính bao gồm cả rối loạn tăng sinh tế bào lympho do virus Epstein-Barr (EBV) và các u ác tính ở da liên quan với việc điều trị bằng tacrolimus.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Thường gặp: thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu, phân tích hồng cầu bất thường

Ít gặp: bệnh đông máu, bất thường đông máu và chảy máu, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính

Hiếm gặp: ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, giảm prothrombin huyết

Rối loạn hệ miễn dịch:

Phản ứng dị ứng và phản vệ đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân đang điều trị bằng tacrolimus (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).

Rối loạn nội tiết:

Hiếm gặp: rậm lông

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Rất thường gặp: tình trạng tăng đường huyết, bệnh đái tháo đường, tăng kali huyết

Thường gặp: giảm magnesi huyết, giảm phosphate huyết, giảm kali huyết, giảm calci huyết, giảm natri huyết, quá tải dịch, tăng acid uric huyết, giảm sự ngon miệng, chán ăn, nhiễm toan chuyển hóa, tăng lipid huyết, tăng cholesterol huyết, tăng triglyceride huyết, các bất thường về điện giải khác

Ít gặp: mất nước, giảm protein huyết, tăng phosphate huyết, hạ đường huyết

Rối loạn tâm thần:

Rất thường gặp: mất ngủ

Thường gặp: các triệu chứng lo âu, lú lẫn, mất định hướng, trầm cảm, giảm khí sắc, rối loạn khí sắc, xáo trộn khí sắc, ác mộng, ảo giác, rối loạn tinh thần

Ít gặp: rối loạn tâm thần

Rối loạn hệ thần kinh:

Rất thường gặp: run, nhức đầu

Thường gặp: cơn co giật, rối loạn ý thức, dị cảm và loạn cảm, bệnh thần kinh ngoại biên, chóng mặt, giảm kỹ năng viết, rối loạn hệ thần kinh

Ít gặp: hôn mê, xuất huyết hệ thần kinh trung ương và tai biến mạch máu não, liệt, liệt nhẹ, bệnh não, phát âm và lời nói bất thường, quên

Hiếm gặp: tăng trương lực

Rất hiếm gặp: nhược cơ

Rối loạn về mắt:

Thường gặp: nhìn mờ, sợ ánh sáng, rối loạn về mắt

Ít gặp: đục thủy tinh thể

Hiếm gặp: mù

Rối loạn tai và mê đạo:

Thường gặp: ù tai

Ít gặp: giảm miễn cảm với âm thanh

Hiếm gặp: điếc thần kinh cảm giác

Rất hiếm gặp: giảm thính giác

Rối loạn tim:

Thường gặp: bệnh tim thiếu máu cục bộ (hoặc bệnh lý động mạch vành), nhịp tim nhanh

Ít gặp: loạn nhịp thất và ngừng tim, suy tim, bệnh cơ tim, phì đại tâm thất, loạn nhịp trên thất, đánh trống ngực, điện tâm đồ (ECG) bất thường, kiểm tra nhịp tim và mạch bất thường

Hiếm gặp: tràn dịch màng ngoài tim

Rất hiếm gặp: siêu âm tim bất thường

Rối loạn mạch máu:

Rất thường gặp: tăng huyết áp

Thường gặp: xuất huyết, biến cố do thiếu máu cục bộ và thuyên tắc huyết khối, rối loạn mạch máu ngoại biên, hạ huyết áp do mạch máu.

Ít gặp: nhồi máu, huyết khối tĩnh mạch sâu ở chân, choáng

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:

Thường gặp: khó thở, bệnh lý nhu mô phổi, tràn dịch màng phổi, viêm họng, ho, sung huyết mũi và viêm

Ít gặp: suy hô hấp, rối loạn đường hô hấp, hen

Hiếm gặp: hội chứng nguy kịch hô hấp cấp

Rối loạn tiêu hóa:

Rất thường gặp: tiêu chảy, buồn nôn

Thường gặp: tình trạng viêm đường tiêu hóa, loét và thủng đường tiêu hóa, xuất huyết tiêu hóa, viêm loét miệng, cổ trướng, nôn, đau ở đường tiêu hóa, đau bụng, các dấu hiệu và triệu chứng khó tiêu, táo bón, đầy hơi, đầy bụng, chướng bụng, phân lỏng, các dấu hiệu và triệu chứng đường tiêu hóa

Ít gặp: tắc ruột liệt, viêm màng bụng, viêm tụy cấp và mạn tính, tăng amylase huyết, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, chậm làm rỗng dạ dày

Hiếm gặp: bán tắc ruột, u nang giả tụy

Rối loạn gan mật:

Thường gặp: men gan và chức năng gan bất thường, ứ mật và vàng da, tổn thương tế bào gan, viêm gan, viêm đường mật

Hiếm gặp: huyết khối động mạch gan, bệnh gan tắc tĩnh mạch

Rất hiếm gặp: suy gan, hẹp ống mật

Rối loạn da và mô dưới da:

Thường gặp: ngứa, nổi ban, rụng tóc, mụn trứng cá, 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 gặp: hội chứng Stevens Johnson

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết:

Thường gặp: đau khớp, cơ cứng cơ, đau ở chi, đau lưng

Ít gặp: bệnh lý khớp

Rối loạn thân và tiết niệu:

Rất thường gặp: suy thận

Thường gặp: suy thận, suy thận cấp, thiếu niệu, hoại tử ống thận, bệnh thận do nhiễm độc, nước tiểu bất thường, các triệu chứng bàng quang và niệu đạo

Ít gặp: vô niệu, hội chứng urê huyết do tán huyết

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

Rối loạn hệ sinh dục và tuyến vú:

Ít gặp: thống kinh và xuất huyết tử cung

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm:

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

Ít gặp: suy đa tạng, bệnh giống cúm, không dung nạp nhiệt độ, cảm giác tức ngực, cảm giác bồn chồn, cảm giác bất thường, tăng lactate dehydrogenase huyết, giảm cân

Hiếm gặp: khát, té ngã, cảm giác đè ép ở ngực, giảm khả năng di chuyển, loét

Rất hiếm gặp: tăng mô mỡ

Tổn thương, ngộ độc và biến chứng do thủ thuật:

Thường gặp: rối loạn chức năng cơ quan ghép nguyên phát

Các sai sót về thuốc đã được quan sát thấy, bao gồm thay thế các dạng bào chế tacrolimus phóng thích tức thì hoặc phóng thích kéo dài do vô ý, không chú ý hoặc không được giám sát. Đã có báo cáo về một số trường hợp thái ghép liên quan (không thể ước tính tần suất từ các dữ liệu hiện có).

Thông báo cho bác sĩ/dược sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU

Kinh nghiệm về quá liều còn hạn chế. Đã có báo cáo một số trường hợp vô ý dùng quá liều; các triệu chứng bao gồm run, nhức đầu, buồn nôn và nôn, nhiễm khuẩn, nổi mề đay, ngủ lịm, tăng nitơ urê huyết, tăng nồng độ creatinine huyết thanh và tăng nồng độ alanine aminotransferase.



Không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với tacrolimus. Nếu quá liều xảy ra, cần tiến hành các biện pháp hỗ trợ toàn thân và điều trị triệu chứng. Dựa trên trọng lượng phân tử cao của thuốc, độ hòa tan trong nước kém, sự gắn kết mạnh với hồng cầu và protein huyết tương, người ta dự đoán rằng tacrolimus sẽ không thể thẩm tách được. Ở một số ít những bệnh nhân có nồng độ trong huyết tương rất cao, lọc máu hoặc lọc thẩm tách có hiệu quả trong việc làm giảm nồng độ độc. Trong trường hợp ngộ độc qua đường uống, rửa dạ dày và/hoặc sử dụng chất hấp phụ (như than hoạt) có thể hữu ích, nếu được sử dụng ngay sau khi uống.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc ức chế calcineurin, mã ATC: L04AD02

Cơ chế tác dụng và tác dụng dược lực học

Ở cấp độ phân tử, tác dụng của tacrolimus dường như qua trung gian sự gắn kết với một cytosolic protein (FKBP12) chịu trách nhiệm đối với sự tích tụ hợp chất này trong tế bào. Phức hợp FKBP12-tacrolimus gắn kết chuyên biệt và cạnh tranh với calcineurin và ức chế calcineurin, dẫn đến ức chế đường dẫn truyền tín hiệu tế bào T, do đó ngăn cản sự phiên mã của một tập hợp rời rạc các gen mã hóa lymphokine.

Tacrolimus là một thuốc ức chế miễn dịch rất mạnh và hoạt tính ức chế miễn dịch đã được chứng minh trong các thí nghiệm cả *in vitro* và *in vivo*.

Đặc biệt, tacrolimus ức chế hình thành các tế bào lympho độc tế bào – loại tế bào chủ yếu gây ra thải ghép. Tacrolimus ức chế sự hoạt hóa tế bào T và sự tăng sinh tế bào B phụ thuộc tế bào T hỗ trợ, cũng như sự hình thành các lymphokine (như interleukin -2, -3 và interferon γ) và sự biểu hiện của thụ thể interleukin-2.

Kết quả từ các dữ liệu đã công bố về việc ghép các tạng chính khác

Tacrolimus đã phát triển thành một phương pháp điều trị được chấp nhận như một thuốc ức chế miễn dịch chủ yếu sau ghép tụy, phổi và ruột. Trong các nghiên cứu theo thời gian đã được công bố, tacrolimus đã được nghiên cứu như một thuốc ức chế miễn dịch chủ yếu ở khoảng 175 bệnh nhân sau ghép phổi, 475 bệnh nhân sau ghép tụy và 630 bệnh nhân sau ghép ruột. Nhìn chung, tính an toàn của tacrolimus trong các nghiên cứu đã công bố này dường như tương tự như những điều đã được báo cáo trong các nghiên cứu lớn, trong đó tacrolimus đã được sử dụng là điều trị ban đầu trong ghép gan, thận và tim. Kết quả của các nghiên cứu lớn nhất về hiệu quả trong mỗi chỉ định được tóm tắt dưới đây.

Ghép phổi

Phân tích tạm thời của một nghiên cứu đa trung tâm gần đây đã bàn luận về 110 bệnh nhân đã trải qua chọn ngẫu nhiên 1:1 vào nhóm tacrolimus hoặc ciclosporin. Tacrolimus được bắt đầu bằng cách truyền liên tục với liều 0,01-0,03 mg/kg/ngày và tacrolimus dạng uống được dùng với liều 0,05-0,3 mg/kg/ngày. Báo cáo cho thấy trong vòng năm đầu tiên sau khi ghép, tỷ lệ các trường hợp 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%). Tỷ lệ sống còn 1 năm của bệnh nhân là 80,8% ở nhóm tacrolimus và 83% ở nhóm ciclosporin (Treede và cộng sự, 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Một nghiên cứu ngẫu nhiên khác bao gồm 66 bệnh nhân được điều trị bằng tacrolimus so với 67 bệnh nhân được điều trị bằng ciclosporin. Tacrolimus được bắt đầu bằng cách truyền liên tục với liều 0,025 mg/kg/ngày và tacrolimus dạng uống được dùng với liều 0,15 mg/kg/ngày với sự điều chỉnh liều sau đó đến nồng độ đáy mục tiêu là 10-20 ng/ml. Tỷ lệ sống còn 1 năm của bệnh nhân là 83% ở nhóm tacrolimus và 71% ở nhóm ciclosporin, tỷ lệ sống còn 2 năm tương ứng là 76% và 66%. Các trường hợp thải ghép cấp tính trên mỗi 100 bệnh nhân-ngày có số lượng ít hơn ở nhóm tacrolimus (0,85 trường hợp) so với nhóm ciclosporin (1,09 trường hợp). Viêm tiểu phế quản tắc nghẽn đã phát triển ở 21,7% bệnh nhân trong nhóm tacrolimus so với 38,0% bệnh nhân ở nhóm ciclosporin ($p = 0,025$). Số bệnh nhân đang được điều trị bằng ciclosporin cần chuyển sang tacrolimus nhiều hơn đáng kể ($n = 13$) so với số bệnh nhân được điều trị bằng tacrolimus chuyển sang ciclosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan và cộng sự, Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Trong một nghiên cứu bổ sung ở 2 trung tâm, 26 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên vào nhóm tacrolimus so với 24 bệnh nhân vào nhóm ciclosporin. Tacrolimus được bắt đầu bằng cách truyền liên tục với liều 0,05 mg/kg/ngày và tacrolimus dạng uống được dùng với liều 0,1-0,3 mg/kg/ngày với sự điều chỉnh liều sau đó đến nồng độ đáy mục tiêu là 12-15 ng/ml. Tỷ lệ sống còn 1 năm là 73,1% ở nhóm tacrolimus so với 79,2% ở nhóm ciclosporin. Tỷ lệ không bị thải ghép cấp cao hơn ở nhóm tacrolimus lúc 6 tháng (57,7% so với 45,8%) và lúc 1 năm sau ghép phổi (50% so với 33,3%) (Treede và cộng sự, J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Ba nghiên cứu đã chứng minh tỷ lệ sống còn tương tự. Tỷ lệ thải cấp có số lượng thấp hơn với tacrolimus trong tất cả 3 nghiên cứu và một trong các nghiên cứu đã báo cáo tỷ lệ mắc hội chứng viêm tiểu phế quản tắc nghẽn thấp hơn đáng kể với tacrolimus.

Ghép tụy

Một nghiên cứu đa trung tâm bao gồm 205 bệnh nhân sau ghép tụy-thận đã được chọn ngẫu nhiên vào nhóm tacrolimus ($n = 103$) hoặc vào nhóm ciclosporin ($n = 102$). Liều uống tacrolimus khởi đầu theo đề cương nghiên cứu là 0,2 mg/kg/ngày với sự điều chỉnh liều sau đó đến nồng độ đáy mục tiêu là 8-15 ng/ml vào ngày thứ 5 và 5-10 ng/ml sau tháng thứ 6. Tỷ lệ sống còn lúc 1 năm sau ghép tụy trội hơn đáng kể trong nhóm với tacrolimus: 91,3% so với 74,5% với ciclosporin ($p < 0,0005$), trong khi tỷ lệ sống còn sau ghép thận tương tự ở cả hai nhóm. Tổng cộng có 34 bệnh nhân đã chuyển điều trị từ ciclosporin sang tacrolimus, trong khi chỉ 6 bệnh nhân điều trị bằng tacrolimus cần điều trị thay thế (Bechstein và cộng sự, Transplantation 2004;77:1221).

Ghép ruột

Kinh nghiệm lâm sàng được công bố từ một trung tâm đơn lẻ về việc sử dụng tacrolimus cho điều trị ban đầu sau ghép ruột đã cho thấy tỷ lệ sống còn theo tính toán bảo hiểm ở 155 bệnh nhân (65 bệnh nhân ghép ruột đơn thuần, 75 bệnh nhân ghép gan và ruột và 25 bệnh nhân ghép nhiều tạng) đã được dùng tacrolimus và prednisone là 75% lúc 1 năm, 54% lúc 5 năm và 42% lúc 10 năm. Trong những năm đầu, liều uống khởi đầu của tacrolimus là 0,3 mg/kg/ngày. Kết quả được cải thiện liên

tục với kinh nghiệm ngày càng tăng trong quá trình 11 năm. Nhiều loại kỹ thuật mới, như kỹ thuật phát hiện sớm nhiễm virus Epstein-Barr (EBV) và nhiễm Cytomegalovirus (CMV), tăng cường hoạt động của tủy xương, sử dụng daclizumab là thuốc đối kháng interleukin-2 hỗ trợ, liều tacrolimus khởi đầu thấp hơn với nồng độ đáy mục tiêu 10-15 ng/ml và gần đây nhất là chiếu xạ ghép cùng loài đã được xem là góp phần vào kết quả cải thiện ở chỉ định này theo thời gian (Abu-Elmagd và cộng sự, Ann Surg 2001;234:404). Các dữ liệu dược học đối với ghép gan, tim và thận được tóm tắt dưới đây.

Ghép gan

Hiệu quả và độ an toàn của tacrolimus dựa trên tác dụng ức chế miễn dịch sau khi ghép gan toàn bộ đúng vị trí được đánh giá dựa trên hai thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, tiền cứu, phân nhóm ngẫu nhiên, không làm mù. Nhóm đối chứng dùng thuốc được điều trị với phác đồ chứa cyclosporin. Trong thử nghiệm lâm sàng tại châu Âu, bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ dùng tacrolimus kết hợp với corticosteroid (n=264) hoặc cyclosporin kết hợp với azathioprin và corticosteroid (có hoặc không có globulin kháng tế bào lympho) (n=265). Tỷ lệ sống của mô ghép (77,5% so với 72,69%) và tỷ lệ sống của bệnh nhân (82,9% so với 77,5%) được ghi nhận là tương đương giữa 2 nhóm điều trị. Sự giảm đáng kể về tỷ lệ thải ghép cấp (40,5% so với 49,8%), thải ghép cấp kháng trị (0,8% so với 5,3%) và thải ghép mạn tính (1,5% so với 5,3%) cũng đã được ghi nhận ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng tacrolimus. Trong thử nghiệm lâm sàng tại Mỹ, bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ tacrolimus-corticosteroid (n=263) hoặc phác đồ dùng cyclosporin (chủ yếu là phác đồ phối hợp 3 thuốc) (n=266). Tỷ lệ sống của mô ghép (82% so với 79%) và tỷ lệ sống của bệnh nhân (88 so với 88%) được ghi nhận là tương đương giữa 2 nhóm điều trị. Tacrolimus làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ thải ghép cấp (68% so với 76%), thải ghép kháng corticosteroid (19% so với 36%) và thải ghép kháng trị (3% so với 15%).

Ghép thận

Hai thử nghiệm lâm sàng so sánh đa trung tâm, ngẫu nhiên, không mù được thực hiện với thận được ghép lấy từ người chết. Trong thử nghiệm lâm sàng ở Mỹ, bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ điều trị dùng tacrolimus (n=205) hoặc cyclosporin (n=207). Các bệnh nhân cũng được điều trị duy trì bằng azathioprin và corticosteroid với giai đoạn cảm ứng ban đầu bằng kháng thể kháng tế bào lympho. Tỷ lệ sống của mô ghép (91,2% so với 87,9%) và tỷ lệ sống của bệnh nhân (95,6% so với 96,6%) đã được ghi nhận là tương đương giữa nhóm bệnh nhân dùng tacrolimus và nhóm dùng cyclosporin. Sự giảm có ý nghĩa thải ghép cấp, khẳng định thông qua sinh thiết (30,7% so với 46,4%), tỷ lệ thải ghép cấp ở mức độ trung bình đến nghiêm trọng (10,7% so với 26,6%) và tỷ lệ phải sử dụng kháng thể kháng tế bào lympho để điều trị thải ghép (10,7 so với 25,1%) đã được ghi nhận ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng tacrolimus.

Thử nghiệm lâm sàng tại châu Âu đã được thực hiện trên 2 nhóm bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên để so sánh 2 phác đồ ức chế miễn dịch phối hợp 3 thuốc dựa trên tacrolimus hay cyclosporin trong đó 303 bệnh nhân dùng tacrolimus và 145 bệnh nhân dùng cyclosporin. Tỷ lệ sống một năm của mô ghép (82,5% so với 86,2%) và tỷ lệ sống thêm 1 năm của bệnh nhân (93,0% so với 96,5%) đã được ghi nhận là tương đương giữa 2 nhóm, tuy nhiên ở nhóm dùng tacrolimus có sự giảm đáng kể tỷ lệ thải ghép cấp trong năm đầu tiên (32,3% so với 54,5%), tỷ lệ thải ghép nhạy cảm với corticosteroid (24,4% so với 42,1%) và tỷ lệ thải ghép kháng corticosteroid (10,2% so với 20,7%).

Ghép tim

Hai thử nghiệm lâm sàng so sánh, ngẫu nhiên, nhân mở đã được thực hiện để đánh giá độ an toàn và hiệu quả ức chế miễn dịch của tacrolimus và cyclosporin trên phẫu thuật ghép tim toàn bộ nguyên phát. Trong nghiên cứu lâm sàng pha 3 được tiến hành tại châu Âu, 314 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ cảm ứng bằng kháng thể, corticosteroid và azathioprin phối hợp với tacrolimus hoặc cyclosporin thay đổi trong vòng 18 tháng. Trong thử nghiệm lâm sàng với 3 nhóm điều trị thực hiện tại Mỹ, 331 bệnh nhân đã dùng corticosteroid và tacrolimus kết hợp với sirolimus, tacrolimus kết hợp với mofetil mycophenolat (MMF) hoặc cyclosporin thay đổi kèm theo MMF trong vòng 1 năm.

Trong một nghiên cứu lâm sàng pha 3 tại châu Âu, tỷ lệ sống của mô ghép tại thời điểm 18 tháng sau ghép tạng tương đương giữa 2 nhóm, 91,7% ở nhóm dùng tacrolimus và 89,2% ở nhóm dùng cyclosporin. Trong nghiên cứu tại Mỹ, thời gian sống của bệnh nhân và của tạng ghép tại thời điểm 12 tháng là tương đương với tỷ lệ sống 93,5% ở nhóm dùng tacrolimus kết hợp với MMF và 86,1% ở nhóm dùng cyclosporin thay đổi cùng với MMF. Trong thử nghiệm lâm sàng tại châu Âu, 32%-98% bệnh nhân trong nhóm dùng cyclosporin có nồng độ đáy của cyclosporin luôn vượt quá nồng độ đích cần đạt (100-200 ng/mL) ở ngày thứ 122 trở đi, trong khi 74%-86% bệnh nhân trong nhóm dùng tacrolimus đạt được nồng độ đáy mục tiêu (5-15 ng/mL). Thử nghiệm lâm sàng tại Mỹ bao gồm 3 nhóm dùng phác đồ điều trị kết hợp sirolimus với liều 2 mg/ngày và tacrolimus liều đầy đủ; tuy nhiên, phác đồ điều trị này không được khuyến khích do làm tăng nguy cơ biến chứng liên sụn, suy giảm chức năng thận và đái tháo đường phụ thuộc insulin sau ghép.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Ở người, tacrolimus đã được chứng minh có thể hấp thu suốt dọc đường tiêu hóa. Sau khi uống viên nang tacrolimus, nồng độ đỉnh (C_{max}) của tacrolimus trong máu đạt được trong khoảng 1-3 giờ. Ở một số bệnh nhân, tacrolimus dường như được hấp thu liên tục trong một thời gian dài cho thấy tính hấp thu tương đối ổn định. Sinh khả dụng đường uống trung bình của tacrolimus trong khoảng từ 20-25%.

Sau khi cho bệnh nhân ghép gan dùng đường uống (0,30 mg/kg/ngày), nồng độ tacrolimus ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 3 ngày ở đa số bệnh nhân.

Ở những đối tượng khỏe mạnh, viên nang cứng Tacrolimus 0,5 mg, Tacrolimus 1 mg và Tacrolimus 5 mg đã được chứng minh là tương đương sinh học, khi được dùng ở liều tương đương.

Tốc độ và mức độ hấp thu của tacrolimus cao nhất trong tình trạng nhịn đói. Sự hiện diện của thức ăn làm giảm cả tốc độ và mức độ hấp thu của tacrolimus, tác dụng này rõ rệt nhất sau một bữa ăn nhiều chất béo. Tác dụng của một bữa ăn nhiều carbohydrate ít rõ rệt hơn.



Ở những bệnh nhân ghép gan ổn định, sinh khả dụng đường uống của tacrolimus giảm khi thuốc được dùng sau một bữa ăn có chất béo vừa phải (34% calo). Sự giảm AUC (27%), Cmax (50%) và tăng tmax (173%) trong máu toàn phần là rõ rệt. Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân ghép thận ổn định được dùng tacrolimus ngay sau một bữa điểm tâm kiểu lục địa tiêu chuẩn, hiệu quả trên sinh khả dụng đường uống ít rõ rệt hơn. Sự giảm AUC (2-12%), Cmax (15-38%) và tăng tmax (38-80%) trong máu toàn phần là rõ rệt.

Dòng chảy của mật không ảnh hưởng đến sự hấp thu tacrolimus.

Có sự tương quan mạnh giữa AUC và nồng độ đáy trong máu toàn phần ở trạng thái ổn định. Vì vậy việc theo dõi nồng độ trong máu toàn phần đem lại một ước lượng tốt về sự ngấm thuốc toàn thân.

Phân bố và thải trừ

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

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

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

Tacrolimus là một chất có độ thanh thải thấp. Ở những người khỏe mạnh, độ thanh thải toàn thân (TBC) trung bình được ước tính từ nồng độ trong máu toàn phần là 2,25 lít/giờ. Ở những bệnh nhân người lớn ghép gan, thận và tim, đã quan sát thấy các trị số 4,1 lít/giờ, 6,7 lít/giờ và 3,9 lít/giờ tương ứng. Những bệnh nhân trẻ em được ghép gan có độ thanh thải toàn thân xấp xỉ gấp 2 lần ở bệnh nhân người lớn ghép gan. Các yếu tố như nồng độ haematocrit và protein thấp dẫn đến tăng phần không kết hợp của tacrolimus, hoặc chuyển hóa tăng do corticosteroid là nguyên nhân của tốc độ thanh thải cao hơn đã quan sát thấy sau khi ghép.

Thời gian bán hủy của tacrolimus dài và hay thay đổi. Ở những người khỏe mạnh, thời gian bán hủy trung bình trong máu toàn phần vào khoảng 43 giờ. Ở bệnh nhân người lớn và trẻ em ghép gan, thời gian bán hủy trung bình là 11,7 giờ và 12,4 giờ tương ứng, so với 15,6 giờ ở bệnh nhân người lớn được ghép thận. Tốc độ thanh thải tăng góp phần vào thời gian bán hủy ngắn hơn đã quan sát thấy ở người được ghép.

Chuyển hóa và biến đổi sinh học

Tacrolimus được chuyển hóa phần lớn ở gan, chủ yếu bởi cytochrome P450-3A4. Tacrolimus được chuyển hóa đáng kể ở thành ruột. Có một số chất chuyển hóa đã được xác định. Chỉ một trong số này đã được chứng minh in vitro là có hoạt tính ức chế miễn dịch tương tự như của tacrolimus. Các chất chuyển hóa khác chỉ có hoạt tính ức chế miễn dịch yếu hoặc không có. Trong đại tuần hoàn, chỉ một trong các chất chuyển hóa không hoạt tính hiện diện ở nồng độ thấp. Vì vậy, các chất chuyển hóa không góp phần vào hoạt tính dược lý của tacrolimus.

Thải trừ

Sau khi dùng tacrolimus có gắn phóng xạ ^{14}C đường tĩnh mạch và đường uống, hầu hết phóng xạ được thải trừ trong phân. Khoảng 2% phóng xạ được thải trừ trong nước tiểu. Dưới 1% tacrolimus ở dạng không đổi được phát hiện trong nước tiểu và phân, cho thấy tacrolimus gần như được chuyển hóa hoàn toàn trước khi được đào thải: mật là đường thải trừ chính.

TƯƠNG Kỵ

Tacrolimus không tương hợp với PVC. Ống thông, ống tiêm và các thiết bị khác được sử dụng để chuẩn bị hoặc sử dụng hỗn dịch của thành phần chứa trong viên nang Tacrolimus không nên chứa PVC.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất

Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng in trên bao bì.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Giữ thuốc trong bao bì gốc để tránh ẩm.

NHỮNG LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ

Không dùng thuốc khi quá hạn sử dụng được ghi trên bao bì.

Đề thuốc xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến của bác sĩ

Bất kỳ thuốc nào không dùng hoặc chất thải phải được hủy bỏ theo quy định của địa phương.

Ngày phát hành thông tin: 1 tháng 2 năm 2012



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

10

