تاكروغراف®

تاكرولیموس

الأشكال والعبوات

تاكروغراف 0.5: كل كبسولة تتكون من 0.5 ملغ من التاكروليموس.

تاكروغراف 1 : علبة من 100 كبسولة.

تاكروغراف 1 : علبة من 100 كبسولة.

تاكروغراف 5 : علبة من 100 كبسولة.

التركيب

تاكروغراف 0.5: كل كبسولة تتكون من 0.5 ملغ من التاكروليموس.

المواد غير الفعالة: لاكتوز، كروسكارميلوز الصوديوم، بوفيدون، ميثيل السيلولوز الهيدروليجي، ستيارات المغنزيوم، جيلاتين، ميثيل البارابين، بروبيل بارابين، تارترازين، ثاني أكسيد التيتانيوم، سلفات لوريل الصوديوم.

تاكروغراف 1: كل كبسولة تتكون من ١ ملغ من التاكروليموس.

المواد غير الفعالة: لاكتوز، كروسكارميلوز الصوديوم، بوفيدون، ميثيل السيلولوز الهيدروليجي، ستيارات المغنزيوم، جيلاتين، صبغة زرقاء لامعة وصفراء برتقالية، ثاني أكسيد التيتانيوم، أكسيد الحديد الأصفر، سلفات لوريل الصوديوم.

تاكروغراف 5: كل كبسولة تتكون من ٥ ملغ من التاكروليموس.

المواد غير الفعالة: لاكتوز، كروسكارميلوز الصوديوم، بوفيدون، ميثيل السيلولوز الهيدروليجي، ستيارات المغنزيوم، جيلاتين، ميثيل البارابين، بروبيل بارابين، صبغة زرقاء لامعة، كارموازين، تارترازين، ثاني أكسيد التيتانيوم، سلفات لوريل الصوديوم.

الخواص الفارماكولوجية

خواص الديناميكا الدوائية

الفئة العلاجية: أدوية كابتة للمناعة

الرمز الكيميائي العالمي التشريحي (ATC) : L04AD02 .

على المستوى الجزيئي، يبدو أن آثار التاكرولیموس تحدث عبر اتحاده بالبروتين العصاري الخلوي FKBP12 المسؤول عن تراكم المركب بين الخلايا. إن مركب تاكرولیموس- FKBP 12 يرتبط بشكل محدد وتنافسي ويكبت الكالسيورين ويؤدي إلى كبت معقد على الكالسيوم ومسارات تنبيع إشارات الخلايا التائية، وبالتالي منع نسخ مجموعة منفصلة من جينات السيتوكين.

التاكرولیموس كابت فعال جدا للمناعة ويثبت نشاطه في التجارب الحيوية والحية.

يمنع التاكرولیموس بخاصة نكوص الخلايا اللمفاوية الساملة المسؤولة أساسا عن رفض العضو المزروع. يكبت التاكرولیموس تفعيل الخلايا التائية والخلايا المساعدة التالية المنوطة بتكاثر الخلايا البائية ويمنع أيضا تكوين بروتينات اللمفوكين (كالانترلوكين من الفصل 2 و 3 وإنترفيرون غاما) وإطلاق مستقبل الانترلوكين من الفصل 2.

خواص الحرائك الدوائية

الإمتصاص:

في الرجال، تبين أنه يمكن امتصاص التاكرولیموس عبر السبيل المعدي المعوي. وبعد تناول كبسولات التاكرولیموس عن طريق الفم، يبلغ التاكرولیموس أقصى تركيزاته في الدم بعد ساعة إلى 3 ساعات تقريبا. ولدى بعض المرضى، يبدو أن التاكرولیموس يمتص بامتصاص أبطأ وعلى عتبة امتصاص سهلة نسبيا.

بتراجع متوسط التوافر الحيوي للتاكرولیموس من 20 إلى 27 ٪ بعد تناوله عن طريق الفم (0.30 ملغ/كغ يوميا) لدى المرضى الخاضعين لعملية زرع كبد، استقرت نسبة تركيز التاكرولیموس خلال 3 أيام لدى معظمهم. ولدى الأشخاص الأصحاء، بدت كبسولات تاكروغراف 0.5 ملغ وتاكروغراف 5 ملغ مكافئة بيولوجيا حين اعطيت بجرعات متساوية. يزداد معدل امتصاص التاكرولیموس وماء خلال الصوم بخفض وجود الطعام معدل امتصاص التاكرولیموس وماء، ويبدو تأثيره أكثر وضوحا بعد وجبة غنية بالدهون. أما تناول الوجبة الغنية بالكربوهيدرات فاقل وضوحا.

لا يؤثر التدفق الصفراوي على عملية امتصاص التاكرولیموس.

ثمة علاقة وثيقة بين النسبة المئوية لتحت المنحنى والجرعة، عصبية شديدة، شعور عدم الصبر، عصبية شديدة، شعور عدم الصبر، تزايد في نازعة هيدروجين الكلاكتات في الدم، انخفاض الوزن (غير عابية)، عطش، سقوط، قرحة، ضيق الصدر، قلة حركة (نادرة)؛ تزايد السيح الدهني (نادرة جدا).

- الاضطرابات الدماغية: ارتعاش، اضطرابات الحس، عصبية شديدة، شعور عدم الصبر، تزايد في نازعة هيدروجين الكلاكتات في الدم، انخفاض الوزن (غير عابية)، عطش، سقوط، قرحة، ضيق الصدر، قلة حركة (نادرة)؛ تزايد السيح الدهني (نادرة جدا).

- الاضطرابات الدماغية: الإمتاع الحساسي: ارتعاش الإصابة بالحساسية والتفاعلات تأقائية لدى المرضى الذين يتناولون التاكرولیموس.

- الاضطرابات في الكبد: آذريمات كبدية واعتلالات وظيفية، الركود الصفراوي والرقان، اعتلالات في الخلايا الكبدية والتهاب الكبد والأنفية الصفراوية (عابية)؛ تجلط الشرايين الكبدية، ذاء الانسداد الوريدي الكبدي (نادرة)؛ قصور كبدي، تضخم الكبد، تغليظ الصفراوية (نادرة جدا).

- الاضطرابات في الجهاز التناسلي والمصدر: عسر الطمث و نزيف في الرحم (غير عابية).

- الاضطرابات الدموية: أرق (عابية) ؛ قلق، ارتباك، ضياع، اكتئاب، مزاج مكتئب، اضطرابات في المزاج وانزعاج، كوابيس، هلوسة، اضطرابات ذهانية (عابية)؛ اضطرابات ذهانية (غير عابية).

المقادير العلاجية وطريقة الاستعمال

يستوجب مستصحر تاكروغراف المراقبة الدقيقة في قبل أفراد مختصين ومجهزين. ثم وصف الدواء والتغييرات في الجرع الممسك بالأدوية الكابتة للمناعة على يد أطباء مختصين بالعلاج الكابت للمناعة وبالتعامل مع المرضى الخاضعين لعملية زرع.

تحذيرات عامة

إن الجرعات الأولية الموصى عليها والمبينة أدناه يجب أن تنقح وحدها فقط كمبادئ توجيهية. على جرعات تاكروغراف- أن تستند أساسا إلى تقديرات سريرية للرفض والتحمل لدى كل مريض على حدة بالإضافة إلى تقييم لمخاطر وفوائد كل مريض على حدة وإلى مؤشرات سريرية أعراض الرفض، يجب عندما تجيز نتائج المعامل الصنع تخفيض الجرعات الكابتة للمناعة.

يوصى بمكن البدء بتناول الجرعة عن طريق الفم وإلى فترة من الزمن لاحقة بعد الزرع بإعطاء مصنوع الكيميائة المعالق في مغير الأنابيب الأنفية المعدية. يحظى دائما التاكرولیموس بالتزامن مع أدوية أخرى كابتة للمناعة خلال الفترة قصيرة الأجل بعد الخضوع لعملية الزرع وقد تتغير جرعة تاكروغراف بحسب النظام الكابت للمناعة المستخدم.

طريقة الإستعمال

يوصى بأن تعطى الجرعة اليومية الموصوفة على دفعتين (ملآ مصباحا وصباح). ويجب تناول الكبسولات مباشرة بعد إخراجها من العلبة على أن يتم إبتلاعها مع السوائل (يستحسن مع الميه). يجب تناولها عادة مع معدة فارغة أو أقله قبل ساعة من تناول الطعام أو بعد ساعتين أو 3 ساعات منه بغية الحصول على أقصى نسبة امتصاص.

مدة الإستعمال

يجب مواصلة كبت المناعة بغية قمع رفض العضو المزروع؛ وبالتالي، لا يمكن تحديد فترة العلاج الصوي.

الجرعات الموصى عليها عند زرع الكبد

- الوقاية من رفض العضو المزروع عند البالغين: تبلغ الجرعة اليومية الأولية لمستصحر تاكروغراف 0.10 -0.20 ملغ/كغ يوميا مقسمة على دفعتين (ملآ مصباحا وصباح). ويجب البدء بتناول الجرعة بعد 12 ساعة تقريبا من انتهاء العملية.

- الوقاية من رفض العضو المزروع عند الأولاد: تبلغ الجرعة اليومية الأولية 0.30 ملغ/كغ يوميا مقسمة على دفعتين (ملآ مصباحا وصباح).

- تعديل الجرعة خلال فترة ما بعد عملية الزرع عند البالغين والأولاد: تخفض عادة جرعات مستصحر تاكروغراف خلال فترة ما بعد عملية الزرع. ويمكن في بعض الحالات إيقاف العلاج بالأدوية الكابتة للمناعة المتزامن مع تاكروغراف مستوى تاكروغراف مؤديا ذلك إلى العلاج الأمثل المردود القائم بهذا الأخير. قد يقوم التحسن في حالة المريض بعد عملية الزرع بتغيير الحرائك الدوائية لمستصحر تاكروغراف ما يستلزم المزيد من التعديل في الجرعات.

- العلاج عند رفض العضو المزروع عند البالغين والأولاد: زيادة جرعات مستصحر تاكروغراف والعلاج الإضافي بالمثبوريات القشرية واستخدام كميات قليلة من الأجسام المضادة الأحادية والمتعددة المنشأ، كل ذلك قد استعمل للتعامل مع فترات الرفض. ولن لوحظت أعراض سمية (كالآثار الضارة الواضحة)، قد يستوجب هذا إيقاف جرعة تاكروغراف.

بغية الإنتقال لإستعمال مستصحر تاكروغراف، يجب بدء العلاج بالجرعة الفموية الأولية الموصى عليها في علاج كبت المناعة الأولي.

الجرعات الموصى عليها عند زرع القلب

- الوقاية من رفض العضو المزروع عند البالغين: يبقى استعمال مستصحر تاكروغراف مع حث الأجسام المضادة (ما يسمح بتأخير البدء بالعلاج بمستصحر تاكروغراف) أو في المقابل عند المرضى المستقرة حالتهم سريريا من دون حث الأجسام المضادة. وبعد حث الأجسام المضادة، يجب بالعلاج بمستصحر تاكروغراف عن طريق الفم عبر تناول 0.075 ملغ/كغ يوميا مقسمة على دفعتين (ملآ مصباحا وصباح). ويجب البدء بتناول الجرعة بعد خمسة أيام من انتهاء العملية وفور استقرار حالة المريض السريرية.

صرح عن استراتيجية بديلة عند إعطاء مستصحر تاكروغراف الجرعة يوم 12 بعد عملية الزرع وخصصت للمرضى الذين لا يعانون خللا في وظيفة العضو (كالقصور الكلوي). وفي تلك الحالة، استعملت مع تاكروغراف الجرعة الفموية أولية بمعدل مليغرامين إلى 4 مليغرامات يوميا بالتزامن مع ميكوفيفولاتو موفيتيل والسثيرويدات القشرية. بالتزامن مع السوروليموس والسثيرويدات القشرية.

- الوقاية من رفض العضو المزروع عند الأولاد: بعد حث الأجسام المضادة، لن بدأ العلاج بمستصحر تاكروغراف عن طريق الفم، تبلغ الجرعة الأولية الموصى عليها 0.15 ملغ/كغ يوميا مقسمة على دفعتين (ملآ مصباحا وصباح).

- تعديل الجرعة خلال فترة ما بعد عملية الزرع عند البالغين والأولاد: تخفض عادة جرعات مستصحر تاكروغراف خلال فترة ما بعد عملية الزرع. قد يقوم التحسن في حالة المريض بعد عملية الزرع بتغيير الحرائك الدوائية لمستصحر تاكروغراف ما يستلزم المزيد من التعديل في الجرعات.

- العلاج عند رفض العضو المزروع عند البالغين والأولاد: زيادة جرعات مستصحر تاكروغراف والعلاج الإضافي بالمثبوريات القشرية واستخدام كميات قليلة من الأجسام المضادة الأحادية والمتعددة المنشأ، كل ذلك قد استعمل للتعامل مع فترات الرفض. ولن لوحظت أعراض سمية (كالآثار الضارة الواضحة)، قد يستوجب هذا إيقاف جرعة تاكروغراف.

بغية الإنتقال لإستعمال مستصحر تاكروغراف، يجب بدء العلاج بالجرعة الفموية الأولية الموصى عليها في علاج كبت المناعة الأولي.

الجرعات الموصى عليها عند زرع الرئة

- الوقاية من رفض العضو المزروع عند البالغين: يستعمل مستصحر تاكروغراف مع حث الأجسام المضادة (ما يسمح بتأخير البدء بالعلاج بمستصحر تاكروغراف) أو في المقابل عند المرضى المستقرة حالتهم سريريا من دون حث الأجسام المضادة. وبعد حث الأجسام المضادة، يجب بالعلاج بمستصحر تاكروغراف عن طريق الفم عبر تناول 0.075 ملغ/كغ يوميا مقسمة على دفعتين (ملآ مصباحا وصباح). ويجب البدء بتناول الجرعة بعد خمسة أيام من انتهاء العملية وفور استقرار حالة المريض السريرية.

صرح عن استراتيجية بديلة عند إعطاء مستصحر تاكروغراف الجرعة يوم 12 بعد عملية الزرع وخصصت للمرضى الذين لا يعانون خللا في وظيفة العضو (كالقصور الكلوي). وفي تلك الحالة، استعملت مع تاكروغراف الجرعة الفموية أولية بمعدل مليغرامين إلى 4 مليغرامات يوميا بالتزامن مع ميكوفيفولاتو موفيتيل والسثيرويدات القشرية أو بالتزامن مع السوروليموس والسثيرويدات القشرية.

- الوقاية من رفض العضو المزروع عند الأولاد: بعد حث الأجسام المضادة، لن بدأ العلاج بمستصحر تاكروغراف عن طريق الفم، تبلغ الجرعة الأولية الموصى عليها 0.30 ملغ/كغ يوميا مقسمة على دفعتين (ملآ مصباحا وصباح).

- تعديل الجرعة خلال فترة ما بعد عملية الزرع عند البالغين والأولاد: تخفض عادة جرعات مستصحر تاكروغراف خلال فترة ما بعد عملية الزرع. قد يقوم التحسن في حالة المريض بعد عملية الزرع بتغيير الحرائك الدوائية لمستصحر تاكروغراف ما يستلزم المزيد من التعديل في الجرعات.

- العلاج عند رفض العضو المزروع عند البالغين والأولاد: زيادة جرعات مستصحر تاكروغراف والعلاج الإضافي بالمثبوريات القشرية واستخدام كميات قليلة من الأجسام المضادة الأحادية والمتعددة المنشأ، كل ذلك قد استعمل للتعامل مع فترات الرفض. ولن لوحظت أعراض سمية (كالآثار الضارة الواضحة)، قد يستوجب هذا إيقاف جرعة تاكروغراف.

بغية الإنتقال لإستعمال مستصحر تاكروغراف، يجب بدء العلاج بالجرعة الفموية الأولية الموصى عليها في علاج كبت المناعة الأولي.

الجرعات الموصى عليها عند زرع الجزر

- الوقاية من رفض العضو المزروع عند البالغين: تبلغ جرعة تاكروغراف الفموية الأولية 0.20-0.30 ملغ/كغ يوميا مقسمة على دفعتين (ملآ مصباحا وصباح). ويجب البدء بتناول الجرعة بعد 24 ساعة من انتهاء العملية.

- الوقاية من رفض العضو المزروع عند الأولاد: تبلغ الجرعة الفموية الأولية 0.30 ملغ/كغ يوميا مقسمة على دفعتين (ملآ مصباحا وصباح).

- تعديل الجرعة خلال فترة ما بعد عملية الزرع عند البالغين والأولاد: تخفض عادة جرعات مستصحر تاكروغراف خلال فترة ما بعد عملية الزرع. ويمكن في بعض الحالات إيقاف العلاج بالأدوية الكابتة للمناعة المتزامن مع تاكروغراف مستوى تاكروغراف مؤديا ذلك إلى العلاج الأمثل المردود القائم بهذا الأخير. قد يقوم التحسن في حالة المريض بعد عملية الزرع بتغيير الحرائك الدوائية لمستصحر تاكروغراف ما يستلزم المزيد من التعديل في الجرعات.

- العلاج عند رفض العضو المزروع عند البالغين والأولاد: زيادة جرعات مستصحر تاكروغراف والعلاج الإضافي بالمثبوريات القشرية واستخدام كميات قليلة من الأجسام المضادة الأحادية والمتعددة المنشأ، كل ذلك قد استعمل للتعامل مع فترات الرفض. ولن لوحظت أعراض سمية (كالآثار الضارة الواضحة)، قد يستوجب هذا إيقاف جرعة تاكروغراف.

بغية الإنتقال لإستعمال مستصحر تاكروغراف، يجب بدء العلاج بالجرعة الفموية الأولية الموصى عليها في علاج كبت المناعة الأولي.

الجرعات الموصى عليها عند زرع الجزر الصغيرة

- تستند جرعات الجرعات الموصى عليها عند زرع الرئة والبنكرياس والأمعاء إلى بيانات التجارب السريرية الرئة، بلغت الجرعة الأولية لمستصحر تاكروغراف 0.15 ملغ/كغ يوميا، ولدى مرضى زرع البنكرياس، بلغت الجرعة الأولية 0.2 ملغ/كغ يوميا ولدى مرضى زرع الأمعاء، بلغت الجرعة الأولية 0.3 ملغ/كغ يوميا.

تعديلات الجرعة لدى بعض المجموعات المرضية

- قصور الكبد: قد يستوجب إنقاص الجرعة لدى الذين يظهرون تلوث شديد وحد في الكبد بغية المحافظة على تركيز الدم ضمن المستويات الموصى عليها.

- قصور الكلية: بما أن مدى ما من تناول تاكروغراف الدوائية لا تتأثر بالقصور الكلوي، لا يستوجب تعديل الجرعة. إنما والاحتمال تسبب التاكروغراف بالسمية للكلية، يوصى بالمراقبة الدقيقة لوظيفة الكليتين (بما في ذلك تركيزات حمض الكرياتينين المضاعف، حساب تصفية الكرياتينين ومراقبة إنتاج البول).

- العرق: مقاربة بالعرق الأبيض، قد يتطلب العرق الأسود جرعات أعلى من مستصحر تاكروغراف للوصول الى المستويات الدوائية عينها.

- الجنس: لا أدلة تشير إلى تزوم الرجل والإناث إلى جرعات مختلفة للوصول الى المستويات الدوائية عينها.

- المرضى الأطفال: عموما، يتطلب المرضى الأطفال جرعات أعلى بمرة ونصف أو مرتين من المرضى البالغين للوصول إلى المستويات عينها في الدم.

- المرضى العجزة: لا معلومات متوافرة حاليا تبعا يوجب تعديل الجرعة لدى المرضى العجزة.

- الانتقال من السيكلوسبورين: يجب الانتباه حين ينتقل المرضى من العلاج بالسيكلوسبورين إلى العلاج بمستصحر تاكروغراف. ولا يتصح بتناول السيكلوسبورين وتاكروغراف معا.

يجب البدء بالعلاج بمستصحر تاكروغراف بعد ساعة إلى 24 ساعة بعد الإعتبار تركيزات السيكلوسبورين في الدم والحالة المرضية السريرية. ويجب تأخير الجرعة إن كانت مستويات السيكلوسبورين مرتفعة في الدم. عيابا، بدأ العلاج بمستصحر تاكروغراف بعد 12 إلى 24 ساعة على إيقاف السيكلوسبورين. ويجدر مواصلة مراقبة مستويات السيكلوسبورين في الدم بعد الإنتقال لتأثر تصفية السيكلوسبورين بذلك.

مراقبة الدواء الخضوعية: على جرعات تاكروغراف أن تستند أساسا إلى تقديرات سريرية للرفض والتحمل لدى كل مريض على حدة بالإضافة إلى مراقبة مستوى مستصحر تاكروغراف في الدم الكامل. ولجعل الجرعة المثلى، تتوفر مقياسات عدة لتحديد تركيزات تاكروغراف في الدم الكامل بما في ذلك المقايسة الأنزيمية المناعية للجسيمات الصغيرة التصف اليه. إن مراقبة التركيزات من المنشرة الطبيعية والفتحة الشخصية في معارسة السريرية يجب أن تقيم بعدة وسائل التحاليل المناعية. وفي الممارسة السريرية، تستعمل مستويات الدم الكامل باستخدام وسائل المقايسات المناعية.

يجب مراقبة المستويات الثبائية للتاكروغراف في الدم خلال فترة ما بعد عملية الزرع وعند إعطائه عن طريق الفم، حيث قياس المستويات بعد 12 ساعة تقريبا من تناول الجرعة وذلك لثانية مباشرة.

وإن لم تركز وثيرة مستوياته السريرية بين الجانحات الدموية، ربما أن تاكروغراف مستصحر طبي بتصفية منخفضة، قد تأخذ تعديلات نظام المقادير العلاجية إبتداء عند قبل ظهور التغيرات في المستويات الدم في الدم ويجب مراقبة المستويات الثبائية في الدم مرتين أسبوعيا تقريبا خلال فترة ما بعد عملية الزرع مباشرة وبعدها دوريا خلال الأحداث المدلوم. كما يجب مراقبتها بعد تعديل الجرعات أو التغييرات الحاصلة في نظام كبت المناعة أو بعد الإعطاء المتزامن لمواد قد تغير تركيزات تاكروغراف في الدم الكامل.

تفيد تحليل الدراسات الصيدلانية الحيوية إلى ممكن معاملة عالمية الجرعة بنجاح إن بقيت مستويات تاكروغراف الثبائية في الدم أقل من 20 نانوغرام/مل. ومن الضروري الأخذ بعين الاعتبار حالة المريض السريرية عند حساب مستويات الدم الكامل.

في الممارسة العملية، بلغت المستويات الثبائية للدم الكامل 5-20 نانوغرام/مل لدى المرضى الخاضعين لعملية زرع كبد و10 إلى 20 نانوغرام/مل لدى مرضى زرع الكلية والقلب خلال الفترة ما قبل عملية الزرع. إن التجارب مع الجرعة المنخفضة تشير إلى أن الحالة المدلوم، بلغت تركيزات الدم في نطاق 5 إلى 15 نانوغرام/مل زرع الجزر الكلية والقلب.

الجرعة المفرطة

إن التجارب مع الجرعة المفرطة محدودة وقد عانى حالات عدة من الجرعة المفرطة على طوارئ الخطأ؛ وضمت الأعراض: رجفة، صداع، غثيان، قيء، التهابات، شرى، تعاس، زيادة في تنروجين يوريا الدم، كريناتينين الدم، زيادة في مستويات نفاذة الأمصال الأنزيمية (على سبيل المثال، ألانين أمينوترانسفيراز، أسبارتات أمينوترانسفيراز، غاما غلوتاميل ترانسبيبتيداز، فوسفاتاز قلوي، بيلي روبين) وانخفاض في الفوسفات والبوتاسيوم الدموي والتأثير على التصفية الكبدية للدواء وضوحا.

- لوحظت تفاعلات ضعيفة مع الأدوية التالية: كلوترومازول، كلاريثروميسين، نيفيدبين، نيكارديبين، ديلتيازيم، فيراباميل، دانازول، إيثينيل استرديول، أومبيرازول، نيفازودون.

- في المختبر، قوبلت المواد التالية بأنها مثبطات محتملة لأستقلاب التاكرولیموس: البروموكريبتين، الكوربتين، الدانسون، الإرثرومايسين، الجستودين، الليدكاين، المفينيتوين، الميكونازول، الميدازولام، النيفاديبين، الوريثيثروين، الكيتيدين، التاموكسيفين، الترولياندوميسين.

- لوحظ أن عصير الجريب فروت يزيد من مستوى التاكرولیموس في الدم والتأثير.

- قد يكبت الاشبوترازول والميكوسبورين استقلاب التاكرولیموس بواسطة أنزيمة CYP3A4 وبالتالي يزيدان من تركيزات التاكرولیموس في الدم الكامل.

تفاعلات أخرى قد تؤدي إلى زيادة مستويات التاكرولیموس في الدم

- يثبط التاكرولیموس بروتينات البلازما على نطاق واسع. يجب الاكتار بعين الاعتبار التفاعلات المحتملة مع المواد الفعالة الأخرى المعروفة بأنها تثبيه كثيرا بروتينات البلازما (كالأدوية المضادة للالتهاب أو مضادات التخثر الفموي أو الأدوية الفعالة مرض السكري).

- تفاعلات محتملة أخرى قد تزيد من الكشف المجموعي للتاكرولیموس وتضم عوامل حركية معدية (كالميتوكلوبرامايد والبيساييرايد)، والسيميتيدين وهدروكسيد الماغنيسيوم والألومينيوم.

مثبطات أنزيمة CYP3A4 التي يحتمل أن تخفض من مستويات التاكرولیموس في الدم

- لوحظت تفاعلات قوية مع الريفامبيسين أو الفينيتوين أو نبتة سانت جون قد تضعف زيادة جرعات التاكرولیموس لدى المرضى كافة تقريبا. كما لوحظت تفاعلات ملحوظة مع الفيوبوزيثال. وتبين أن المحافظة على جرعات التاكرولیموس الفثرية تخفض من مستويات التاكرولیموس في الدم.

- إن الجرعة العالية من الدريتيزولون أو ميثيل الدريتيزولون المستعملين في علاج الرفض الحاد، يمكنها أن تزيد مستويات التاكرولیموس في الدم أو تخفضها.

- لدى الكريمزين والميتامزول والإزونيازيد إمكانية تخفيض تركيزات التاكرولیموس.

تأثير التاكرولیموس على عملية استقلاب الأدوية الأخرى

- التاكرولیموس مثبط معروف لأنزيمة CYP3A4، ولهذا، فإن الاستعمال المشترك للتاكرولیموس مع أدوية يعرف بأنها تستقلب بواسطة أنزيمة CYP3A4 قد تؤثر على استقلاب مثل تلك الأدوية.

- يطول الحمر التصفي للسيكلوسبورين حين يعطى التاكرولیموس بالتزامن معه. كما قد تظهر آثار سامة للكلية تأثرية ومضافة. ولهذه الأسباب، لا يتصح بتناول التاكرولیموس والسيكلوسبورين معا ويجب الاثناء حين يوصف التاكرولیموس لمرضى سبق وتناولوا السيكلوسبورين.

- تبين أن التاكرولیموس يزيد من مستوى الفينيتوين في الدم.

- بما أن التاكرولیموس قد يخفض تصفية وسائل مع الحمل الثامنة على السنتوبرد مما يؤدي إلى تزايد التعرض للموبنات، يجب توخي الحذر عند اتخاذ قرار استخدام وسائل مع الحمل.

- محدودة هي المعلومات حول التفاعلات بين التاكرولیموس والسنتين. وتبين المعلومات المتوفرة أن الحرائك الدوائية للسنتين لا تتغير البتة مع استعمال التاكرولیموس أيضا.

- بينت المعلومات حول الحيوانات أن التاكرولیموس قد يخفض التصفية ويزيد من العمر النصفي للبنتوباربيتال والفينازون.

تفاعلات أخرى تؤدي إلى أثار ضارة سريرية

- إن استعمال التاكرولیموس بالتزامن مع أدوية تمتلك تأثيرات سامة على الكليتين أو الأعصاب قد يجعل تلك التأثيرات تتفاقم (كالأمينوغليكوزيد، مثبطات الجزء، الغانسكلوفيمين، سلفاميثوكسازول/تريمبيثوبريم، الأدوية المضادة للالتهاب، الغانسيكلوفير أو الأمبيكلوفير).

- لوحظ تفاقم في السمية الكلوية بعد تناول الأمفوتيريسين B والإيبوبروفين بالتزامن مع التاكرولیموس.

- بما أن العلاج بالتاكرولیموس قد يرتبط بفرط بوتاسيوم أدم أو قد يزيد من الفرط الموجود، سيفاء بعد تلاقي تناول كمية كبيرة من البوتاسيوم (كالأمليوريد أو الترايامترين أو السبيرونولاكتون).

- قد تؤثر الأدوية الكابتة للمناعة في الاستجابة للتلقيح وقد يكون التلقيح أقل فعالية خلال فترة العلاج بالتاكرولیموس. ويجب تلافي استعمال اللقاحات الحيّة المخففة.

الآثار الضارة

غالبا ما يصعب تحديد نسبة الآثار الضارة للأدوية الكابتة للمناعة بسبب الآثار المحتملة للمرض الأساسي والعلاج المشترك بالأدوية المثبطة. وأكثرية الآثار الضارة المبينة أدناه قابلة للعكس وأو تستجيب لإنقاص الجرعة. تصنف تردداتِ الآثار الضارة بحسب التالي: عابيا جدا (≥ 1/10)؛ عابية (≥ 1/100 ؛ < 1/10)؛ غير عابية (≥1/1،000 ؛ < 1/100)؛ نادرة (≥1/10،000 ؛ < 1/1000) نادرة جدا (< 1/10000) ؛ مجهولة (لا يمكن تقديرها من المعلومات المتوافرة). وضمن كل مجموعة، ترد الآثار الضارة بحسب خطورتها المتدنية.

- الاضطرابات في الدم: اضطرابات الشرايين الناجية (الفقارية، عدم انتظام دقات القلب (عابية)؛ عدم انتظام دقات القلب البطيني وتوقف القلب، سكتة قلبية، اعتلال عضلة القلب، تضخم البطين، عدم انتظام دقات القلب فوق البطيني، خفقان، نتائج شاذة لتخطيط القلب، محل غير طبيعي لدقات القلب والنبض (غير عابية)؛ الصباب ناموري (نادرة)؛ مخطط ضغطي على القلب غير طبيعي (نادرة جدا).

- الاضطرابات في الجهاز الدموي والمفاوري: فقر الدم، نقص الكريات البيض، نقص الصفيحات الدموية، تجلط شاذة لحد الكريات البيضاء المتزايد وخثايا الدم الحمراء (عابية)؛ أمراض تجلط الدم، تجلّط شاذة لتجلط الدم والنزف، فقد الكريات الشاملة، نقص الدلائل (غير عابية)؛ الفرفرية القليلة الصفيحات الختارية، نقص بروثرومبين الدم (نادرة).

- الاضطرابات في الجهاز العصبي: صداع، رجفة (عابية جدا)؛ نوبات، اضطرابات في الوعي، تمل وضعف أحس، اعتلال الأعصاب الطرفية، دوخة، خلل في الكتابة، اضطرابات الجهاز العصبي (عابية)؛ هيوبة، نزيف في الجهاز العصبي المركزي وحوادث وعائية دماغية، شلل ومثل حزبي، اعتلال دماغي، تندو في القراءة والكتابة، فقدان ذاكرة (غير عابية)؛ فرط ضغط الدم (نادرة)؛ وهن عضلي (نادرة جدا).

- الاضطرابات البصرية: رؤية غير واضحة، قوبيا الضوء، اضطرابات الحس (عابية)؛ إعتام عدسة العين (غير عابية)؛ عمى (نادرة).

- اضطرابات الأذن وتحويطها: طنين، ضعف السمع (غير عابية)؛ الصمم الحسي (نادرة)؛ خلل في السمع (نادرة).

- الاضطرابات في الجهاز التنفسي والصدري والمنصفي: ضيق التنفس، أمراض الرئة المنتبذة، الصباب جنبي، التهاب البلعوم والسعال، انخلال الألف والالتهابات (عابية)؛ فشل في الجهاز التنفسي، اضطرابات الجهاز التنفسي، الربو (غير عابية)؛ الأمراض الرئوية مبهمة، ويمكن الإصابة بالتهابات خلالية والمورضية، وقد أفيد عن حالات إصابة بالفيروس BK المرتبط بالخلل الكلوي وبالفيروس JC المرتبط بالاعتلال الدماغي الأبيض المتعدد الفوز الحركي (غير عابية)؛ الفشل التنفسي الحاد (نادرة).

- الاضطرابات في الجهاز الهضمي: إسهال، غثيان (عابية جدا)؛ حالات التهاب الجهاز الهضمي، قرحة وثقاف، نزيف، التهاب الفم والقرحة، استفاه، قيء، آلام في المعدة والبطن، أعراض عسر الهضم، إمساك، نفخة، نفخ وانتفاخ، ارتداد سائب، أعراض الجهاز الهضمي (عابية)؛ غثيان شللي، التهاب الصفاق، التهاب البنكرياس الحاد والمزمن، أمهلال الأمعاء الدقيقة، انتفاخ القولون العدبي (غير عابية)؛ طوص شللي فرعي، كيمة شاذة بكريانية وبنزلة.

- الاضطرابات الكلوية والبولية: قتل كلوي (عابية جدا)؛ قصور كلوي، قصور كلوي حاد، قلة البول، التكلل النبيبي الكلوي، اعتلال الكلية المناعي، تندو في البول، أعراض المثانة ومجرى البول (عابية)؛ انقطاع البول، متلازمة انحلال الدم البوريمية (غير عابية)؛ اعتلال الكلية، التهاب المثانة النزفي (نادرة جدا).

- الاضطرابات في الجلد والنسيج تحت الجلد: الحكة، طفح جلدي، تساقط الشعر، بحت الشباب، زيادة التعرق (عابية)؛ التهاب الجلد، حساسية للضوء (غير عابية)؛ تقشر الأنسجة المتعونة البثورية التسممي (متلازمة لايل) (نادرة)؛ متلازمة ستيفنز-جونسون (نادرة جدا).

- الاضطرابات في الجهاز الهيكلي العضلي والنسيج الضام: آلام مفصلية، تشنجات عضلية، آلام في الأطراف، آلام في الظهر (عابية)؛ اضطرابات في المفاصل (غير عابية).

- الاضطرابات في الغدد الصماء: تكثر الشعر (نادرة).

- الاضطرابات في الاستقلاب والتغذية: فرط سكر الدم، مرض السكري، فرط بوتاسيوم الدم (عابية جدا)؛ نقص مغنزيوم الدم، نقص كالسيوم الدم، نقص صوديوم الدم، نقص بوتاسيوم الدم، سوائل زائدة، فرط حمض يوريك الدم، قلة الشهية، فقدان الشهية، الحماض الأيضي، فرط الدهون، ارتفاع الكولسترول، فرط دلائلي غليسيريد الدم، شوارد شاذة أخرى (عابية)؛ جفاف، نقص بروتينات الدم، فرط الدهون، نقص سكر الدم (غير عابية).

- الالهيات والاصابات: كما هو معروف مع الأدوية الأخرى الكابتة للمناعة، إن المرضى الذين يتناولون التاكرولیموس هم عرضة كثيرا للإصابة المتزايدة بالالتهابات (الفيروسية والبكتيرية والفطرية والطفيلية). وقد تتفاقم الإلتهابات الموجودة مسبقا. ويمكن الإصابة بالتهابات خلالية والمورضية. وقد أفيد عن حالات إصابة بالفيروس BK المرتبط بالخلل الكلوي وبالفيروس JC المرتبط بالاعتلال الدماغي الأبيض المتعدد الفوز الحركي (غير عابية)؛ الفشل التنفسي الحاد (نادرة).

- الاضطرابات في الجهاز الهضمي: إسهال، غثيان (عابية جدا)؛ حالات التهاب الجهاز الهضمي، قرحة وثقاف، نزيف، التهاب الفم والقرحة، استفاه، قيء، آلام في المعدة والبطن، أعراض عسر الهضم، إمساك، نفخة، نفخ وانتفاخ، ارتداد سائب، أعراض الجهاز الهضمي (عابية)؛ غثيان شللي، التهاب الصفاق، التهاب البنكرياس الحاد والمزمن، أمهلال الأمعاء الدقيقة، انتفاخ القولون العدبي (غير عابية)؛ طوص شللي فرعي، كيمة شاذة بكريانية وبنزلة.

- الاضطرابات الكلوية والبولية: قتل كلوي (عابية جدا)؛ قصور كلوي، قصور كلوي حاد، قلة البول، التكلل النبيبي الكلوي، اعتلال الكلية المناعي، تندو في البول، أعراض المثانة ومجرى البول (عابية)؛ انقطاع البول، متلازمة انحلال الدم البوريمية (غير عابية)؛ اعتلال الكلية، التهاب المثانة النزفي (نادرة جدا).

- الاضطرابات في الجلد والنسيج تحت الجلد: الحكة، طفح جلدي، تساقط الشعر، بحت الشباب، زيادة التعرق (عابية)؛ التهاب الجلد، حساسية للضوء (غير عابية)؛ تقشر الأنسجة المتعونة البثورية التسممي (متلازمة لايل) (نادرة)؛ متلازمة ستيفنز-جونسون (نادرة جدا).

- الاضطرابات في الجهاز الهيكلي العضلي والنسيج الضام: آلام مفصلية، تشنجات عضلية، آلام في الأطراف، آلام في الظهر (عابية)؛ اضطرابات في المفاصل (غير عابية).

- الاضطرابات في الغدد الصماء: تكثر الشعر (نادرة).

- الاضطرابات في الاستقلاب والتغذية: فرط سكر الدم، مرض السكري، فرط بوتاسيوم الدم (عابية جدا)؛ نقص مغنزيوم الدم، نقص كالسيوم الدم، نقص صوديوم الدم، نقص بوتاسيوم الدم، سوائل زائدة، فرط حمض يوريك الدم، قلة الشهية، فقدان الشهية، الحماض الأيضي، فرط الدهون، ارتفاع الكولسترول، فرط دلائلي غليسيريد الدم، شوارد شاذة أخرى (عابية)؛ جفاف، نقص بروتينات الدم، فرط الدهون، نقص سكر الدم (غير عابية).

- الالهيات والاصابات: كما هو معروف مع الأدوية الأخرى الكابتة للمناعة، إن المرضى الذين يتناولون التاكرولیموس هم عرضة كثيرا للإصابة المتزايدة بالالتهابات (الفيروسية والبكتيرية والفطر