تاكروغراف®

تاكروليموس

الأشكال والعبوات

تاكروغراف 0.5: 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، كروسكارميللوز الصوديوم، بروبيل ميثيل السيلولوز الهيدرولوجي، ستيارات المغنزيوم، جيلاتين، ميثيل البارابين، بروبيل بارابين، تارترازين، ثاني أكسيد التيتانيوم، سلفات لوريل الصوديوم.

تاكروغراف 1: كل كبسولة تتكون من 1 ملغ من التاكروليموس.
المواد غير الفعالة: لاكتوز، كروسكارميللوز الصوديوم، بروبيل ميثيل السيلولوز الهيدرولوجي، ستيارات المغنزيوم، جيلاتين، صبغة زرقاء لامعة وصفراء برتقالية، ثاني أكسيد التيتانيوم، أكسيد الحديد الأصفر، سلفات لوريل الصوديوم.

تاكروغراف 5: كل كبسولة تتكون من 5 ملغ من التاكروليموس.
المواد غير الفعالة: لاكتوز، كروسكارميللوز الصوديوم، بروبيل ميثيل السيلولوز الهيدرولوجي، 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 العلاجي التشريحي (ATC) : L04AD02.

على المستوى الجزيئي، يبدو أن آثار التاكروليموس تحدث عبر اتحاده بالبروتين العصاري الخلوي FKBP12 المسؤول عن تراكم المركب بين الخلايا. إن مركب تاكروليموس- FKBP 12 يرتبط بشكل محدد وتنافسي ويكبت الكالسينورين ويؤدي إلى كبت معتمد على الكالسيوم لمسارات تنبيغ إشارات الخلايا التائية، وبالتالي منع نسخ مجموعة منفصلة من جينات السيتوكين.

التاكروليموس كابت فعال جدا للمناعة وثبت نشاطه في التجارب المختبرية والحية.

يمنع التاكروليموس بخاصة تكون الخلايا اللمفاوية السامة المسؤولة أساسا عن رفض الجسم للعضو المزروع. يكبت التاكروليموس تفعيل الخلايا التائية والخلايا المساعفة التائية المنوطة بتكاثر الخلايا البائية ويمنع أيضا تكون بروتينات اللمفوكين (كالإنترلوكين من النمط 2 و 3 وإنترفيرون غاما) وإظهار مستقبل الإنترلوكين من النمط 2.

خواص الحرائك الدوائية

<u>الإمتصاص:</u>

لدى الرجال، تبين أنه يمكن امتصاص التاكروليموس عبر السبيل المعدي المعوي. وبعد تناول كبسولات التاكروليموس عن طريق الفم، يبلغ التاكروليموس أقصى تركيزاته في الدم بعد ساعة إلى 3 ساعات تقريبا. ولدى بعض المرضى، يبدو أن التاكروليموس يمتص باستمرار على فترة طويلة مسفرا عن عملية امتصاص سهلة نسبيا.

يتراوح متوسط التوافر البيولوجي للتاكروليموس بين ال20 وال25٪. وبعد تناوله عن طريق الفم (0.30 ملغ/كلغ يوميا) لدى المرضى الخاضعين لعملية زرع كبد، استقرت نسبة تركيز التاكروليموس خلال 3 أيام لدى معظمهم. ولدى الأشخاص الأصحاء، بدت كبسولات تاكروليموس 0.5 ملغ وتاكروليموس 1 ملغ وتاكروليموس 5 ملغ مكافأة بيولوجيا حين أعطيت بجرعات متساوية. يزداد معدل امتصاص التاكروليموس ومداه خلال الصوم. يخفض وجود الطعام معدل امتصاص التاكروليموس ومداه، ويبدو تأثيره أكثر وضوحا بعد وجبة غنية بالدهون. أما تأثير الوجبة الغنية بالكربوهيدرات فأقل وضوحا.

لا يؤثر التدفق الصفراوي على عملية امتصاص التاكروليموس.

ثمة علاقة وثيقة بين نسبة الباحة تحت المنحنى والدم الكامل من خلال مستويات عند الحالة المستقرة. وبالتالي تؤمن مراقبة الدم الكامل من خلال المستويات تقديرا جيدا للكشف المجموعي.

<u>التوزيع</u>

لدى الرجال، يمكن وصف التخلص من التاكروليموس بعد الحقن الوريدي على أنه ثنائي الطور. وفي الدوران المجموعي، يتحد التاكروليموس بقوة بكريات الدم الحمراء ما يؤدي إلى نسبة توزيع 20:1 تقريبا لتركيزات الدم الكامل/البلازما. في البلازما، يتحد التاكروليموس بقوة (< 98.8 ٪) ببروتينات البلازما، في الأغلب بألبومين المصل وألفا غليكوبروتين.

يوزع التاكروليموس بشكل مكثف في الجسم. والحالة الثابتة لمقدار التوزيع المستند إلى تركيزات البلازما تبلغ 1300 لتر تقريبا (لدى الأشخاص الأصحاء). وبلغ معدل المعطيات المماثلة للدم الكامل 47.6 لترا.

<u>التحول الحيوي</u>

يستقلب التاكروليموس على نحو واسع في الكبد، وأساسا بواسطة أنزيم سيتوكروم P450 3A4 كما يستقلب بشكل كبير في الجدار المعوي. تم تحديد مستقلبات عدة تبين في المختبر أنه ثمة واحد منها فقط يملك نشاطا كابتا للمناعة شبيها بذاك الذي يملكه تاكروليموس. أما البقية فيملكون نشاطا كابتا للمناعة ضعيفا أو معدما. في الدوران المجموعي، واحد فقط من المستقلبات غير الناشطة موجود بتركيزات متدنية. وبالتالي، لا تساهم المستقلبات في نشاط التاكروليموس الفارماكولوجي.

<u>الإطراح</u>

تاكروليموس مادة ذات تصفية متدنية. لدى الأشخاص الأصحاء، قدر معدل تصفية الجسم الكاملة من تركيزات الدم الكامل هو 2.25 لتر بالساعة. ولدى المرضى البالغين الخاضعين لعملية زرع الكبد والكلية والقلب، لوحظت على التوالي المعدلات التالية 4.1 لتر بالساعة و6.7 لتر بالساعة و 3.9 لتر بالساعة. ويبلغ معدل تصفية الجسم الكاملة لدى الأطفال الخاضعين لعملية زرع الكبد ضعف المعدل تقريبا لدى أمثالهم من البالغين. ثمة عوامل مثل مكداس الدم ومستويات البروتين المتدنيين تسبب زيادة في الجزء غير المنضم من التاكروليموس أو الستيرويدات القشرية المسببة لزيادة في الاستقلاب، وهي تعتبر مسؤولة عن ارتفاع معدلات التصفية الحاصل بعد عملية الزرع.

إن عمر التاكروليموس النصفي طويل ومتقلب. لدى الأشخاص الأصحاء، يبلغ متوسط العمر النصفي في الدم الكامل 43 ساعة تقريبا. لدى المرضى البالغين والأطفال الخاضعين لعملية زرع الكبد، يبلغ معدله 11.7 ساعة و12.4 ساعة على التوالي، مقارنة ب15.6 لدى المرضى البالغين الخاضعين لعملية زرع كلية. ويساهم ارتفاع معدلات التصفية بتقصير العمر النصفي الحاصل لدى الخاضعين لعملية زرع.

بعد تناول التاكروليموس 14 س الفموي والوريدي، تم إطراح غالبية النشاط الإشعاعي في البراز و2٪ منه تقريبا في البول، ولوحظ أقل من 1٪ من التاكروليموس غير المتبدل في البول والبراز، ما يدل على أن التاكروليموس يستقلب بأكمله تقريبا قبل الإطراح: والمرارة هي المسار الرئيسي للإطراح.

دواعي الاستعمال

يستعمل تاكروغراف للوقاية من أي رفض للأعضاء المزروعة كالكبد والكلية والقلب لدى المرضى.
ويستعمل أيضا في علاج رفض العضو بعد أن فشل علاجه بالأدوية الكابتة للمناعة الأخرى.

موانع الاستعمال

- فرط حساسية للتاكروليموس أو الماكروليدات الأخرى.
- فرط حساسية لأي من المواد غير الفعالة.

الاحتياطات

- على المرضى تناول صيغة واحدة من التاكروليموس دائما مع نظام المقادير العلاجية المناسب اليومي؛ ويجب أن تحدث التعديلات في الصيغة أو النظام المتبع فقط تحت إشراف طبيب مختص في الزرع. بعد الإنتقال إلى أي صيغة بديلة، يجب أن تتم مراقبة الدواء العلاجية و القيام بتعديل الجرعات لتأمين المحافظة على كشف متجانس للتاكروليموس.
- خلال فترة ما بعد الزرع مباشرة، يجب مراقبة العوامل المتغيرة التالية بشكل منتظم: ضغط الدم، تخطيط القلب الكهربائي، الحالة العصبية والبصرية، مستويات نسبة السكر في الدم عند الصيام، الشوارد (ولا سيما البوتاسيوم)، فحوصات لوظيفة الكبد والكلية، عوامل أمراض الدم المتغيرة، نسب تجلط الدم وتحديدات بروتين البلازما. وإن لوحظت تغيرات سريرية ذات صلة، يجب القيام بتعديلات في نظام تناول الأدوية الكابتة للمناعة.
- ثمة مواد مع احتمال تفاعل، لا سيما المثبطات القوية لأنزيم سيتوكروم P450 3A4 (كالكيتوكونازول، فوريكونازول، إيتراكونازول، تيليثرومايسين أو كلاريثرومايسين) أو مستحثات السيتوكروم (كالريفامبين والريفابيوتن)، وحين تتحد بالتاكروليموس، يجب عندها مراقبة مستويات هذا الأخير في الدم لتعديل جرعته كما يلزم بغية المحافظة على كشف متجانس للتاكروليموس.
- يجب تلافي المستحضرات العشبية المحتوية على نبتة سانت جون عند تناول التاكروليموس بسبب خطر حدوث تفاعل قد يؤدي إلى تراجع في تركيزات التاكروليموس في الدم وتأثيراته العلاجية.
- يجب تلافي تناول التاكروليموس بالتزامن مع السيكلوسبورين والانتباه عند وصفه لمرضى سبق وتناولوا هذا الأخير.
- يجب تلافي تناول كمية كبيرة من البوتاسيوم أو مدرات البول المفعمة به.
- قد يؤدي مزج معين للتاكروليموس مع أدوية معروفة بامتلاكها تأثيرات سامة للكلية أو للعصب إلى تفاقم خطر تلك التأثيرات.
- قد تؤثر الأدوية الكابتة للمناعة في الاستجابة للتلقيح وقد يكون التلقيح أقل فعالية خلال العلاج بالتاكروليموس. ويجب تلافي استعمال اللقاحات الحية المخففة.
- بما أن مستويات التاكروليموس في الدم قد تتبدل بشكل ملحوظ خلال فترة الإصابة بالإسهال، يوصى بزيادة المراقبة على تركيزات التاكروليموس خلالها.
- اضطرابات في القلب: لوحظ تضخم البطين وحاجزه المعروفين باعتلالات عضلة القلب عند المرضى المعالجين بالتاكروليموس في حالات نادرة. وكانت معظم الحالات قابلة للعكس وحاصلة أساسا لدى الأولاد الذين يملكون تركيزات للتاكروليموس في الدم أعلى بكثير من المستويات القصوى الموصى عليها. ثمة عوامل أخرى لوحظ بأنها تزيد من خطورة تلك الحالات السريرية وتضم الاعتلال القلبي الموجود مسبقا واستعمال الستيرويدات القشرية وارتفاع ضغط الدم والاعتلال الكلوي أو الكبدي والإلتهابات والسوائل الزائدة والإستقساء. ووفقا لذلك، يجب مراقبة المرضى المعرضين لخطر كبير ، بخاصة الأولاد الصغار والمرضى الذين يتناولون الأدوية الكابتة للمناعة الضرورية، عبر استخدام اجراءات كتخطيط صدى القلب أو تخطيط القلب الكهربائي قبل وبعد عملية الزرع (كبداية بعد 3 أشهر ومن ثم بعد 9 ألى 12 شهرا). وفي حال حدوث اعتلالات، يجب عندها إنقاص جرعة التاكروليموس أو تغيير العلاج واستعمال دواء آخر كابت للمناعة . قد يطيل التاكروليموس الفواصل الزمنية بين الموجات Q و T ولكنه يفتقر حاليا لأدلة جوهرية تبين أنه يسبب انحرافا في النقاط. يجب الانتباه مع المرضى الذين شخصت لديهم متلازمة موجات Q و T الخلقية الطويلة.
- اضطرابات التكاثر اللمفاوي والأورام الخبيثة: أفيد بأن المرضى المعالجين بالتاكروليموس يصابون باضطرابات التكاثر اللمفاوي المرتبط بفيروس إيبشتاين-بار. على المرضى المعلجين به ألا يتلقوا أي علاج مضاد للمفاويات بصورة متزامنة. ولدى الأطفال الصغار (ما دون السنتين من العمر) المصابين بفيروس إيبشتاين-بار ومستضد القفيصة الفيروسي لديهم سلبي، أفيد بأنه ثمة خطورة متزايدة لإصابتهم باضطرابات التكاثر اللمفاوي. وبالتالي، لدى هؤلاء المرضى، يجب التحقق من سيرولوجيا فيروس إيبشتاين-بار ومستضد القفيصة الفيروسي قبل البدء بالعلاج بواسطة تاكروليموس. وأثناء العلاج، ينصح بالمراقبة عن كثب لفيروس إيبشتاين-بار وتفاعل سلسلة البوليميرات. وقد تبقى نتيجة فيروس إيبشتاين-بار وتفاعل سلسلة البوليميرات إيجابية لأشهر ولا تشير بحد ذاتها إلى داء التكاثر اللمفاوي أو الأورام اللمفاوية.

وكما هي الحال مع المركبات القوية الكابتة للمناعة، يبقى مجهولا خطر الإصابة بسرطان ثانوي.

وكما هي الحال مع العوامل الأخرى الكابتة للمناعة، وبسبب الخطر المحتمل للإصابة بأورام جلدية خبيثة، يجب الحد من التعرض للشمس وللأشعة فوق البنفسجية عبر ارتداء ثيابا واقية واستعمال واق للشمس بنسبة حماية عالية.

إن المرضى المعالجين بواسطة الأدوية الكابتة للمناعة بما فيها التاكروليموس هم معرضون للإصابة بعدوى انتهازية (بكتيرية وفطرية وفيروسية وطفيلية). ومن بين تلك الحالات فيروس BK المرتبط بالخلل الكلوي وفيروس JC المرتبط باعتلال الدماغ الأبيض المتعدد البؤر المترقي. غالبا ما ترتبط تلك الالتهابات بكمية كبيرة من الأدوية الكابتة للمناعة وقد تؤدي إلى حالات خطيرة أو مميتة على الأطباء أخذها بعين الإعتبار في التشخيص التبايني لدى المرضى المعالجين بتلك الأدوية والمصابين بتدهور في الوظيفة الكلوية أو بأعراض عصبية.

أفيد بأن المرضى المعالجين بواسطة التاكروليموس قد يصابون بمتلازمة الاعتلال الدماغي الخلفي العكوسة. وإن بدا على هؤلاء المرضى أعراض تلك المتلازمة كالصداع والحالة الذهنية المتغيرة والنوبات والاضطرابات البصرية، عليهم عندها الخضوع لإجراء إشعاعي (كالتصوير بالرنين المغناطيسي). وإن شخصت لديهم تلك المتلازمة، ينصح بمراقبة جيدة لضغط الدم والنوبات والإيقاف الفوري للتاكروليموس. ويتعافى معظم المرضى بعد اتخاذ الإجراءات المناسبة.

- الفئة الخاصة من المرضى: ثمة تجارب محدودة عن المرضى غير القوقازيين وأولئك المعرضين لخطر مناعي متزايد (كالخضوع لعملية زرع ثانية ووجود أضداد غير بشرية في الدم). يجب إنقاص جرعة التاكروليموس لدى المرضى المصابين بقصور كبدي حاد.
- يحوي مستحضر تاكروغراف على اللاكتوز. والمرضى المصابين بأمراض وراثية نادرة كالحساسية المفرطة على الجالاكتوز أو النقص في اللاكتاز اللابي أو سوء امتصاص الجلوكوز والجالاكتوز، عليهم ألا يتناولوا هذا المستحضر.

القدرة على قيادة المركبات وتشغيل الآلات

قد يسبب التاكروليموس اضطرابات بصرية وعصبية يحتمل أن تتفاقم إن أخذ مع الكحول. لا دراسات أجريت حول تأثير التاكروليموس على القدرة على قيادة المركبات وتشغيل الآلات.

الحمل والرضاعة

تشير الحقائق إلى أن التاكروليموس يمر عبر المشيمة لدى البشر. أما المعلومات المحدودة حول المرضى الخاضعين لعملية زرع فلم تبين أي تفاقم في الآثار الضائرة على مسار الحمل ونتيجته لدى الحوامل الخاضعات للعلاج بالتاكروليموس مقارنة بالأدوية الكابتة للمناعة الأخرى. وإلى يومنا هذا، لا تتوافر أي معلومات وبائية أخرى ذات صلة. يمكن اتباع العلاج بالتاكروليموس لدى الحوامل بغياب أي بديل آمن آخر وحين تبرر الاستفادة المتوقعة الخطر المحتمل على الجنين. وإن تم كشفه في الرحم، ينصح بمراقبة المولود بسبب الآثار الضائرة المحتملة للتاكروليموس (ولا سيما تأثيراته على الكليتين). ثمة خطر حدوث ولادة مبكرة (قبل الأسبوع ال37) (أفيد عن حدوث 66 ولادة من أصل 123 واحدة، أي بنسبة 53.7 ٪؛ إنما أظهرت الحقائق أن غالبية المولودين وزنهم طبيعي عند الولادة بالنسبة إلى عمر الحمل) فضلا عن فرط بوتاسيوم الدم عند المولود (لدى 8 من أصل 111 حديثي الولادة أي 7.2٪)، والذي يصبح معدله سويا تلقائيا.

في الجرذان والفئران، يسبب التاكروليموس السمية للجنين بجرعات تبين السمية عند الأم.

تشير الحقائق لدى البشر إلى أن التاكروليموس يفرز في حليب الرضاعة. وبما أنه لا يمكن استبعاد الآثار الضارة على المولودين، على النساء ألا يرضعن وهن يتناولن التاكروليموس.

لوحظ لدى الجرذان أثر ضار للتاكروليموس على خصوبة الذكور تبلور بإنقاص عدد الحيوانات المنوية وحركيتها.

التفاعلات الدوائية

يتم استقلاب التاكروليموس الموجود بشكل منتظم بواسطة أنزيم سيتوكروم CYP3A4 الكبدي. وثمة أيضا دلائل على حدوث استقلاب بواسطة الأنزيمة عينها عند جار الجهاز الهضمي. إن الاستخدام المشترك لمواد تعرف بأنها تكبت أنزيمة CYP3A4 أو تحثها قد يؤثر على استقلاب التاكروليموس وبالتالي تزيد من مستويات التاكروليموس في الدم أو تنقصها. ينصح بمراقبة مستويات التاكروليموس في الدم كلما استعملت مواد يمكنها تغيير استقلاب أنزيمة CYP3A4 أو تؤثر على مستويات التاكروليموس في الدم بشكل متزامن كما ينصح بتعديل جرعة التاكروليموس كما يلزم بغية المحافظة على كشف متجانس له.

<u>مثبطات أنزيمة CYP3A4 التي يحتمل أن تزيد من مستويات التاكروليموس في الدم</u>

- تبين سريريا أن المواد التالية تزيد من مستويات التاكروليموس في الدم: لوحظت تفاعلات قوية مع العوامل المضادة للفطريات كالكيتوكونازول والفلوكونازول والإتراكونازول والفوريكونازول والإريثروميسين المضاد الحيوي المكروليدي مثبطات أنزيم البروتياز لعلاج الأيدز (كالريتونافير). قد يقضي الاستخدام المشترك لتلك المواد إنقاص جرعات التاكروليموس لدى المرضى كافة تقريبا. أظهرت دراسات الحرائك الدوائية أن الزيادة في المستويات في الدم هي أساسا نتيجة الزيادة في التوافر البيولوجي الفموي للتاكروليموس الذي يسبب كبت الاستقلاب في الجهاز الهضمي. إن التأثير على التصفية الكبدية أقل وضوحا.
- لوحظت تفاعلات ضعيفة مع الأدوية التالية: كلوتريمازول، كلاريثروميسين، جوساميسين، نيفيديبين، نيكارديبين، ديلتيازيم، فيراباميل، دانازول، إيثينيل إستراديول، أوميبرازول، نيفازودون.
- في المختبر، ظهرت المواد التالية بأنها مثبطات محتملة لاستقلاب التاكروليموس: البروموكريبتين، الكورتيزون، الدابسون، الإرغوتامين، الجيستودين، الليدوكايين، الميفينيتوين، الميكونازول، الميدازولام، النيلفاديبين، النوريثيستيرون، الكينيدين، التاموكسيفين، الترولياندوميسين.
- تبين أن عصير الجريب فروت يزيد من مستوى التاكروليموس في الدم وبالتالي يجب تجنبه.
- قد يكبت اللانسوبرازول والسيكلوسبورين استقلاب التاكروليموس بواسطة أنزيمة CYP3A4 وبالتالي يزيدان من تركيزات التاكروليموس في الدم الكامل.

<u>تفاعلات أخرى قد تؤدي إلى زيادة مستويات التاكروليموس في الدم</u>

- يتحد التاكروليموس ببروتينات البلازما على نطاق واسع. يجب الأخذ بعين الاعتبار التفاعلات المحتملة مع المواد الفعالة الأخرى المعروفة بأنها تشبه كثيرا بروتينات البلازما (كالأدوية المضادة للالتهاب أو مضادات التخثر الفموي أو الأدوية الفموية لعلاج مرض السكري).
- تفاعلات محتملة أخرى قد تزيد من الكشف المجموعي للتاكروليموس وتضم عوامل حركية معدية (كالميتوكلوبراميد والسيسابريد)، والسيميتيدين وهدروكسيد الماغنيسيوم والألومينيوم.

<u>مثبطات أنزيمة CYP3A4 التي يحتمل أن تخفض من مستويات التاكروليموس في الدم</u>

- لوحظت تفاعلات قوية مع الريفامبيسين أو الفينيتوين أو نبتة سانت جون قد تقضي زيادة جرعات التاكروليموس لدى المرضى كافة تقريبا. كما لوحظت تفاعلات ملحوظة مع الفينوباربيتال. وتبين أن المحافظة على جرعات الستيرويدات القشرية تخفض من مستويات التاكروليموس في الدم.
- إن الجرعة العالية من البريدنيزولون أو ميثيل البريدنيزولون المستعملين في علاج الرفض الحاد، يمكنها أن تزيد مستويات التاكروليموس في الدم أو تخفضها.
- لدى الكربمزبين والميتاميزول والإيزونيازيد إمكانية تخفيض تركيزات التاكروليموس.

<u>تأثير التاكروليموس على عملية استقلاب الأدوية الأخرى</u>

- التاكروليموس مثبط معروف لأنزيمة CYP3A4، ولهذا، فإن الاستعمال المشترك للتاكروليموس مع أدوية يعرف بأنها تستقلب بواسطة أنزيمة CYP3A4 قد تؤثر على استقلاب مثل تلك الأدوية.
- يطول العمر النصفي للسيكلوسبورين حين يعطى التاكروليموس بالتزامن معه. كما قد تظهر آثار سامة للكلية تآزرية ومضافة. ولهذه الأسباب، لا ينصح بتناول التاكروليموس والسيكلوسبورين معا ويجب الانتباه حين يوصف التاكروليموس لمرضى سبق وتناولوا السيكلوسبورين.
- تبين أن التاكروليموس يزيد من مستوى الفينيتوين في الدم.
- بما أن التاكروايموس قد يخفض تصفية وسائل منع الحمل القائمة على الستيرويد مما يؤدي إلى تزايد التعرض للهرمونات، يجب توخي الحذر عند اتخاذ قرار استخدام وسائل منع الحمل.
- محدودة هي المعلومات حول التفاعلات بين التاكروليموس والستاتين. وتبين المعلومات المتوافرة أن الحرائك الدوائية للستاتين لا تتغير البتة مع استعمال التاكروليموس أيضا.
- بينت المعلومات حول الحيوانات أن التاكروليموس قد يخفض التصفية ويزيد من العمر النصفي للبنتوباربيتال والفينازون.

<u>تفاعلات أخرى تؤدي إلى آثار ضارة سريريا</u>

- إن استعمال التاكروليموس بالتزامن مع أدوية تمتلك تأثيرات سامة على الكليتين أو الأعصاب قد يجعل تلك التأثيرات تتفاقم (كالأمينوغليكوزيد، مثبطات الغيراز ، الفانكومايسين، سلفاميثوكسازول/تريميثوبريم، الأدوية المضادة للالتهاب، الغانسيكلوفير أو الأسيكلوفير).
- لوحظ تفاقم في السمية الكلوية بعد تناول الأمفوتيريسين B والإيبوبروفين بالتزامن مع التاكروليموس.
- بما أن العلاج بالتاكروليموس قد يرتبط بفرط بوتاسيوم الدم أو قد يزيد من الفرط الموجود مسبقا، يجب تلافي تناول كمية كبيرة من البوتاسيوم أو مدرات البول الغنية بالبوتاسيوم (كالأميلوريد أو الترايمترين أو السبيرونولاكتون).
- قد تؤثر الأدوية الكابتة للمناعة في الاستجابة للتلقيح وقد يكون التلقيح أقل فعالية خلال العلاج بالتاكروليموس. ويجب تلافي استعمال اللقاحات الحية المخففة.

الآثار الضائرة

غالبا ما يصعب تحديد لائحة الآثار الضائرة للأدوية الكابتة للمناعة بسبب الآثار المحتملة للمرض الأساسي والعلاج المشترك بالأدوية المختلفة. وأكثرية الآثار الضائرة المبينة أدناه قابلة للعكس و/أو تستجيب لإنقاص الجرعة. تصنف ترددات الآثار الضائرة بحسب التالي: عادية جدا (≤ 1/10)؛ عادية (≤ 1/100 ، < 1/10)؛ غير عادية (≤1/1000، <1/100)؛ نادرة (≤1/10000، < 1/1000)؛ نادرة جدا (< 1/10000) ؛ مجهولة (لا يمكن تقديرها من المعلومات المتوافرة). وضمن كل مجموعة، ترد الآثار الضائرة بحسب خطورتها المتدنية.

- الاضطرابات في القلب: اضطرابات الشرايين التاجية الإقفارية، 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، معدل غير طبيعي لدقات القلب والنبض (غير عادية)؛ انصباب تأموري (نادرة)؛ مخطط صدى القلب غير طبيعي (نادرة جدا).
- الاضطرابات في الجهاز الدموي واللمفاوي: فقر الدم، نقص الكريات البيض، نقص الصفيحات الدموية، تحاليل شاذة لعدد الكريات البيضاء المتزايد وخلايا الدم الحمراء (عادية)؛ أمراض تجلط الدم، تحاليل شاذة لتجلط الدم والنزف، قلة الكريات الشاملة، نقص العدلات (غير عادية)؛ الفرفرية القليلة الصفيحات الخثارية، نقص بروثرومبين الدم (نادرة).
- الاضطرابات في الجهاز العصبي: صداع، رجفة (عادية جدا)؛ نوبات، اضطرابات في الوعي، تنمل وضعف الحس، اعتلال الأعصاب الطرفية، دوخة، خلل في الكتابة، اضطرابات الجهاز العصبي (عادية)؛غيبوبة، نزيف في الجهاز العصبي المركزي وحوادث وعائية دماغية، شلل وشلل جزئي، اعتلال دماغي، شذوذ في القراءة والكتابة، فقدان ذاكرة (غير عادية)؛ فرط ضغط الدم (نادرة)؛ وهن عضلي (نادرة جدا).
- الاضطرابات البصرية: رؤية غير واضحة، فوبيا الضوء، اضطرابات العين (عادية)؛ إعتام عدسة العين (غير عادية)؛ عمى (نادرة).
- اضطرابات الأذن وتجويفها: طنين (عادية)؛ ضعف السمع (غير عادية)؛ الصمم العصبي الحسي (نادرة)؛ خلل في السمع (نادرة جدا).
- الاضطرابات في الجهاز التنفسي والصدري والمنصفي: ضيق التنفس، أمراض الرئة المتنية، انصباب جنبي، التهاب البلعوم والسعال، احتقان الأنف والالتهابات (عادية)؛ فشل في الجهاز التنفسي، اضطرابات الجهاز التنفسي، الربو (غير عادية)؛ متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (نادرة).
- الاضطرابات في الجهاز الهضمي: إسهال، غثيان (عادية جدا)؛ حالات التهاب الجهاز الهضمي، قرحة وانثقاب، نزيف، التهاب الفم والقرحة، استسقاء، قيء، آلام في المعدة والبطن، أعراض عسر الهضم، إمساك، نفخة، نفخ وانتفاخ، براز سائب، أعراض الجهاز الهضمي (عادية)؛ علوص شللي، التهاب الصفاق، التهاب البنكرياس الحاد والمزمن، أميلاز الدم المتزايد، داء ارتجاع المريء، اختلال التفريغ المعدي (غير عادية)؛ علوص شللي فرعي، كيسة كاذبة بنكرياسية (نادرة).
- الاضطرابات الكلوية والبولية: فشل كلوي (عادية جدا)؛ قصور كلوي، قصور كلوي حاد، قلة البول، التآكل النبيبي الكلوي، اعتلال الكلية السام، شذوذ في البول، أعراض المثانة ومجرى البول (عادية)؛ انقطاع البول، متلازمة انحلال الدم اليوريمية (غير عادية)؛ اعتلال الكلية، التهاب المثانة النزفي (نادرة جدا).
- الاضطرابات في الجلد والنسيج تحت الجلد: الحكة، طفح جلدي، تساقط الشعر، حب الشباب، زيادة التعرق (عادية)؛ التهاب الجلد، حساسية للضوء (غير عادية)؛ تقشر الأنسجة المتموتة البشروية 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 (عادية)؛ اضطرابات في المفاصل (غير عادية).
- الاضطرابات في الغدد الصماء: تكاثر الشعر (نادرة).
- الاضطرابات في الاستقلاب والتغذية: فرط سكر الدم، مرض السكري، فرط بوتاسيوم الدم (عادية جدا)؛ نقص مغنزيوم الدم، نقص فسفات الدم، نقص بوتاسيوم الدم، نقص كالسيوم الدم، نقص صوديوم الدم، سوائل زائدة، فرط حمض يوريك الدم، قلة الشهية، فقدان الشهية، الحماض الأيضي، فرط الدهون، ارتفاع الكولسترول، فرط ثلاثي غليسيريد الدم، شوارد شاذة أخرى (عادية)؛ جفاف، نقص بروتينات الدم، فرط فسفات الدم، نقص سكر الدم (غير عادية).
- الالتهابات والإصابات: كما هو معروف مع الأدوية القوية الأخرى الكابتة للمناعة، إن المرضى الذين يتناولون التاكروليموس هم عرضة كثيرا للإصابة المتزايدة بالإلتهابات (الفيروسية والبكتيرية والفطرية والطفيلية). وقد تتفاقم الإلتهابات الموجودة مسبقا. ويمكن الإصابة بالتهابات عامة والموضعية. وقد أفيد عن حالات إصابة بالفيروس BK المرتبط بالخلل الكلوي وبالفيروس JC المرتبط باعتلال الدماغ الأبيض المتعدد البؤر المترقي لدى المرضى الخاضعين للعلاج بالأدوية الكابتة للمناعة بما فيها التاكروليموس.
- الإصابة بجروح وتسمم ومضاعفات إجرائية: خلل أولي في العضو المزروع (عادية). ولوحظت أخطاء طبية كالاستبدال غير المتعمد أو غير المقصود أو دون إشراف لتركيبات التاكروليموس الفورية الإطلاق أو الممددة الإطلاق. وأفيد عن حدوث رفض الجسم للعضو المزروع (لا يمكن تقدير عدد الحالات من المعلومات المتوافرة).
- الأورام الحميدة والخبيثة وغير المحددة: إن المرضى الخاضعين للعلاج بالأدوية الكابتة للمناعة هم عرضة كثيرا للإصابة المتزايدة بالأورام. وأفيد عن إصابات بأورام حميدة وخبيثة في الوقت عينه بما في ذلك اضطرابات التكاثر اللمفاوي المرتبط بفيروس إيبشتاين-بار والأورام الجلدية وذلك باتباع العلاج بالتاكروليموس أيضا.
- الاضطرابات في الأوعية الدموية: ارتفاع ضغط الدم (عادية جدا)؛ نزيف، حالات تجلط وإقفار، اضطرابات في الأوعية الدموية المحيطية، انخفاض ضغط الدم في الأوعية الدموية (عادية)؛ ذبحة، خثار وريدي عميق في الأطراف، سكتة دماغية (غير عادية).
- الاضطرابات العامة وشروط موقع الاستعمال: وهن، حمى، وذمة، آلام وانزعاج، تزايد الفسفاتاز القلوية في الدم، زيادة في الوزن، خلل في إدراك درجة حرارة الجسم (عادية)؛ قصور في أعضاء عدة، انفلونزا، حساسية مفرطة على الحرارة، الشعور بضغط على الصدر، عصبية شديدة، شعور غير طبيعي، تزايد في نازعة هيدروجين اللاكتات في الدم، انخفاض الوزن (غير عادية)؛ عطش، سقوط، قرحة، ضيق الصدر، قلة حركة (نادرة)؛ تزايد النسيج الدهني (نادرة جدا).
- الاضطرابات في الجهاز المناعي: لوحظت الإصابة بالحساسية والتفاعلات تأقانية لدى المرضى الذين يتناولون التاكروليموس.
- الاضطرابات في الكبد: أنزيمات كبدية واعتلالات وظيفية، الركود الصفراوي واليرقان، اعتلالات في الخلايا الكبدية والتهاب الكبد والأقنية الصفراوية (عادية)؛ تجلط الشرايين الكبدية، داء الانسداد الوريدي الكبدي (نادرة)؛ قصور كبدي، تضيق القناة الصفراوية (نادرة جدا).
- الاضطرابات في الجهاز التناسلي والصدر: عسر الطمث و نزيف في الرحم (غير عادية).
- الاضطرابات النفسية: أرق (عادية جدا)؛ قلق، ارتباك، ضياع، اكتئاب ومزاج مكتئب، اضطرابات في المزاج وانزعاج، كوابيس، هلوسة، اضطرابات ذهنية (عادية)؛ اضطرابات ذهانية (غير عادية).

المقادير العلاجية وطريقة الاستعمال

يستوجب مستحضر تاكروغراف المراقبة الدقيقة من قبل أفراد مختصين ومجهزين. يتم وصف الدواء والتغييرات في العلاج المستهل بالأدوية الكابتة للمناعة على يد أطباء مختصين بالعلاج الكابت للمناعة وبالتعامل مع المرضى الخاضعين لعملية زرع.

<u>تحذيرات عامة</u>

إن الجرعات الأولية الموصى عليها والمبينة أدناه يجب أن تتبع وحدها فقط كمبادىء توجيهية. على جرعات تاكروغراف- أن تستند أساسا إلى تقديرات سريرية للرفض والتحمل لدى كل مريض على حدة بالإضافة إلى مراقبة مستوى الدم. وإن ظهرت سريريا أعراض الرفض، يجب عندها تغيير نظام العلاج المتبع الكابت للمناعة.

عموما، يمكن البدء بتناول الجرعة عن طريق الفم وإن لزم الأمر عبر إعطاء محتوى الكبسولة المعلق في المياه عبر الأنابيب الأنفية المعدية. يعطى دائما التاكروليموس بالتزامن مع أدوية أخرى كابتة للمناعة خلال الفترة المباشرة لما بعد الخضوع لعملية الزرع. وقد تتغير جرعة تاكروغراف بحسب النظام الكابت للمناعة المتبع.

<u>طريقة الاستعمال</u>

يوصى بأن تعطى الجرعة اليومية الفموية على دفعتين (مثلا صباحا ومساء). ويجب تناول الكبسولات مباشرة بعد إخراجها من العلبة على أن يتم ابتلاعها مع السوائل (يستحسن مع المياه). 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.

<u>مدة الاستعمال</u>

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

<u>الجرعات الموصى عليها عند زرع الكبد</u>

- الوقاية من رفض العضو المزروع عند البالغين: تبلغ الجرعة الفموية الأولية لمستحضر تاكروغراف 0.10 إلى 0.20 ملغ/كلغ يوميا مقسمة على دفعتين (مثلا صباحا ومساء). ويجب البدء بتناول الجرعة بعد 12 ساعة تقريبا من انتهاء العملية.
- الوقاية من رفض العضو المزروع عند الأولاد: تبلغ الجرعة الفموية الأولية 0.30 ملغ/كلغ يوميا مقسمة على دفعتين (مثلا صباحا ومساء).
- تعديل الجرعة خلال فترة ما بعد عملية الزرع عند البالغين والأولاد: تخفض عادة جرعات مستحضر تاكروغراف خلال فترة ما بعد عملية الزرع. ويمكن في بعض الحالات إيقاف العلاج بالأدوية الكابتة للمناعة المتزامن مع تاكروغراف مؤديا ذلك إلى العلاج الأحادي بهذا الأخير. قد يقوم التحسن في حالة المريض بعد عملية الزرع بتغيير الحرائك الدوائية لمستحضر تاكروغراف ما يستلزم المزيد من التعديل في الجرعات.
- العلاج عند رفض العضو المزروع عند البالغين والأولاد: زيادة جرعات مستحضر تاكروغراف والعلاج الإضافي بالستيرويدات القشرية واستخدام كميات قليلة من الأجسام المضادة الأحادية والمتعددة المنشأ، كل ذلك قد استعمل للتعامل مع فترات الرفض. وإن لوحظت أعراض سمية (كالآثار الضائرة الواضحة)، قد يستوجب عندها إنقاص جرعة تاكروغراف .

بغية الانتقال لاستعمال مستحضر تاكروغراف، يجب بدء العلاج بالجرعة الفموية الأولية الموصى عليها في علاج كبت المناعة الأولي.

<u>الجرعات الموصى عليها عند زرع الكلية</u>

- الوقاية من رفض العضو المزروع عند البالغين: تبلغ جرعة تاكروغراف الفموية الأولية 0.30-0.20 ملغ/كلغ يوميا مقسمة على دفعتين (مثلا صباحا ومساء). ويجب البدء بتناول الجرعة بعد 24 ساعة من انتهاء العملية.
- الوقاية من رفض العضو المزروع عند الأولاد: تبلغ الجرعة الفموية الأولية 0.30 ملغ/كلغ يوميا مقسمة على دفعتين (مثلا صباحا ومساء).
- تعديل الجرعة خلال فترة ما بعد عملية الزرع عند البالغين والأولاد: تخفض عادة جرعات مستحضر تاكروغراف خلال فترة ما بعد عملية الزرع. ويمكن في بعض الحالات إيقاف العلاج بالأدوية الكابتة للمناعة المتزامن مع تاكروغراف مؤديا ذلك إلى العلاج المزدوج القائم بهذا الأخير. قد يقوم التحسن في حالة المريض بعد عملية الزرع بتغيير الحرائك الدوائية لمستحضر تاكروغراف ما يستلزم المزيد من التعديل في الجرعات.
- العلاج عند رفض العضو المزروع عند البالغين والأولاد: زيادة جرعات مستحضر تاكروغراف والعلاج الإضافي بالستيرويدات القشرية واستخدام كميات قليلة من الأجسام المضادة الأحادية والمتعددة المنشأ، كل ذلك قد استعمل للتعامل مع فترات الرفض. وإن لوحظت أعراض سمية (كالآثار الضائرة الواضحة)، قد يستوجب عندها إنقاص جرعة تاكروغراف .

بغية الانتقال لاستعمال مستحضر تاكروغراف، يجب بدء العلاج بالجرعة الفموية الأولية الموصى عليها في علاج كبت المناعة الأولي.

<u>الجرعات الموصى عليها عند زرع القلب</u>

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

صرح عن استراتيجية بديلة عند إعطاء مستحضر تاكروغراف الفموي بعد 12 ساعة على عملية الزرع. وخصصت للمرضى الذين لا يعانون خللا في وظيفة العضو (كالقصور الكلوي). وفي تلك الحالة، استعملت جرعة تاكروغراف فموية أولية بمعدل مليغرامين إلى 4 مليغرامات يوميا بالتزامن مع الميكوفينولات موفيتيل والستيرويدات القشرية أو بالتزامن مع السيروليموس والستيرويدات القشرية.

- الوقاية من رفض العضو المزروع عند الأولاد: بعد حث الأجسام المضادة، إن بدأ العلاج بمستحضر تاكروغراف عن طريق الفم، تبلغ الجرعة الأولية الموصى عليها 0.10 إلى 0.30 ملغ/كلغ يوميا مقسمة على دفعتين (مثلا صباحا ومساء).
- تعديل الجرعة خلال فترة ما بعد عملية الزرع عند البالغين والأولاد: تخفض عادة جرعات مستحضر تاكروغراف خلال فترة ما بعد عملية الزرع. قد يقوم التحسن في حالة المريض بعد عملية الزرع بتغيير الحرائك الدوائية لمستحضر تاكروغراف ما يستلزم المزيد من التعديل في الجرعات.
- العلاج عند رفض العضو المزروع عند البالغين والأولاد: زيادة جرعات مستحضر تاكروغراف والعلاج الإضافي بالستيرويدات القشرية واستخدام كميات قليلة من الأجسام المضادة الأحادية والمتعددة المنشأ، كل ذلك قد استعمل للتعامل مع فترات الرفض. ولدى المرضى البالغين المنتقلين إلى استعمال مستحضر تاكروغراف، تبلغ الجرعة الفموية الأولية 0.15 ملغ/كلغ يوميا مقسمة على دفعتين (مثلا صباحا ومساء). ولدى المرضى الصغار المنتقلين إلى استعمال مستحضر تاكروغراف، تبلغ الجرعة الفموية الأولية 0.20 إلى 0.30 ملغ/كلغ يوميا مقسمة على دفعتين (مثلا صباحا ومساء).

<u>الجرعات الموصى عليها عند العلاج عند رفض العضو المزروع والطعوم الخيفية الأخرى</u>

تستند الجرعات الموصى عليها عند زرع الرئة والبنكرياس والأمعاء إلى بيانات التجارب السريرية الرئة، بلغت الجرعة الأولية لمستحضر تاكروغراف 0.10 إلى 0.15 مغ/كلغ يوميا، ولدى مرضى زرع البنكرياس، بلغت الجرعة الأولية 0.2 ملغ/كلغ يوميا ولدى مرضى زرع الأمعاء، بلغت الجرعة الأولية 0.3 ملغ/كلغ يوميا.

<u>تعديلات الجرعات لدى مجموعات خاصة</u>

- قصور الكبد: قد يستوجب إنقاص الجرعة لدى المرضى المصابين بقصور حاد في الكبد بغية المحافظة على التاكروغراف في الدم ضمن المستويات الموصى عليها.
- قصور الكلية: بما أن حرائك تاكروغراف الدوائية لا تتأثر بالقصور الكلوي، لا يستوجب تعديل الجرعة. إنما ولاحتمال تسبب التاكروغراف بالسمية للكلية، يوصى بالمراقبة الدقيقة لوظيفة الكليتين (بما في ذلك تركيزات مصل الكرياتينين المتسلسلة، حساب تصفية الكرياتينين ومراقبة إنتاج البول).
- العرق: مقارنة بالعرق الأبيض، قد يتطلب العرق الأسود جرعات أعلى من مستحضر تاكروغراف للوصول إلى المستويات النهائية عينها.
- الجنس: لا أدلة تشير إلى لزوم الرجال والإناث إلى جرعات مختلفة للوصول إلى المستويات النهائية 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 تفيد بوجوب تعديا الجرعة لدى المرضى العجزة.
- الانتقال من السيكلوسبورين: يجب الانتباه حين ينتقل المرضى من العلاج بالسيكلوسبورين إلى العلاج بمستحضر تاكروغراف. ولا ينصح بتناول السيكلوسبورين وتاكروغراف معا.

يجب البدء بالعلاج بمستحضر تاكروغراف بعد الأخذ بعين الاعتبار تركيزات السيكلوسبورين في الدم وحالة المريض السريرية. ويجب تأخير الجرعة إن كانت مستويات السيكلوسبورين مرتفعة في الدم. عمليا، بدأ العلاج بمستحضر تاكروغراف بعد 12 إلى 24 ساعة على إيقاف السيكلوسبورين. ويجدر مواصلة مراقبة مستويات السيكلوسبورين في الدم بعد الانتقال لتأثر تصفية السيكلوسبورين بذلك.

مراقبة الدواء العلاجية: على جرعات تاكروغراف أن تستند أساسا إلى تقديرات سريرية للرفض والتحمل لدى كل مريض على حدة بالإضافة إلى مراقبة مستوى مستحضر تاكروغراف في الدم الكامل. ولجعل الجرعة المثلى، تتوفر مقايسات مناعية عدة لتحديد تركيزات تاكروغراف في الدم الكامل بما في ذلك المقايسة الأنزيمية المناعية للجسيمات الصغيرة النصف آلية. إن مراقبة التركيزات من النشرة المطبوعة والقيم الشخصية في الممارسة السريرية يجب أن تقيم بحذر ومعرفة بوسائل التحاليل المتبعة. وفي الممارسة السريرية الحالية، تتم مراقبة مستويات الدم الكامل باستخدام وسائل المقايسات المناعية.

يجب مراقبة المستويات النهائية للتاكروغراف في الدم خلال فترة ما بعد عملية الزرع. وعند إعطائه عن طريق الفم، يجب قياس المستويات بعد 12 ساعة تقريبا من تناول الجرعة وقبل تناول الثانية مباشرة. ويجب أن ترتكز وتيرة مراقبة المستويات إلى الحاجات السريرية. وبما أن تاكروغراف مستحضر طبي بتصفية منخفضة، قد تأخذ تعديلات نظام المقادير العلاجية أيام عدة قبل ظهور التغييرات في المستويات في الدم. ويجب مراقبة المستويات النهائية في الدم مرتين أسبوعيا تقريبا خلال فترة ما بعد عملية الزرع مباشرة وبعدها دوريا خلال العلاج المداوم. 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 تحاليل الدراسات السريرية أنه يمكن معالجة غالبية المرضى بنجاح إن بقيت مستويات تاكروغراف النهائية في الدم أقل من 20 نانوغرام/مل. ومن الضروري الأخذ بعين الاعتبار حالة المريض السريرية عند حساب مستويات الدم الكامل.

في الممارسة العملية، بلغت الستويات النهائية 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 مباشرة. وبالتالي، خلال العلاج المداوم، بلغت تركيزات الدم في نطاق ال5 إلى 15 نانوغرام لدى مرضى زرع الكبد والكلية والقلب.

الجرعة المفرطة

إن التجارب مع الجرعة المفرطة محدودة. وأفيد عن حالات عدة من الجرعة المفرطة عن طريق الخطأ؛ وضمت الأعراض: رجفة، صداع، غثيان، قيء، التهابات، شرى، نعاس، زيادة في نتروجين يوريا الدم، كرياتينين المصل، زيادة في مستويات ناقلة الأمين الألانين.

لا يتوفر ترياق محدد للعلاج بالتاكروليموس. وفي حالات الجرعة المفرطة، يجب اتخاذ تدابير عامة داعمة وعلاج أعراضي.

وبحسب وزنه الجزيئي المرتفع وذوبانه المحدود في الماء وكروياته الحمراء الموسعة في الدم واتحاده ببروتينات البلازما، يتوقع ألا يكون التاكروليموس قابل للديال. وعند المرضى المعزولين بمستويات بلازما مرتفعة جدا، كان ترشيح الدم أو العملية عبر الترشيح فعالا بإنقاص تركيزات السمية. وفي حالات التسمم، قد يكون فعالا غسل المعدة و/أو استخدام المواد الماصة (كالفحم النباتي المنشط) إن تم مباشرة بعد حدوث التسمم.

شروط حفظ الدواء

يحفظ مستحضر تاكروغراف في مكان تكون الحرارة دون ال25 درجة مئوية.
احفظه في علبته الأصلية في ظروف سليمة.

تاريخ مراجعة النشرة: تشرين الثاني 2012.

هذا دواء:
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، وإستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر.
- إتبع وصفة الطبيب بدقة، وإرشادات الإستعمال، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك.
- إن الطبيب والصيدلاني هما الخبيران في الأدوية، فوائدها ومخاطرها.
- لا تقطع فترة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك.
-لا تكرر نفس الوصفة دون إستشارة طبيبك.
-إحفظ الأدوية بعيداً عن متناول الأطفال.

مؤتمر وزراء الصحة العرب
واتحاد الصيادلة العرب

بنتا ش.م.ل.
ضبيه - لبنان