أدفاغراف®

تاكروليمس (أحادي الماء)

المفعول

على المستوى الجزيئي، تبدو آثار تاكروليماس متعلقة بارتباطه بالبروتين العصاري الخلوي (FKBP12) وهو المسؤول عن تراكمه داخل الخلية. يرتبط هذا المركب (FKBP12) - تاكروليماس على وجه التحديد و بشكل تنافسي مع كالسين يرين مما يؤدي إلى تثبيط المسارات الناقلة لإشارات خلايا (تي) والتي تعتمد على الكالسيوم وبالتالي منع استنساخ جينات مجموعة معينة من سيتوكين.

إن تاكروليمس عامل كابت مناعة قوي للغاية وله نشاط مثبت في كل من التجارب في المختبر والتجارب في الأحياء.

بشكل خاص يمنع تاكروليمس تكوّن الخلايا اللمفاوية السامة والتي تعتبر السبب الاساسي في عملية رفض الاعضاء. يعمل تاكروليمس على منع تحفيز خلايا (تي) وخلايا (بي) التي تعتمدعلى خلايا (تي) المساعدة. ويعمل ايضا على منع تكون اللمفوكينات (مثل انترليوكين ٢و ٣ و جاما انترفيرون) ويمنع ظهور مستقبلات انترليوكين ٢.

الامتصاص

تبين أن تاكروليمس عند الإنسان يتم امتصاصه من خلال القناة الهضمية. عموما يتم امتصاص تاكروليمس المتاح بسرعة. يعتبر أدفاغراف تركيبة سريعة المفعول من تاكروليماس يتتج عنها إطالة في الامتصاص عن طريق الفم حيث يستغرق معدل الوقت للوصول إلى متوسط تركيز الدم الأعظم ما يقارب ساعتين. إن امتصاص تاكروليمس متغير و متوسط توافره البيولوجي (الذي تم دراسته في مركب بروغراف) هو في حدود ٢٠ ٪ – ٢٥ ٪ (المعدل الفردي لدى المرضى البالغين يتراوح بين ٦ ٪ – ٤٣ ٪). انخفض التوافر البيولوجي الفموي لدى أدفاغراف عندما كان يؤخذ بعد وجبة الطعام. انخفض كل من معدل ومدى امتصاص أدفاغراف عندما كان يعطى مع الطعام. تدفق العصارة الصفراوية لا يؤثر على امتصاص تاكروليمس وبالتالي يمكن بدء العلاج مع أدفاغراف فمويا. هناك علاقة قوية تربط بين المساحة تحت المنحنى ومستويات ترفة الدم الكلي عند الحالة الثابتة لدى أدفاغراف. و بالتالي فإن رصد مستويات ترفة الدم الكلي يوفر تقديرا جيدا للتعرض الجهازي.

التوزع

قد توصف جاهزية تاكروليمس بعد استخدامه عن طريق التسريب الوريدي عند الإنسان بثنائية الطور. في الدوران الجهازي، يرتبط تاكروليمس بقوة بكريات الدم الحمراء مما يؤدي إلى نسبة توزع تقارب ٢٠:١ من تركيزه في الدم إلى تركيزه في البلازما. في البلازما، يرتبط تاكروليمس بشكل كبير (< ٨ر٨٩ ٪) ببروتينات البلازما وبشكل رئيسي مع الألبومين وحامض البروتين السكري ألفا واحد. يتوزع تاكروليمس في الجسم على نطاق واسع. يصل حجم توزع تاكروليمس عند بلوغه الحالة الثابتة إلى حوالي ١٣٠٠ لتر بناء على تركيزات البلازما (لدى الأصحاء). أما حجم توزعه بالنسبة للدم الكلي فهو في المتوسط ٦ ر٤٧ لتر.

الاستقلاب

يتم استقلاب تاكروليمس بشكل واسع في الكبد بواسطة انزيم السايتوكروم P450-3A4. كما يتم استقلابه بشكل كبير في جدار الأمعاء. هناك العديد من المستقلبات التي تم تحديدها. في المختبر، واحد منها فقط تبين أن له نشاطا في تثبيط المناعة مماثلة لتلك التي لدى تاكروليمس. أما المستقلبات الأخرى فإنها تملك نشاطا ضعيفا أو لا تملك أي نشاط تثبيط للمناعة. في الدورة الدموية واحد فقط من هذه المستقلبات الغير نشطة موجود بتركيزات منخفضة. ولذلك فإن المستقلبات لا تساهم في النشاط الدوائي لدى تاكروليمس.

الطرح

يعتبر تاكروليمس مادة ذات تصفية منخفضة. إن معدل تصفية الجسد الكلي من تركيزات الدم عند الأصحاء يقدر ب ٢٥ر٢ لتر/ساعة. أما عند مرضى زراعة الكبد والكلى والقلب البالغين فقد بلغت التصفية ١ر٤ و ٧ر٦و ٩ر٣ لتر/الساعة على التوالي. لوحظ أن بعض العوامل مثل انخفاض مكداس الدم وانخفاض مستويات البروتين (و الذي ينتج عنها زيادة في الجزء غير المرتبط من تاكروليمس) أو زيادة الاستقلاب الناتج عن الكورتيكوستيرويد تعتبر مسؤولة عن زيادة معدلات التصفية بعد الزراعة. يعتبر العمر النصفي لتاكروليمس طويل و متغير. يقدر متوسط العمر النصفي في الدم كاملا عند الأصحاء ب ٤٣ ساعة. بعد إعطاء تاكروليمس الموسوم ب (C_{24}) عن طريق الفم أو الوريد وجد أن النشاط الإشعاعي قد طرح في البراز. و تم طرح ما يقارب ٢٪ من النشاط الإشعاعي في البول. تم اكتشاف أقل من ١٪ من تاكروليمس الذي لم يتعرض للاستقلاب في البول والبراز. الأمر الذي يشير إلى أن تاكروليمس يتم استقلابه بشكل كامل تقريبا قبل الطرح. تعتبر العصارة الصفراوية الطريق الرئيسي للطرح.

دواعي الاستعمال

للوقاية من رفض العضو بعد زراعة الكلى والكبد للمرضى البالغين. وكعلاج لحالات الرفض التي تحدث عند مرضى زرع الكلى والكبد البالغين بالرغم من تناولهم لأدوية كابتة للمناعة أخرى.

الجرعة وطريقة الاستعمال

أدفاغراف هو تركيبة تاكروليمس يعطى مرة واحدة في اليوم عن طريق الفم. يتطلب العلاج بأدفاغراف المراقبة بحذر من قبل أشخاص مجهزين بالعدة و مؤهلين. يجب وصف هذا المستحضر الدوائي (أو تغيير علاج تثبيط المناعة الذي بدء استخدامه) فقط من قبل أطباء متمرسين في العلاج عن طريق تثبيط المناعة أو معالجة مرضى الزراعة. إنه من غير الآمن التحويل من تركيبات المفعول السريع أو البطيء من تاكروليمس سواء غير المتعمد أو الغير مشرف عليه. قد يؤدي هذا التحويل إلى رفض العضو أو زيادة الأعراض الجانبية و التي تشمل الزيادة أو النقصان في تثبيط المناعة المطلوب بسبب الاختلافات في التعرض الجهازي لتاكروليمس و المتعلق بالجانب السريري. يجب أن يبقى المرضى على تركيبة واحدة من تاكروليمس مع الحفاظ على الجرعة اليومية. لا يجب أن يتم التغيير في التركيبة أو النظام الدوائي إلا تحت مراقبة دقيقة من قبل طبيب مختص في الزراعة. يجب إجراء رصد علاجي للدواء بعد التحويل إلى تركيبة بديلة. كما يجب تعديل الجرعة للتأكد من أن التعرض الجهازي لتاكروليمس لم يتغير.

الجرعة

إن الجرعات المبدئية الموصى بها أدناه هي فقط لإعطاء مبادئ إرشادية. يعطى أدفاغراف بشكل نمطي بالإضافة إلى أدوية كابتة للمناعة أخرى في الفترة الأولى بعد العملية الجراحية. قد تختلف الجرعة تبعا لنظام تثبيط المناعة المختار. ينبغي أن تستند جرعات أدفاغراف في المقام الأول على التقييمات السريرية للرفض و مدى تحمل المريض للدواء و ذلك لكل مريض على حدة من خلال معايرة مستوى الدواء في الدم. إذا كانت علامات الرفض واضحة سريريا فينبغي النظر في تعديل نظام تثبيط المناعة المستخدم. إن المساحة تحت المنحنى ٠–٢٤ في اليوم الأول لتاكروليمس المحتوى في أدفاغراف عند مرضى زراعة الكلى و الكبد حديثي الزراعة كانت أقل ب ٣٠٪ و ٥٠ ٪ على التوالي مقارنة مع بروغراف عند اعطائه بنفس الجرعات. عند حلول اليوم الرابع يكون التعرض الجهازي مقاسا بمستويات ترفة الدم لكلا التركيبتين متماثلا عند مرضى زراعة الكلى والكبد. يوصى بإجراء معايرة دقيقة و متكرر لمستويات ترفة الدم لتاكروليمس في الأسبوعين الأولين بعد الزراعة باستخدام أدفاغراف لضمان تعرض دوائي كافي في فترة ما بعد الزراعة الفورية. قد يستغرق تعديل جرعة أدفاغراف عدة أيام قبل أن يتم الوصول إلى الحالة الثابتة وذلك لأن تاكروليمس مادة ذات تصفية منخفضة.

لمنع حدوث رفض العضو لا بد من الحفاظ على تناول أدوية تثبيط المناعة وبالتالي لا يمكن تحديد مدة العلاج عن طريق الفم.

الوقاية من رفض العضو بعد زراعة الكلى

ينبغي أن يبدأ علاج أدفاغراف بجرعة ٢ر٠ – ٣ر٠ ملغم/ كغم/ يوم تعطى مرة واحدة يوميا في الصباح. كما يجب أن يعطى في غضون ٢٤ ساعة بعد الانتهاء من العملية الجراحية. عادة يتم تخفيض جرعات أدفاغراف لاحقا بعد الزراعة. من الممكن في بعض الحالات إيقاف أدوية تثبيط المناعة الأخرى و استخدام أدفاغراف كعلاج وحيد. قد تؤدي التغييرات التي تحدث على حالة المريض بعد الزراعة إلى تغير في الحركية الدوائية لتاكروليماس مما قد يحتم إجراء تعديلات أخرى للجرعة.

الوقاية من رفض العضو بعد زراعة الكبد

ينبغي أن يبدأ علاج أدفاغراف بجرعة ١ر٠ – ٢ر٠ ملغم/كغم/ يوم تعطى مرة واحدة يوميا في الصباح. كما يجب أن يعطى في غضون ١٢ - ١٨ ساعة بعد الانتهاء من العملية الجراحية. عادة يتم تخفيض جرعات أدفاغراف لاحقا بعد الزراعة. من الممكن في بعض الحالات إيقاف أدوية تثبيط المناعة الأخرى واستخدام أدفاغراف كعلاج وحيد. قد تؤدي التغييرات التي تحدث على حالة المريض بعد الزراعة إلى تغير في الحركية الدوائية لتاكروليماس مما قد يحتم إجراء تعديلات أخرى للجرعة.

تحويل مرضى بروغراف إلى أدفاغراف

يجب تحويل مرضى زراعة الأعضاء الذين يأخذون كبسولات بروغراف مرتين يوميا و الذين يتطلب تحويلهم إلى أخذ أدفاغراف مرة واحدة يوميا على أساس ١:١ (ملغم: ملغم) من مجموع الجرعة اليومية. يجب أن يعطى أدفاغراف في الصباح. وجد أن التعرض الجهازي لتاكروليمس (AUC 0-24) في حالة أدفاغراف أقل ب١٠ ٪ من بروغراف عند تحويل المرضى المستقرة حالاتهم من كبسولات بروغراف (مرتين يوميا) لأدفاغراف (مرة واحدة يوميا) على أساس ١:١ (ملغم: ملغم) من مجموع الجرعة اليومية. إن العلاقة بين مستويات ترفة الدم لتاكروليمس (C_{24}) والتعرض الجهازي (AUC 0-24) لأدفاغراف مشابهة لتلك التي لبروغراف. عند التحويل من كبسولات بروغراف إلى أدفاغراف يجب قياس مستويات ترفة الدم قبل التحويل وفي غضون أسبوعين بعد التحويل. بعد التحويل ينبغي معايرة مستويات ترفة الدم لتاكروليمس وإذا ما لزم الأمر يجب تعديل الجرعة للحفاظ على تعرض جهازي مماثل.

التحويل من سايكلوسبورين إلى تاكروليمس

ينبغي توخي الحذر عند تحويل علاج المرضى من سيكلوسبورين إلى تاكروليمس. لا ينصح إعطاء سيكلوسبورين وتاكروليمس في آن معا. ينبغي البدء في العلاج بأدفاغراف بعد النظر في تركيز سيكلوسبورين في الدم والحالة السريرية للمريض. يجب تأخير جرعات أدفاغراف في حال كانت مستويات سيكلوسبورين مرتفعة في الدم. في الممارسة العملية يبدأ العلاج بتاكروليمس بعد إيقاف استخدام سيكلوسبورين ب١٢ – ٢٤ ساعة. ينبغي مواصلة رصد مستويات سيكلوسبورين في الدم بعد التحويل و ذلك لأن تصفيته قد تتأثر.

علاج رفض العضو

لعلاج نوبات الرفض تم استخدام كل من زيادة جرعات تاكروليمس والعلاج بكورتيكوستيرويد التكميلي وإعطاء مسارات قصيرة من الأجسام المضادة أحادية و متعددة النسائل. قد يحتاج تخفيض جرعة أدفاغراف إذا لوحظت علامات السمية مثل شدة الأعراض الجانبية.

علاج رفض العضو بعد عملية زراعة الكلى أو الكبد

عند التحويل من أدوية تثبيط المناعة الأخرى إلى أدفاغراف ينبغي أن يبدأ العلاج بالجرعة الموصى بها للوقاية من رفض العضو بعد زراعة الكلى أوالكبد.

تعديلات الجرعة في الحالات الخاصة

القصور الكبدي: قد يكون من الضروري خفض الجرعة عند المرضى الذين يعانون من قصوركبدي حاد من أجل الحفاظ على مستويات ترفة الدم لتاكروليمس ضمن النطاق المستهدف الموصى به.

القصور الكلوي: لا يلزم تعديل الجرعة حيث أن الحركية الدوائية لتاكروليمس لا تتأثر بوظيفة الكلى. ومع ذلك، يوصى بإجراء رصد دقيق لوظيفة الكلى و ذلك نظرا لقدرة تاكروليمس السمية على الكلى (بما في ذلك تركيزات الكرياتينين في المصل المتسلسلة وحساب تصفية الكرياتينين ورصد كمية البول).

العرق: قد يحتاج المرضى السود إلى جرعات أعلى من تاكروليمس بالمقارنة مع القوقازيين لتحقيق مستويات ترفة دم مماثلة.

الجنس: ليس هناك دليل على أن المرضى الذكور والإناث يتطلبون جرعات مختلفة لتحقيق مستويات ترفة دم مماثلة.

المرضى كبار السن: لا توجد أي أدلة متوفرة حاليا تشير إلى أنه ينبغي تعديل الجرعات لدى المرضى المسنين.

المرضى الأطفال: حتى الآن لم يتم اثبات أمان وفعالية أدفاغراف لدى الاطفال الذين تقل أعمارهم عن ١٨ عاما. توجد دراسات محدودة عن استخدام أدفاغراف لدى الأطفال ولا توجد توصيات للجرعات التي يجب استخدامها للأطفال.

الرصد العلاجي للدواء

. ينبغي أن تستند جرعات أدفاغراف في المقام الأول على التقييمات السريرية للرفض و مدى تحمل المريض للدواء و ذلك لكل مريض على حدة من خلال معايرة مستوى ترفة الدواء في الدم. كمساعدة للوصول للجرعة المثلى يتوفر العديد من المقياسات المناعية لتحديد تركيزات تاكروليمس في الدم الكلي. ينبغي بعناية تقييم مقارنات التركيزات المذكورة في الدراسات المنشورة و بين تلك التي يتم الحصول عليها من القيم الفردية في الممارسة السريرية مع معرفة طرق الفحص المستخدمة. في الممارسة السريرية الحالية يتم معايرة مستويات الدم الكلي باستخدام طرق المقياسات المناعية. إن العلاقة بين مستويات ترفة الدم لتاكروليمس (C_{24}) والتعرض الجهازي (AUC 0-24) لأدفاغراف مشابهة لتلك التي لبروغراف.

ينبغي معايرة مستويات ترفة الدم لتاكروليمس خلال فترة ما بعد الزراعة. يجب أن يتم تحديد مستويات ترفة الدم لتاكروليمس بعد حوالي ٢٤ ساعة من جرعة أدفاغراف و قبل موعد الجرعة التالية. يوصى بإجراء معايرة مستوى ترفة الدم بشكل متكرر خلال أول أسبوعين بعد الزراعة متبوعا برصد دوري خلال فترة متابعة العلاج. ينبغي أيضا معايرة مستويات ترفة الدم لتاكروليمس بدقة بعد التحويل من بروغراف إلى أدفاغراف أو عند تعديل الجرعة أو عند تغيير نظام تثبيط المناعة المستخدم أو عند إعطاء مواد قد تغير من تركيزات الدم الكلي لتاكروليمس. ينبغي أن يستند تواتر رصد مستوى الدم على الاحتياجات السريرية. قد يستغرق تعديل جرعة أدفاغراف عدة أيام قبل أن يتم الوصول إلى الحالة الثابتة و ذلك لأن تاكروليمس مادة ذات تصفية منخفضة. تشير البيانات الواردة من الدراسات السريرية إلى أنه يمكن تدبير غالبية المرضى بنجاح إذا ما استمرت مستويات ترفة الدم لتاكروليمس أقل من ٢٠ نانوغرام / مل. ومن الضروري النظر في الحالة السريرية للمريض عند تفسير مستويات الدم الكلي. في الممارسة السريرية، بقيت مستويات ترفة الدم الكلي عموما في نطاق ٥ حتى ٢٠ نانوغرام / مل عند مرضى زراعة الكبد و١٠ – ٢٠ نانوغرام / مل عند مرضى زراعة الكلى والقلب في الفترة المبكرة ما بعد الزراعة. خلال فترة متابعة العلاج اللاحقة يكون تركيز الدم عموما في نطاق ٥ حتى ١٥ نانوغرام / مل عند مرضى زراعة الكلى والكبد والقلب.

طريقة الاستعمال

أدفاغراف هو تركيبة تاكروليمس يعطى مرة واحدة في اليوم عن طريق الفم. من المستحسن أن تعطى الجرعة اليومية من أدفاغراف عن طريق الفم مرة واحدة في اليوم صباحا. ينبغي أن تؤخذ كبسولات أدفاغراف مباشرة بعد إخراجها من الشريط. ينبغي نصح المرضى بعدم ابتلاع المادة المجففة. يجب ابتلاع الكبسولات بأكملها مع السوائل (ويفضل الماء). ينبغي أن يؤخذ أدفاغراف عموما على معدة فارغة أو قبل ساعة على الأقل من الوجبة أو ٢ – ٣ ساعات بعدها و ذلك للحصول على أعلى امتصاص. في حال نسيان جرعة الصباح فينبغي أن تؤخذ الجرعة في أقرب وقت ممكن في نفس اليوم. لا ينبغي أخذ جرعة مضاعفة في صباح اليوم التالي.

المرضى غير القادرين على أخذ المنتجات الطبية عن طريق الفم خلال فترة ما بعد الزراعة المباشرة يمكنهم البدء بعلاج تاكروليمس عن طريق الوريد (انظر ملخص خصائص المنتج لبروغراف تركيز ٥ ملغم / مل لمحلول التسريب) بجرعة تقارب ٢٠٪ من الجرعة الموصى بها عن طريق الفم لنفس داعي الاستعمال.

الاستخدام للاشخاص ذوي الاوضاع الخاصة

يوجد تجارب قليلة على المرضي من الاعراق غيرالقوقازية (السود و الاسيويين) او المرضى الذين يعانون من ارتفاع الاخطار المناعية (مثل اعادة الزراعة أو وجود أجسام مضادة في الدم لقبول العضو).

تخفيض الجرعة قد يكون ضروريا لمرضى القصور الكبدي الشديد. تحتوي كبسولات أدفاغراف على اللاكتوز ولذا ينصح الاشخاص الذين يعانون من امراض وراثية نادرة مثل عدم تحمل الجلاكتوز او نقص في انزيم اللاكتيز او خلل في امتصاص الجلوكوز– الجالاكتوز بعدم اخذ هذا الدواء.الحبر المستخدم في طباعة اسم أدفاغراف على الكبسولة يحتوي مادة لسيثين الصويا ولذا ينصح بتقييم الخطر المحتمل لحدوث فرط الحساسية مقابل المنفعة المتوقعة من العلاج للاشخاص الذين يعانون من فرط الحساسية لفول الصويا.

مضادات الاستعمال

فرط الحساسية للتاكروليمس او اي من المواد المرافقة.

فرط الحساسية لأدوية الماكرولايد.

المحاذير والتنبيهات

تم ملاحظة حدوث أخطاء دوائية تشمل حالات استبدال كابسولات التاكروليمس بطيئة المفعول بسريعة المفعول على وجه الخطأ بشكل غير مقصود او ناتج عن السهو او بغياب المراقبة اللازمة. هذا الخطأ تسبب في حدوث اعراض جانبية خطيرة، بما فيها رفض العضو، او اعراض جانبية اخرى ناتجة عن زيادة او نقصان التعرض للتاكروليمس. يجب ان يبقي المريض على شكل دوائي وحيد من التاكروليمس وحسب جرعة يومية مقررة، اي تبديل في الشكل الدوائي لتاكروليمس بجب ان يكون تحت اشراف دقيق من قبل طبيب مختص في الزراعة. لا ينصح بأستخدام ادفاغراف للاطفال دون سن ١٨ وذلك لعدم وجود ادلة كافية على فعاليته و/أو مأمونيته لهذه الأعمار. لا يوجد ادلة كافية لاستخدام ادفاغراف لحالات رفض العضو المقاوم لأدوية تثبيط المناعة الاخرى للمرضى الكبار. لا توجد بيانات سريرية كافية بعد لاستخدام ادفاغراف للمرضي الذين يحتاجون لعلاج وقائي من رفض العضو في حالة زراعة القلب. خلال الفترة الاولى بعد الزراعة يجب مراقبة المتغيرات التالية بشكل دوري: ضغط الدم وتخطيط القلب و الوضع العصبي و الوضع البصري و مستوى السكر الصيامي في الدم والشوارد (وخصوصا البوتاسيوم) ووظائف الكبد والكلى وفحوصات الدم وقيم التخثر وبروتين البلازما. اذا لوحظ اي تغيير ذو تأثير طبي يجب ان يؤخذ بالاعتبار تعديل جرعة المثبط المناعي. في حال تناول أدوية ذات احتمالية التداخل الدوائي وبشكل خاص المثبطات القوية لانزيم السايتوكروم P450-3A4 (مثل الكيتوكونازول وفوريكونازول واتراكونازول وتيليثرومايسين وكلاريثرومايسين) او المحفزات لانزيم السايتوكروم P450-3A4 (مثل ريفامبين وريفابيوتين) بشكل متزامن مع تاكروليمس فيجب رصد مستوى تاكروليمس في الدم و معايرته لضمان الحصول على نفس مستوى التعرض لتاكروليمس. يجب الامتناع عن استعمال المستحضرات العشبية التي تحوي نبتة سانت جون (هايبيريكم بيرفوراتيم) بشكل مترافق مع ادفاغراف و ذلك لاحتمالية حدوث تداخل يؤدي الى تقليل تركيزات تاكروليمس في الدم و مفعوله العلاجي. يجب تجنب الاستخدام المتزامن لتاكروليمس و سايكلوسبورين ويجب توخي الحيطة عند اعطاء تاكروليمس للمرضى الذين استخدموا سايكلوسبورين سابقا. يجب تجنب الغذاء الغني بالبوتاسيوم وكذلك مدرات البول المحافظة على البوتاسيوم. ان اعطاء تاكروليمس مع أدوية معينة تسبب سمية على الكلي او سمية على الاعصاب قد يزيد من خطورة حدوث هذه الاعراض. قد تؤثر أدوية تثبيط المناعة على اللقاحات ولذا قد تنخفض فعالية اللقاحات اذا اعطيت لمريض يستخدم تاكروليمس.

ينصح بتجنب اللقاحات الحية الموهنة. بما ان مستويات تاكروليمس قد تتغير بشكل كبير عند حدوث الاسهال فإنه ينصح بإجراء رصد دقيق لتركيزاته خلال نوبات الاسهال.

الاختلالات القلبية

تم ملاحظة حدوث تضخم بطيني او تضخم في الحاجز القلبي (المسجلون كاعتلالات العضلة القلبية) مع بروغراف بشكل نادر و من الوارد حدوثها مع ادفاغراف ايضا. كانت غالبية هذه الاختلالات مؤقتة وكانت تحدث بسبب كون تركيزات ترفة الدم لتاكروليمس أعلى بكثير من المستويات العظمى الموصى بها. لوحظ وجود عوامل أخرى تزيد من خطر الاصابة بهذه الاختلالات و تشمل المرضى الذين يعانون من امراض القلب سابقا واستخدام الستيرويدات وارتفاع ضغط الدم و اختلال في وظائف الكبد او الكلى والامراض المعدية وزيادة الاحتفاظ بالسوائل في الجسم والوذمة. ولذا ينصح عند اعطاء أدوية تثبيط المناعة للمرضى ذوي الخطر المرتفع للإصابة بأمراض القلب بمراقبتهم وذلك بعمل فحوصات تخطيط القلب قبل و بعد عملية الزراعة (مبدئيا في الشهر الثالث ومن ثم في الشهرالتاسع والثاني عشر). اذا حدثت الاختلالات يجب التفكير في تخفيض جرعة ادفاغراف او تحويل المريض على مثبط مناعي اخر. قد يؤدي تاكروليمس الى زيادة طول موجة QT و لكن حتى الآن لا يوجد دليل كافي لتسببه في انحراف النقاط (عند تخطيط القلب). يجب توخي الحذر للمرضى المشخصين بمتلازمة طول ال QT الخلقي.

اضرابات زيادة الخلايا الليمفاوية والتسرطنات

تم تسجيل حالات اصابة بامراض زيادة الخلايا الليمفاوية المرتبط بفيروس ابيستاين بار للمرضى المعالجين بتاكروليمس. ان اعطاء ادوية اخرى مثبطة للمناعة مثل الأجسام مضادة الليمفاويات (مثل بازيليكسيماب، داكليزوماب) مع تاكروليمس يزيد من خطر حدوث مرض زيادة الخلايا الليمفاوية المرتبط بفيروس ابيستاين بار. المرضي الذين لا يحملون مستضد فيروس ابيستاين بار في دمهم لديهم احتمالية اعلى للاصابة بزيادة الخلايا الليمفاوية ولذلك ينصح هؤلاء المرضى بعمل فحص لوجود مستضد فيروس ابيستاين بار في الدم قبل بدء العلاج بادفاغراف. خلال العلاج ينصح باجراء فحوصات دقيقة باستخدام فحص فيروس ابيستاين بار PCR. مع العلم بأن وجود نتيجة ايجابية لفحص فيروس ابيستاين بار PCR قد تستمر لعدة شهور وهي ليست دليلا على اصابة بمرض زيادة الخلايا الليمفاوية او سرطان الخلايا الليمفاوية. وكما هو الحال مع جميع أدوية تثبيط المناعة فان خطر الاصابة بالسرطان غير معروف. جميع أدوية تثبيط المناعة قد تؤدي الى تسرطنات الجلد وبالتالي ينصح بعدم التعرض الزائد لاشعة الشمس والاشعة فوق البنفسجية وينصح بارتداء ملابس ساترة من اشعة الشمس واستخدام الواقيات من اشعة الشمس ذات عوامل الحماية العالية. المرضى الذين يتعالجون بأدوية تثبيط المناعة بمافيهم ادفاغراف يكونون عرضة للاصابة بعدوى الكائنات الانتهازية (البكتيريا والفيروسات والفطريات والطفيليات). ومن هذه الحالات اعتلال الكلية الناتج عن فيروس BK وكذلك اعتلال بيضاء الدماغ متعدد البؤر الناتج عن فيروس JC. تحدث هذه الاصابات نتيجة زيادة في استخدام أدوية تثبيط المناعة وقد تؤدي الى حدوث حالات خطرة أو مميتة للمريض والتي يجب على الطبيب أن يأخذها بالاعتبار عند تشخيص تدهور وظائف الكلية أو الأعراض العصبية لدى المرضى الذين يأخذون أدوية تثبيط المناعة. تم تسجيل اصابات لمرضى يتعالجون بتاكروليمس بمتلازمة الاعتلال الدماغي الخلفي غير الدائم. اذا تم الاشتباه بالاصابة بهذه المتلازمة اثناء العلاج بتاكروليمس عن طريق حدوث اعراض مثل الصداع وتغير الحالة العقلية وتشنجات واضرابات بصرية فيجب عمل فحوصات اشعاعية مثل (MRI). اذا تم تشخيص الاصابة بهذه المتلازمة ينصح باعادة ضبط ضغط الدم والسيطرة على التشنجات وايقاف العلاج بتاكروليمس فورا. غالبية المرضي يعودون الى الحالة الطبيعية بعد اخذ الاحتياطات الكاملة.

فقر الدم ذو الكريات الحمراء الصرفة

تم الابلاغ عن حالات فقر الدم ذو الكريات الحمراء الصرفة عند بعض المرضى الذين تم معالجتهم بتاكروليمس. كل المرضى ابلغوا باصابتهم بعوامل خطورة للاصابة بفقر الدم ذو الكريات الحمراء الصرفة، مثل: عدوى باراڤيروس B19 أو مرض كامن أو استخدام ادوية مصاحبة بالاصابة بفقر الدم ذو الكريات الحمراء الصرفة وذلك بشكل متزامن مع استخدام تاكروليمس.

التداخلات الدوائية

يتم استقلاب تاكروليمس المتوفر جهازيا بواسطة انزيم السايتوكروم P450-3A4 الكبدي. وهناك أيضا ما يدل على حدوث استقلاب معدي معوية بواسطة انزيم السايتوكروم P450-3A4 الموجود في جدار الأمعاء. أن استخدام المواد المعروفة بتثبيط أو تحفيز انزيم السايتوكروم P450-3A4 بشكل متزامن مع تاكروليمس قد يؤثر على استقلابه وبالتالي زيادة أو انخفاض مستوياته في الدم. يوصى بمعايرة مستويات الدم لتاكروليمس عند الإعطاء المتزامن للمواد التي لديها قدرة التأثير على انزيم السايتوكروم P450-3A4 أو على مستويات تاكروليمس في الدم، كما يوصى بتعديل جرعة تاكروليمس بشكل ملائم من أجل الحفاظ على نفس التعرض لتاكروليمس. يؤدي استخدام مثبطات انزيم السايتوكروم P450-3A4 إلى زيادة مستويات تاكروليمس في الدم.

لوحظ سريريا ان المواد التالية تتداخل بشكل قوي و تزيد مستويات تاكروليمس في الدم: مضادات الفطريات مثل كيتوكونازول وفلوكونازول واتراكونازول وفوريكونازول؛ المضاد الحيوي من فئة المايكرولايدات إيريثرومايسين، و مثبطات انزيم البروتييز للHIV مثل (ريتينوفير). الاستخدام المتزامن للادوية المذكورة غالبا يستلزم تخفيض جرعة تاكروليمس لجميع المرضى. تشير دراسات الحركية الدوائية ان زيادة تركيزات تاكروليمس في الدم مع هذه الادوية ناتج عن زيادة التوافر الحيوي لتاكروليمس المأخوذ بالفم كنتيجة لتقليل عملية الاستقلاب التي تحدث في الجهاز الهضمي. تأثير هذه الادوية علي الاستقلاب الكبدي اقل بكثير. لوحظت وجود تداخلات اضعف مع الادوية التالية: كلوترايمازول وكلاريثرومايسن وجوسامايسن ونيفيدابين ودلتيازم و فيراباميل ودانازول وأيثينيل استراداديول واوميبرازول ونيفازودون. لوحظ في المختبر ان المواد التالية تؤثر بشكل قوي على استقلاب تاكروليمس: بروموكريبتين وكورتيزون ودابسون وايرغوتامين وغاستودون وليدوكايين وميفينايتوين وميكونازول وميدازولام ونيلفادبين ونورثيندرون وكوينيدين وتاموكسافين وتراي اسيتيل–اوليانودومايسين. لوحظ ان عصير الليمون الهندي (الجريب فروت) يزيد مستوايات تاكروليمس في الدم ولذا ينصح باجتنابه. قد يزيد لانزوبرازول وسايكلوسبورين من تركيزات تاكروليمس في الدم عن طريق تثبيطها لانزيم سايتوكروم P450-3A4.

تداخلات اخري تزيد مستويات تاكروليمس في الدم

يرتبط تاكروليمس بشدة ببروتين الدم ولذا يرجى اخذ الحيطة عند استخدام ادوية ترتبط بشدة ببروتين الدم مثل (مضادات الالتهاب غير الستروئيدية، مضادات التخثر، ادوية السكري). وكذلك قد تزيد الادوية التالية من التعرض الجهازي لتاكروليمس: أدوية تؤثر على حركة الأمعاء (مثل ميتوكلوبرامايد وسيسبرايد) وسيميتادين والاوكسيد المائي للماغنيزيوم–المونيوم.

الادوية المحفزة لانزيم سايتوكروم CYP3A4. تقلل مستوى تاكروليمس في الدم. لوحظ سريريا ان الادوية التالية تتداخل بقوة و تقلل مستوى تاكروليمس في الدم: ريفامبيسين وفينايتوين ونبتة سانت جون(هايبيريكم بيرفوراتيم). الاستخدام المتزامن للادوية المذكورة غالبا يستلزم زيادة جرعة تاكروليمس لجميع المرضى. و كذلك لوحظ سريريا تداخل مؤثر مع فينوباربيتال. لوحظ ان الجرعة المستخدمة خلال متابعة العلاج من الكورتيزون تقلل من مستويات تاكروليمس في الدم. إن الجرعات العالية من بريدنيزولون او ميثيل بريدنيزولزن لعلاج رفض العضو الحاد لها القدرة على زيادة او تقليل مستويات تاكروليمس في الدم. الادوية التالية لها القدرة على تقليل مستويات تاكروليمس في الدم: كاربامازيبيم وميتاميزول وايزونيازايد

تأثير تاكروليمس على استقلاب أدوية اخرى

تاكروليمس هو مثبط معروف لانزيم سايتوكروم CYP3A4. ؛ وبالتالي الاستخدام المتزامن لتاكروليمس مع الادوية التي تستقلب بهذا الانزيم سيؤثر على عمليات استقلابها. يزيد العمر النصفي لسايكلوسبورين عند اعطائه مع تاكروليمس و يمكن أن تتزايد السمية على الكلى بشكل متأزر. ولهذه الاسباب لا يجب اعطاء تاكروليمس مع سايكلوسبورين بشكل متزامن. و يجب توخي الحذر عند اعطاء تاكروليمس لمريض قد سبق له ان تعالج بسايكلوسبورين. لوحظ ان تاكروليمس يؤدي الى ارتفاع مستوى الفينايتوين في الدم. قد يؤدي تاكروليمس الى تقليل تصفية موانع الحمل التي تحوي ستيرويد وبالتالي يزيد مستوى تعرض الجسم للهورمون ولذا يرجي مراقبة الوضع بحذرعند وجود نية التحكم بالحمل. تتوفر ابحاث قليلة عن تداخل تاكروليمس مع الستاتينات و تشير الابحاث السريرية الى عدم تأثر الحركية الدوائية للستاتينات بتاكروليمس.

الدراسات الحيوانية اظهرت وجود تأثيرفعال لتاكروليمس على تقليل عمليات استقلاب و بالتالي زيادة العمر النصفي لفينوباربيتال وأنتيبايرين

تأثيرات تداخلية اخرى ذات اثار سريرية واضحة

الاستخدام المتزامن لتاكروليمس مع ادوية ذات سمية على الكلى أو سمية على الأعصاب قد يزيد من هذه السمية مثل (الامينوجلايكوسايد ومثبطات الغايرييز وفانكومايسين وكوترايموكسازول ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية و جانسايكلوفير و اسايكلوفير). لوحظ تزايد السمية على الكلى عند اعطاء دواء امفوتيراسين ب مع ايبوبروفين بشكل متزامن مع تاكروليمس. بسبب تأثير تاكروليمس المؤدي الى زيادة البوتاسيوم في الدم (أو تفاقم المرض في حال وجوده سابقا) فيجب تجنب اخذ البوتاسيوم بشكل كبير او استخدام مدرات البول المحافظة على البوتاسيوم مثل (امايلورايد، ترايامتيرين، سبايرونولاكتون). قد تؤثر أدوية تثبيط المناعة على اللقاحات و لذا قد تنخفض فعالية اللقاحات اذا اعطيت لمريض يستخدم تاكروليمس. ينصح بتجنب اللقاحات الحية الموهنة

الحمل و الرضاعة

الحمل

اظهرت الدراسات على البشر ان تاكروليمس يعبر المشيمة.لم تظهرالدراسات القليلة التي أجريت على مرضى الزراعة وجود خطر متزايد للآثار الجانبية على الحمل اثناء العلاج بتاكروليمس مقارنة بأدوية تثبيط المناعة الاخرى. ولكن تم الابلاغ عن حالات من الاجهاض التلقائي. لغاية الان لا يوجد معلومات من علم الوبائيات مرتبطة بهذا الموضوع. يمكن الأخذ بالاعتباراستخدام تاكروليمس للنساء الحومل اذا لم تتوافر وسائل اكثرامنا وعندما تكون الفائدة المتوقعة على الام اعظم من الخطر الممكن على الجنين. اذا حصل تعرض في الرحم لتاكروليمس ينصح بمراقبة الطفل حديث الولادة و ذلك لملاحظة اي اعراض جانبية لتاكروليمس (وخصوصا التأثيرات على الكلى). يوجد خطر حصول ولادة مبكرة (اقل من ٣٧ اسبوع) (نسبة الحدوث ٦٦ من ١٢٣ حالة اي بنسبة ٧ر٥٣٪ ؛ مع ملاحظة ان غالبية الاطفال ولدوا بأوزان طبيعة بالنسبة لاعمارهم). كما يوجد خطر حصول زيادة البوتاسيوم في الدم للأطفال حديثي الولادة (نسبة الحدوث ٨ من ١١١ حالة اي بنسبة ٢ر٧٪). هذه الزيادة تعود إلى الوضع الطبيعي تلقائيا.

في تجارب على الفئران و الارانب تسبب تاكروليمس بحدوث سمية على الاجنة بجرعات اعتبرت سامة للحوامل.

الرضاعة

اظهرت الدراسات على البشر ان تاكروليمس يفرز في حليب الأم. و بما انه لا يمكن استبعاد التأثير الضار لتاكروليمس على الرضيع ينصح بالتوقف عن الرضاعة اثناء العلاج بأدفاغراف.

الخصوبة

لوحظ في التجارب على الفئران ان تاكروليمس تسبب في تأثير سلبي على خصوبة الذكور عن طريق تقليل عدد وحركة الحيوانات المنوية.

التأثير على القيادة و استعمال الماكينات

قد يؤدي تاكروليمس الى اختلالات بصرية وعصبية وقد تزيد هذه التأثيرات اذا اعطي ادفاغراف مع الكحول.

لا توجد دراسات تقييم تأثير تاكروليمس (ادفاغراف) على القيادة واستعمال الماكينات.

الآثار الجانبية

من الصعب تحديد الآثار الجانبية المرتبطة بالأدوية المثبطة للمناعة في كثير من الأحيان و ذلك بسبب علة المريض والاستخدام المتزامن للعديد من المنتجات الطبية. الآثار الجانبية الأكثر شيوعا (التي تحدث في أكثر من ١٠ ٪ من المرضى) تشمل الرعاش والقصور الكلوي و حالات ارتفاع السكر في الدم و داء السكري و ارتفاع بوتاسيوم الدم والعدوى و ارتفاع ضغط الدم والأرق. العديد من الآثار الجانبية المذكورة أدناه تكون منعكسة و / أو تستجيب لخفض الجرعة. يتم تعريف مدى تكرار ردود الفعل السلبية على النحو التالي: شائعة جدا (١/١٠)؛ شائعة (١ / ١٠٠ إلى <١ / ١٠)؛ غير شائعة (١ / ١٠٠٠ إلى <١ / ١٠٠)؛ نادرة (١ / ١٠ ٠٠٠ إلى أقل من ١ / ١٠٠٠)؛ نادرة جدا (<١ /١٠٠٠٠)، غير معروفة (لا يمكن تقديرها من خلال البيانات المتاحة). تم عرض الآثار الجانبية داخل كل مجموعة من الأكثر إلى الأقل خطورة.

الاضطرابات القلبية

شائعة: اختلالات نقص تروية الشريان التاجي، تسارع ضربات القلب

غير شائعة: فشل القلب، عدم انتظام ضربات القلب البطيني والسكتة القلبية، عدم انتظام ضربات القلب فوق البطيني، اعتلال عضلة القلب، نتائج غير طبيعية عند تخطيط القلب، تضخم البطين، والخفقان، نتائج غير طبيعية لمعدل ضربات القلب والنبض.

نادرة: انصباب تاموري

نادرة جدا: مخطط صدى القلب غير طبيعي.

الدم واضطرابات الجهاز اللمفاوي

شائعة: فقر الدم، قلة الصفيحات، قلة الكريات البيضاء، تحليلات غير طبيعية لخلايا الدم الحمراء، زيادة عدد الكريات البيضاء.

غير شائعة: اعتلال خثري، قلة الكريات الشاملة، قلة العدلات، تحليلات غير طبيعية للتخثر والنزيف.

نادرة: فرفرية نقص الصفيحات الخثاري، نقص بروثرومبين الدم.

غير معروفة: فقر الدم ذو الكريات الحمراء الصرفة، ندرة المحببات، فقر الدم الانحلالي.

اضطرابات الجهاز العصبي

شائعة جدا: صداع، رعاش

الشائعة: تشنجات، اضطرابات في الوعي، واعتلالات الأعصاب الطرفية، والدوخة، مدل و عسر اللمس.

غير شائع: اعتلال دماغي، نزيف الجهاز العصبي والحوادث الوعائية الدماغية، غيبوبة، خربطة في الكلام واللغة، وشلل الجزئي، فقدان الذاكرة.

نادر: فرط التوتر

نادرة جدا: وهن العضلات

اضطرابات العين

شائعة: اضطرابات في العين، خلل في الرؤية، الرهبة من الضوء

غير شائعة الساد

نادر: العمى

اضطرابات الأذن والتيه

شائعة: طنين

غير شائعة: ضعف السمع

نادر: الصمم العصبي الحسي

نادرة جدا: خلل السمع

اضطرابات الجهاز التنفسي الصدرية و المنصفي

شائعة: اضطرابات الرئة المثني، بحة في الصوت، انصباب الجنبي، سعال، التهاب البلعوم، احتقان والتهابات الانف

غير شائعة: فشل الجهاز التنفسي، اضطرابات في الجهاز التنفسي، ربو

نادرة: متلازمة الضائقة التنفسية الحادة

اضطرابات الجهاز الهضمي

شائعة جدا: الإسهال، الغثيان

شائعة: علامات وأعراض الجهاز الهضمي، التقيؤ، آلام في المعدة والأمعاء والبطن،حالات الالتهابات المعوية، نزف معوي، تقرح و انثقاب المعدة والأمعاء، استسقاء، التهاب وتقرحات الفم،الإمساك، **علامات وأعراض عسر الهضم، انتفاخ البطن، تمدد البطن، براز سائل**

غير شائعة: التهاب البنكرياس الحاد والمزمن، التهاب الصفاق، زيادة أنزيم الأميليز في الدم، انسداد معوي، مرض الارتداد المعدي المريئي، خلل في إفراغ المعدة

نادرة: كيسة كاذبة بنكرياسية

الاضطرابات الكلوية والبولية

شائعة جدا: القصور الكلوي

شائعة: الفشل الكلوي، الفشل الكلوي الحاد، اعتلال الكلية السام، نخر أنبوبي كلوي، شذوذ بولي، قلة البول، ظهور أعراض في المثانة والإحليل

غير شائعة: متلازمة انحلال الدم اليوريمية، انقطاع البول

نادرة جدا: اعتلال الكلية، التهاب المثانة النزفية

اضطرابات الجلد والنسيج تحت الجلد

شائعة: الطفح الجلدي،الحكة، ثعلبة، حب الشباب،زيادة التعرق

غير شائعة: التهاب الجلد، حساسية الضوء

نادرة: انحلال البشرة النخري السمي (متلازمة ليل)

نادرة جدا: متلازمة ستيفنز جونسون

اضطرابات العضلات والعظام والنسيج الضام

شائعة: ألم مفصلي،آلام الظهر، تقلصات العضلات، ألم في الأطراف

غير شائعة: اضطرابات المفاصل

اضطرابات الغدد الصماء

نادرة: كثرة الشعر

اضطرابات الاستقلاب والتغذية

شائعة جدا: مرض السكري، حالات ارتفاع السكر في الدم، زيادة بوتاسيوم الدم.

شائعة: فقدان الشهية، حماض استقلابي، شذوذ في الشوارد الأخرى، نقص الصوديوم في الدم، فرط السوائل في الجسم، فرط حمض يوريك في الدم، نقص المغنيسيوم في الدم، نقص البوتاسيوم في الدم، نقص كلس الدم، انخفاض الشهية، فرط كوليسترول الدم، فرط الدهنيات في الدم، فرط ثلاثي غليسيريد الدم، نقص الفوسفات في الدم.

غير شائعة: الجفاف، نقص سكر الدم، نقص بروتين الدم، زيادة الفوسفات في الدم.

العدوى

كما هو معروف عن الأدوية المثبطة للمناعة الأخرى فإن هناك خطر متزايد على المرضى الذين يأخذون تاكروليمس للاصابة بالعدوى (الفيروسية، البكتيرية، الفطرية، الطفيلية). يمكن أن تتفاقم العدوات الموجودة سابقا عند استخدام تاكروليمس. يمكن حدوث كل من العدوات العامة والموضعية. تم تسجيل حالات اعتلال الكلية الناتج عن فيروس BK و كذلك اعتلال بيضاء الدماغ متعدد البؤرالناتج عن فيروس JC عند اعطاء أدوية تثبيط المناعة والتي تشمل أدفاغراف.

تعقيدات ناتجة عن التسمم و الاجراءات الخاطئة

شائعة: خلل أساسي في وظيفة العضو المزروع

تم ملاحظة حدوث أخطاء دوائية تشمل حالات استبدال كابسولات التاكروليمس بطيئة المفعول بسريعة المفعول على وجه الخطأ بشكل غير مقصود او ناتج عن السهو او بغياب المراقبة اللازمة. وقد تم تسجيل عدد من حالات رفض الزراعة نتيجة لذلك (لا يمكن تقدير مدى تكرار هذه الحالات من البيانات المتاحة).

الأورام الحميدة والخبيثة وغير المحددة

إن المرضى الذين يتلقون علاج تثبيط المناعة يكونون في خطر متزايد للاصابة بالأورام الخبيثة. تم تسجيل حالات اصابة بأورام حميدة وخبيثة بما فيها امراض زيادة الخلايا الليمفاوية المرتبط بفيروس ابيستاين بار وأورام الجلد الخبيثة والتي كانت مرتبطة بالعلاج بتاكروليمس.

اضطرابات الأوعية الدموية

شائعة جدا: ارتفاع ضغط الدم

شائعة: حالات نقص تروية و انصمامية خثارية، اضطرابات انخفاض ضغط الأوعية الدموية، النزيف، واضطرابات الأوعية الدموية الطرفية

غير شائعة: خثار وريدي عميق في الأطراف، صدمة، احتشاء

الاضطرابات العامة وظروف موقع اعطاء الدواء

شائعة: اضطرابات حموية، ألم وعدم راحة، حالات وهن، وذمة، اضطراب في فهم درجة حرارة الجسم، زيادة انزيم الفوسفاتيز القلوي في الدم، زيادة الوزن

غير شائعة: انخفض الوزن، مرض شبيه بالأنفلونزا، زيادة انزيم نازع هيدروجين اللاكتات في الدم، شعور بالقلق الشديد، شعور بأن المريض غير طبيعي، فشل العديد من الأعضاء، الإحساس بضغط في الصدر، عدم تحمل درجة الحرارة

نادرة: وقوع، قرحة، ضيق الصدر، وانخفاض الحركة، العطش

نادرة جدا: زيادة الأنسجة الدهنية

اضطرابات الجهاز المناعي

لوحظ حدوث حساسية وحصول صدمة ناتجة عن التحسس عند المرضى الذين يتلقون تاكروليمس.

اضطرابات الكبد والصفراء

شائعة جدا: فحوصات وظائف الكبد غير طبيعية

شائعة:اضطرابات القناة الصفراوية، ضرر خلايا الكبد والتهاب الكبد، ركود صفراوي ويرقان

نادرة: مرض انسداد الكبد الوريدي، تخثر الشريان الكبدي

نادرة جدا: فشل كبدي

اضطرابات الجهاز التناسلي والثدي

غير شائعة: عسر الطمث والنزف الرحمي

الاضطرابات النفسية

شائعة جدا: الأرق

شائعة: الارتباك والتوهان، الاكتئاب، أعراض قلق، الهلوسة، اضطرابات عقلية، مزاج مكتئب، واضطرابات المزاج، كوابيس

غير شائعة: اضطراب ذهاني

فرط الجرعة

إن الخبرة بفرط الجرعة محدودة. وقد أبلغ عن حدوث عدة حالات من فرط الجرعة بطريق الخطأ مع تاكروليمس؛ وشملت الأعراض رعاش، وصداع وغثيان وتقيؤ، واصابة بالعدوى، وشرى، وخمول وزيادة نيتروجين اليوريا في الدم، وزيادة الكرياتينين في الدم وزيادة مستويات إنزيم ناقل أمين الألانين. لايوجد ترياق محدد لمعاكسة فرط جرعة تاكروليمس. في حال حدوث فرط الجرعة ينبغي الأخذ بالاعتبار إجراء التدابير اللازمة وعلاج الأعراض. من المتوقع أن تاكروليمس غير قابل للديال (لا يخرج عن طريق غسل الكلى) وذلك بسبب وزنه الجزيئي العالي، وضعف ذوبانه المائي، وارتباطه الشديد بكرات الدم الحمراء وبروتينات البلازما. في حالات قليلة أثبت ترشيح الدم فعاليته في خفض التركيزات السامة عند المرضى الذين يعانون من مستويات عالية جدا في البلازما. في حالات التسمم عن طريق الفم فقد يكون من المفيد إجراء غسل المعدة و/أو استخدام الممتزات (مثل الفحم المنشط) وذلك إذا ما استخدمت بعد وقت قصير من تناول الدواء.

الأشكال الصيدلانية

كبسولات صلبة طويلة–المفعول:

أدفاغراف ٥ر٠ ملغم:	تاكروليمس (أحادي الماء) ٥ر٠ ملغم/كبسولة
أدفاغراف ١ ملغم:	تاكروليمس (أحادي الماء) ١ ملغم/كبسولة
أدفاغراف ٣ ملغم:	تاكروليمس (أحادي الماء) ٣ ملغم/ كبسولة
أدفاغراف ٥ ملغم:	تاكروليمس (أحادي الماء) ٥ ملغم/كبسولة

محتوى الكبسولة: هايبروميليلوز، إيثيل سيللولوز، لاكتوز أحادي الماء، ستيرات المغنيسيوم.

قشرة الكبسولة: ثاني أكسيد التيتانيوم (E171)، أكسيد الحديد الأصفر (E172)، أكسيد الحديد الأحمر (E172)، لوريل سلفات الصوديوم، والجيلاتين.

حبر الطباعة (Opacode S-1-15083): صمغ اللك، ليسيثين (فول الصويا)، سيميتيكون، أكسيد الحديد الأحمر (E172)، هايدروكسي بروبيل السيليولوز.

لا تترك الأدوية في متناول الأطفال

Rev. 06/2013

مجلس وزراء الصحة العرب واتحاد الصيادلة العرب

إن هذا دواء

- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك وإستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر.
- إتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك.
- ان الطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
- لا تقطع مدة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون وصفة طبية.

انتاج:
شركة أستلس ايرلندا
كيلورغلين، كيري– ايرلندا

لشركة أدوية الحكمة
عمان – الأردن