

Prograf®

ยาแคปซูล tacrolimus

ยาฉีด tacrolimus (สำหรับหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเท่านั้น)

คำเตือน

ยากดภูมิคุ้มกันอาจทำให้เพิ่มโอกาสการติดเชื้อและอาจนำไปสู่การเกิด lymphoma ได้ แพทย์ที่เชี่ยวชาญเฉพาะการปลูกถ่ายอวัยวะและมีประสบการณ์การใช้ยารักษาเกี่ยวกับการกดภูมิคุ้มกันจะเป็นผู้สั่งจ่ายยา Prograf สำหรับผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังควรได้รับการสั่งจ่ายยานี้โดยแพทย์ผู้มีความชำนาญในการรักษาโรคไตอักเสบเรื้อรัง ผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ต้องอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิดและมีเครื่องมือ, บุคลากรทางการแพทย์อย่างเพียงพอ โดยแพทย์ผู้ทำการรักษาผู้ป่วยควรจะมีข้อมูลที่ครบถ้วนเพียงพอเพื่อใช้ในการดูแลผู้ป่วย

1 คำแนะนำและวิธีการใช้ยา

Prograf ได้รับการแนะนำให้ใช้สำหรับการป้องกัน organ rejection ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อตับหรือไตแบบ allogenic โดยแนะนำให้ใช้ Prograf ร่วมกับยาสเตียรอยด์ และเนื่องจากความเสี่ยงต่อการเกิด anaphylaxis ควรใช้ Prograf ชนิดฉีดเมื่อผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาแคปซูล Prograf ได้เท่านั้น สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต มีคำแนะนำให้ใช้ Prograf ร่วมกับยา azathioprine หรือ mycophenolate mofetil (MMF) ความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการใช้ยา Prograf ร่วมกับยา sirolimus ยังไม่มีการศึกษาแสดงให้เห็นผลชัดเจน (ดู การศึกษาทางคลินิก)

Prograf มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคไตอักเสบเรื้อรัง (ในกรณีที่ผลของสเตียรอยด์ไม่เพียงพอในการรักษาหรือการให้ยาสเตียรอยด์นั้นจะทำให้ยากเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์)

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยานี้ในผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังที่อยู่ในระยะเฉียบพลันและมีอาการของโรครุนแรงนั้น ยังไม่มีการศึกษาแสดงให้เห็นผลชัดเจน

2 ขนาดการให้ยาและการบริหารยา

ยาฉีด Prograf (ยาฉีด tacrolimus)

สำหรับหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเท่านั้น

อาจเกิด anaphylactic reaction ได้ในยาฉีดที่มีอนุพันธุ์ของน้ำมันละหุ่งเป็นตัวทำละลาย

ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยาโดยวิธีการรับประทานยาแคปซูล Prograf ได้ จำเป็นต้องเริ่มต้นการรักษาด้วยยาฉีด Prograf โดยการให้ยา Prograf ครั้งแรกควรทำหลังจากการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไปไม่ต่ำกว่า 6 ชั่วโมง ขนาดเริ่มต้นของยาฉีด Prograf ที่แนะนำให้ใช้คือ 0.03-0.05 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยหยดเข้าทางหลอดเลือดดำติดต่อกันอย่างสม่ำเสมอ 24 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ควรได้รับยาในขนาดที่ต่ำสุดของขนาดการให้ยา และควรแนะนำให้มีการใช้ยาสเตียรอยด์ในการรักษาควบคู่กันไปกับ Prograf ด้วยในช่วงต้นของระยะเวลาหลังจากมีการปลูกถ่ายอวัยวะแล้ว ควรให้ยา Prograf โดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างสม่ำเสมอจนกว่าผู้ป่วยจะสามารถทนต่อรับประทานชนิดแคปซูลได้

การเตรียมตัวรับเพื่อการบริหารยา/ความคงสภาพของยาเตรียม

ต้องมีการเจือจางยาฉีด Prograf ด้วย 0.9% Sodium Chloride Injection หรือ 5% Dextrose Injection เพื่อให้ได้ตัวยาที่มีความเข้มข้นอยู่ระหว่าง 0.004-0.020 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร สารละลายเจือจางของยาเตรียมที่ได้ควรเก็บในภาชนะที่ทำด้วยแก้วหรือ polyethylene และควรทิ้งไปหลังจากเก็บไว้นาน 24 ชั่วโมง ตัวยา tacrolimus เข้ากันไม่ได้กับ PVC ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ท่อ หลอดฉีดยา หรืออุปกรณ์อื่น ที่มี PVC เป็นส่วนประกอบในการเตรียมหรือการบริหารยา สารละลายเจือจางของยาเตรียมที่ได้เมื่อเก็บในภาชนะ PVC จะทำให้ความคงสภาพของยาลดต่ำลงและตัวยาจะสกัดเอาสาร phthalates จำนวนมากออกมา ในสถานการณ์ที่ต้องมีการเตรียมสารละลายเจือจางของยาเตรียมจำนวนมาก (เช่น การให้ยาในเด็ก) อาจใช้ PVC-free tubing เพื่อจะได้ลดการดูดซึมของตัวยาวง่ายที่มีนัยสำคัญที่เกิดขึ้นบนตัวท่อลง ยาฉีดที่เตรียมควรตรวจดูด้วยตาเปล่าว่ามีการตกตะกอนและการเปลี่ยนสีของตำรับยาก่อนที่จะนำไปใช้กับผู้ป่วย เนื่องจากปัญหาความไม่คงสภาพทางเคมีของตัวยา tacrolimus จึงไม่ควรผสมยากับสารละลายที่มีสภาพเป็นด่าง pH9 หรือสูงกว่านั้น (เช่น ganciclovir หรือ acyclovir)

Prograf capsules (tacrolimus capsules)

การปลูกถ่ายอวัยวะ (Transplantation)

ตารางแสดงขนาดของยาชนิดรับประทานที่แนะนำให้ใช้และความเข้มข้นของยาในเลือด (trough concentration) ที่ควรวัดได้

กลุ่มผู้ป่วย	ขนาดเริ่มต้นของยารับประทานที่แนะนำให้ใช้ ^a	ความเข้มข้นของยาในเลือด (trough concentration) ที่ควรวัดได้
ผู้ใหญ่ที่ปลูกถ่ายไต		
เมื่อให้ร่วมกับ azathioprine	0.20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน	เดือนที่ 1-3: 7-20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เดือนที่ 4-12: 5-15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร
เมื่อให้ร่วมกับ MMF/IL-2 receptor antagonist ^b	0.10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน	เดือนที่ 1-12: 4-11นาโนกรัม/มิลลิลิตร
ผู้ใหญ่ที่ปลูกถ่ายตับ	0.10-0.15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน	เดือนที่1-12: 5 – 20นาโนกรัม/มิลลิลิตร
เด็กที่ปลูกถ่ายตับ	0.15-0.20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน	เดือนที่1-12: 5 – 20นาโนกรัม/มิลลิลิตร

a) แบ่งให้เป็นวันละ 2 ครั้งคือ ทุก 12 ชั่วโมง

b) จากการศึกษาล่าสุดซึ่งมีขนาดเล็กกว่า ขนาดยา tacrolimus เริ่มต้นคือ 0.15 - 0.20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดที่ควรวัดได้คือ 6-16 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในเดือนที่ 1-3 และ 5-12 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในเดือนที่ 4-12

การปลูกถ่ายเนื้อเยื่อตับ

ผู้ป่วยควรเริ่มต้นการรักษาด้วยการใช้ยารับประทาน Prograf ชนิดแคปซูลถ้าสามารถทำได้ แต่ถ้าจำเป็นต้องใช้ยาฉีดก็ควรเปลี่ยนจากยาฉีดมาเป็นยารับประทานโดยเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้หลังจากผู้ป่วยเริ่มทนต่อยารับประทานได้ ซึ่งตามปกติแล้วจะใช้เวลาราว 2-3 วัน โดยเริ่มต้นให้ยา Prograf ฉีดหลังจากได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายเนื้อเยื่อแล้ว 6 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่ได้รับยาโดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำจะเริ่มให้การรักษาโดยให้ยารับประทานครั้งแรกหลังจากหยุดการให้ยาทางหลอดเลือดดำไปแล้ว 8-12 ชั่วโมง ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ

ให้รับประทานคือ 0.10-0.15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยสามารถแบ่งบริหารยาเป็น 2 ครั้งต่อวันทุก 12 ชั่วโมงได้ การใช้ร่วมกับ grapefruit juice มีรายงานว่าจะทำให้ความเข้มข้นของตัวยา Prograf ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ (ดู ยาที่อาจมีผลเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของตัวยา tacrolimus)

ควรมีการปรับขนาดของการให้ยาโดยพิจารณาจากปฏิกิริยาต้านอวัยวะและความทนต่อยา การให้ยา Prograf ในขนาดต่ำอาจใช้ในระยะเวลา maintenance และควรให้สัปดาห์ละครั้งรวมไปด้วยตั้งแต่ช่วงแรกภายหลังจากการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อเสร็จสิ้นลง

ขนาดของยาที่ให้และความเข้มข้นของยาในเลือด (trough concentration) แสดงในตารางด้านบน ความเข้มข้นของยาในเลือดโดยละเอียดจะแสดงผลอยู่ในการติดตามการรักษาจากระดับยาในกระแสเลือด: การปลูกถ่ายตับด้านล่าง

การปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไต

ขนาดเริ่มต้นของยารับประทาน Prograf ที่แนะนำ เมื่อให้ทุก 12 ชั่วโมง แบ่งเป็น 2 ครั้งต่อวัน คือ 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เมื่อให้ร่วมกับ azathioprine หรือ 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เมื่อให้ร่วมกับ MMF/IL-2 receptor antagonist (ดู การศึกษาทางคลินิก) โดยอาจเริ่มต้นให้ยาในครั้งแรกภายใน 24 ชั่วโมง หลังการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ แต่ควรชะลอจนกระทั่งหน้าที่ของไตฟื้นตัว (โดยระดับ serum creatinine \leq 4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) คนผิวดำอาจต้องการยาที่มีขนาดสูงขึ้นเพื่อให้ได้ระดับยาในเลือดที่เท่ากับกลุ่มของคนผิวขาว ขนาดของยาที่ให้และความเข้มข้นของยาในเลือดที่เป็นต้นแบบแสดงในตารางด้านบน ความเข้มข้นของยาในเลือดโดยละเอียดจะแสดงผลอยู่ในการติดตามการรักษาจากระดับยาในกระแสเลือด: การปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไตด้านล่าง

ข้อมูลจากผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไตพบว่าผู้ป่วยผิวดำต้องการขนาดของยาที่สูงกว่าเพื่อรักษาระดับความเข้มข้นของยาในเลือดที่เท่ากับผู้ป่วยที่เป็นชาวผิวขาว

เวลาหลังจากการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ	ชาวผิวขาว (114 คน)		ชาวผิวดำ (56 คน)	
	ขนาดยาที่ให้ (มิลลิกรัม/กิโลกรัม)	ระดับยาในเลือด (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	ขนาดยาที่ให้ (มิลลิกรัม/กิโลกรัม)	ระดับยาในเลือด (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)
7 วัน	0.18	12.0	0.23	10.9
1 เดือน	0.17	12.8	0.26	12.9
6 เดือน	0.14	11.8	0.24	11.5
12 เดือน	0.13	10.1	0.19	11.0

ผู้ป่วยเด็ก

ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับที่ไม่เคยมีอาการของไตหรือตับทำงานบกพร่องมาก่อน ต้องการได้รับยาและสามารถทนต่อยาในระดับที่สูงกว่าผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่เพื่อให้ได้ระดับยาในเลือดใกล้เคียงกัน ดังนั้นจึงแนะนำให้เริ่มต้นการรักษาผู้ป่วยเด็กด้วยขนาดยาฉีด 0.03-0.05 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และควรเริ่มยารับประทานใน

ขนาด 0.15-0.20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยอาจมีการปรับขนาดการให้ยาให้เหมาะสม มีประสบการณ์ในการใช้ยาในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีอยู่จำกัด

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตหรือไตบกพร่อง

เนื่องจากค่า mean clearance ลดลงและค่าครึ่งชีวิตยาวขึ้น ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไตขั้นรุนแรง (Pugh score \geq 10) จึงอาจจำเป็นต้องลดขนาดยา Prograf ลง ควรแนะนำให้เฝ้าติดตามความเข้มข้นของยาในเลือดอย่างใกล้ชิด

เนื่องจากตัวยามีความเป็นพิษต่อไตสูง ผู้ป่วยที่มีสภาพการทำงานของไตหรือไตบกพร่องจึงควรได้รับยาในระดับที่ต่ำสุดของปริมาณขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ทั้งในยาชนิดและยารับประทาน หรืออาจลดขนาดยาที่ให้ลงไปกว่าที่กำหนดไว้ก็ได้ในบางครั้ง ตามปกติแล้วในผู้ป่วยที่มีสภาวะ oliguria หลังจากการผ่าตัดควรเริ่มให้การรักษาด้วย Prograf หลังจากผ่าตัดแล้ว 48 ชั่วโมงหรือนานกว่านั้น

การเปลี่ยนชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน

ไม่ควรใช้ Prograf ควบคู่ไปกับ cyclosporine โดยควรจะเลือกหยุด Prograf หรือ cyclosporine ตัวใดตัวหนึ่งอย่างน้อย 24 ชั่วโมง ก่อนที่จะเริ่มต้นใช้ยาชนิดอื่น ในกรณีที่ระดับความเข้มข้นของตัวยา Prograf หรือ cyclosporine ในเลือดอยู่ในระดับสูงมาก การเปลี่ยนยากกลุ่มอื่นแทนที่จำเป็นต้องทอดระยะเวลาให้ยาวนานออกไปอีกพักหนึ่ง

การติดตามการรักษาจากระดับยาในกระแสเลือด

การเฝ้าติดตามความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดไปพร้อมๆ กับผลจากห้องปฏิบัติการและค่าทางคลินิก นับเป็นปัจจัยสำคัญในการดูแลจัดการผู้ป่วยเพื่อจะได้ทำการประเมินผลการเกิดการต้านอวัยวะที่ปลูกถ่าย, ความเป็นพิษ, การปรับขนาดยาที่ให้และความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ปัจจัยต่างๆ ซึ่งมีผลกระทบต่อความถี่ในการคอยเฝ้าติดตามผล รวมถึงความบกพร่องในการทำงานของไตหรือไตและอื่นๆ การเพิ่มหรือการหยุดให้ยาที่มีศักยภาพในการทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของตัวยาและเวลาหลังจากการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยการติดตามความเข้มข้นของยาในเลือดไม่ถึงได้ว่าเป็นการติดตามผลการทำงานของไตหรือไตและการตัดชิ้นเนื้อเยื่อไปตรวจ (biopsy)

Relative risks ของความเป็นพิษและการสูญเสียประสิทธิภาพการรักษาจะสัมพันธ์กับระดับยา (trough concentration) tacrolimus ในเลือด ดังนั้นจึงควรเฝ้าติดตามผลของระดับยาในเลือดอย่างสม่ำเสมอเพื่อช่วยในการประเมินผลทางคลินิกของความเป็นพิษและการสูญเสียประสิทธิภาพการรักษา

วิธีที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์ตัวยา tacrolimus มีอยู่ 2 วิธีคือ microparticle enzyme immunoassay (MEIA) และ ELISA โดยทั้ง 2 วิธีจะมี monoclonal antibody สำหรับ tacrolimus ตัวเดียวกัน การเปรียบเทียบความเข้มข้นของยาในเอกสารที่ได้รับการตีพิมพ์แล้วกับความเข้มข้นของตัวยาในผู้ป่วยที่ใช้ในการวิเคราะห์ครั้งนี้ จำเป็นต้องรู้ถึงกรรมวิธีการวิเคราะห์และสารที่ใช้ในการทดสอบโดยละเอียด การใช้ Whole blood เป็นวิธีที่แนะนำและควรทำการเก็บตัวอย่างให้เหมาะสมในหลอดที่บรรจุสารต้านการแข็งตัวของเลือด ethylene diamine

tetraacetic acid (EDTA) ไว้ก่อนแล้ว จะไม่ใช้ Heparin ในการทดสอบวิเคราะห์เนื่องจากมีโอกาสในการแข็งตัวของเลือดในขณะที่เก็บรักษา ตัวอย่างที่ไม่ได้รับการวิเคราะห์ในทันทีควรเก็บรักษาไว้ในอุณหภูมิห้องหรือในตู้เย็น และควรตรวจวิเคราะห์ภายใน 7 วัน ถ้าต้องการเก็บตัวอย่างไว้นานควรเก็บตัวอย่างในอุณหภูมิเยือกแข็งที่ -20 °ซ ซึ่งสามารถเก็บตัวอย่างได้นานถึง 12 เดือน

การปลูกถ่ายตับ

Therapeutic Drug Monitoring, 1995, Volume 7, Number 6 ได้รวบรวมเอกสารในการทดลองและเอกสารต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเฝ้าติดตามผลการรักษาของ tacrolimus ในปี 1995 จากการสัมมนา International Consensus Conference ของยากลุ่มที่กดภูมิคุ้มกัน ควรอ้างอิงเอกสารนี้เมื่อพิจารณาการติดตามระดับยา tacrolimus

การปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไต

การศึกษาการใช้ยา Prograf ร่วมกับ MMF และ basiliximab พบว่าผู้ป่วยจำนวน 80% สามารถรักษาระดับยา tacrolimus ในเลือดได้ในช่วงระหว่าง 6-16 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในเดือนที่ 1-3 และ 5-12 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในเดือนที่ 4 จนถึง 1 ปี

โรคไตอักเสบรูบัส (Lupus nephritis)

โดยทั่วไปขนาดยาสำหรับผู้ใหญ่คือ tacrolimus 3 มิลลิกรัม โดยวิธีรับประทาน วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า

เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยโรคไตอักเสบรูบัส ควรแนะนำให้เฝ้าติดตามระดับยาในเลือด เดือนละ 1 ครั้ง เป็นเวลานาน 3 เดือน หลังจากการเริ่มต้นรักษาด้วยยา tacrolimus หลังจากนั้นควรเฝ้าติดตามระดับยาในเลือดภายหลังจากได้รับยาแล้วประมาณ 12 ชั่วโมงเป็นระยะและควรทำการปรับขนาดยา ถ้าหากยานี้ไม่ช่วยให้อาการแสดงของไตอักเสบดีขึ้นในทางคลินิก เช่น พบการขับโปรตีนออกทางปัสสาวะ หรือพบหลักฐานทางห้องปฏิบัติการทางระบบภูมิคุ้มกันภายหลังการรักษาติดต่อกันนาน 2 เดือน ควรหยุดการรักษาด้วยยานี้หรือควรให้ผู้ป่วยได้รับยาตัวอื่นแทน หากการรักษาด้วยยานี้ให้ประสิทธิผลที่ดีเพียงพอควรแนะนำให้ปรับขนาดยาลงให้อยู่ในระดับต่ำที่สุดที่ยังสามารถรักษาระดับผลการรักษาได้

3 รูปแบบยาและความแรง

ยาแคปซูล Prograf (แคปซูล tacrolimus) 0.5 มิลลิกรัม

สีเหลืองอ่อน ยาวรี แถบสีแดงพิมพ์คำว่า "0.5 mg" ลงบนปลอกแคปซูล และยังพิมพ์คำว่า "f 607" บนปลอกของแคปซูล โดยจะบรรจุตัวยา tacrolimus anhydrous ที่มีน้ำหนัก 0.5 มิลลิกรัม

ยาแคปซูล Prograf (แคปซูล tacrolimus) 1 มิลลิกรัม

สีขาว ยาวรี แถบสีแดงพิมพ์คำว่า "1 mg" ลงบนปลอกแคปซูล และยังพิมพ์คำว่า "f 617" บนปลอกของแคปซูล โดยจะบรรจุตัวยา tacrolimus anhydrous ที่มีน้ำหนัก 1 มิลลิกรัม

ยาฉีด Prograf (ยาฉีด tacrolimus) 5 มิลลิกรัม (สำหรับหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเท่านั้น)

อยู่ในรูปแบบสารละลายปราศจากเชื้อ ใน ampoule ขนาด 1 มิลลิลิตร โดยจะมีตัวยา tacrolimus anhydrous ปริมาณเท่ากับ 5 มิลลิกรัม บรรจุอยู่ในสารละลายยา 1 มิลลิลิตร

4 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีการแพ้ต่อยา tacrolimus ห้ามใช้ยาฉีด Prograf ในผู้ป่วยที่มีการแพ้ไขมันละหุ่งชนิด polyoxyl 60 hydrogenated (HCO-60)

5 คำเตือนและข้อควรระวัง

คำเตือน

(ดู คำเตือนในกรอบสี่เหลี่ยมด้านบน)

โรคเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลินหลังปลูกถ่ายอวัยวะ

มีรายงานการเกิดโรคเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลินหลังปลูกถ่ายอวัยวะ (PTDM) ประมาณ 20% ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่ได้ใช้ยา Prograf โดยที่ผู้ป่วยไม่มีประวัติของโรคเบาหวานก่อนทำการปลูกถ่ายอวัยวะ ในการศึกษา phase III (ดู ตารางด้านล่าง) ระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิด PTDM คือ 68 วัน อาการพึ่งอินซูลินจะหายไปเองประมาณ 15% หลังจากผู้ป่วยเหล่านี้เปลี่ยนไตแล้ว 1 ปี และหายไปเอง 50% หลังจาก 2 ปี คนผิวดำ และชนชาติ Hispanic ที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตจะมีอัตราเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิด PTDM

อุบัติการณ์เกิดโรคเบาหวานหลังปลูกถ่ายไต (PTDM)* และการใช้อินซูลินในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตไปแล้ว 2 ปี

สถานะของ PTDM *	Prograf	CBIR
ผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานก่อนการปลูกถ่ายไต	151	151
ผู้ป่วยใหม่ที่เริ่มเป็น PTDM*, ที่ระยะเวลา 1 ปี	30/151 (20%)	6/151 (4%)
ผู้ป่วยที่ยังพึ่งอินซูลินที่ระยะเวลา 1 ปี โดยไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อน	25/151 (17%)	5/151 (3%)
ผู้ป่วยใหม่ที่เริ่มเป็น PTDM* หลังจาก 1 ปี	1	0
ผู้ป่วยที่เป็น PTDM* ที่ระยะเวลา 2 ปี	16/151 (11%)	5/151 (3%)

* หมายถึง ต้องใช้อินซูลินอย่างน้อย 30 วันติดต่อกันหรือนานกว่านั้น โดยที่มีช่วงที่ไม่ต้องให้อินซูลินน้อยกว่า 5 วัน ซึ่งไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลินหรือไม่พึ่งอินซูลินมาก่อน

การเกิดโรคเบาหวานหลังปลูกถ่ายไต (PTDM) ในแต่ละเชื้อชาติและการใช้ยาระหว่าง 1 ปีแรก หลังจากได้รับผ่าตัดปลูกถ่ายไต

เชื้อชาติ	Prograf		CBIR	
	จำนวนผู้ป่วย เสี่ยง	ผู้ป่วยที่เริ่มเป็น PTDM*	จำนวนผู้ป่วย เสี่ยง	ผู้ป่วยที่เริ่มเป็น PTDM*
คนผิวดำ	41	15 (37%)	36	3 (8%)
Hispanic	17	5 (29%)	18	1 (6%)
Caucasian	82	10 (12%)	87	1 (1%)

อื่น ๆ	11	0 (0%)	10	1 (10%)
รวมทั้งหมด	151	30 (20%)	151	6 (4%)

* หมายถึง ต้องใช้อินซูลินอย่างน้อย 30 วันติดต่อกันหรือนานกว่านั้น โดยที่มีช่วงที่ไม่ต้องให้อินซูลินน้อยกว่า 5 วัน ซึ่งไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลินหรือไม่พึ่งอินซูลินมาก่อน

มีรายงานการเกิดโรคเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลินหลังปลูกถ่ายอวัยวะ 18% และ 11% ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับที่เข้า Prograf และอาการนี้หายไปได้เองในผู้ป่วย 45% และ 31% เมื่อ 1 ปีหลังการปลูกถ่ายตับจากการศึกษาแบบสุ่มในสหรัฐอเมริกาและยุโรปตามลำดับ (ดู ตารางด้านล่าง) มีรายงานการเกิดน้ำตาลในเลือดสูงที่เกี่ยวข้องกับการใช้ Prograf เกิดขึ้น 47% และ 33% จากการศึกษแบบสุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับในสหรัฐอเมริกาและยุโรปตามลำดับ และอาการเหล่านี้จำเป็นต้องได้รับการรักษา (ดู อาการไม่พึงประสงค์)

อุบัติการณ์ที่เกิดโรคเบาหวานหลังปลูกถ่ายอวัยวะ (PTDM)* และการใช้อินซูลินในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับที่ระยะเวลา 1 ปี

สถานะของ PTDM *	การศึกษาในสหรัฐอเมริกา		การศึกษาในยุโรป	
	Prograf	CBIR	Prograf	CBIR
ผู้ป่วยที่เสี่ยง**	239	236	239	249
การเริ่มเป็น PTDM*	42(18%)	30(13%)	26(11%)	12(5%)
ผู้ป่วยที่ยังต้องใช้อินซูลินที่ระยะเวลา 1 ปี	23(10%)	19(8%)	18(8%)	6(2%)

* หมายถึง ต้องใช้อินซูลินอย่างน้อย 30 วันติดต่อกันหรือนานกว่านั้น โดยที่มีช่วงที่ไม่ต้องให้อินซูลินน้อยกว่า 5 วัน ซึ่งไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลินหรือไม่พึ่งอินซูลินมาก่อน

** หมายถึง ผู้ป่วยที่ก่อนผ่าตัดปลูกถ่ายตับไม่เคยมีประวัติที่เป็นโรคเบาหวานมาก่อน

ความเป็นพิษต่อไต

Prograf สามารถทำให้เกิดการทำงานของไตบกพร่องทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรังในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะเนื่องจากยาทำให้หลอดเลือดบริเวณไตหดตัว มีพิษต่อท่อไตและเนื้อไต Prograf สามารถทำให้เกิดความเป็นพิษต่อไต โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าใช้ในขนาดสูง โดยมีรายงานอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตประมาณ 52% ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต และใน 40% และ 36% ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับที่เข้า Prograf จากการศึกษแบบสุ่มในสหรัฐอเมริกาและยุโรปตามลำดับ (ดู อาการไม่พึงประสงค์)

ไตทำงานบกพร่องแบบเฉียบพลันทำให้ serum creatinine สูง โฟสเฟตซียมในเลือดสูง ปริมาณปัสสาวะขับออกมาน้อยลงและยูริกในเลือดสูง ซึ่งปกติจะกลับสู่สภาวะปกติได้ การทำงานของไตบกพร่องเรื้อรังมีลักษณะเฉพาะคือไตทำงานผิดปกติเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ระดับยูเรียในเลือดเพิ่มขึ้น และมีโปรตีนในปัสสาวะ สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติควรได้รับการติดตามดูแลอย่างใกล้ชิดเนื่องจากอาจจำเป็นต้องลดขนาดของยา Prograf ที่ใช้ลงชั่วคราวหรือหยุดยา ส่วนผู้ป่วยที่มี serum creatinine เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องแม้ว่าจะปรับขนาดยา Prograf แล้วก็ตาม อาจต้องพิจารณาให้เปลี่ยนไปใช้ยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นแทน การทำงานของไตบกพร่องแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้รับการรักษาแบบทันที่อาจทำให้อาการรุนแรงขึ้นนำไปสู่ภาวะไตบกพร่องเรื้อรังได้

การใช้ยา tacrolimus ร่วมกับยาอื่นที่มีพิษต่อไตอาจมีผลทำให้เกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้น เมื่อจำเป็นต้องใช้ยา tacrolimus ร่วมกับยาอื่นที่มีพิษต่อไต ควรติดตามการทำงานของไตและระดับยา tacrolimus ในเลือดเป็นประจำ และควรพิจารณาปรับขนาดยา tacrolimus และ/หรือยาอื่นที่มีพิษต่อไตตั้งแต่เริ่มใช้ยา ตลอดระยะเวลาการใช้ยาร่วมกันและเมื่อหยุดการใช้ยาร่วมกัน เพื่อหลีกเลี่ยงพิษต่อไตมาก ไม่ควรใช้ Prograf ร่วมกับ cyclosporine ควรหยุดยา Prograf หรือ cyclosporine ตัวใดตัวหนึ่งอย่างน้อย 24 ชั่วโมงก่อนที่จะเริ่มใช้ยาอีกตัวต่อไปแทน หากพบว่าระดับยาของ Prograf หรือ cyclosporine ในเลือดยังคงเพิ่มขึ้นอยู่จะต้องยืดระยะเวลาที่จะเริ่มใช้ยาตัวอื่นต่อไป (ดู ปฏิกริยาระหว่างตัวยา)

ภาวะโปตัสเซียมในเลือดสูง

อาการโปตัสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) ขึ้นอยู่กับระดับรุนแรง มีรายงานว่าเกิด 31% ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและ 45% และ 13% ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับที่ใช้ยา Prograf จากการศึกษาแบบสุ่มในสหรัฐอเมริกาและยุโรปตามลำดับ ซึ่งอาจต้องการการรักษาด้วย (ดู อาการไม่พึงประสงค์) ควรมีการตรวจวัดและติดตามระดับโปตัสเซียมในซีรัมและไม่ควรใช้ยากลุ่ม potassium-sparing diuretics ในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา Prograf (ดู ข้อควรระวัง)

วัคซีนชนิดที่เชื้อยังมีชีวิตอยู่

เช่นเดียวกับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นๆ การตอบสนองต่อการให้วัคซีนป้องกันโรคระหว่างการรักษาด้วยยา tacrolimus จะมีประสิทธิผลต่ำลง ควรหลีกเลี่ยงการให้วัคซีนชนิดที่เชื้อยังมีชีวิตอยู่

ความเป็นพิษต่อระบบประสาท

Prograf สามารถทำให้เกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาท โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าใช้ในขนาดสูง ความเป็นพิษต่อระบบประสาท รวมทั้งอาการสั่น, ปวดศีรษะและการเปลี่ยนแปลงอื่นของการเคลื่อนไหว, ความรู้สึกตัว, การทำงานของประสาทการรับรู้ มีรายงานว่าเกิดประมาณ 55% ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับในการศึกษาแบบสุ่ม 2 การศึกษา อาการสั่นพบบ่อยกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่ได้รับการรักษาด้วยยา Prograf (54%) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา cyclosporine อุบัติการณ์เกิดอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทอื่นเกิดขึ้นพอๆ กันในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่ได้รับการรักษาด้วย 2 กลุ่มนี้ (ดู อาการไม่พึงประสงค์) อาการสั่นและปวดศีรษะพบว่ามีข้องเกี่ยวกับการที่มีระดับยา tacrolimus ในเลือดสูง และอาจจะตอบสนองต่อการปรับขนาดยาได้ พบอาการชักในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กที่ได้รับการรักษาด้วยยา Prograf (ดู อาการไม่พึงประสงค์) อาการโคม่าและ delirium ก็พบว่ามีข้องเกี่ยวกับการที่มีระดับยา tacrolimus ในพลาสมาสูงเช่นกัน มีรายงานการเกิด Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย tacrolimus อาการที่บ่งถึงกลุ่มอาการนี้ได้แก่ ปวดศีรษะ, การเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัว, อาการชัก, การรบกวนการมองเห็น และความดันโลหิตสูง อาจใช้วิธีทางรังสีวิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัยกลุ่มอาการนี้ ถ้าหากสงสัยหรือวินิจฉัยว่าเกิดภาวะ PRES ควรแนะนำให้ควบคุมระดับความดันโลหิตและลดการรักษาด้วยวิธีการกดภูมิคุ้มกันทันที กลุ่มอาการนี้จะมีลักษณะเฉพาะที่อาการจะกลับสู่ภาวะปกติเมื่อลดหรือหยุดการรักษาด้วยวิธีการกดภูมิคุ้มกัน

เนื้องอกชนิดร้ายและโรค Lymphoproliferative disorders (LPD)

เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นๆ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Prograf ก็มีความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์และเนื้อร้ายอื่นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ผิวหนัง ซึ่งความเสี่ยงนี้มีความเกี่ยวข้องกับขนาดของยากดภูมิคุ้มกันและระยะเวลาที่ใช้ยาเหล่านี้มากกว่าจะขึ้นกับชนิดของยากดภูมิคุ้มกันตัวใดตัวหนึ่ง โรค LPD ที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ Epstein-Barr Virus (EBV) มีรายงานว่าเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ความเสี่ยงของ LPD เกิดมากที่สุด在孩子ที่มีความเสี่ยงที่จะติดเชื้อ EBV ในขณะที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันมาเป็นระยะเวลาหลายๆ ก่อนที่จะเปลี่ยนมาใช้ยา Prograf ควรระมัดระวังการใช้ยากดภูมิคุ้มกันหลายตัวร่วมกันเพราะอาจเกิดอันตรายของผลที่เกิดภูมิคุ้มกันของร่างกายมากเกินไปซึ่งสามารถเพิ่มความไวต่อการติดเชื้อได้

การติดเชื้อของไวรัสที่แฝงอยู่

ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการติดเชื้อฉวยโอกาส รวมทั้งการติดเชื้อของไวรัสที่แฝงอยู่ รวมถึงการติดเชื้อไวรัส BK ที่ทำให้เกิดโรคไต การติดเชื้อไวรัส JC ที่ทำให้เกิดโรค progressive multifocal leukoencephalopathy และการติดเชื้อ CMV ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus การติดเชื้อเหล่านี้อาจทำให้เกิดอาการรุนแรงขึ้น รวมถึงการเสียชีวิต

Anaphylactic reaction

มีผู้ป่วยจำนวนเล็กน้อยที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยารุนแรงเมื่อได้รับยาฉีด Prograf แม้ว่าจะไม่ทราบถึงสาเหตุที่แท้จริงแต่พบว่าตัวยาอื่นๆ ที่มีน้ำมันละหุ่ง (castor oil) เป็นส่วนผสมจะเกี่ยวข้องกับการเกิด anaphylaxis ในจำนวนผู้ป่วยไม่กี่เปอร์เซ็นต์ได้ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาฉีด Prograf เฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยา Prograf ชนิดแคปซูลได้เท่านั้น

ควรติดตามเฝ้าสังเกตผู้ป่วยที่ใช้ยาฉีด Prograf อย่างต่อเนื่องอย่างน้อยในช่วง 30 นาทีแรกหลังจากที่ใช้ยาฉีด Prograf หยดเข้าหลอดเลือดดำ (infusion) และอีกเป็นช่วงๆ หลังจากนั้น หากปรากฏอาการของ anaphylaxis เกิดขึ้นควรหยุดการใช้ยาหยด Prograf เข้าหลอดเลือดดำ ควรเตรียมสารละลายของ epinephrine และเตรียมออกซิเจนไว้ให้พร้อมที่ข้างเตียงของผู้ป่วยเพื่อใช้ช่วยผู้ป่วยได้อย่างทันทีด้วย

ภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดง (Pure Red Cell Aplasia)

พบรายงานการเกิด pure red cell aplasia (PRCA) ในผู้ป่วยที่ได้รับ tacrolimus ยังไม่ทราบกลไกที่กระตุ้นการเกิด PRCA เนื่องจากการใช้ยา tacrolimus พบรายงานผู้ป่วยทุกรายมีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิด PRCA เช่น การติดเชื้อ parvovirus B19 โรคที่เป็นอยู่ หรือยาอื่นๆที่ทำให้เกิด PRCA ถ้าตรวจพบภาวะ PRCA ควรพิจารณาการหยุดใช้ยา Prograf

การใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้งและกระตุ้น CYP3A4 รวมทั้งยาที่ทำให้ QT ยาวนานขึ้น

ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 รุนแรง (เช่น telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin) และยาที่กระตุ้น CYP3A4 รุนแรง (เช่น rifampin, rifabutin) โดยไม่มีการปรับขนาดยา (dosing regimen) ของยา tacrolimus และไม่มีการติดตามความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดและอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับยา tacrolimus อย่างใกล้ชิด

แนะนำอย่างยิ่งในการดูแลระดับยา tacrolimus ในเลือดรวมทั้งในการดูแลการทำงานของไต การเกิดการยาวนานขึ้นของ QT เมื่อทำ ECG และผลข้างเคียงอื่นๆ ในระยะเริ่มแรกและดูแลอย่างต่อเนื่องภายใน 2-3 วันแรกของการได้รับยาร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 (ดู ปฏิกริยาระหว่างตัวยา) มีรายงานว่าการใช้ tacrolimus ร่วมกับ amiodarone ทำให้ความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นโดยมีหรือไม่มีอาการยาวนานขึ้นของ QT ร่วมด้วย

การใช้ร่วมกับยาสมุนไพร

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาสมุนไพรที่ประกอบด้วย St. John's wort (Hypericum perforatum) เมื่อใช้ยา tacrolimus เนื่องจากความเสี่ยงจากการเกิดปฏิกริยาระหว่างตัวยาที่ทำให้ความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดและผลทางคลินิกลดลง (ดู ปฏิกริยาระหว่างตัวยา)

ข้อควรระวัง

ความดันโลหิตสูง

ความดันโลหิตสูงเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ทั่วไปในการรักษาด้วย Prograf (ดู อาการไม่พึงประสงค์) โดยจะมีรายงานการเกิดความดันโลหิตสูงในระดับอ่อนหรือปานกลางได้บ่อยกว่าระดับรุนแรง และอาจจำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยการควบคุมภาวะความดันโลหิตด้วยการใช้ยาลดความดันโลหิตต่างๆ ไป

เนื่องจาก tacrolimus อาจทำให้เกิดภาวะโปตัสเซียมในเลือดสูงจึงควรเลี่ยงการใช้ยาขับปัสสาวะในกลุ่ม potassium-sparing ด้วย ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม calcium channel blocker จะให้ประสิทธิผลในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงที่เกิดจาก Prograf ได้เป็นอย่างดี นอกจากนี้ยังควรให้การดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดและอาจจำเป็นต้องลดขนาดของการให้ยาเนื่องจากยาในกลุ่ม calcium channel blocker เข้าไปรบกวนการเมตาโบลิซึมของตัวยา tacrolimus

กล้ามเนื้อหัวใจโต

มีรายงานการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจโตซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องกับการได้รับยา Prograf และสามารถยืนยันได้จาก echocardiograph ที่แสดงถึงการหนาตัวของผนังหัวใจด้านล่างซ้ายและผนังกันระหว่างหัวใจด้านล่าง โดยอาการดังกล่าวจะพบได้ในทารก, เด็กและผู้ใหญ่ ซึ่งส่วนใหญ่สามารถกลับสู่สภาวะปกติได้โดยการลดขนาดของยาหรือหยุดการรักษา ในกลุ่มทดลองซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วย 20 คนที่ทำ echocardiogram ทั้งก่อนและหลังการรักษาแสดงให้เห็นถึงสภาวะ myocardial hypertrophy, ค่าเฉลี่ยของระดับยา tacrolimus ในเลือดในช่วงก่อนทำการวินิจฉัยถึงสภาวะ myocardial hypertrophy อยู่ในช่วงระหว่าง 11 ถึง 53 นาโนกรัม/มิลลิลิตรในทารก (จำนวน 10 คน อายุตั้งแต่ 0.4-2 ปี), ในเด็กจะอยู่ในช่วง 4-46 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (จำนวน 7 คน อายุ 2-15 ปี) และในผู้ใหญ่จะอยู่ในช่วง 11-24 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (จำนวน 3 คน อายุตั้งแต่ 37-53 ปี)

ในผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการไตวายหรืออาการแสดงทางคลินิกที่สื่อถึง ventricular dysfunction ขณะที่ได้รับการรักษาด้วย Prograf ควรจะได้รับการประเมินผลด้วย echocardiograph ด้วย และถ้าตรวจวินิจฉัยพบว่าเป็นกล้ามเนื้อหัวใจโตจำเป็นต้องพิจารณาให้ลดขนาดยาหรือหยุดการให้ยา

กระเพาะและลำไส้ทะลุ

มีรายงานการเกิดกระเพาะอาหารและลำไส้ทะลุในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา tacrolimus อย่างไรก็ตามทุก รายงานพิจารณาว่าเป็นอาการแทรกซ้อนจากการผ่าตัดเพื่อปลูกถ่ายอวัยวะ หรือเกิดเนื่องจากการติดเชื้อ ถุงที่ ผ่น้ำอวัยวะ (diverticulum) หรือเนื้องอกชนิดร้าย เนื่องจากกระเพาะอาหารและลำไส้ทะลุเป็นเหตุการณ์ที่มีความ สำคัญซึ่งอาจคุกคามต่อชีวิตหรืออาจมีความรุนแรง หากเกิดอาการที่น่าสงสัยควรพิจารณาให้การรักษาทันทีอย่างเพียงพอรวมถึงการผ่าตัด

Thrombotic microangiopathy (TMA) (รวมถึง haemolytic uraemic syndrome (HUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP))

Thrombotic microangiopathy อาจมีสาเหตุหลายประการ ปัจจัยเสี่ยงของ TMA ที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ได้แก่ การติดเชื้อรุนแรง graft-versus-host disease (GVHD) แอนติเจนของเม็ดเลือดขาว ในมนุษย์ (Human Leukocyte Antigen (HLA) ไม่ตรงกัน การใช้ยาที่ยับยั้ง calcineurin (calcineurin inhibitors) และ mammalian target of rapamycin (mTOR) (mTOR inhibitors) ปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้เพียงอย่างเดียวหรือหลายอย่างร่วมกันอาจส่งผลกระทบต่อความเสี่ยงของ TMA

การใช้ยา Tacrolimus และสารยับยั้ง mTOR ร่วมกันอาจส่งผลกระทบต่อความเสี่ยงของ TMA

QT prolongation และ Torsades de pointes

ยา tacrolimus อาจทำให้ QT interval ยาวนานขึ้นและอาจทำให้เกิด Torsades de pointes ควรให้ความ ระวังระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดการยาวนานขึ้นของ QT (ได้แก่ ผู้ป่วยที่ QT ยาวนานขึ้น แต่กำเนิด มีการใช้ยาที่ทราบว่าจะทำให้ QT interval ยาวนานขึ้น หรือทราบว่าทำให้ระดับยา tacrolimus ใน เลือดเพิ่มสูงขึ้น เป็นต้น)

ผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรัง

ผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังจำเป็นต้องได้รับการดูแลเป็นพิเศษเนื่องจากความผิดปกติของไตอาจเลวลงเมื่ออาการ ของโรคไตอักเสบเรื้อรังรุนแรงขึ้น

ผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงหรือความดันโลหิตสูง และอื่นๆ ซึ่งพิจารณาได้ ว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงในการทำให้เกิดโรคหลอดเลือดโคโรนารีในผู้ป่วยที่มีโรค Systemic erythematosus เป็นโรคที่ รักษา ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Prograf ควรได้รับการรักษาภาวะร่วมเหล่านี้ที่เหมาะสมด้วยเช่นกัน

ในผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรัง ค่า creatinine clearance จะลดลงหลังจากการรักษาเป็นเวลา 28 สัปดาห์ จาก การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังพบว่า มีผลจากการศึกษาเพียงจำนวนน้อยที่ใช้เวลานานกว่า 28 สัปดาห์ ดังนั้นจึงยังไม่ทราบแน่ชัดถึงความปลอดภัยในการใช้ยานี้ในระยะยาว

ข้อมูลที่จะให้กับผู้ป่วย

ผู้ป่วยควรได้รับการบอกกล่าวถึงความจำเป็นในการทดสอบทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมเป็นระยะๆ ขณะที่ ได้รับการรักษาด้วยยา Prograf โดยควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับขนาดของยาที่ให้อย่างสมบูรณ์ที่ได้รับ

คำแนะนำเกี่ยวกับความเสี่ยงในระหว่างตั้งครรภ์และได้รับแจ้งให้ทราบถึงความเสี่ยงต่อการเกิดเนื้องอกที่เพิ่มขึ้น และควรได้รับแจ้งให้ทราบว่าไม่ควรเปลี่ยนแปลงขนาดยาที่ได้รับเองโดยไม่ได้รับคำปรึกษาจากแพทย์ก่อน

ผู้ป่วยยังคงควรได้รับแจ้งให้ทราบว่า Prograf สามารถก่อให้เกิดอาการของโรคเบาหวานได้และควรได้รับคำแนะนำว่าผู้ป่วยควรไปพบแพทย์ถ้าเริ่มแสดงอาการปัสสาวะบ่อย หรือกระหายน้ำหรือหิวมากขึ้น

เช่นเดียวกับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นๆ ซึ่งมีผลทำให้เกิดความเสี่ยงที่เป็นไปได้ในการเกิดมะเร็งผิวหนัง จึงควรหลีกเลี่ยงการถูกแสงแดดและแสงอัลตราไวโอเล็ตโดยสวมเสื้อผ้าป้องกันและใช้สารป้องกันแสงแดดที่มีค่า protection factor สูง

การทดสอบทางห้องปฏิบัติการ

ควรมีการตรวจ serum creatinine, potassium และ fasting glucose อยู่เป็นประจำ และควรหมั่นติดตามตรวจสอบระบบทางเมตาบอลิกและทางเลือดของผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอ

อื่นๆ

มีการเฝ้าสังเกตความผิดปกติในการจ่ายยา รวมถึงการแทนที่ยา tacrolimus รูปแบบ immediate- หรือ prolonged-release โดยไม่ได้มีการควบคุม ไม่ได้ตั้งใจ หรือโดยประมาท พบว่านำไปสู่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง รวมถึง graft rejection หรืออาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ซึ่งเป็นผลจากการที่ระดับยา tacrolimus ในเลือดสูงหรือต่ำเกินไป ผู้ป่วยควรใช้ยา tacrolimus เพียงรูปแบบเดียวและใช้แบบแผนการให้ยาต่อวันให้สอดคล้องกับรูปแบบนั้นๆ การเปลี่ยนแปลงรูปแบบหรือแบบแผนการให้ยาควรทำภายใต้การควบคุมอย่างใกล้ชิดของผู้เชี่ยวชาญการปลูกถ่ายอวัยวะเท่านั้น

ควรหลีกเลี่ยงการให้ยา cyclosporine และ tacrolimus ร่วมกัน และควรระมัดระวังการให้ยา tacrolimus ในผู้ป่วยซึ่งเคยได้รับยา cyclosporine มาก่อน

6 อาการไม่พึงประสงค์

ในการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อตับ

อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญเมื่อใช้ Prograf คือ อาการคลื่น ปวดศีรษะ ท้องเสีย ความดันโลหิตสูง คลื่นไส้และการทำงานของไตผิดปกติ ซึ่งอาการดังกล่าวนี้จะเกิดขึ้นทั้งการให้ยาโดยการรับประทานและการหยดเข้าหลอดเลือดดำและจะแสดงอาการลดลงเมื่อมีการลดขนาดการให้ยาลง ในบางครั้งสภาวะท้องเสียยังเกี่ยวข้องกับอาการทางระบบทางเดินอาหารอื่นๆ อีกด้วย เช่น คลื่นไส้และอาเจียน

ภาวะโปตัสเซียมในเลือดสูงและแมกนีเซียมในเลือดต่ำเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Prograf นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าผู้ป่วยจำนวนมากมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น และผู้ป่วยบางคนจำเป็นต้องใช้อินซูลินในการรักษาด้วย

จากการทดลองเพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วย 2 กลุ่มที่เข้ารับการรักษาด้วย tacrolimus และสเตียรอยด์ ส่วนอีก 515 คน จะได้รับการรักษาโดยใช้ cyclosporine เป็นหลัก (CBIR) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus ที่มีอาการไม่พึงประสงค์มากกว่า 1 ชนิด มีอยู่ 99.8% ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยในกลุ่ม CBIR มีการรายงานในอัตราเท่ากับ 99.6% และในการเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเทียบกันระหว่างการศึกษาในสหรัฐอเมริกาและยุโรปต้องทำด้วยความระมัดระวัง โดยข้อมูลหลังจากปลูกถ่ายเนื้อเยื่อในช่วงเวลา 12 เดือน จากทั้งสหรัฐอเมริกาและยุโรปแสดงผลในตาราง การศึกษาทั้ง 2 แห่งนี้ได้คัดแยกกลุ่มประชากรผู้ป่วยที่มีความหลากหลายเข้ามารวมอยู่ด้วยกัน นอกจากนั้นยังรักษาผู้ป่วยด้วยยากดภูมิคุ้มกันที่มีขนาดการใช้ยาที่แตกต่างกันอีกด้วย อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา tacrolimus ที่มีรายงานตั้งแต่ 15% ขึ้นไปได้แสดงอยู่ในการทดลองทั้งสองครั้งในการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อตับที่มีกลุ่มควบคุม

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ: อาการไม่พึงประสงค์ที่มีอุบัติการณ์เกิดขึ้น $\geq 15\%$ ของผู้ป่วยที่ใช้ Prograf

	การศึกษาในสหรัฐอเมริกา (%)		การศึกษาในยุโรป (%)	
	Prograf N = 250	CBIR N = 250	Prograf N = 264	CBIR N = 265
ระบบประสาท				
ปวดศีรษะ (ดู คำเตือน)	64	60	37	26
อาการสั่น (ดู คำเตือน)	56	46	48	32
นอนไม่หลับ	64	68	32	23
ความรู้สึกร่วมสัมผัสผิดปกติ	40	30	17	17
ทางเดินอาหาร				
ท้องเสีย	72	47	37	27
คลื่นไส้	46	37	32	27
ท้องผูก	24	27	23	21
หน้าท้องผิดปกติ	36	30	6	5
ไม่ยอมกินอาหาร	34	24	7	5
อาเจียน	27	15	14	11
หัวใจและหลอดเลือด				
ความดันโลหิตสูง (ดู ข้อควรระวัง)	47	56	38	43
ทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์				
การทำงานของไตผิดปกติ (ดู คำเตือน)	40	27	36	23
Creatinine เพิ่มขึ้น	39	25	24	19

(ดู คำเตือน)				
BUN เพิ่มขึ้น (ดู คำเตือน)	30	22	12	9
ติดเชื้ในทางเดินปัสสาวะ	16	18	21	19
ปัสสาวะไม่ออก	18	15	19	12
เมตาบอลิกและ				
สารอาหาร				
โปรตีนซีรัมในเลือดสูง	45	26	13	9
(ดู คำเตือน)				
โปรตีนซีรัมในเลือดต่ำ	29	34	13	16
น้ำตาลในเลือดสูง	47	38	33	22
(ดู คำเตือน)				
แมกนีเซียมในเลือดต่ำ	48	45	16	9
ระบบเลือดและ				
น้ำเหลือง				
โลหิตจาง	47	38	5	1
เม็ดเลือดขาวสูง	32	26	8	8
เกล็ดเลือดต่ำ	24	20	14	19
อื่น ๆ				
ปวดท้อง	59	54	29	22
ปวด	63	57	24	22
มีไข้	48	56	19	22
อ่อนเพลีย	52	48	11	7
ปวดหลัง	30	29	17	17
ท้องมาน	27	22	7	8
บวมปลายมือปลายเท้า	26	26	12	14
ระบบทางเดินหายใจ				
มีน้ำในเยื่อหุ้มปอด	30	32	36	35
Atelectasis	28	30	5	4
หายใจไม่อิ่ม	29	23	5	4
ผิวหนัง				
คัน	36	20	15	7
ผื่นขึ้น	24	19	10	4

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ไม่บ่อยในทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับและไต อธิบายในส่วนของอาการ
ไม่พึงประสงค์ที่พบได้ไม่บ่อย

ในการปลูกถ่ายไต

อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานพบได้โดยทั่วไป ได้แก่ ภาวะติดเชื้อ สิ้น ความดันโลหิตสูง การทำงานของไต
ลดลง ท้องผูก ท้องเสีย ปวดศีรษะ ปวดท้องและนอนไม่หลับ

อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานตั้งแต่ 15% ขึ้นไป ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไตที่ได้รับยา Prograf
ร่วมกับ azathioprine แสดงด้านล่าง

**ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต: อาการไม่พึงประสงค์ที่มีอุบัติการณ์เกิดขึ้น $\geq 15\%$ ของผู้ป่วยที่ใช้
Prograf ร่วมกับ azathioprine**

	Prograf N = 205 (%)	CBIR N = 207 (%)
ระบบประสาท		
อาการสั่น (ดู ค่าเตือน)	54	34
ปวดศีรษะ (ดู ค่าเตือน)	44	38
นอนไม่หลับ	32	30
ความรู้สึกสัมผัสผิดปกติ	23	16
เวียนศีรษะ	19	16
ทางเดินอาหาร		
ท้องเสีย	44	41
คลื่นไส้	38	36
ท้องผูก	35	43
อาเจียน	29	23
ปวดแน่นท้องส่วนบน	28	20
หัวใจและหลอดเลือด		
ความดันโลหิตสูง (ดู ข้อควรระวัง)	50	52
เจ็บหน้าอก	19	13
ทางเดินปัสสาวะ		
Creatinine เพิ่มขึ้น (ดู ค่าเตือน)	45	42
ติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ	34	35
เมตาบอลิกและสารอาหาร		
ฟอสเฟตในเลือดต่ำ	49	53

แมกนีเซียมในเลือดต่ำ	34	17
ไขมันในเลือดสูง	31	38
โปรตีนซีรัมในเลือดสูง (ดู ค่าเดียน)	31	32
เบาหวาน (ดู ค่าเดียน)	24	9
โปรตีนซีรัมในเลือดต่ำ	22	25
น้ำตาลในเลือดสูง (ดู ค่าเดียน)	22	16
รวม	18	19

ระบบเลือดและน้ำเหลือง

โลหิตจาง	30	24
เม็ดเลือดขาวต่ำ	15	17

อื่น ๆ

ติดเชื้อ	45	49
บวมตามปลายมือปลายเท้า	36	48
อ่อนเพลีย	34	30
ปวดท้อง	33	31
ปวด	32	30
มีไข้	29	29
ปวดหลัง	24	20

ระบบทางเดินหายใจ

หายใจไม่อิ่ม	22	18
ไอเพิ่มขึ้น	18	15

กล้ามเนื้อและกระดูก

ปวดข้อ	25	24
--------	----	----

ผิวหนัง

ผื่นขึ้น	17	12
คัน	15	7

อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานตั้งแต่ 10% ขึ้นไป ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไตที่ได้รับยา Prograf ร่วมกับ MMF ในการศึกษาที่ 1* แสดงด้านล่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต: อาการไม่พึงประสงค์ที่มีอุบัติการณ์เกิดขึ้น $\geq 10\%$ ของผู้ป่วยที่ใช้ Prograf

	Prograf (กลุ่ม C) (N=403)	Cyclosporine (กลุ่มA) (N=384)	Cyclosporine (กลุ่ม B) (N=408)
ภาวะโลหิตจาง	17%	19%	17%
ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ	13%	10%	10%
ท้องเสีย	25%	16%	13%
อาการบวมที่ส่วนปลาย	11%	12%	13%
การติดเชื้อของทางเดิน	24%	28%	24%
ปัสสาวะ			
ภาวะไขมันสูงในเลือด	10%	15%	13%
ความดันสูง	13%	14%	12%

(ดู ข้อควรระวัง)

* การศึกษาที่ 1 เป็นการศึกษานอกประเทศสหรัฐอเมริกาทั้งหมด บางการศึกษาส่วนมากจะมีการรายงานอุบัติการณ์เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา

อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานตั้งแต่ 15% ขึ้นไป ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไตที่ได้รับยา Prograf ร่วมกับ MMF ในการศึกษาที่ 2 แสดงด้านล่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต: อาการไม่พึงประสงค์ที่มีอุบัติการณ์เกิดขึ้น $\geq 15\%$ ของผู้ป่วยที่ใช้ Prograf

	Prograf N = 212 (%)	Cyclosporine N = 212 (%)
ทางเดินอาหาร		
ท้องเสีย	44	26
คลื่นไส้	39	47
ท้องผูก	36	41
อาเจียน	26	25
ปวดแน่นท้องส่วนบน	18	15
การบาดเจ็บ, การเป็นพิษและอาการแทรกซ้อนจากการผ่าตัด		
อาการปวดภายหลังการผ่าตัด	29	27

อาการแทรกซ้อนบริเวณที่ผ่าตัด	28	23
อวัยวะที่ปลูกถ่ายทำงานผิดปกติ	24	18

ความผิดปกติของเมตาบอลิกและ

สารอาหาร

แมกนีเซียมในเลือดต่ำ	28	22
ฟอสเฟตในเลือดต่ำ	28	21
โปรตีนซีรัมในเลือดสูง (ดู ค่าเด็อน)	26	19
น้ำตาลในเลือดสูง (ดู ค่าเด็อน)	21	15
ไขมันในเลือดสูง	18	25
โปรตีนซีรัมในเลือดต่ำ	16	18

ความผิดปกติของระบบประสาท

อาการสั่น	34	20
ปวดศีรษะ	24	25

ความผิดปกติของระบบเลือดและ

น้ำเหลือง

ภาวะโลหิตจาง	30	28
ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ	16	12

ภาวะอื่นๆ

อาการบวมที่ส่วนปลาย	35	46
ความดันสูง (ดู ข้อควรระวัง)	32	35
นอนไม่หลับ	30	21
การติดเชื้ของทางเดินปัสสาวะ	26	22
Creatinine ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น	23	23

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ไม่บ่อยในทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับและไต จะอธิบายในส่วนของ
อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ไม่บ่อย

โรคไตอักเสบเรื้อรัง

อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่หรือความผิดปกติของค่าทางห้องปฏิบัติการที่เกิดจากยานี้ในการศึกษาทางคลินิก
 ในผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังจำนวน 65 คน (Capsules 65) คือ ค่า urinary β 2-microglobulin เพิ่มขึ้น (27.3%,
 12/44), การเพิ่มขึ้นของค่า urinary NAG (22.2%, 14/63), อัลเบอูมินูเรีย (15.4%, 10/65), ภาวะที่มีกรดยูริก
 ในเลือดสูง (14.1%, 9/64), เม็ดเลือดขาวสูง (14.1%, 9/64), การเพิ่มขึ้นของค่า creatinine (12.5%, 8/64),
 ท้องเสีย (12.3%, 8/65), ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น (10.8%, 7/65) และน้ำตาลในเลือดสูง (10.9%, 7/64)
 (เมื่อได้รับอนุมัติข้อบ่งใช้ล่าสุด: มกราคม 2007)

เลือดต่ำ โซเดียมในเลือดต่ำ ฟอสเฟตในเลือดต่ำ โปรตีนในเลือดต่ำ แลคติก ดีไฮโดรจีเนสเพิ่มขึ้น น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น

ต่อมาไว้ท่อ: Cushing's syndrome เบาหวาน

เลือดและน้ำเหลือง: การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ จำเลือด haematocrit เพิ่มขึ้น haemoglobin ผิดปกติ โลหิตจางชนิด hypochromic เม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น เม็ดเลือดขาวน้อยลง เม็ดเลือดแดงมากเกินไป โปรทรอมบินลดลง ธาตุเหล็กในเลือดลดลง เกล็ดเลือดต่ำ

อื่นๆ: ช่องท้องขยายใหญ่ขึ้น ปวดท้อง เป็นฝีหนอง บาดเจ็บจากอุบัติเหตุ แพ้ อาการหมดแรง ปวดหลัง ผิวน้ำแข็ง อักเสบ หนาวสั่น ล้ม ความรู้สึกผิดปกติ มีไข้ อาการเหมือนไข้หวัดใหญ่ บวม ไข้เลือด ปวด* เยื่อช่องท้องอักเสบ แพ้แสง การติดเชื้อในเลือด ความไม่ทนต่ออุณหภูมิ เป็นแผล

กล้ามเนื้อและกระดูก: ปวดข้อ ผิดปกติเกี่ยวกับข้อต่อ การเคลื่อนไหวลดลง กล้ามเนื้อหดเกร็ง ปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้อล้า กระดูกพรุน

ทางเดินหายใจ: หอบหืด หลอดลมอักเสบ ไอมากขึ้น อาการหายใจไม่อึด ถูกลมโป่งพอง สะอึก ปอดทำงานผิดปกติ คออักเสบ น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ปอดอักเสบ มีลมในเยื่อหุ้มปอด น้ำท่วมปอด ระบบหายใจทำงานผิดปกติ จมูกอักเสบ ไชน์สอักเสบ เสียเสียงเปลี่ยน

ผิวหนัง: เป็นสิ่ว ผมหงอก ผิวก่อนชนิดผิวล่อน ผิวน้ำแข็งจากเชื้อรา เริม ขนดก สีผิวเปลี่ยน โรคผิวหนัง แผลที่ผิวหนัง มีเหงื่อออก

*: พบรายงานผู้ป่วยของการเกิดอาการปวดแขนขาซึ่งเป็นอาการปวดที่เหนียวนำมาจากยาที่ยับยั้ง Calcineurin (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS)) ซึ่งส่วนใหญ่จะแสดงอาการปวดทั้งสองข้างแบบสมมาตร มีอาการรุนแรง และปวดมากบริเวณขา

ภายหลังวางจำหน่ายผลิตภัณฑ์ (Post Marketing)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบหลังวางจำหน่ายผลิตภัณฑ์

อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้เป็นรายงานที่ได้รับหลังจากการวางจำหน่ายยา Prograf เนื่องจากการรายงานอาการไม่พึงประสงค์นี้เป็นการรายงานด้วยความสมัครใจซึ่งมาจากกลุ่มประชากรที่ไม่ทราบขนาดที่แน่นอนที่มีความสัมพันธ์กับโรคที่เป็นร่วมด้วยและได้รับการรักษาด้วยยาหลายชนิดและการผ่าตัด ดังนั้นจึงไม่สามารถนำมาใช้ประมาณความถี่ในการเกิดที่น่าเชื่อถือหรือการหาความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยา โดยทั่วไปการพิจารณาที่จะระบุอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ในฉลากจะคำนึงถึงปัจจัยต่อไปนี้ 1 ข้อหรือมากกว่า (1) ความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ (2) ความถี่ของรายงาน (3) ระดับของความสัมพันธ์ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์กับยา

มีรายงานที่พบน้อยมากของการที่กล้ามเนื้อหัวใจขยายตัวเกินที่มีอาการเกี่ยวข้องกับหัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Prograf (ดู ข้อควรระวัง - Myocardial Hypertrophy)

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ได้แก่

หลอดเลือดและหัวใจ

หัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว หัวใจห้องบนเต้นระรัว หัวใจเต้นผิดจังหวะ หัวใจหยุดเต้น ความผิดปกติของคลื่นหัวใจ T wave หน้าแดง กล้ามเนื้อหัวใจตาย กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด มีน้ำในถุงหุ้มหัวใจ ภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจ QT ที่ยืดออก *Torsades de pointes* ภาวะลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในชั้นลึกที่แขนหรือขา หัวใจห้องล่างบีบตัวผิดจังหวะ หัวใจห้องล่างเต้นแผ่วระรัว

กระเพาะและลำไส้

ท้องน้ำดีอุดตัน ลำไส้ใหญ่อักเสบ ลำไส้เล็กและใหญ่อักเสบ ทางเดินอาหารอักเสบ การไหลกลับ (ของกรด) จากกระเพาะสู่หลอดอาหาร การแตกตัวของเซลล์ตับ การตาย (เฉพาะส่วน) ของตับ ภาวะความเป็นพิษต่อตับ ความผิดปกติของ gastric emptying ตับคั่งไขมัน แผลในช่องปาก ตับอ่อนอักเสบตกเลือด ตับอ่อนอักเสบทำให้ตายเฉพาะส่วน แผลที่กระเพาะอาหาร โรคเส้นเลือดดำอุดตัน กระเพาะและลำไส้ทะลุ

เลือดและน้ำเหลือง

ภาวะที่เลือดมี granulocytes น้อยกว่าปกติมาก การจับเป็นลิ่มในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย โลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตก ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะเป็นไข้จากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ภาวะเม็ดเลือดทุกชนิดต่ำ จำเลือดจากเกล็ดเลือดต่ำ thrombotic microangiopathy ภาวะ thrombotic thrombocytopenic purpura ภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดง (Pure Red Cell Aplasia) (ดู คำเตือน)

เมตาบอลิกและสารอาหาร

ปัสสาวะมีน้ำตาล เอนไซม์อะไมเลสเพิ่มขึ้น รวมทั้งตับอ่อนอักเสบ น้ำหนักลดลง

อื่นๆ

ความรู้สึกว่าอุณหภูมิในร่างกายเปลี่ยนแปลง ความรู้สึกตกใจ อาการหน้าร้อนแดง อวัยวะต่างๆ ล้มเหลว การทำงานของอวัยวะที่ปลูกถ่ายผิดปกติ

ระบบประสาท

กลุ่มอาการ carpal tunnel สมองตายเพราะขาดเลือด อัมพฤกษ์ครึ่งซีก โรค leukoencephalopathy ความผิดปกติทางจิต การพูดไม่ได้หรือการไม่ยอมพูด, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), อัมพาตแขนขาสองข้าง ความผิดปกติของการพูด

ทางเดินหายใจ

กลุ่มอาการ respiratory distress แบบเฉียบพลัน โรคปอดชนิด interstitial มีจุดที่ปอด หายใจติดขัด

ภาวะการหายใจล้มเหลว

ผิวหนัง

Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis

ความรู้สึพิเศษ

ตาบอด ตาบอดเนื่องจากความผิดปกติของสมอง โรคของระบบประสาทเกี่ยวกับตา สูญเสียการได้ยินและหู
หนวก อากาการกลัวแสง

ระบบปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์

ไตวายเฉียบพลัน กระเพาะปัสสาวะอักเสบมีเลือดออก กลุ่มอาการไตวายเพราะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic-
uremic syndrome) ความผิดปกติของการขับถ่ายปัสสาวะ

การติดเชื้อและการได้รับ parasite

เช่นเดียวกับสารกดภูมิคุ้มกันที่มีฤทธิ์แรงตัวอื่นๆ ผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิด
การติดเชื้อ (ไวรัส , แบคทีเรีย, รา, และโปรโตซัว) ภาวะการติดเชื้อที่มีอยู่ก่อนอาจรุนแรงขึ้น ในภาพรวมมีการ
รายงานการเกิดติดเชื้อในผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยา tacrolimus บ่อยครั้ง อาจพบทั้งการติดเชื้อ
ทั่วร่างกายหรือเฉพาะที่

7 ปฏิกริยาระหว่างตัวยา

เนื่องจาก tacrolimus สามารถทำให้การทำงานของไตเสื่อมสภาพลงได้ จึงควรให้การดูแลอย่างใกล้ชิดเมื่อผู้ป่วย
ได้รับการรักษาด้วย Prograf ร่วมกับยาอื่นๆ ที่อาจมีผลให้ไตทำงานได้ลดลง ซึ่งรวมถึงยาในกลุ่ม

aminoglycosides, amphotericin B, ibuprofen, และ cisplatin ประสบการณ์ทางคลินิกในระยะต้นพบว่าเมื่อ
บริหารยา Prograf ร่วมกับ cyclosporine จะให้ผลในการช่วยเสริมฤทธิ์กันทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อไตมาก
ยิ่งขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยที่จะเปลี่ยนจาก cyclosporine มาใช้ Prograf ในการรักษาจึงควรจะได้รับยา Prograf ครั้ง
แรก หลังจากที่หยุดให้ยา cyclosporine ครั้งสุดท้ายไปอย่างน้อยไม่ต่ำกว่า 24 ชั่วโมง และอาจทำการปรับช่วง
การให้ยาแต่ละครั้งให้นานขึ้นโดยเฉพาะในกรณีที่ได้รับยา cyclosporine ในเลือดยังคงอยู่ในระดับที่สูงอยู่

ยาที่อาจมีผลเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของตัวยา tacrolimus

เนื่องจาก tacrolimus ถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ระบบ CYP3A เป็นหลัก ดังนั้นสารใดๆ ก็ตามที่สามารถยับยั้ง
การทำงานของเอนไซม์ดังกล่าวได้ก็อาจมีผลลดการเมตาบอลิซึมของตัวยา tacrolimus ลง ซึ่งจะส่งผลให้ระดับ
ยาในเลือดหรือในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นได้ ในขณะที่เดียวกันสารใดก็ตามที่ออกฤทธิ์ในการเหนี่ยวนำให้เอนไซม์
ระบบดังกล่าวทำงานได้ดีขึ้นก็จะมีผลให้การเมตาบอลิซึมของ tacrolimus เพิ่มขึ้น อันเป็นผลให้ระดับยาในเลือด
หรือในพลาสมาลดต่ำลง ดังนั้นการติดตามระดับความเข้มข้นของยาในเลือดและการปรับขนาดการให้ยาที่
เหมาะสมจึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่ง โดยเฉพาะเมื่อได้รับยาในกลุ่มต่างๆ ต่อไปนี้ร่วมในการรักษาด้วย

***ยาที่อาจมีผลเพิ่มระดับยาของ tacrolimus ในเลือด:**

Calcium Channel Blocker	ยาด้านเชื้อรา	ยาปฏิชีวนะชนิด Macrolide	Gastrointestinal Prokinetic Agents	ยาอื่น	ยาสมุนไพร
diltiazem	clotrimazole	clarithromycin	cisapride	bromocriptine	สารสกัด
nicardipine	fluconazole	erythromycin	metoclopramide	chloramphenicol	Schisandra
nifedipine	itraconazole	troleandomycin		cimetidine	sphenanthera
verapamil	ketoconazole** voriconazole			cyclosporine danazol ethinyl estradiol amiodarone methylprednisolone lansoprazole*** omeprazole protease inhibitors **** nefazodone magnesium-aluminum-hydroxide letermovir cannabidiol	

** ในการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี 6 คน พบว่า ค่า oral bioavailability ($14 \pm 5\%$ vs. $30 \pm 8\%$) ของยา tacrolimus สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อให้ร่วมกับยา ketoconazole (200 มก.) ค่า apparent oral clearance ของยา tacrolimus ในระหว่างที่ได้รับยา ketoconazole ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับค่าที่ได้รับยา tacrolimus เพียงตัวเดียว (0.430 ± 0.129 ลิตร/ชม./กก. vs. 0.148 ± 0.043 ลิตร/ชม./กก.) โดยรวม ค่า clearance ของยา tacrolimus เมื่อให้ทางหลอดเลือดดำไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อให้ร่วมกับยา ketoconazole แม้ว่าจะมีการแปรผันอย่างมากในผู้ป่วยแต่ละราย

*** Lansoprazole (CYP2C19, CYP3A4 substrate) อาจช่วยเสริมฤทธิ์การยับยั้งการเมตาโบลิซึมของยา tacrolimus โดยผ่านทาง CYP3A4 และจึงมีผลเพิ่มความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดขึ้นอย่างมาก โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะซึ่งเป็น intermediate หรือ poor CYP2C19 metabolizers เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่เป็น efficient CYP2C19 metabolizers

**** Protease inhibitors ส่วนใหญ่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A และอาจทำให้ความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ tacrolimus ร่วมกับ nelfinavir เว้นเสียแต่ว่าประโยชน์ที่ได้รับมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น ความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อให้ร่วมกับ telaprevir หรือ boceprevir แนะนำให้ติดตามความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดและอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับยา tacrolimus และปรับขนาดยาของ tacrolimus ให้เหมาะสมเมื่อใช้ tacrolimus และ protease inhibitors (เช่น ritonavir, telaprevir, boceprevir) ร่วมกัน

อาจจำเป็นต้องพิจารณาการลดขนาดยาอย่างมีนัยสำคัญและการเพิ่มช่วงระยะห่างของการให้ยาแต่ละครั้งที่ยาวนานขึ้นเพื่อรักษาระดับยา tacrolimus ให้เท่าเดิมเมื่อให้ยา tacrolimus ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 รุนแรง โดยเฉพาะ telaprevir อาจเกิดการเพิ่มขึ้นของระดับยา tacrolimus อย่างรวดเร็วเมื่อให้ยา tacrolimus ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 มีรายงานการเกิดการเพิ่มขึ้นของระดับยา tacrolimus อย่างรวดเร็วภายใน 1-3 วันแรกหลังจากได้รับยา tacrolimus ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 รุนแรงเช่น clarithromycin ทั้ง ๆ ที่ลดระดับขนาดยา tacrolimus ทันทัน ดังนั้นจึงแนะนำให้ระวังในการดูแลระดับยา tacrolimus ในเลือดรวมทั้งในการดูแลการทำงาน

ของไต การเกิดการยาวนานขึ้นของ QT เมื่อทำ ECG และผลข้างเคียงอื่น ๆ ในระยะเริ่มแรกและดูแลอย่าง ต่อเนื่องภายใน 2-3 วันแรกของการได้รับยาร่วมกัน

***ยาที่อาจมีผลลดระดับยา tacrolimus ในเลือด:**

ยากันชัก	ยาด้านเชื้อรา	ยาสมุนไพร	ยาอื่น
carbamazepine	rifabutin	St. John's wort	sirolimus
phenobarbital	casprofungin		
phenytoin	rifampin		

* ตารางดังกล่าวไม่ได้ครอบคลุมข้อมูลทั้งหมด

St. John's wort (*Hypericum perforatum*) จะออกฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4 และ P-glycoprotein เนื่องจาก tacrolimus เป็น substrate สำหรับ CYP3A4 ดังนั้นการใช้ St. John's wort ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Prograf จึงมีความเป็นไปได้ที่จะทำให้ระดับยา tacrolimus ลดลง

ในการศึกษาแบบให้ยาครั้งเดียว, crossover ในอาสาสมัครสุขภาพดี เมื่อได้รับยา tacrolimus และ magnesium–aluminium–hydroxide พบว่าค่าเฉลี่ย AUC ของ tacrolimus เพิ่มขึ้น 21% และค่าเฉลี่ย C_{max} ของ tacrolimus ลดลง 10% เมื่อเปรียบเทียบกับที่ได้รับยา tacrolimus เพียงตัวเดียว

ในการศึกษาในอาสาสมัครปกติ 6 คน พบว่าค่า oral bioavailability ($14 \pm 6\%$ vs. $7 \pm 3\%$) ของยา tacrolimus ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อให้ร่วมกับยา rifampin (600 mg) นอกจากนี้ค่า tacrolimus clearance เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (0.036 ± 0.008 ลิตร/ชม./กก. vs. 0.053 ± 0.010 ลิตร/ชม./กก.) เมื่อให้ร่วมกับยา rifampin

ยังไม่มีการศึกษาปฏิกริยาระหว่างตัวยาของยา tacrolimus กับยาที่ใช้ในการรักษา HIV แต่กระนั้นก็ควรให้การดูแลและเฝ้าติดตามผลถ้าผู้ป่วยมีการใช้ยาที่เป็นพิษต่อไตร่วมด้วย (เช่น ganciclovir) หรือใช้ยาที่มีการเมตาโบลิซึมโดย CYP3A (เช่น nelfinavir, ritonavir)

จากผลการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับจำนวน 5 คน เมื่อให้ยา tacrolimus ร่วมกับ nelfinavir พบว่าค่าความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญจึงเป็นผลทำให้ต้องลดขนาดยา tacrolimus ลงโดยเฉลี่ยประมาณ 16 เท่า เพื่อรักษาค่าเฉลี่ยของ trough ของระดับยา tacrolimus อยู่ที่ระดับ 9.7 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ดังนั้นความถี่ในการเฝ้าติดตามความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดและการปรับขนาดให้เหมาะสมเป็นสิ่งจำเป็นเมื่อใช้ร่วมกับยา nelfinavir

การศึกษาแบบให้ยาครั้งเดียวในอาสาสมัครสุขภาพดี 9 คน, เมื่อให้ยา tacrolimus (0.5 mg ครั้งเดียว) ร่วมกับ telaprevir (750 mg วันละ 3 ครั้งเป็นเวลา 13 วัน) ทำให้ค่า tacrolimus dose normalized C_{max} เพิ่มขึ้น 9.3 เท่า และค่า tacrolimus dose normalized AUC เพิ่มขึ้น 70 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับที่ได้รับยา tacrolimus เพียงตัวเดียว

การศึกษาแบบให้ยาครั้งเดียวในอาสาสมัคร 12 คน, เมื่อให้ tacrolimus (0.5 mg ครั้งเดียว) ร่วมกับ boceprevir (800 mg วันละ 3 ครั้งเป็นเวลา 11 วัน) ทำให้ค่า tacrolimus C_{max} เพิ่มขึ้น 9.9 เท่า และค่า tacrolimus AUC เพิ่มขึ้น 17 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับที่ได้รับยา tacrolimus เพียงตัวเดียว ยา tacrolimus อาจมีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาอื่นๆ (เช่น phenytoin) และทำให้ความเข้มข้นของยาเหล่านั้นสูงขึ้น นอกจากนี้ grapefruit juice ยังมีผลกระทบต่อ CYP3A-mediated metabolism จึงควรหลีกเลี่ยงการดื่ม grapefruit juice (ดู ขนาดการให้ยาและการบริหารยา)

จากผลการให้ยา tacrolimus ร่วมกับ sirolimus (2 หรือ 5 มก./วัน) ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่คงที่พบว่าค่า mean AUC_{0-12} และ C_{min} ของยา tacrolimus ลดลงประมาณ 30% เมื่อเทียบกับการได้รับยา tacrolimus เพียงตัวเดียว เมื่อให้ร่วมกับยา sirolimus ขนาด 1 มก./วัน พบว่า mean AUC_{0-12} และ C_{min} ของยา tacrolimus จะลดลงประมาณ 3% และ 11% ตามลำดับ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการใช้ยา tacrolimus ร่วมกับยา sirolimus สำหรับการป้องกัน graft rejection ยังไม่ทราบแน่ชัดและไม่แนะนำให้ใช้

ปฏิกิริยาอื่นๆ ระหว่างยา

สารกดภูมิคุ้มกันอาจส่งผลกระทบต่อการให้วัคซีนป้องกันโรค ดังนั้นในระหว่างการรักษาด้วย Prograf การให้วัคซีนจะมีประสิทธิผลต่ำลง และควรหลีกเลี่ยงการให้วัคซีนชนิดที่เชื้อยังมีชีวิตอยู่ (live vaccine) ตัวอย่างเช่น วัคซีนป้องกันโรคหัด, คางทูม, หัดเยอรมัน, โปลิโอ, วัณโรค, ใช้เหลือง, และไทฟอยด์ (ชนิด TY 21a typhoid)¹

เมื่อมีการให้ยา MMF ขนาดหนึ่ง พบว่าการได้รับ mycophenolic acid (MPA) จะสูงกว่าเมื่อให้ร่วมกับยา Prograf เมื่อเทียบกับการให้ร่วมกับ cyclosporine เนื่องจากความแตกต่างของการยับยั้งกระบวนการ enterohepatic recirculation ของ MPA แพทย์ควรให้ความระมัดระวังเนื่องจากอาจมีความเป็นไปได้ที่จะได้รับ MPA สูงขึ้นเมื่อมีการเปลี่ยนจากยา cyclosporine ไปเป็นยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF หรือ MPA ร่วมด้วย

ผลกระทบของการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ต้านไวรัสโดยตรง (direct-acting antiviral (DAA) therapy) เภสัชจลนศาสตร์ของ Tacrolimus อาจได้รับผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงการทำงานของตับในระหว่างการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ต้านไวรัสโดยตรง (DAA therapy) ซึ่งเกี่ยวข้องกับอัตราการกำจัดไวรัส HCV จำเป็นต้องดูแลอย่างใกล้ชิด วัดระดับยาและปรับขนาดยา Tacrolimus เพื่อให้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยอย่างต่อเนื่อง

8 การใช้ยาในประชากรเฉพาะกลุ่ม

ในสภาวะตั้งครรภ์

ตัวยา tacrolimus สามารถผ่านรกได้และทารกที่ได้รับยา tacrolimus ผ่านทางมดลูกอาจพบความเสี่ยงที่จะเกิดการคลอดก่อนกำหนด ความผิดปกติ/ความพิการแต่กำเนิด น้ำหนักตัวแรกเกิดต่ำ และการหายใจอึดอัดของทารกในครรภ์ การใช้ tacrolimus ในระหว่างตั้งครรภ์มีความสัมพันธ์กับสภาวะ คลอดก่อนกำหนด ไปดัสเซียมในเลือดสูง และความบกพร่องในการทำงานของไตในทารกแรกเกิด ยา tacrolimus อาจเพิ่มการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในหญิงมีครรภ์ที่เป็นเบาหวาน (รวมทั้งเบาหวานตามอายุครรภ์) ควรติดตามระดับ glucose ในเลือด

อย่างสม่ำเสมอ ยา tacrolimus อาจทำให้ความดันเลือดสูงในหญิงมีครรภ์รุนแรงขึ้นและเพิ่มการเกิดพิษต่อครรภ์
ระยะก่อนซั๊ก ควรติดตามระดับความดันโลหิต หญิงและชายวัยเจริญพันธุ์ควรพิจารณาวิธีการคุมกำเนิดที่
เหมาะสมก่อนการรักษาด้วยยา Tacrolimus

ดังนั้นหากต้องการใช้ Prograf ในระหว่างตั้งครรภ์ต้องพิจารณาถึงประโยชน์ที่มีต่อแม่เปรียบเทียบกับความเสี่ยง
ของทารกในครรภ์อย่างรอบคอบ

จากการศึกษาในหนูแรทและกระต่าย พบว่ายา tacrolimus ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตัวอ่อน เมื่อให้ยาในขนาด
ที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตัวแม่

หญิงให้นมบุตร

ยา tacrolimus สามารถขับออกมาทางน้ำนมของมนุษย์ได้ ไม่มีการประเมินผลของยา tacrolimus ต่อทารกที่
ได้รับน้ำนมหรือการผลิตน้ำนม ยังไม่ทราบถึงอันตรายที่จะเกิดขึ้นต่อทารกแรกเกิด ดังนั้นหญิงจึงไม่ควรให้นม
บุตรในขณะที่ได้รับยา tacrolimus

ผู้ป่วยเด็ก

การศึกษาผลของ Prograf ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีอยู่อย่างจำกัด ในขณะที่การปลูกถ่ายไตใน
ผู้ป่วยที่เป็นเด็ก (อายุไม่เกิน 16 ปี) โดยใช้ Prograf ประสบผลสำเร็จ ในการทดลองการให้ยา Prograf กับผู้ป่วย
เด็ก 2 กลุ่ม แบบ randomize active-controlled ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตครั้งแรก จำนวน 56 คน โดยแยกเป็น
ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดอย่างจำนวน 31 คนที่เข้ายา Prograf ในขณะที่อีก 25 คนที่เหลือให้การรักษาด้วยยา
cyclosporine นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบไม่มีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยเด็กจำนวน 122 คนเป็นอย่างน้อยที่ใช้
tacrolimus ในการปลูกถ่ายไต จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เป็นเด็กโดยทั่วไปแล้วมีความต้องการ tacrolimus
ในขนาดที่สูงกว่าผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่เพื่อให้ได้ระดับยาในเลือดที่เท่าเทียมกัน

ยังไม่ทราบถึงความปลอดภัยในการใช้ยาในผู้ป่วยเด็กโรคไตอักเสบเรื้อรัง (ไม่มีประสบการณ์ทางคลินิกในโรคไต
อักเสบเรื้อรัง)

ผู้ป่วยที่สภาพการทำงานของไตและตับบกพร่อง

สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง หลักฐานบางอย่างได้เสนอแนะว่าควรมีการปรับลดขนาดการให้ยา
ลง (ดู ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาทางคลินิกและขนาดการให้ยาและการบริหารยา)

การให้ยา Prograf ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตอาจพบการเกิดสภาพตับเสื่อมหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะแล้ว
โดยมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความเสียหายในไตทำงานบกพร่องเนื่องจากระดับยา tacrolimus ใน
เลือดอยู่ในระดับที่สูงมาก ผู้ป่วยเหล่านี้จึงควรได้รับการติดตามผลอย่างใกล้ชิดและควรพิจารณาปรับขนาดการ
ให้ยาด้วย หลักฐานบางอย่างแนะนำว่าควรใช้ขนาดยาลดลงในผู้ป่วยเหล่านี้ (ดู ขนาดการให้ยาและการบริหาร
ยา)

9 ผลต่อความสามารถในการขับขี้ และการใช้เครื่องจักร

ยา tacrolimus อาจรบกวนการมองเห็นและระบบประสาท ไม่มีการศึกษาถึงผลของยา tacrolimus ต่อ
ความสามารถในการขับขี้ และการใช้เครื่องจักร

10 การใช้ยาเกินขนาด

มีประสบการณ์การใช้ยาเกินขนาดอยู่จำกัด เคยมีรายงานการใช้ยาเกินขนาดที่ตั้งใจไป 30 เท่า เกือบทุกรายดังกล่าวไม่เกิดอาการใดๆ และผู้ป่วยทั้งหมดก็สามารถกลับมาเป็นปกติได้โดยไม่เกิดผลที่ตามมาใดๆ บางโอกาสพบว่ามีการใช้ยาเกินขนาดอย่างเฉียบพลันแล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์ตามที่รายงาน นอกจากนี้ผู้ป่วยเพียง 1 รายที่เกิดลมพิษอย่างไม่รุนแรงขึ้น เนื่องจากคุณสมบัติของ Prograf ที่ละลายน้ำได้ดีและมีการจับกับเซลล์เม็ดเลือดแดงและพลาสมาโปรตีนอย่างมาก จึงคาดว่า tacrolimus จะไม่ถูก dialyze ออกไป ยังไม่มีประสบการณ์นี้กับ charcoal hemoperfusion มีรายงานการใช้การรับประทาน activated charcoal เพื่อรักษาการใช้ยาเกินขนาดอย่างเฉียบพลันแต่ก็ยังไม่มีความเสี่ยงที่มากพอที่จะรับประทานให้ทำตามนี้ได้ ควรมีการตรวจและให้การรักษาดูตามแต่อาการที่เกิดขึ้นเมื่อมีการใช้ยาเกินขนาด

ในการทดลองเพื่อศึกษาความเป็นพิษของยารับประทานและยาฉีดพบการตายที่ขนาดยาดังต่อไปนี้หรือขนาดยาที่สูงกว่านี้คือ ในหนูโตเต็มวัยขนาดยา 52 เท่าของขนาดที่แนะนำของยารับประทานสำหรับคน, ในหนู rat ที่ยังไม่เต็มวัยที่ขนาดยา 16 เท่าของขนาดที่แนะนำของยารับประทานสำหรับคน, และในหนูที่โตเต็มวัย ขนาดยา 16 เท่าของขนาดที่แนะนำของยาฉีด IV สำหรับคน (ทั้งหมดนี้ขึ้นอยู่กับพื้นที่ผิวของร่างกายที่ได้ปรับแก้ไขแล้ว)

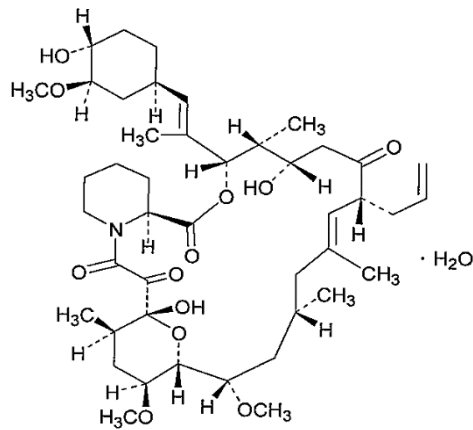
11 คุณสมบัติ

Prograf อยู่ในรูปแบบของยารับประทานที่เป็นแคปซูล (ยาแคปซูล tacrolimus) โดย 1 แคปซูลจะประกอบด้วยตัวยา anhydrous tacrolimus ในขนาด 0.5 มิลลิกรัม, 1 มิลลิกรัม สารเติมตำรับที่ไม่ออกฤทธิ์ประกอบด้วย lactose, hydroxypropyl methylcellulose, croscarmellose sodium และ magnesium stearate เปลือกของแคปซูลที่บรรจุตัวยาขนาด 0.5 มิลลิกรัมจะประกอบด้วย gelatin, titanium dioxide และ ferric oxide yellow และเปลือกของแคปซูลที่บรรจุตัวยาขนาด 1 มิลลิกรัมจะประกอบด้วย gelatin และ titanium dioxide

Prograf ยังได้รับการจัดเตรียมในรูปแบบของสารละลายปราศจากเชื้อ (ยาฉีด tacrolimus) โดยสารละลายของยาฉีด 1 มิลลิลิตรจะมีตัวยา anhydrous tacrolimus อยู่ 5 มิลลิกรัม สำหรับการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำโดยเฉพาะ ซึ่งแต่ละมิลลิลิตรของตัวทำละลายประกอบด้วยน้ำมันละหุ่งชนิด polyoxyl 60 hydrogenated (HCO-60) 200 มิลลิกรัม และ dehydrated alcohol USP 80.0% v/v ยาฉีด Prograf ต้องได้รับการเจือจางด้วย 0.9% Sodium Chloride Injection หรือ 5% Dextrose Injection ก่อนที่จะนำไปใช้

Tacrolimus ซึ่งเดิมรู้จักกันในชื่อของ FK506 เป็นตัวยาสำคัญที่ออกฤทธิ์ใน Prograf Tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันจำพวก macrolide ซึ่งผลิตได้จากเชื้อ *Streptomyces tsukubaensis* โดยตัวยา tacrolimus มีชื่อทางเคมีเป็น [3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*)],4S*,5R*8S*,9E,12R*,14R*15S*16R*,18S*,19S*,26aR*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26a-hexadecahydro-5,19-dihydroxy-3-[2-(4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylethenyl]-14,16-dimethoxy-4,10,12,18,-tetramethyl-8-(2-propenyl)-15,19-epoxy-3H-pyrido[2,1-c] [1,4] oxaazacyclotricosine-1,7,20,21 (4H,23H)-tetrone, monohydrate

สูตรโครงสร้างของตัวยา tacrolimus คือ



สูตรโมเลกุลของ tacrolimus คือ $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$ และน้ำหนักโมเลกุลของตัวยาคือ 822.03 ตัวยาค tacrolimus มีลักษณะเป็นผลึกสีขาวหรือผงที่เป็นผลึก ตัวยาคแทบจะไม่ละลายในน้ำ ละลายได้ดีมากใน ethanol, methanol และ chloroform

12 ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาทางคลินิก

กลไกในการออกฤทธิ์

tacrolimus ยับยั้งการกระตุ้นการทำงานของ T-lymphocyte แต่ยังไม่สามารถทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่แน่นอนได้ จากหลักฐานในการทดลองชี้ให้เห็นว่า tacrolimus จะจับกับโปรตีนภายในเซลล์ที่ชื่อ FKBP-12 เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนของ tacrolimus-FKBP-12 calcium, calmodulin และ calcineurin ซึ่งจะมีผลไปยับยั้ง phosphatase activity ของ calcineurin จากผลดังกล่าวนี้อาจช่วยป้องกันการเกิด dephosphorylation และ translocation ของ nuclear factor ของ activated T-cells (NF-AT) ที่คาดคิดกันว่าเป็นตัวเริ่มต้นการถอดรหัสทางพันธุกรรมเพื่อนำมาสร้างเป็นสาร lymphokines (อย่างเช่น interleukin-2, gamma interferon) ซึ่งจะให้ผลลัพธ์สุดท้ายในการยับยั้งการกระตุ้นการทำงานของ T-lymphocyte (คือการกดภูมิคุ้มกัน)

tacrolimus ช่วยยืดอายุของผู้ป่วยและเนื้อเยื่อที่ทำการปลูกถ่ายในแบบจำลองการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อสัตว์ทดลอง ซึ่งได้แก่ ตับ, ไต, หัวใจ, ไชกระดูก, ลำไส้เล็กและตับอ่อน, ปอดและหลอดลม, ผิวหนัง, เยื่อบุลูกนัยน์ตาและกระดูก

ในสัตว์ทดลอง tacrolimus ได้แสดงให้เห็นว่าสามารถกดภูมิคุ้มกันแบบ humoral บางชนิดได้ และยิ่งไปกว่านั้นยังสามารถกดปฏิกิริยาการตอบสนองที่เกิดจากภูมิคุ้มกันชนิด cell-mediated เช่น allograft rejection, delayed type hypersensitivity, collagen-induced arthritis, experimental allergic encephalomyelitis และ graft versus host disease ได้ด้วย

เภสัชจลนศาสตร์

ฤทธิ์ของ tacrolimus โดยทั่วไปแล้วจะเหมือนกับยาต้นแบบ ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ (mean \pm S.D.) ของยา tacrolimus ได้ถูกบันทึกไว้ ทั้งในการบริหารยาโดยวิธีรับประทานและ/หรือยาฉีดในอาสาสมัครสุขภาพดี ในผู้ป่วยที่ทำการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อตับและไต จากตารางที่ 1 ทางด้านล่างนี้

ประชากรที่ศึกษา	จำนวน (คน)	วิธีบริหารยา (ขนาดยาที่ใช้)	ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์					
			C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng.hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CI (L/hr/kg)	V (L/kg)
อาสาสมัครสุขภาพดี	8	หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ (0.025 มก./กก./4 ชม.)	-	-	598 ^a ±125	34.2 ±7.7	0.040 ±0.009	1.91 ±0.31
	16	รับประทาน (5 มก.)	29.7 ±7.2	1.6 ±0.7	243 ^b ±73	34.8 ±11.4	0.0041* ±0.008	1.94* ±0.53
ผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไต	26	หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ (0.02 มก./กก./12 ชม.)	-	-	294 ^c ±262	18.8 ±16.7	0.083 ±0.050	1.41 ±0.66
		รับประทาน (0.2 มก./กก./วัน)	19.2 ±10.3	3.0	203 ^c ±42	NA	NA	NA
		รับประทาน (0.3 มก./กก./วัน)	24.2 ±15.8	1.5	288 ^c ±93	NA	NA	NA
ผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายเนื้อเยื่อตับ	17	หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ (0.05 มก./กก./12 ชม.)	-	-	3300 ^c ±2130	11.7 ±3.9	0.053 ±0.017	0.85 ±0.30
		รับประทาน (0.3 มก./กก./วัน)	68.5 ±30.0	2.3 ±1.5	519 ^c ±179	NA	NA	NA

* เป็นค่าปรับสำหรับ bioavailability ของแต่ละบุคคล

^a AUC₀₋₁₂₀ ^b AUC₀₋₇₂ ^c AUC_{0-inf} NA = not available - = not applicable

เนื่องจากความแปรผันของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยในแต่ละคน การปรับขนาดยาที่ให้สำหรับผู้ป่วยเป็นรายบุคคลเพื่อผลการรักษาที่เหมาะสมจึงเป็นสิ่งจำเป็น และจากข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้ชี้ให้เห็นว่าความเข้มข้นของยาในเลือดใช้เป็นตัวแทนที่ดีกว่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาในการศึกษาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมของยา

การดูดซึมของตัวยา tacrolimus จากทางเดินอาหารภายหลังการบริหารยาโดยวิธีรับประทานจะไม่สมบูรณ์และแปรผันมาก ค่า absolute bioavailability ของตัวยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไต (26 คน) เท่ากับ 17±10% ในผู้ป่วยปลูกถ่ายเนื้อเยื่อตับ (17 คน) เท่ากับ 22±6% และในอาสาสมัครสุขภาพดี (16 คน) เท่ากับ 18±5%

ในการศึกษาโดยให้ยาเพียงครั้งเดียวแก่อาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 32 คน โดยวิธีรับประทานยาแคปซูลในขนาด 1 มิลลิกรัมและ 5 มิลลิกรัม และอีกหนึ่งการศึกษาโดยให้ยาเพียงครั้งเดียวแก่อาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 32 คน โดยวิธีรับประทานยาแคปซูลในขนาด 0.5 มิลลิกรัมและ 1 มิลลิกรัมพบว่าความเข้มข้นสูงสุดของตัวยา tacrolimus ในเลือด (C_{max}) และพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) จะเพิ่มขึ้นตามขนาดยาเป็นสัดส่วนกันในอาสาสมัครสุขภาพดีที่อดอาหารมาก่อน 18 คนที่ได้รับยารับประทานเพียงครั้งเดียวขนาด 3, 7 และ 10 มิลลิกรัม

ในผู้ป่วยปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไต 18 คน ความเข้มข้นของตัวยา tacrolimus อยู่ในช่วง 3-30 นาโนกรัม/มล. โดยวัดที่เวลา 10-12 ชั่วโมง ค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุด (C_{min}) จะสัมพันธ์กับพื้นที่ใต้กราฟเป็นอย่างดี (correlation coefficient 0.93) ในผู้ป่วยที่ทำการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อตับ จำนวน 24 คน ที่มีค่าความเข้มข้นของยาในเลือดอยู่ในช่วง 10-60 นาโนกรัม/มล. จะมีค่า correlation coefficient ที่ 0.94

ผลของอาหาร: ทั้งอัตราและปริมาณการดูดซึมของตัวยา tacrolimus จะขึ้นสู่ระดับสูงสุดภายใต้สภาวะท้องว่าง โดยอาหารจะมีผลลดทั้งอัตราและปริมาณการดูดซึมของตัวยา tacrolimus เมื่อทดสอบกับอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 15 คน

ผลกระทบจากอาหารจะเกิดขึ้นสูงสุดในอาหารที่มีไขมันสูง (848 กิโลแคลอรี, ไขมัน 46%) โดยค่าเฉลี่ยของพื้นที่ใต้กราฟและความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดจะลดลง 37% และ 77% ตามลำดับ ในขณะที่เวลาที่ระดับยาในเลือดขึ้นสูงสุดจะยาวออกไปอีก 5 เท่า ในอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง (668 กิโลแคลอรี, คาร์โบไฮเดรต 85%) จะทำให้ค่าเฉลี่ยของพื้นที่ใต้กราฟและความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดลดลง 28% และ 65% ตามลำดับ

จากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี (จำนวน 16 คน) พบว่าเวลาในการรับประทานอาหารก็มีผลกระทบต่อ bioavailability ของตัวยา tacrolimus เช่นกัน โดยเมื่อให้ยาหลังรับประทานอาหารทันทีพบว่าค่าเฉลี่ยความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดจะลดลง 71% และค่าเฉลี่ยของพื้นที่ใต้กราฟจะลดลง 39% เมื่อเทียบกับสภาวะที่ท้องว่าง และเมื่อบริหารยาให้ผู้ป่วยหลังจากรับประทานอาหารไปแล้ว 1.5 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดลดลง 63% และค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟลดลง 39% เมื่อเทียบกับสภาวะที่ท้องว่าง ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อตับ จำนวน 11 คน เมื่อให้ Prograf หลังจากรับประทานอาหารเช้าที่มีไขมันสูง (400 กิโลแคลอรี, ไขมัน 34%) ประมาณ 15 นาที พบว่าพื้นที่ใต้กราฟลดลง ($27 \pm 18\%$) และความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดลดลง ($50 \pm 19\%$) เมื่อเทียบกับสภาวะอดอาหาร (ท้องว่าง)

การกระจายตัวของตัวยา

การจับกับโปรตีนในพลาสมาของตัวยา tacrolimus มีประมาณ 99% และไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยาในช่วงระหว่าง 5-50 นาโนกรัม/มล. tacrolimus ส่วนใหญ่จะจับกับ albumin และ alpha-1 acid glycoprotein และมีความสัมพันธ์กับเม็ดเลือดแดงในระดับสูง การกระจายตัวของยา tacrolimus ระหว่างเลือดและพลาสมาขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น hematocrit, อุณหภูมิที่เวลาพลาสมามีการแยกตัวออก, ความเข้มข้นของยาและความเข้มข้นของพลาสมาโปรตีน จากการศึกษาร่วมของสหรัฐอเมริกาพบว่าอัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือด ต่อความเข้มข้นของยาในพลาสมาโดยเฉลี่ยเท่ากับ 35 (อยู่ในช่วงตั้งแต่ 12-67)

เมตาโบลิซึมของตัวยา (การทำลายฤทธิ์ของตัวยา)

tacrolimus จะถูกทำลายฤทธิ์ลงอย่างกว้างขวางโดยระบบ mixed-function oxidase, โดยระบบของ cytochrome P-450-3A4 (CYP3A4) และ cytochrome P450-3A5 (CYP3A5) เป็นหลัก โดยกระบวนการทางเมตาโบลิซึมมีโอกาสทำให้เกิดสาร metabolite จำนวน 8 ตัว โดยการเกิด demethylation และ hydroxylation เป็นกลไกหลักในการเกิดการเปลี่ยนแปลง

กระบวนการทางชีวภาพในหลอดทดลอง สาร metabolite หลักที่ตรวจพบได้ในไมโครโซมในตับของมนุษย์จะอยู่ในรูป 13-demethyl ซึ่งออกฤทธิ์เช่นเดียวกับตัวยา tacrolimus

การขับออกของตัวยา

ค่า mean clearance ในการกำจัดตัวยาเมื่อให้ยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำอยู่ที่ 0.040, 0.083 และ 0.053 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม ในอาสาสมัครสุขภาพดี ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและปลูกถ่ายตับ ตามลำดับ ในคนจำนวนน้อยกว่า 1% ของขนาดยาที่บริหารเข้าสู่ร่างกายจะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบเดิม

ในการศึกษา mass balance ให้ยา tacrolimus ที่ฉาบกัมมันตภาพรังสีเข้าสู่ร่างกายโดยวิธีการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำในอาสาสมัครสุขภาพดี 6 คน พบว่า mean recovery ของตัวยาที่ฉาบกัมมันตภาพรังสีเท่ากับ $77.8\pm 12.7\%$ ยาถูกขับออกทางอุจจาระประมาณ $92.4\pm 1\%$ และค่า elimination half life ซึ่งวัดจากค่ากัมมันตภาพรังสีจะมีค่าประมาณ 48.1 ± 15.9 ชั่วโมง ในขณะที่ถ้าพิจารณาค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดตัวยาออกโดยอาศัยการวัดจากระดับความเข้มข้นของยาในเลือดจะเท่ากับ 43.5 ± 11.6 ชั่วโมง ค่า mean clearance ของตัวยาฉาบกัมมันตภาพรังสีเท่ากับ 0.029 ± 0.015 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม และค่า mean clearance ของตัวยา tacrolimus เท่ากับ 0.029 ± 0.009 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม เมื่อบริหารยาโดยการรับประทานพบว่าค่า mean recovery ของยาฉาบกัมมันตภาพรังสีคือ $94.9\pm 30.7\%$ การขับออกของตัวยาทางอุจจาระมีค่าเท่ากับ $92.6\pm 30.7\%$ ในขณะที่ทางปัสสาวะมีการกำจัดยาออกเพียง $2.3\pm 1.1\%$ และค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดตัวยา ออกจากร่างกายโดยอาศัยการวัดจากกัมมันตภาพรังสีอยู่ที่ 31.9 ± 10.5 ชั่วโมง ในขณะที่ถ้าพิจารณาโดยอาศัยการวัดจากระดับความเข้มข้นของ tacrolimus ในเลือดจะมีค่าอยู่ที่ 48.4 ± 12.3 ชั่วโมง ส่วนค่า mean clearance ของตัวยาที่ฉาบกัมมันตภาพรังสีเท่ากับ 0.226 ± 0.116 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม และค่า clearance ของตัวยา tacrolimus เท่ากับ 0.172 ± 0.088 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม

ประชากรเฉพาะกลุ่ม

ในเด็ก

ได้มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยา tacrolimus ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อตั้งแต่อายุตั้งแต่ 0.7-13.2 ปี โดยการหยดยาทางหลอดเลือดดำในขนาด 0.037 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ให้ผู้ป่วยเด็ก จำนวน 12 คน พบว่าค่าครึ่งชีวิตโดยเฉลี่ย, ปริมาตรในการกระจายตัวของยาและ clearance มีค่าเท่ากับ 11.5 ± 3.8 ชั่วโมง, 2.6 ± 2.1 ลิตร/กิโลกรัม และ 0.138 ± 0.071 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม ตามลำดับ

และเมื่อให้ยาโดยวิธีการรับประทานกับผู้ป่วย จำนวน 9 คน พบว่าค่าเฉลี่ยของพื้นที่ใต้กราฟและความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือดอยู่ที่ 337 ± 167 นาโนกรัม/ชั่วโมง/มิลลิลิตร และ 48.4 ± 27.9 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ โดยค่า absolute bioavailability เท่ากับ $31\pm 24\%$

จากการศึกษาถึงความเข้มข้นของยาในเลือดจากผู้ป่วย จำนวน 31 คน ที่อายุต่ำกว่า 12 ปี แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยเด็กมีความต้องการขนาดยาในระดับที่สูงกว่าผู้ใหญ่เพื่อให้ได้ระดับยาในเลือดที่ใกล้เคียงกัน

ผู้ป่วยที่มีสภาพการทำงานไตและตับบกพร่อง

ค่าเฉลี่ยต่างๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่มีสภาพการทำงานของไตและตับบกพร่อง หลังจากได้รับยาครั้งเดียวจะมีค่าตามตารางข้างล่างดังนี้ (ตารางที่ 2)

ประชากรศึกษา (จำนวนผู้ป่วย)	ขนาดยาที่ให้ (วิธีการบริหารยา)	AUC ₀₋₆ (ng.hr/mL)	t _{1/2} (hr)	V (L/kg)	Cl (L/hr/kg)
ไตทำงานบกพร่อง (n=12 คน)	0.02 มก./กก./4 ชม. หยุดทางหลอดเลือดดำ	393±123 T=60 ชม.	26.3±9.2	1.07±0.20	0.038±0.014
ตับทำงานบกพร่อง ระดับปานกลาง (n=6 คน)	0.02 มก./กก./4 ชม. หยุดทางหลอดเลือดดำ	367±107 T=72 ชม.	60.6±43.8 (27.8-141)	3.1±1.6	0.042±0.02
	7.7 มก. รับประทาน	488±320 T=72 ชม.	66.1±44.8 (29.5-138)	3.7±4.7*	0.034±0.019*
ตับทำงานบกพร่อง ระดับรุนแรง (n=6, IV)	0.02 มก./กก./4 ชม. หยุดทางหลอดเลือดดำ (n=2)	762±204 (t=120 ชม.)	198±158 (81-436)	3.9±1.0	0.017±0.013
	0.01 มก./กก./8 ชม. หยุดทางหลอดเลือดดำ (n=4)	289±117 (t=144 ชม.)			
	8 มก. รับประทาน (n=1)	658 (t=120 ชม.)	119±35 (85-178)	3.1±3.4 *	0.016±0.011*
	5 มก. รับประทาน (n=4)	533±156			
(n=5, PO)**	4 มก. รับประทาน (n=1)	(t=144 ชม.)			

* มีการปรับให้เหมาะสมเพื่อเข้ากับ bioavailability

** มีผู้ป่วยจำนวน 1 ราย ที่ไม่ได้รับยาโดยการรับประทาน

ผู้ป่วยที่ไตบกพร่อง

จากการศึกษาผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus หลังจากรับยาทางหลอดเลือดดำให้เพียงครั้งเดียวในผู้ป่วย จำนวน 12 คน (7 คนไม่ทำ dialysis และ 5 คนทำ dialysis ที่มีค่า serum creatinine เท่ากับ 3.9±1.6 และ 12.0±2.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ) ก่อนทำการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไต ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ตรวจวัดได้จากผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีค่าใกล้เคียงกัน

ค่า mean clearance ของตัวยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องมีค่าใกล้เคียงกับในอาสาสมัครสุขภาพดี (โดยดูเปรียบเทียบระหว่างตารางที่ 1 และตารางที่ 2)

ในผู้ป่วยที่ดับทำงานบกพร่อง

จากการศึกษาผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus ในผู้ป่วย จำนวน 6 คน ที่มีความผิดปกติของตับในขั้นต้น (mean Pugh score: 6.2) ที่ได้รับยาโดยการหยดทางหลอดเลือดดำและการรับประทานเพียงครั้งเดียวเข้าไป พบว่าค่า mean clearance ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับขั้นต้นนั้นไม่มีความแตกต่างจากอาสาสมัครสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญ (โดยดูเปรียบเทียบระหว่างตารางที่ 1 และตารางที่ 2) จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus ในผู้ป่วยที่มีดับทำงานบกพร่องระดับรุนแรง จำนวน 6 คน (mean Pugh score: > 10) พบว่าค่า mean clearance ลดลงอย่างมากในผู้ป่วยที่มีดับทำงานบกพร่องระดับรุนแรง โดยไม่คำนึงถึงวิธีการให้ยา

เชื้อชาติ

ยังไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการเพื่อประเมินค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยา tacrolimus ในผู้ป่วยผิวดำที่ได้รับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาเปรียบเทียบย้อนหลังระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไตที่เป็นผิวดำและผิวขาวแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยผิวดำมีความต้องการขนาดยา tacrolimus ในระดับที่สูงกว่าเพื่อให้ได้ความเข้มข้นของยาในเลือดในระดับที่ใกล้เคียงกัน

เพศ

ยังไม่มีการศึกษาประเมินผลกระทบของเพศที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus แต่อย่างไรก็ตามในการทดลองปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไตก็ยังไม่มีการให้ยาในขนาดที่แตกต่างกันโดยแยกตามเพศ

13 ข้อมูลความเป็นพิษจากการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก

การก่อมะเร็ง, การก่อการกลายพันธุ์และภาวะการเจริญพันธุ์บกพร่อง

อุบัติการณ์ที่เพิ่มสูงขึ้นของเนื้อร้ายเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน มะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุดคือ non-Hodgkin's lymphomas และมะเร็งของผิวหนัง เช่นเดียวกับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นๆ ผู้ป่วยที่ได้รับยา Prograf จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งมากกว่าประชากรสุขภาพดีตามปกติ และพบโรค LPD ที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส Epstein-Barr ด้วย แต่จากรายงานพบว่าสภาพของเนื้อร้ายดังกล่าวจะถดถอยลงเมื่อลดขนาดการให้ยาลงหรือหยุดยาที่กดภูมิคุ้มกัน

ไม่พบหลักฐานแสดงความเป็นพิษต่อยีนในแบคทีเรีย (*Salmonella* และ *E.coli*) หรือสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม (เซลล์จากปอดของ Chinese hamster) ในหลอดทดลองที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับการก่อการกลายพันธุ์, ในหลอดทดลองที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับการก่อการกลายพันธุ์โดยวิธี CHO/HGPRT หรือการศึกษา clastogenicity ในสัตว์ทดลองจำพวกหนู mice พบว่าตัวยา tacrolimus ไม่มีผลก่อให้เกิดการสังเคราะห์ DNA ที่ผิดปกติแบบใน hepatocyte (เซลล์ตับ) ของ rodent เลย

มีการศึกษาความสามารถในการก่อมะเร็งในหนู rat และหนู mice ทั้งเพศผู้และเพศเมียของตัวยา tacrolimus จากการศึกษาทั้งกับหนู mice นาน 80 สัปดาห์ และกับหนู rat นาน 104 สัปดาห์ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างอุบัติการณ์ของการเกิดเนื้องอกกับขนาดยา tacrolimus ที่ให้ โดยขนาดของยาสูงสุดที่ใช้ในการศึกษากับหนู mice และหนู rat มีค่าเป็น 0.8-2.5 เท่า (ของหนู mice) และ 3.5-7.1 เท่า (ของหนู rat) เมื่อเทียบกับขนาดที่

แนะนำในทางคลินิกซึ่งอยู่ในช่วง 0.1-0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เมื่อได้ทำการปรับค่าให้สอดคล้องกับพื้นที่ผิวของร่างกายแล้ว

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบการเกิดพิษต่อตัวอ่อน การให้ยา tacrolimus โดยวิธีการฉีดเข้าใต้ผิวหนังกับหนู (rat) เพศผู้ในขนาด 2 หรือ 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (1.6 - 6.4 เท่าของขนาดยาทางคลินิกหลังจากทำการปรับค่าให้สอดคล้องกับพื้นที่ผิวร่างกายแล้ว) ทำให้จำนวนสเปิร์มลดลงซึ่งสัมพันธ์กับขนาดยา การให้ยา tacrolimus โดยวิธีการรับประทานในขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (0.8 - 2.2 เท่าของขนาดยาทางคลินิกหลังจากทำการปรับค่าให้สอดคล้องกับพื้นที่ผิวร่างกายแล้ว) กับหนู (rat) เพศผู้และเพศเมียทั้งก่อนและระหว่างการผสมพันธุ์ไปพร้อม ๆ กับแม่หนูในระยะตั้งครอกและให้นมลูก มีความสัมพันธ์กับการตายของตัวอ่อน (embryo lethality) และอาการไม่พึงประสงค์ต่อการสืบพันธุ์ของหนูเพศเมีย ซึ่งสังเกตได้จากอัตราการเกิด post-implantation loss ที่สูงขึ้นและจำนวนลูกหนูที่แท้งและคลอดออกมาแล้วตายมีจำนวนเพิ่มสูงขึ้น เมื่อให้ด้วยยา tacrolimus ในขนาด 3.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (2.6 - 6.9 เท่าของขนาดยาทางคลินิกหลังจากทำการปรับค่าให้สอดคล้องกับพื้นที่ผิวของร่างกายแล้ว) พบว่า tacrolimus มีส่วนเกี่ยวข้องกับความเป็นพิษต่อสภาพความเป็นพ่อแม่และแม่ของหนู รวมไปถึงพิษต่อระบบสืบพันธุ์โดยมีผลไม่พึงประสงค์อย่างรุนแรงต่อวงจรเจริญพันธุ์, การให้กำเนิดลูกและความผิดปกติของลูกที่ถือกำเนิดขึ้นใหม่

14 การศึกษาทางคลินิก

การปลูกถ่ายเนื้อเยื่อตับ

การประเมินผลความปลอดภัยและการออกฤทธิ์ในการกดภูมิคุ้มกันของ Prograf ในการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อของตับ มีการดำเนินการแบบ two prospective, randomize และ non-blinded multicenter โดยกลุ่มควบคุมได้รับการรักษาโดยการให้ยากดภูมิคุ้มกันจำพวก cyclosporine เป็นหลัก ทั้ง 2 การทดลองมีการใช้ยาในกลุ่ม adrenal corticosteroids ร่วมในการกดภูมิคุ้มกันของทั้งสองกลุ่มควบคู่กันไป การออกแบบดังกล่าวก็เพื่อต้องการประเมินผลว่าการใช้ยาทั้งสองชนิดให้ผลการรักษาที่เท่าเทียมกันหรือไม่ โดยพิจารณา primary end point ของการทดลองจากความอยู่รอดของผู้ป่วยและเนื้อเยื่อที่ทำการปลูกถ่ายหลังจากที่ทำการปลูกถ่าย เนื้อเยื่อครบ 12 เดือน จากการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพของ Prograf ในการกดภูมิคุ้มกันจะให้ผลเทียบเท่ากับ การใช้สารกดภูมิคุ้มกันประเภท cyclosporine

ในการทดลองหนึ่ง ณ คลินิก 12 แห่ง ในสหรัฐอเมริกา มีผู้ป่วยก่อนเข้ารับการผ่าตัดเข้าร่วมการทดลอง จำนวน 529 คน โดยทำการสุ่มตัวอย่างผู้ป่วย จำนวน 263 คน ให้การรักษาด้วยยา Prograf เป็นยาหลักและอีกจำนวน 266 คน ใช้ยา cyclosporine เป็นหลักในการรักษา (CBIR) โดย CBIR protocol ของคลินิกทั้ง 10 แห่งมีลักษณะเช่นเดียวกัน ในขณะที่อีก 2 แห่งใช้วิธีการควบคุมที่แตกต่างออกไป โดยในการศึกษาจะคัดผู้ป่วยที่ไตทำงานผิดปกติ ผู้ป่วย fulminant hepatic failure with stage IV encephalopathy และผู้ป่วยมะเร็งออกไป แต่รวมกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 12 ปีไว้ด้วย

ในการทดลองที่ 2 ณ คลินิก 8 แห่งในยุโรป มีผู้ป่วยก่อนเข้ารับการผ่าตัดเข้าร่วมการทดลอง จำนวน 545 คน โดยทำการสุ่มตัวอย่าง จำนวน 270 คน ให้การรักษาโดยใช้ Prograf เป็นยาหลักและอีกจำนวน 275 คน ใช้การรักษาแบบ CBIR ในการศึกษาครั้งนี้คลินิกแต่ละแห่งจะใช้ CBIR protocol มาตรฐานตามท้องถิ่นของตนในการจัด

กลุ่มทดลองและควบคุม โดยในการศึกษาจะคัดเอาผู้ป่วยเด็กออกแต่อนุญาตให้ผู้ป่วยที่ไตทำงานผิดปกติ, ผู้ป่วย fulminant hepatic failure with stage IV encephalopathy และผู้ป่วยมะเร็ง (ที่ไม่ใช่ primary hepatic ที่มี metastases ร่วม) เข้าร่วมการทดลองด้วย

จากการศึกษาทั้งสองแห่งพบว่าการอยู่รอดของผู้ป่วยและเนื้อเยื่อที่ได้รับการปลูกถ่ายหลังจากเวลา 1 ปี กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา Prograf จะมีค่าเท่ากับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย CBIR โดยอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยภายใน 1 ปี โดยรวม (ของทั้งวิธี CBIR และการใช้ยา Prograf) มีค่าเท่ากับ 88% ในสหรัฐอเมริกาและ 78% จากการศึกษาในยุโรป และอัตราการอยู่รอดของเนื้อเยื่อที่ได้รับการปลูกถ่ายภายใน 1 ปี โดยรวม (ของทั้งวิธี CBIR และการใช้ยา Prograf) มีค่าเท่ากับ 81% ในสหรัฐอเมริกาและ 73% จากการศึกษาในยุโรป จากผลของการศึกษาทั้งสองพบว่าการใช้ยา Prograf จากการหยุดเข้าทางหลอดเลือดดำไปเป็นการรับประทานอยู่ที่ 2 วัน

แม้ว่าจะไม่มีความสัมพันธ์แบบแปรผันตรงระหว่างความเข้มข้นของตัวยา tacrolimus กับประสิทธิภาพในการรักษา แต่ข้อมูลจากการศึกษาใน Phase 2 และ 3 ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อตับสามารถแสดงถึงอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่เพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นของยาในเลือด (trough concentration) เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีสภาพคงที่เมื่อระดับยาในเลือด (trough concentration) สามารถรักษาระดับอยู่ในช่วง 5-20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อมานานจะคงระดับการให้ยาไว้ที่ระดับต่ำสุดของขนาดการให้ยาเป้าหมาย

ผลจากการทดลองทางคลินิกของสหรัฐอเมริกาแสดงให้เห็นถึงความเข้มข้นของตัวยา tacrolimus ในเลือดที่วัดโดยวิธี ELISA จะค่อนข้างแปรผันมากในช่วงสัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ แต่หลังจากช่วงแรกไปแล้ว ค่า median ของค่าความเข้มข้นของยาในเลือด (trough concentration) ที่วัดได้จากสัปดาห์ที่ 2 จนถึง 1 ปี หลังการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ มีค่าตั้งแต่ 9.8 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ถึง 19.4 นาโนกรัม/มิลลิลิตร

เนื่องจากธรรมชาติของการออกแบบการศึกษา การเปรียบเทียบความแตกต่างของ secondary end point อย่างเช่นการเกิด acute rejection, การเกิด refractory rejection หรือการใช้ OKT3 เมื่อมีการเกิด steroid-resistant rejection ไม่สามารถทำให้ได้ผลที่เชื่อถือได้

การปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไต

Prograf/azathioprine

มีการประเมินผลการดื้อภูมิคุ้มกันของ Prograf เมื่อให้ร่วมกับ azathioprine และ corticosteroids ในการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไตจากการศึกษา phase 3 แบบ prospective, randomized และ non-blinded multicenter มีผู้ป่วยที่เข้าทำการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไตจำนวน 412 คน ในคลินิก 19 แห่งของสหรัฐอเมริกา โดยเริ่มการให้ยาเมื่อการทำงานของไตอยู่ในสภาพคงที่ โดยมีค่า serum creatinine ≤ 4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (จากค่าเฉลี่ยในวันที่ 4 หลังจากทำการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อโดยอยู่ในช่วง 1-14 วัน) ส่วนผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่า 6 ปีจะถูกคัดออกจากการศึกษาในครั้งนี้

ผู้ป่วยทั้งหมดจะถูกสุ่มโดยที่ 205 คน ได้รับการกดภูมิคุ้มกันโดยใช้ยา Prograf ในขณะที่ 207 คนที่เหลือจะได้รับการกดภูมิคุ้มกันด้วย cyclosporine โดยผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการรักษาแบบ prophylactic induction ที่ประกอบด้วย antilymphocyte antibody, corticosteroids และ azathioprine เหมือนกัน จากผลการศึกษาพบว่าการอยู่รอดของผู้ป่วยและเนื้อเยื่อที่ได้รับการปลูกถ่ายภายในระยะเวลา 1 ปี โดยรวมทั้ง 2 วิธี มีค่าเท่ากับ 96.1% ในกลุ่ม Prograf และ 89.6% ในกลุ่ม cyclosporine ตามลำดับ และผลที่ได้รับจากวิธีการให้ยากดภูมิคุ้มกันทั้งสองให้ผลที่เท่าเทียมกัน

ข้อมูลจากการศึกษา phase 3 ในสหรัฐอเมริกา ในการใช้ยา Prograf ร่วมกับ azathioprine ซึ่งให้เห็นว่าความเข้มข้นของตัวยา tacrolimus ในเลือดที่วัดได้โดย IMx[®] ค่อนข้างผันแปรมากในระหว่างสัปดาห์แรกของการให้ยา ในช่วง 3 เดือนแรกของการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 80% สามารถรักษาระดับยาในเลือด (trough concentration) ได้ในช่วงระหว่าง 7-20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และค่าจะอยู่ในช่วง 5-15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในช่วง 1 ปี

เนื่องจากธรรมชาติของการออกแบบการศึกษา การเปรียบเทียบความแตกต่างของ secondary end point อย่างเช่นการเกิด acute rejection, การเกิด refractory rejection หรือการใช้ OKT3 เมื่อมีการเกิด steroid-resistant rejection ไม่สามารถทำให้ได้ผลที่เชื่อถือได้

Prograf/mycophenolate mofetil (MMF)

มีการประเมินผลการกดภูมิคุ้มกันของ Prograf เมื่อให้ร่วมกับ MMF, corticosteroids ตั้งแต่เริ่ม induction จากการศึกษารูปแบบ randomized แบบเปิดในหลายศูนย์การศึกษา (การศึกษาที่ 1) มีผู้ป่วยที่เข้าทำการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไตจำนวน 1,589 คน จะได้รับยา Prograf (กลุ่ม C, n=401), sirolimus (กลุ่ม D, n=399), หรือหนึ่งในสองการศึกษาที่ได้รับยา cyclosporine (กลุ่ม A, n=390 และ กลุ่ม B, n=399) โดยมีการใช้ยา ร่วมกับ MMF และ corticosteroids ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการ induction ด้วย daclizumab ยกเว้นหนึ่งในสองกลุ่มที่ได้รับ cyclosporine การศึกษานี้จัดทำขึ้นที่นอกประเทศอเมริกา 93% ของกลุ่มผู้ป่วยเป็นชาว caucasian จากการศึกษาพบว่าอัตราการตายที่ 12 เดือนในผู้ป่วยที่ได้รับ Prograf/MMF จะใกล้เคียง (2.7%) กับกลุ่มที่ได้รับ cyclosporine/MMF (3.3% และ 1.8%) หรือ sirolimus/MMF (3.0%) ผู้ป่วยที่ได้รับ Prograf จะมีค่า estimated creatinine clearance rates (eCLcr) สูงกว่าเมื่อคำนวณค่าด้วย Cockcroft-Gault formula (ตารางที่ 1) และการสูญเสียประสิทธิภาพการรักษาน้อยกว่า โดยพิจารณาจากการทำการตรวจชิ้นเนื้อ เพื่อตรวจ acute rejection (biopsy proven acute rejection (BPAR)), การสูญเสียเนื้อเยื่อที่ได้รับการปลูกถ่าย (graft loss), การเสียชีวิต, และ/หรือไม่มาติดตามการรักษา (ตารางที่ 2) เมื่อทำการเปรียบเทียบทั้ง 3 กลุ่ม ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มได้รับยา Prograf/MMF จะมีแนวโน้มมากกว่าที่จะเกิดการท้องเสียและโรคเบาหวานภายหลังจากการทำการปลูกถ่าย และมีอัตราการเกิดการติดเชื้อใกล้เคียงกันเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มได้รับการรักษาด้วย cyclosporine/MMF (ดู อาการไม่พึงประสงค์)

ตารางที่ 1: ค่าประมาณ (estimated) Creatinine Clearance เมื่อเวลา 12 เดือน ในการศึกษา 1

กลุ่ม	eCLcr [มล./นาที] เมื่อเวลา 12 เดือน ^a			
	จำนวน (N)	ค่าเฉลี่ย (MEAN)	ค่า SD	ค่าเฉลี่ย MEDIAN
				ความแตกต่างของการรักษาเทียบกับกลุ่ม C (99.2% CI ^b)

(A) CsA/MMF/CS	390	56.5	25.8	56.9	-8.6 (-13.7, -3.7)
(B) CsA/MMF/CS/Daclizumab	399	58.9	25.6	60.9	-6.2 (-11.2, -1.2)
(C) Tac/MMF/CS/Daclizumab	401	65.1	27.4	66.2	-
(D) Siro/MMF/CS/Daclizumab	399	56.2	27.4	57.3	-8.9 (-14.1, -3.9)
รวม	1589	59.2	26.8	60.5	

คำย่อ : CsA=Cyclosporine, CS=Corticosteroids, Tac=Tacrolimus, Siro=Sirolimus

a) ผู้ที่เสียชีวิต/graft loss (n=41, 27, 23 และ 42 ในกลุ่ม A, B, C และ D) และผู้ป่วยที่มีการบันทึกค่า creatinine ครั้งสุดท้ายก่อนการนัดในเดือนที่ 3 (n=10, 9, 7 และ 9 ในกลุ่ม A, B, C และ D) จะถูกบันทึกค่า GFR เท่ากับ 10 มิลลิลิตร/นาที; ค่า creatinine ของกลุ่มตัวอย่างที่มีการบันทึกครั้งสุดท้ายตั้งแต่เดือนที่ 3 เป็นต้นไปจะถูกนำมาใช้ในกรณีที่ยังไม่มีค่าการวัดค่า creatinine ในเดือนที่ 12 (n=11, 12, 15 และ 19 ในกลุ่ม A, B, C และ D) น้ำหนักจะถูกนำมาคำนวณค่า estimated GFR หากได้ข้อมูลไม่ครบ

b) มีการปรับค่า multiple (6) pairwise comparisons โดยใช้ Bonferroni corrections

ตารางที่ 2: อัตราการตรวจขึ้นเนื้อพบ acute rejection (BPAR), การสูญเสียเนื้อเยื่อที่ได้รับการปลูกถ่าย (graft loss), การเสียชีวิต หรือไม่มาติดตามการรักษา ในเดือนที่ 12 ในการศึกษาที่ 1

	A N=390	B N=399	C N=401	D N=399
Overall Failure (ผลรวม)	141 (36.2%)	126 (31.6%)	82 (20.4%)	185 (46.4%)
องค์ประกอบของการสูญเสียประสิทธิภาพการรักษา (efficacy failure)				
BPAR	113 (29.0%)	106 (26.6%)	60 (15.0%)	152 (38.1%)
การสูญเสียเนื้อเยื่อที่ได้รับการปลูกถ่ายโดยไม่รวมการเสียชีวิต	28 (7.2%)	20 (5.0%)	12 (3.0%)	30 (7.5%)
การเสียชีวิต	13 (3.3%)	7 (1.8%)	11 (2.7%)	12 (3.0%)
ไม่มาติดตามการรักษา	5 (1.3%)	7 (1.8%)	5 (1.3%)	6 (1.5%)
ความแตกต่างของการรักษาจากการสูญเสียประสิทธิภาพการรักษาเทียบกับกลุ่ม C (99.2% CI ^a)	15.8% (7.1%,24.3%)	11.2% (2.7%,19.5%)	-	26.0% (17.2%,34.7%)

กลุ่ม A=CsA/MMF/CS, B =CsA/MMF/CS/Daclizumab, C =Tac/MMF/CS/Daclizumab และ D =Siro/MMF/CS/Daclizumab

a) มีการปรับค่า multiple (6) pairwise comparisons โดยใช้ Bonferroni corrections

ค่าเป้าหมายของระดับความเข้มข้นต่ำสุด (trough concentrations) ของยา tacrolimus ที่กำหนดใน protocol ($C_{troughs, Tac}$) คือ 3-7 นาโนกรัม/มิลลิลิตร; อย่างไรก็ตามค่าเฉลี่ย $C_{troughs, Tac}$ ที่วัดได้มีค่าประมาณ 7 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ตลอดช่วงเวลากการศึกษา 12 เดือน (ตารางที่ 3) พบว่าผู้ป่วยจำนวน 80% สามารถรักษาระดับยา Tacrolimus ในเลือดได้ในช่วงระหว่าง 4-11 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในช่วง 1 ปีหลังจากการปลูกถ่าย

ตารางที่ 3: ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยา Tacrolimus ในเลือด (การศึกษาที่ 1)

เวลา	ค่า Median (P10-P90 ^a) ของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของ tacrolimus ในเลือด (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)
วันที่ 30 (N=366)	6.9 (4.4 – 11.3)
วันที่ 90 (N=351)	6.8 (4.1 – 10.7)
วันที่ 180 (N=355)	6.5 (4.0 – 9.6)
วันที่ 365 (N=346)	6.5 (3.8 – 10.0)

a) ช่วงค่า $C_{troughs, Tac}$ ที่ไม่รวม 10% ของ $C_{troughs, Tac}$ ต่ำสุด และ 10% ของ $C_{troughs, Tac}$ สูงสุด

ค่าเป้าหมายของระดับความเข้มข้นต่ำสุด (trough concentrations) ของยา cyclosporine ที่กำหนดใน protocol ($C_{troughs, CsA}$) สำหรับกลุ่ม B คือ 50-100 นาโนกรัม/มิลลิลิตร; อย่างไรก็ตามค่าเฉลี่ย $C_{troughs, CsA}$ ที่วัดได้มีค่าประมาณ 100 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ตลอดช่วงเวลากการศึกษา 12 เดือน ค่าเป้าหมายของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา cyclosporine ที่กำหนดใน protocol ($C_{troughs, CsA}$) สำหรับกลุ่ม A คือ 150-300 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในช่วง 3 เดือนแรก และ 100-200 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในเดือนที่ 4 – 12 ค่าเฉลี่ย $C_{troughs, CsA}$ ที่วัดได้มีค่าประมาณ 225 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในช่วง 3 เดือนแรก และ 140 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในเดือนที่ 4 – 12 ผู้ป่วยในทุกกลุ่มจะได้รับ MMF ขนาด 1 กรัม วันละ 2 ครั้ง ขนาดยา MMF ได้ถูกลดลงน้อยกว่า 2 กรัมต่อวันใน 63% ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย tacrolimus ในเดือนที่ 12 (ตารางที่ 4); ประมาณ 50% ของผู้ป่วยที่มีการลดขนาดยา MMF เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา cyclosporine ทั้งสองกลุ่ม 49% และ 45% (กลุ่ม A และกลุ่ม B ตามลำดับ) มีการลดขนาดยา MMF ลงเหลือน้อยกว่า 2 กรัมต่อวัน ในเดือนที่ 12 และประมาณ 40% ของผู้ป่วยที่มีการลดขนาดยา MMF เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์

ตารางที่ 4: ขนาดยา MMF ในช่วงเวลาที่ได้รับการรักษา Prograf/MMF (กลุ่ม C) (การศึกษาที่ 1)

ระยะเวลา(วัน)	ขนาดยา MMF โดยเฉลี่ยในช่วงเวลาที่ได้รับการรักษา (กรัม/วัน) ^a		
	<2.0	2.0	>2.0
0-30 (N=364)	37%	60%	2%
0-90 (N=373)	47%	51%	2%
0-180 (N=377)	56%	42%	2%
0-365 (N=380)	63%	36%	1%

ขนาดยา MMF โดยเฉลี่ยในช่วงเวลาที่ได้รับการรักษา = (ขนาดยา MMF ทั้งหมด) / (ระยะเวลาที่ได้รับการรักษา)

a) ร้อยละของผู้ป่วยสำหรับขนาดยา MMF โดยเฉลี่ยในแต่ละช่วงเวลาที่ได้รับการรักษา ระหว่างช่วงเวลาการรักษาที่แตกต่างกัน ขนาดยา MMF โดยเฉลี่ยในช่วงเวลาหนึ่งที่ได้รับในขนาด 2 กรัมต่อวัน หมายถึง ไม่มีการลดขนาดยา MMF ในผู้ป่วยกลุ่มนั้น ระหว่างช่วงเวลาการรักษา

จากการศึกษาที่สอง แบบ randomized แบบเปิด ในหลายศูนย์การศึกษา (การศึกษาที่ 2) มีผู้ป่วยที่เข้าทำการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไตจำนวน 424 คน ได้รับยา Prograf (n=212) หรือ cyclosporine (n=212) โดยได้รับร่วมกับยา MMF ขนาด 1 กรัม วันละ 2 ครั้ง, การ induction ยา basiliximab และ corticosteroids ผลการศึกษานี้พบว่าอัตราการรอดของตัวชี้วัด (endpoint) ของการตรวจขึ้นเนื้อพบ acute rejection, การสูญเสียเนื้อเยื่อที่ได้รับ การปลูกถ่าย (graft loss), การเสียชีวิต และ/หรือไม่มาติดตามการรักษา ในเดือนที่ 12 ของกลุ่มที่ได้รับ Prograf/MMF จะมีค่าใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับ cyclosporine/MMF อย่างไรก็ตามมีความแตกต่างของอัตราการตายในเวลา 12 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับ Prograf/MMF (4.2%) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ cyclosporine/MMF (2.4%) รวมถึงรายที่เกิดการกดภูมิคุ้มกันมากเกินไป (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5: อัตราการตรวจขึ้นเนื้อพบ acute rejection (BPAR), การสูญเสียเนื้อเยื่อที่ได้รับการปลูกถ่าย (graft loss), การเสียชีวิต หรือไม่มาติดตามการรักษา ในเดือนที่ 12 ในการศึกษาที่ 2

	Prograf/MMF (n=212)	Cyclosporine/MMF (n=212)
Overall Failure (ผลรวม)	32 (15.1%)	36 (17.0%)
องค์ประกอบของการสูญเสียประสิทธิภาพการรักษา (efficacy failure)		
BPAR	16 (17.5%)	29 (13.7%)
การสูญเสียเนื้อเยื่อที่ได้รับการปลูกถ่าย โดยไม่รวมการเสียชีวิต	6 (2.8%)	4 (1.9%)
การเสียชีวิต	9 (4.2%)	5 (2.4%)
ไม่มาติดตามการรักษา	4 (1.9%)	1 (0.5%)
ความแตกต่างของการรักษาจากการสูญเสียประสิทธิภาพการรักษาเทียบกับกลุ่ม Prograf/MMF (95% CI ^a)	-	1.9% (-5.2%, 9.0%)

a) คำนวณ 95% confidence interval โดยใช้ Fisher's Exact Test

ค่าเป้าหมายของระดับความเข้มข้นต่ำสุด (trough concentrations) ของยา tacrolimus ที่กำหนดใน protocol ($C_{troughs, Tac}$) ในการศึกษาที่ 2 คือ 7-16 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในช่วง 3 เดือนแรก และหลังจากนั้น คือ 5-15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ค่าเฉลี่ย $C_{troughs, Tac}$ ที่วัดได้มีค่าประมาณ 10 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในช่วง 3 เดือนแรก และ 8 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในเดือนที่ 4 -12 (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6: ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยา Tacrolimus ในเลือด (การศึกษาที่ 2)

เวลา	ค่า Median (P10-P90 ^a) ของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของ tacrolimus ในเลือด (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)
วันที่ 30 (N=174)	10.5 (6.3 – 16.8)

วันที่ 60 (N=179)	9.2 (5.9 – 15.3)
วันที่ 120 (N=176)	8.3 (4.6 – 13.3)
วันที่ 180 (N=171)	7.8 (5.5 – 13.2)
วันที่ 365 (N=178)	7.1 (4.2 – 12.4)

a) ช่วงค่า C_{troughs}, Tac ที่ไม่รวม 10% ของ C_{troughs}, Tac ต่ำสุด และ 10% ของ C_{troughs}, Tac สูงสุด

ค่าเป้าหมายความเข้มข้นของยาในเลือดของยา cyclosporine (C_{troughs}, CsA) ที่กำหนดใน protocol คือ 125-400 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในช่วง 3 เดือนแรก และหลังจากนั้นคือ 100-300 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ค่าเฉลี่ย C_{troughs}, CsA ที่วัดได้มีค่าประมาณ 280 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในช่วง 3 เดือนแรก และ 190 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในเดือนที่ 4 – 12

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะเริ่มต้นด้วย MMF ขนาด 1 กรัม วันละ 2 ครั้ง ขนาดยา MMF ได้ถูกลดลงน้อยกว่า 2 กรัมต่อวันที่เดือนที่ 12 ใน 62% กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Prograf/MMF (ตารางที่ 7) และใน 47% ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา cyclosporine/MMF ประมาณ 63% และ 55% ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Prograf/MMF และ cyclosporine/MMF ตามลำดับ มีการลดขนาดยา MMF เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์

ตารางที่ 7: ขนาดยา MMF ในช่วงเวลาที่ได้รับการรักษาด้วย Prograf/MMF (การศึกษาที่ 2)

ระยะเวลา (วัน)	ขนาดยา MMF โดยเฉลี่ยในช่วงเวลาที่ได้รับการรักษา (กรัม/วัน) ^a		
	<2.0	2.0	>2.0
0-30 (N=212)	25%	69%	6%
0-90 (N=212)	41%	53%	6%
0-180 (N=212)	52%	41%	7%
0-365 (N=212)	62%	34%	4%

ขนาดยา MMF โดยเฉลี่ยในช่วงเวลาที่ได้รับการรักษา = (ขนาดยา MMF ทั้งหมด) / (ระยะเวลาที่ได้รับการรักษา)

a) ร้อยละของผู้ป่วยสำหรับขนาดยา MMF โดยเฉลี่ยในแต่ละช่วงเวลาที่ได้รับการรักษา ระหว่างช่วงเวลารักษาที่แตกต่างกัน ขนาดยา MMF โดยเฉลี่ยในช่วงเวลาหนึ่งที่ได้รับในขนาด 2 กรัมต่อวัน หมายถึง ไม่มีการลดขนาดยา MMF ในผู้ป่วยกลุ่มนั้น ระหว่างช่วงเวลารักษา

โรคไตอักเสบเรื้อรัง

ในการศึกษาทางคลินิก Phase 3 ผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังที่ต่อกรรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เพียงตัวเดียว และมีอาการแสดงทางคลินิกของไตอักเสบเรื้อรังร่วมกับมีปฏิกิริยาทางระบบภูมิคุ้มกัน ได้รับการรักษาด้วยยานี้เป็นเวลานาน 28 สัปดาห์ อัตราการเปลี่ยนแปลงของคะแนนรวมของอาการของโรคเมื่อทำการวัดครั้งสุดท้ายคือ -32.9% อัตราการเปลี่ยนแปลงของค่าที่แท้จริงของการขับโปรตีนทางปัสสาวะต่อวัน และค่า complement (C3) ซึ่งนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้ภาวะไตอักเสบเรื้อรังและปฏิกิริยาทางระบบภูมิคุ้มกัน มีค่าเท่ากับ -60.8% และ 16.4% ตามลำดับ และการเปลี่ยนแปลงของค่า Creatinine Clearance (CCr) คือ -22.0%

	กลุ่ม Tacrolimus	กลุ่มยาหลอก	95% confidence intervals
--	------------------	-------------	--------------------------

	[n=27]	[n=34]	สำหรับความแตกต่างระหว่างกลุ่ม
อัตราการเปลี่ยนแปลงของคะแนนรวมทั้งหมดของ activity ของโรค* (%), mean \pm SD	-32.9 \pm 31.0	2.3 \pm 38.2	-
อัตราการเปลี่ยนแปลงของค่าที่แท้จริงของค่าการขับโปรตีนทางปัสสาวะต่อวัน (%), median (1st quartile, 3rd quartile)	-60.8 (-73.7, -37.2)	8.7 (-14.0, 90.0)	[-115.0 to -48.7]
อัตราการเปลี่ยนแปลงของค่าที่แท้จริงของ complement (C3) (%), median (1st quartile, 3rd quartile)	16.4 (10.3, 27.5)	-2.8 (-11.1, 18.2)	[8.5 to 26.7]
อัตราการเปลี่ยนแปลงของค่าที่แท้จริงของ CCr (%), median (1st quartile, 3rd quartile)	-22.0** (-33.5, -4.2)	-1.4 (-19.3, 16.9)	[-30.5 to -3.4]

* คะแนนรวมทั้งหมดของ activity ของโรค ประกอบด้วยผลรวมของคะแนน (4-point scale, ในช่วง 0 – 3 ต่อ 1 หัวข้อ) จำนวน 5 หัวข้อ: การขับโปรตีนทางปัสสาวะต่อวัน, เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ, creatinine ในซีรัม, anti-ds DNA antibody, และ complement (C3)

** เฉพาะการประเมิน CCr เท่านั้น มีจำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม tacrolimus เท่ากับ 26

15 การบรรจุ/การเก็บรักษา

ยาแคปซูล Prograf (แคปซูล tacrolimus) 0.5 มิลลิกรัม

บรรจุในแผง blister แผงละ 10 แคปซูล 5 แผงต่อ 1 กล่อง

ยาแคปซูล Prograf (แคปซูล tacrolimus) 1 มิลลิกรัม

บรรจุในแผง blister แผงละ 10 แคปซูล 5 แผงต่อ 1 กล่อง

การเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 °C

ยาฉีด Prograf (ยาฉีด tacrolimus) 5 มิลลิกรัม (สำหรับหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเท่านั้น)

บรรจุสารละลายปราศจากเชื้อใน ampoule ขนาด 1 มิลลิลิตร บรรจุอยู่ในกล่อง ซึ่ง 1 กล่องบรรจุยา 10 ampoules

การเก็บรักษา

เก็บรักษาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25 °C เก็บให้พ้นแสง

คำแนะนำในการใช้

จากผลการทดลองมีคัมกันของยา tacrolimus ระหว่างการเตรียมยาควรหลีกเลี่ยงการสูดดมหรือให้ผิวหนังหรือเนื้อเยื่อผิวหนังสัมผัสโดยตรงกับสารละลายยาสำหรับฉีด ผงยา หรือแกรนูลที่บรรจุในผลิตภัณฑ์ยา tacrolimus หากได้รับการสัมผัสดังกล่าว ให้ล้างผิวหนังและดวงตา

Reference :

1. CDC: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. MMWR 1993;42 (RR-4):1-18.

ผลิตโดย

Astellas Ireland Co.,Ltd.

Co.Kerry, Ireland

นำเข้าโดย

บริษัท แอสเทลลิส ฟาร์มา (ไทยแลนด์) จำกัด

กรุงเทพฯ ประเทศไทย

วันที่แก้ไขปรับปรุงเอกสาร : เมษายน 2567

Prograf®

tacrolimus capsules

tacrolimus injection (for intravenous infusion only)

WARNING

Increased susceptibility to infection and the possible development of lymphoma may result from immunosuppression. Only physicians experienced in immunosuppressive therapy and management of organ transplant patients should prescribe Prograf. For patients with lupus nephritis, this product should be prescribed by physicians experienced in lupus nephritis therapy. Patients receiving the drug should be managed in facilities equipped and staffed with adequate laboratory and supportive medical resources. The physician responsible for maintenance therapy should have complete information requisite for the follow-up of the patient.

1 INDICATIONS AND USAGE

Prograf is indicated for the prophylaxis of organ rejection in patients receiving allogeneic liver or kidney transplants. It is recommended that Prograf be used concomitantly with adrenal corticosteroids. Because of the risk of anaphylaxis Prograf injection should be reserved for patients unable to take Prograf capsules orally. In kidney transplant recipients, it is recommended that Prograf be used in conjunction with azathioprine or mycophenolate mofetil (MMF). The safety and efficacy of the use of Prograf with sirolimus has not been established (see CLINICAL STUDIES).

Prograf is indicated for Lupus nephritis (in a case where the effect of steroids is insufficient or administration of steroids is difficult because of their adverse reactions).

For lupus nephritis, the efficacy and safety of this product for patients in an acute phase with high disease activity has not been established.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Prograf injection (tacrolimus injection)

For Intravenous Infusion Only

NOTE: Anaphylactic reactions have occurred with injectable containing castor oil derivatives. See WARNINGS.

In patients unable to take oral Prograf capsules, therapy may be initiated with Prograf injection. The initial dose of Prograf should be administered no sooner than 6 hours after transplantation. The recommended starting dose of Prograf injection is 0.03-0.05 mg/kg/day as a continuous 24-hour intravenous infusion. Adult patients should receive doses at the lower end of the dosing range. Concomitant adrenal corticosteroid therapy is recommended early post-transplantation. Continuous intravenous infusion of Prograf injection should be continued only until the patient can tolerate oral administration of Prograf capsules.

Preparation for Administration/Stability

Prograf injection must be diluted with 0.9% Sodium Chloride Injection or 5% Dextrose Injection to a concentration between 0.004 mg/mL and 0.02 mg/mL prior to use.

Diluted infusion solution should be stored in glass or polyethylene containers and should be discarded after 24 hours. Tacrolimus is not compatible with PVC. Tubing, syringes and other equipment used to prepare or administer the tacrolimus products should not contain PVC. The diluted infusion solution stored in a PVC container decreased stability and the potential for extraction of phthalates. In situations where more dilute solutions are utilized (e.g., pediatric dosing, etc.), PVC-free tubing should

likewise be used to minimize the potential for significant drug absorption onto the tubing. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Due to the chemical instability of tacrolimus in alkaline media, Prograf injection should not be mixed or co-infused with solutions of pH9 or greater (e.g., ganciclovir or acyclovir).

Prograf capsules (tacrolimus capsules)

Transplantation:

Summary of Initial Oral Dosage Recommendations and Observed Whole Blood Trough Concentrations

Patient Population	Recommended Initial Oral Dose^a	Observed Whole Blood Trough Concentrations
Adult kidney transplant patients In combination with azathioprine	0.2 mg/kg/day	month 1-3: 7-20 ng/mL month 4-12: 5-15 ng/mL
In combination with MMF/IL-2 receptor antagonist ^b	0.1 mg/kg/day	month 1-12: 4-11 ng/mL
Adult liver transplant patients	0.10-0.15 mg/kg/day	month 1-12: 5-20 ng/mL
Pediatric liver transplant patients	0.15-0.20 mg/kg/day	month 1-12: 5-20 ng/mL

a) Note: two divided doses, q12h.

b) In a second smaller study, the initial dose of tacrolimus was 0.15-0.2 mg/kg/day and observed tacrolimus concentrations were 6-16 ng/mL during month 1-3 and 5-12 ng/mL during month 4-12.

Liver Transplantation

It is recommended that patients initiate oral therapy with Prograf capsules if possible. If intravenous therapy is necessary, conversion from intravenous to oral Prograf is recommended as soon as oral therapy can be tolerated. This usually occurs within 2-3 days. The initial dose of Prograf should be administered no sooner than 6 hours after transplantation. In a patient receiving an IV infusion, the first dose of oral therapy should be given 8-12 hours after discontinuing the IV infusion. The recommended starting oral dose of Prograf capsules is 0.10-0.15 mg/kg/day administered in two divided daily doses every 12 hours. Co-administered grapefruit juice has been reported to increase tacrolimus blood trough concentrations in liver transplant patients (see Drugs that May Alter Tacrolimus Concentrations).

Dosing should be titrated based on clinical assessments of rejection and tolerability. Lower Prograf dosages may be sufficient as maintenance therapy. Adjunct therapy with adrenal corticosteroids is recommended early post-transplant.

Dosage and typical tacrolimus whole blood trough concentrations are shown in the table above; blood concentration details are described in Therapeutic Drug Monitoring: *Liver Transplantation* below.

Kidney Transplantation

The recommended starting oral dose of Prograf administered every 12 hours in two divided doses is 0.2 mg/kg/day when used in combination with azathioprine or 0.1 mg/kg/day when used in combination with MMF and IL-2 receptor antagonist (see CLINICAL STUDIES). The initial dose of Prograf may be administered within 24 hours of transplantation, but should be delayed until renal function has recovered (as indicated for example by a serum creatinine ≤ 4 mg/dL). Black patients may

require higher doses to achieve comparable blood concentrations. Dosage and typical tacrolimus whole blood trough concentrations are shown in the table above; blood concentration details are described in Therapeutic Drug Monitoring: *Kidney Transplantation* below.

The data in kidney transplant patients indicate that the Black patients required a higher dose to attain comparable trough concentrations compared to Caucasian patients.

Time After Transplant	Caucasian (n = 114)		Black (n = 56)	
	Dose (mg/kg)	Trough Level (ng/mL)	Dose (mg/kg)	Trough Level (ng/mL)
Day 7	0.18	12.0	0.23	10.9
Month 1	0.17	12.8	0.26	12.9
Month 6	0.14	11.8	0.24	11.5
Month 12	0.13	10.1	0.19	11.0

Pediatric Patients

Pediatric liver transplantation patients without pre-existing renal or hepatic dysfunction have required and tolerated higher doses than adults to achieve similar blood concentrations. Therefore, it is recommended that therapy should be initiated in pediatric patients at a starting intravenous dose of 0.03-0.05 mg/kg/day and a starting oral dose of 0.15-0.20 mg/kg/day. Dose adjustments may be required. Experience in pediatric kidney transplantation patients is limited.

Patients with Hepatic or Renal Dysfunction

Due to the reduced clearance and prolonged half-life, patients with severe hepatic impairment (Pugh \geq 10) may require lower doses of Prograf. Close monitoring of blood concentrations is warranted.

Due to the potential for nephrotoxicity, patients with renal or hepatic impairment should receive doses at the lowest value of the recommended intravenous and oral dosing ranges. Further reductions in dose below these ranges may be required. Prograf therapy usually should be delayed up to 48 hours or longer in patients with post-operative oliguria.

Conversion from One Immunosuppressive Regimen to Another

Prograf should not be used simultaneously with cyclosporine. Prograf or cyclosporine should be discontinued at least 24 hours before initiating the other. In the presence of elevated Prograf or cyclosporine concentrations, dosing with the other drug usually should be further delayed.

Therapeutic Drug Monitoring

Monitoring of tacrolimus blood concentration in conjunction with other laboratory and clinical parameters is considered an essential aid to patient management for the evaluation of rejection, toxicity, dose adjustments and compliance. Factors influencing frequency of monitoring include but are not limited to hepatic or renal dysfunction, the addition or discontinuation of potentially interacting drugs and the post-transplant time. Blood concentration monitoring is not a replacement for renal and liver function monitoring and tissue biopsies.

The relative risks of toxicity and efficacy failure are related to tacrolimus whole blood trough concentrations. Therefore, monitoring of whole blood trough concentrations is recommended to assist in the clinical evaluation of toxicity and efficacy failure.

Two methods have been used for the assay of tacrolimus, a microparticle enzyme immunoassay (MEIA) and an ELISA. Both methods have the same monoclonal

antibody for tacrolimus. Comparison of the concentrations in published literature to patient concentrations using the current assays must be made with detailed knowledge of the assay methods and biological matrices employed. Whole blood is the matrix of choice and specimens should be collected into tubes containing ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) anti-coagulant. Heparin anti-coagulation is not recommended because of the tendency to form clots on storage. Samples which are not analyzed immediately should be stored at room temperature or in a refrigerator and assayed within 7 days; if samples are to be kept longer they should be deep frozen at -20°C for up to 12 months.

Liver Transplantation

Therapeutic Drug Monitoring, 1995, Volume 17, Number 6 contains a consensus document and several position papers regarding the therapeutic monitoring of tacrolimus from the 1995 International Consensus Conference on Immunosuppressive Drugs. Refer to these manuscripts for further discussions of tacrolimus monitoring.

Kidney Transplantation

A clinical trial of Prograf in conjunction with MMF and basiliximab, approximately 80% of patients maintained tacrolimus whole trough blood concentrations between 6-16 ng/mL during month 1-3 and, then, between 5-12 ng/mL from month 4 through 1 year.

Lupus nephritis:

For adults, usually, a dose of 3 mg as tacrolimus is orally administered, once daily after supper.

In order to avoid development of adverse reactions in patients with lupus nephritis, it is recommended that the blood levels be monitored monthly for 3 months after the start of tacrolimus therapy; thereafter, the blood levels approximately 12 hours after the administration should be monitored periodically, and the dosage should be adjusted. If this product does not improve the clinical signs of nephritis, such as urinary protein excretion, or the immunological findings after continuous treatment for 2 months, the treatment with this product should be discontinued, or the patient should be switched to another product. If treatment with this product is sufficiently effective, it is recommended that the dose should be reduced to the lowest level possible that will still allow the effect to be maintained.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Prograf capsules (tacrolimus capsules) 0.5 mg

Oblong, light yellow, branded with red "0.5 mg" on the capsule cap and "f 607" on the capsule body, containing 0.5 mg tacrolimus.

Prograf capsules (tacrolimus capsules) 1 mg

Oblong, white, branded with red "1 mg" on the capsule cap and "f 617" on the capsule body, containing the equivalent of 1 mg anhydrous tacrolimus.

Prograf injection (tacrolimus injection) 5 mg (for intravenous infusion only)

Sterile solution in 1-mL ampoules containing the equivalent of 5 mg of anhydrous tacrolimus per mL.

4 CONTRAINDICATIONS

Prograf is contraindicated in patients with a hypersensitivity to tacrolimus. Prograf injection is contraindicated in patients with a hypersensitivity to HCO-60 (polyoxyl 60 hydrogenated castor oil).

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

WARNINGS:

(See boxed WARNING)

Post-Transplant Diabetes Mellitus

Insulin-dependent post-transplant diabetes mellitus (PTDM) was reported in 20% of Prograf-treated kidney transplant patients without pre-transplant history of diabetes mellitus in the Phase III study (see Tables below). The median time to onset of PTDM was 68 days. Insulin dependence was reversible in 15% of these patients at one year and in 50% at two years post-transplant. Black and Hispanic kidney transplant patients were at an increased risk of development of PTDM.

Incidence of Post-transplant Diabetes Mellitus (PTDM)* and Insulin Use at 2 years in Kidney Transplant Recipients

Status of PTDM*	Prograf	CBIR
Patients without pre-transplant history of diabetes mellitus	151	151
New onset PTDM*, 1 st Year	30/151 (20%)	6/151 (4%)
Still insulin dependent at one year in those without prior history of diabetes	25/151 (17%)	5/151 (3%)
New onset PTDM* post 1 year	1	0
Patients with PTDM* at 2 years	16/151 (11%)	5/151 (3%)

*use of insulin for 30 or more consecutive days, with < 5 day gap, without a prior history of insulin dependent diabetes mellitus or non-insulin dependent diabetes mellitus.

Development of Post-transplant Diabetes Mellitus (PTDM) by Race and by Treatment Group during First Year Post Kidney Transplantation

Patient Race	Prograf		CBIR	
	No. of Patients at Risk	Patients Who Developed PTDM*	No. of Patients at Risk	Patients Who Developed PTDM*
Black	41	15 (37%)	36	3 (8%)
Hispanic	17	5 (29%)	18	1 (6%)
Caucasian	82	10 (12%)	87	1 (1%)
Other	11	0 (0%)	10	1 (10%)
Total	151	30 (20%)	151	6 (4%)

* use of insulin for 30 or more consecutive days, with < 5 day gap, without a prior history of insulin dependent diabetes mellitus or non-insulin dependent diabetes mellitus.

Insulin-dependent post-transplant diabetes mellitus was reported in 18% and 11% of Prograf-treated liver transplant patients and was reversible in 45% and 31% of these patients at one year post transplant, in the U.S. and European randomized studies, respectively (see Table below). Hyperglycemia was associated with the use of Prograf in 47% and 33% of liver transplant recipients in the U.S. and European randomized studies, respectively, and may require treatment (see ADVERSE REACTIONS).

Incidence of Post-transplant Diabetes Mellitus (PTDM)* and Insulin Use at One Year in Liver Transplant Recipients

Status of PTDM*	US Study		European Study	
	Prograf	CBIR	Prograf	CBIR
Patients at risk**	239	236	239	249
New Onset PTDM*	42 (18%)	30 (13%)	26 (11%)	12 (5%)
Patients still on insulin at 1 year	23 (10%)	19 (8%)	18 (8%)	6 (2%)

*use of insulin for 30 or more consecutive days, with < 5 day gap, without a prior history of insulin dependent diabetes mellitus or non-insulin dependent diabetes mellitus.

** Patients without pre-transplant history of diabetes mellitus.

Nephrotoxicity

Prograf can result in both acute and chronic renal function impairment in transplant patients due to its vasoconstrictive effect on renal vasculature, toxic tubulopathy and tubularinterstitial effects. Prograf can cause nephrotoxicity, particularly when used in high doses. Nephrotoxicity was reported in approximately 52% of kidney transplantation patients and in 40% and 36% of liver transplantation patients receiving Prograf in the U.S. and European randomized trials, respectively (see ADVERSE REACTIONS).

Acute renal impairment can result in high serum creatinine, hyperkalemia, decreased secretion of urea, hyperuricemia, and is usually reversible. Chronic renal impairment is characterized by progressive renal dysfunction, increased blood urea and proteinuria. Patients with impaired renal function should be monitored closely as the dosage of Prograf may need to be transiently reduced or discontinued. In patients with persistent elevations of serum creatinine who are unresponsive to dosage adjustments, consideration should be given to changing to another immunosuppressive therapy. Acute renal impairment without active intervention may progress to chronic renal impairment.

Concurrent use of Prograf with other known nephrotoxic drugs could result in potentiation of nephrotoxicity. When concurrent use of tacrolimus with other known nephrotoxic drugs is required, monitor renal function and tacrolimus blood concentrations frequently, and dose adjustments of both tacrolimus and/or concomitant medications should be considered upon initiation, throughout concurrent treatment and at discontinuation of such concomitant drugs. In particular, to avoid excess nephrotoxicity, Prograf should not be used simultaneously with cyclosporine. Prograf or cyclosporine should be discontinued at least 24 hours prior to initiating the other. In the presence of elevated Prograf or cyclosporine concentrations, dosing with the other drug usually should be further delayed (see DRUG INTERACTIONS).

Hyperkalemia

Mild to severe hyperkalemia was reported in 31% of kidney transplant recipients and in 45% and 13% of liver transplant recipients treated with Prograf in the U.S. and European randomized trials, respectively, and may require treatment (see ADVERSE REACTIONS). Serum potassium levels should be monitored and potassium-sparing diuretics should not be used during Prograf therapy (see PRECAUTIONS).

Live vaccine

As with other immunosuppressants, response to vaccination during treatment with tacrolimus may be less effective. The use of live attenuated vaccines should be avoided.

Neurotoxicity

Prograf can cause neurotoxicity, particularly when used in high doses.

Neurotoxicity, including tremor, headache, and other changes in motor function, mental status, and sensory function were reported in approximately 55% of liver transplant recipients in the two randomized studies. Tremor occurred more often in Prograf-treated kidney transplant patients (54%) compared to cyclosporine-treated patients. The incidence of other neurological events in kidney transplant patients was similar in the two treatment groups (see ADVERSE REACTIONS). Tremor and headache have been associated with high whole-blood concentrations of tacrolimus and may respond to dosage adjustment. Seizures have occurred in adult and pediatric patients receiving Prograf (see ADVERSE REACTIONS). Coma and delirium also have been associated with high plasma concentrations of tacrolimus. Patients treated with tacrolimus have been reported to develop posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). Symptoms indicating PRES include headache, altered mental status, seizures, visual disturbances and hypertension. Diagnosis may be confirmed by radiological procedure. If PRES is suspected or diagnosed, blood pressure control should be maintained and immediate reduction of immunosuppression is advised. This syndrome is characterized by reversal of symptoms upon reduction or discontinuation of immunosuppression.

Malignancy and Lymphoproliferative Disorders

As in patients receiving other immunosuppressants, patients receiving Prograf are at increased risk of developing lymphomas and other malignancies, particularly of the skin. The risk appears to be related to the intensity and duration of immunosuppression rather than to the use of any specific agent. A Lymphoproliferative disorder (LPD) related to Epstein-Barr Virus (EBV) infection has been reported in immunosuppressed organ transplant recipients. The risk of LPD appears greatest in young children who are at risk for primary EBV infection while immunosuppressed or who are switched to Prograf following long-term immunosuppression therapy. Because of the danger of over-suppression of the immune system which can increase susceptibility to infection, combination immunosuppressant therapy should be used with caution.

Latent Viral Infections

Immunosuppressed patients are at increased risk for opportunistic infections, including latent viral infections. These include BK virus associated nephropathy, JC virus associated progressive multifocal leukoencephalopathy, and CMV infection that have been observed in patients receiving tacrolimus. These infections may lead to serious, including fatal, outcomes.

Anaphylactic Reactions

A few patients receiving Prograf injection have experienced anaphylactic reactions. Although the exact cause of these reactions is not known, other drugs with castor oil derivatives in the formulation have been associated with anaphylaxis in a small percentage of patients. Because of this potential risk of anaphylaxis, Prograf injection should be reserved for patients who are unable to take Prograf capsules.

Patients receiving Prograf injection should be under continuous observation for at least the first 30 minutes following the start of the infusion and at frequent intervals thereafter. If signs or symptoms of anaphylaxis occur, the infusion should be stopped. An aqueous solution of epinephrine should be available at the bedside as well as a source of oxygen.

Pure Red Cell Aplasia

Cases of pure red cell aplasia (PRCA) have been reported in patients treated with tacrolimus. A mechanism for tacrolimus-induced PRCA has not been elucidated. All patients reported risk factors for PRCA such as parvovirus B19 infection, underlying

disease, or concomitant medications associated with PRCA. If PRCA is diagnosed, discontinuation of Prograf should be considered.

Use with CYP3A4 Inhibitors and Inducers Including Those That Prolong QT

Co-administration with strong CYP3A4-inhibitors (e.g., telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin) and strong inducers (e.g., rifampin, rifabutin) is not recommended without adjustments in the dosing regimen of tacrolimus and subsequent close monitoring of tacrolimus whole blood trough concentrations and tacrolimus-associated adverse reactions.

Early and frequent continued monitoring of tacrolimus blood levels within the first few days of co-administration, as well as monitoring for renal function, for QT prolongation with ECG, and for other side effects is strongly recommended when co-administered with CYP3A4 inhibitors (see DRUG INTERACTIONS). Use of tacrolimus with amiodarone has been reported to result in increased tacrolimus whole blood concentrations with or without concurrent QT prolongation.

Use with herbal preparation

Herbal preparations containing St. John's wort (*Hypericum perforatum*) should be avoided when taking tacrolimus due to the risk of interactions that lead to decrease in blood concentrations of tacrolimus and reduced clinical effect of tacrolimus (see DRUG INTERACTIONS).

PRECAUTIONS:

Hypertension

Hypertension is a common adverse effect of Prograf therapy (see ADVERSE REACTIONS). Mild or moderate hypertension is more frequently reported than severe hypertension. Antihypertensive therapy may be required; the control of blood pressure can be accomplished with any of the common antihypertensive agents. Since tacrolimus may cause hyperkalemia, potassium-sparing diuretics should be avoided. While calcium-channel blocking agents can be effective in treating Prograf-associated hypertension, care should be taken since interference with tacrolimus metabolism may require a dosage reduction (see DRUG INTERACTIONS).

Myocardial Hypertrophy

Myocardial hypertrophy has been reported in association with the administration of Prograf, and is generally manifested by echocardiographically demonstrated concentric increases in left ventricular posterior wall and interventricular septum thickness. Hypertrophy has been observed in infants, children and adults. This condition appears reversible in most cases following dose reduction or discontinuance of therapy. In a group of 20 patients with pre- and post-treatment echocardiograms who showed evidence of myocardial hypertrophy, mean tacrolimus whole blood concentrations during the period prior to diagnosis of myocardial hypertrophy ranged from 11 to 53 ng/mL in infants (N = 10, age 0.4 to 2 years), 4 to 46 ng/mL in children (N = 7, age 2 to 15 years) and 11 to 24 ng/mL in adults (N = 3, age 37 to 53 years).

In patients who develop renal failure or clinical manifestations of ventricular dysfunction while receiving Prograf therapy, echocardiographic evaluation should be considered. If myocardial hypertrophy is diagnosed, dosage reduction or discontinuation of Prograf should be considered.

Gastrointestinal perforation

Gastrointestinal perforation has been reported in patients treated with tacrolimus, although all cases were considered a complication of transplant surgery or accompanied by infection, diverticulum, or malignant neoplasm. As gastrointestinal

perforation is a medically important event that may lead to a life-threatening or serious condition, adequate treatments including surgery should be considered immediately after a suspect symptom occurs.

Thrombotic microangiopathy (TMA) (including haemolytic uraemic syndrome (HUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP))

Thrombotic microangiopathies may have a multifactorial etiology. Risk factors for TMA that can occur in transplant patients include, for example, severe infections, graft-versus-host disease (GVHD), Human Leukocyte Antigen (HLA) mismatch, the use of calcineurin inhibitors, and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors. These risk factors may either alone or as a combination effect contribute to the risk of TMA.

Concurrent use of tacrolimus and mTOR inhibitors may contribute to the risk of TMA.

QT prolongation and *Torsades de pointes*

Tacrolimus may prolong the QT interval and may cause *Torsades de pointes*. Caution should be exercised in patients with risk factors for QT prolongation (including but not limited to, congenital or acquired QT prolongation, concomitant medications known to prolong the QT interval or known to increase tacrolimus exposure).

Patients with Lupus nephritis

Patients with lupus nephritis need special attention because the renal disorder may become aggravated as the lupus nephritis progresses.

Patients with lupus nephritis are more likely to suffer from hyperlipidemia or hypertension, etc., which are considered to be risk factors for the development of the coronary artery disease associated with systemic erythematosus, the underlying disease, patients being treated with Prograf should also receive appropriate therapy for these corollary diseases.

In patients with lupus nephritis, creatinine clearance decreased after 28 weeks of treatment. There are only a few results from clinical trials in patients with lupus nephritis lasting longer than 28 weeks, and therefore the long-term safety of this product has not been established.

Information for Patients

Patients should be informed of the need for repeated appropriate laboratory tests while they are receiving Prograf. They should be given complete dosage instructions, advised of the potential risks during pregnancy, and informed of the increased risk of neoplasia. Patients should be informed that changes in dosage should not be undertaken without first consulting their physician.

Patients should be informed that Prograf can cause diabetes mellitus and should be advised of the need to see their physician if they develop frequent urination, increased thirst or hunger.

As with other immunosuppressive agents, owing to the potential risk of malignant skin changes, exposure to sunlight and ultraviolet (UV) light should be limited by wearing protective clothing and using a sunscreen with a high protection factor.

Laboratory Tests

Serum creatinine, potassium, and fasting glucose should be assessed regularly. Routine monitoring of metabolic and hematologic systems should be performed as clinically warranted.

Others

Medication errors, including inadvertent, unintentional or unsupervised substitution of immediate- or prolonged-release tacrolimus formulations, have been observed. This has led to serious adverse reactions, including graft rejection, or other adverse reactions which could be a consequence of either under- or over-exposure to tacrolimus. Patients should be maintained on a single formulation of tacrolimus with the corresponding daily dosing regimen; alterations in formulation or regimen should only take place under the close supervision of a transplant specialist.

The combined administration of cyclosporine and tacrolimus should be avoided and care should be taken when administering tacrolimus to patients who have previously received cyclosporine.

6 ADVERSE REACTIONS

Liver Transplantation

The principal adverse reactions of Prograf are tremor, headache, diarrhea, hypertension, nausea, and abnormal renal function. These occur with oral and intravenous administration of Prograf and may respond to a reduction in dosing. Diarrhea was sometimes associated with other gastrointestinal complaints such as nausea and vomiting.

Hyperkalemia and hypomagnesemia have occurred in patients receiving Prograf therapy. Hyperglycemia has been noted in many patients; some may require insulin therapy (see WARNINGS).

The incidence of adverse events was determined in two randomized comparative liver transplant trials among 514 patients receiving tacrolimus and steroids and 515 patients receiving a cyclosporine-based regimen (CBIR). The proportion of patients reporting more than one adverse event was 99.8% in the tacrolimus group and 99.6% in the CBIR group. Precautions must be taken when comparing the incidence of adverse events in the U.S. study to that in the European study. The 12-month post-transplant information from the U.S. study and from the European study is presented below. The two studies also included different patient populations and patients were treated with immunosuppressive regimens of differing intensities. Adverse events reported in $\geq 15\%$ in tacrolimus patients (combined study results) are presented below for the two controlled trials in liver transplantation:

Liver Transplantation: Adverse Events Occurring in $\geq 15\%$ of Prograf-Treated Patients

	U.S. STUDY (%)		EUROPEAN STUDY (%)	
	Prograf N = 250	CBIR N = 250	Prograf N = 264	CBIR N = 265
Nervous System				
Headache (see WARNINGS)	64	60	37	26
Tremor (see WARNINGS)	56	46	48	32
Insomnia	64	68	32	23
Paresthesia	40	30	17	17
Gastrointestinal				
Diarrhea	72	47	37	27
Nausea	46	37	32	27
Constipation	24	27	23	21
LFT Abnormal	36	30	6	5
Anorexia	34	24	7	5
Vomiting	27	15	14	11

Cardiovascular				
Hypertension (see PRECAUTIONS)	47	56	38	43
Urogenital				
Kidney Function Abnormal (see WARNINGS)	40	27	36	23
Creatinine (see WARNINGS)	39	25	24	19
BUN Increased (see WARNINGS)	30	22	12	9
Urinary Tract Infection	16	18	21	19
Oliguria	18	15	19	12
Metabolic and Nutritional				
Hyperkalemia (see WARNINGS)	45	26	13	9
Hypokalemia	29	34	13	16
Hyperglycemia (see WARNINGS)	47	38	33	22
Hypomagnesemia	48	45	16	9
Hemic and Lymphatic				
Anemia	47	38	5	1
Leukocytosis	32	26	8	8
Thrombocytopenia	24	20	14	19
Miscellaneous				
Abdominal Pain	59	54	29	22
Pain	63	57	24	22
Fever	48	56	19	22
Asthenia	52	48	11	7
Back Pain	30	29	17	17
Ascites	27	22	7	8
Peripheral Edema	26	26	12	14
Respiratory System				
Pleural Effusion	30	32	36	35
Atelectasis	28	30	5	4
Dyspnea	29	23	5	4
Skin and Appendages				
Pruritus	36	20	15	7
Rash	24	19	10	4

Less frequently observed adverse reactions in both liver transplantation and kidney transplantation patients are described under the subsection **Less Frequently Reported Adverse Reactions** below.

Kidney Transplantation

The most common adverse reactions reported were infection, tremor, hypertension, decreased renal function, constipation, diarrhea, headache, abdominal pain and insomnia.

Adverse events that occurred in $\geq 15\%$ of kidney transplant patients treated with Prograf in conjunction with azathioprine are presented below:

Kidney Transplantation: Adverse Events Occurring in $\geq 15\%$ of Patients Treated with Prograf in conjunction with azathioprine

	Prograf N = 205 (%)	CBIR N = 207 (%)
Nervous System		
Tremor (see WARNINGS)	54	34
Headache (see WARNINGS)	44	38
Insomnia	32	30
Paresthesia	23	16
Dizziness	19	16
Gastrointestinal		
Diarrhea	44	41
Nausea	38	36
Constipation	35	43
Vomiting	29	23
Dyspepsia	28	20
Cardiovascular		
Hypertension (see PRECAUTIONS)	50	52
Chest pain	19	13
Urogenital		
Creatinine increased (see WARNINGS)	45	42
Urinary tract infection	34	35
Metabolic and Nutritional		
Hypophosphatemia	49	53
Hypomagnesemia	34	17
Hyperlipidemia	31	38
Hyperkalemia (see WARNINGS)	31	32
Diabetes mellitus (see WARNINGS)	24	9
Hypokalemia	22	25
Hyperglycemia (see WARNINGS)	22	16
Edema	18	19
Hemic and Lymphatic		
Anemia	30	24
Leukopenia	15	17
Miscellaneous		
Infection	45	49
Peripheral edema	36	48
Asthenia	34	30
Abdominal pain	33	31
Pain	32	30
Fever	29	29
Back pain	24	20
Respiratory System		
Dyspnea	22	18
Cough increased	18	15
Musculoskeletal		
Arthralgia	25	24

Skin

Rash	17	12
Pruritus	15	7

Adverse events that occurred in $\geq 10\%$ of kidney transplant patients treated with Prograf in conjunction with MMF in Study 1* are presented below:

Kidney Transplantation: Adverse Events Occurring in $\geq 10\%$ of Prograf - Treated Patients

	Prograf (Group C) (N = 403)	Cyclosporine (Group A) (N = 384)	Cyclosporine (Group B) (N = 408)
Anemia	17%	19%	17%
Leukopenia	13%	10%	10%
Diarrhea	25%	16%	13%
Edema peripheral	11%	12%	13%
Urinary tract infection	24%	28%	24%
Hyperlipidemia	10%	15%	13%
Hypertension	13%	14%	12%

(see PRECAUTIONS)

*Study 1 was conducted entirely outside of the United States. Such studies often report a lower incidence of adverse events in comparison to US studies.

Adverse events that occurred in $\geq 15\%$ of kidney transplant patients treated with Prograf in conjunction with MMF in Study 2 are presented below:

Kidney Transplantation: Adverse Events Occurring in $\geq 15\%$ of Prograf - Treated Patients

	Prograf N = 212 (%)	Cyclosporine N = 212 (%)
Gastrointestinal		
Diarrhea	44	26
Nausea	39	47
Constipation	36	41
Vomiting	26	25
Dyspepsia	18	15
Injury, Poisoning, and Procedural Complications		
Post Procedural Pain	29	27
Incision Site Complication	28	23
Graft Dysfunction	24	18
Metabolic and Nutritional Disorders		
Hypomagnesemia	28	22
Hypophosphatemia	28	21
Hyperkalemia (see WARNINGS)	26	19
Hyperglycemia (see WARNINGS)	21	15
Hyperlipidemia	18	25
Hypokalemia	16	18
Nervous System Disorders		
Tremor	34	20
Headache	24	25
Blood and Lymphatic System Disorders		
Anemia	30	28
Leukopenia	16	12

Miscellaneous

Edema peripheral	35	46
Hypertension (see PRECAUTIONS)	32	35
Insomnia	30	21
Urinary Tract Infection	26	22
Blood creatinine increased	23	23

Less frequently observed adverse reactions in both liver transplantation and kidney transplantation patients are described under the subsection **Less Frequently Reported Adverse Reactions** shown below.

Lupus Nephritis

The major adverse reactions or abnormalities in clinical laboratory findings due to this product in 65 patients with lupus nephritis (capsules 65) were increased urinary β -microglobulin (27.3%, 12/44), increased urinary NAG (22.2%, 14/63), nasopharyngitis (15.4%, 10/65), hyperuricemia (14.1%, 9/64), leukocytosis (14.1%, 9/64), increased creatinine (12.5%, 8/64), diarrhea (12.3%, 8/65), increased blood pressure (10.8%, 7/65), and hyperglycemia (10.9%, 7/64).

(At the time of latest approval of indication: January 2007)

Less Frequently Reported Adverse Reactions

The following adverse events were reported in the range of 3% to less than 15% incidence in either kidney, liver and/or heart transplant recipients who were treated with tacrolimus in clinical trials.

NERVOUS SYSTEM: (see WARNINGS) abnormal dreams, agitation, amnesia, anxiety, confusion, convulsion, crying, depression, dizziness, elevated mood, emotional lability, encephalopathy, haemorrhagic stroke, hallucinations, headache, hypertonia, incoordination, insomnia, monoparesis, myoclonus, nerve compression, nervousness, neuropathy, paresthesia, paralysis flaccid, psychomotor skills impaired, psychosis, quadriparesis, somnolence, thinking abnormal, writing impaired, brachial plexopathy, peripheral nerve lesion.

SPECIAL SENSES: abnormal vision, amblyopia, ear pain, otitis media, tinnitus.

GASTROINTESTINAL: anorexia, cholangitis, cholestatic jaundice, diarrhea, duodenitis, dyspepsia, dysphagia, esophagitis, flatulence, gastritis, gastroesophagitis, gastrointestinal hemorrhage, GGT increase, GI perforation, granulomatous liver disease, hepatitis, hepatocellular injury, ileus, increased appetite, jaundice, liver damage, liver function test abnormal, nausea, nausea and vomiting, oesophagitis ulcerative, oral moniliasis, pancreatic pseudocyst, rectal disorder, stomatitis, vomiting.

CARDIOVASCULAR: abnormal ECG, angina pectoris, cardiac fibrillation, cardiopulmonary failure, chest pain, deep thrombophlebitis, echocardiogram abnormal, electrocardiogram QRS complex abnormal, electrocardiogram ST segment abnormal, heart rate decreased, hemorrhage, hypotension, peripheral vascular disorder, phlebitis, postural hypotension, tachycardia, thrombosis, vasodilatation.

UROGENITAL: (see WARNINGS) albuminuria, BK nephropathy, bladder spasm, cystitis, dysuria, hematuria, hydronephrosis, kidney failure, kidney tubular necrosis, nocturia, oliguria, pyuria, toxic nephropathy, urge incontinence, urinary frequency, urinary incontinence, urinary retention, vaginitis.

METABOLIC/NUTRITIONAL: acidosis, alkaline phosphatase increased, alkalosis, ALT (SGPT) increased, AST (SGOT) increased, bicarbonate decreased,

bilirubinemia, BUN increased, dehydration, GGT increased, healing abnormal, hypercalcemia, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, hyperphosphatemia, hyperuricemia, hypervolemia, hypocalcemia, hypoglycemia, hypokalemia, hypomagnesemia, hyponatremia, hypophosphatemia, hypoproteinemia, lactic dehydrogenase increase, weight gain.

ENDOCRINE: (see PRECAUTIONS) Cushing's syndrome, diabetes mellitus
HEMIC/LYMPHATIC: coagulation disorder, ecchymosis, haematocrit increased, haemoglobin abnormal, hypochromic anemia, leukocytosis, leukopenia, polycythemia, prothrombin decreased, serum iron decreased thrombocytopenia.

MISCELLANEOUS: abdomen enlarged, abdominal pain, abscess, accidental injury, allergic reaction, asthenia, back pain, cellulitis, chills, fall, feeling abnormal, fever, flu syndrome, generalized edema, hernia, pain*, peritonitis, photosensitivity reaction, sepsis, temperature intolerance, ulcer.

MUSCULOSKELETAL: arthralgia, joint disorder, mobility decreased, muscle spasms, myalgia, myasthenia, osteoporosis.

RESPIRATORY: asthma, bronchitis, cough increased, dyspnea, emphysema, hiccups, lung disorder, pharyngitis, pleural effusion, pneumonia, pneumothorax, pulmonary edema, respiratory disorder, rhinitis, sinusitis, voice alteration.

SKIN: acne, alopecia, exfoliative dermatitis, fungal dermatitis, herpes simplex, hirsutism, skin discoloration, skin disorder, skin ulcer, sweating.

*: In isolated cases, pain in extremity has been reported as part of Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS), which typically presents bilateral and symmetrical, severe, ascending pain in the lower extremities.

Post Marketing

Post Marketing Adverse Events

The following adverse events have been reported from worldwide marketing experience with Prograf. Because these events are reported voluntarily from a population of uncertain size, are associated with concomitant diseases and multiple drug therapies and surgical procedures, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. Decisions to include these events in labeling are typically based on one or more of the following factors: (1) seriousness of the event, (2) frequency of the reporting, or (3) strength of causal connection to the drug.

There have been rare spontaneous reports of myocardial hypertrophy associated with clinically manifested ventricular dysfunction in patients receiving Prograf therapy (see PRECAUTIONS-Myocardial Hypertrophy).

Other events include:

Cardiovascular

Atrial fibrillation, atrial flutter, cardiac arrhythmia, cardiac arrest, electrocardiogram T wave abnormal, flushing, myocardial infarction, myocardial ischaemia, pericardial effusion, QT prolongation, *Torsades de pointes*, venous thrombosis deep limb, ventricular extrasystoles, ventricular fibrillation.

Gastrointestinal

Bile duct stenosis, colitis, enterocolitis, gastroenteritis, gastroesophageal reflux disease, hepatic cytolysis, hepatic necrosis, hepatotoxicity, impaired gastric

emptying, liver fatty, mouth ulceration, pancreatitis haemorrhagic, pancreatitis necrotizing, stomach ulcer, venoocclusive liver disease, gastrointestinal perforation.

Hemic/Lymphatic

Agranulocytosis, disseminated intravascular coagulation, haemolytic anemia, neutropenia, febrile neutropenia, pancytopenia, thrombocytopenic purpura, thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura, pure red cell aplasia (see Warnings).

Metabolic/Nutritional

Glycosuria, increased amylase including pancreatitis, weight decreased.

Miscellaneous

Feeling of body temperature change, feeling jittery, hot flushes, multi-organ failure, primary graft dysfunction.

Nervous System

Carpal tunnel syndrome, cerebral infarction, hemiparesis, leukoencephalopathy, mental disorder, mutism, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), quadriplegia, speech disorder, syncope.

Respiratory

Acute respiratory distress syndrome, interstitial lung disease, lung infiltration, respiratory distress, respiratory failure.

Skin

Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis.

Special Senses

Blindness, blindness cortical, optic neuropathy, hearing loss including deafness, photophobia.

Urogenital

Acute renal failure, cystitis haemorrhagic, haemolytic-uraemic syndrome, micturition disorder.

Infections and infestations

As it is well known for other potent immunosuppressive agents, patients receiving tacrolimus are at an increased risk for infections (viral, bacterial, fungal, and protozoal). The course of pre-existing infections may be aggravated. Overall, infections have been reported frequently in patients being treated with tacrolimus. Both generalised and localised infections can occur.

7 DRUG INTERACTIONS

Due to the potential for additive or synergistic impairment of renal function, care should be taken when administering Prograf with drugs that may be associated with renal dysfunction. These include, but are not limited to, aminoglycosides, amphotericin B, ibuprofen, and cisplatin. Initial clinical experience with the co-administration of Prograf and cyclosporine resulted in additive/synergistic nephrotoxicity. Patients switched from cyclosporine to Prograf should receive the first Prograf dose no sooner than 24 hours after the last cyclosporine dose. Dosing may be further delayed in the presence of elevated cyclosporine levels.

Drugs that May Alter Tacrolimus Concentrations

Since tacrolimus is metabolized mainly by the CYP3A enzyme systems, substances known to inhibit these enzymes may decrease the metabolism of tacrolimus with resultant increases in whole blood or plasma levels. Drugs known to induce these enzyme systems may result in an increased metabolism of tacrolimus and decreased whole blood or plasma levels. Monitoring of blood concentrations and appropriate dosage adjustments are essential when such drugs are used concomitantly.

***Drugs That May Increase Tacrolimus Blood Levels:**

Calcium Channel Blocker	Antifungal Agents	Macrolide Antibiotics	Gastrointestinal Prokinetic Agents	Other Drugs	Herbal Remedy
diltiazem nicardipine nifedipine verapamil	clotrimazole fluconazole itraconazole ketoconazole** voriconazole	clarithromycin erythromycin troleandomycin	cisapride metoclopramide	bromocriptine chloramphenicol cimetidine cyclosporine danazol ethinyl estradiol amiodarone methylprednisolone lansoprazole*** omeprazole protease inhibitors**** nefazodone magnesium-aluminum-hydroxide letermovir cannabidiol	<i>Schisandra sphenanthera</i> extracts

** In a study of 6 normal volunteers, a significant increase in tacrolimus oral bioavailability ($14\pm 5\%$ vs. $30\pm 8\%$) was observed with concomitant ketoconazole administration (200 mg). The apparent oral clearance of tacrolimus during ketoconazole administration was significantly decreased compared to tacrolimus alone (0.430 ± 0.129 L/hr/kg vs. 0.148 ± 0.043 L/hr/kg). Overall, IV clearance of tacrolimus was not significantly changed by ketoconazole co-administration, although it was highly variable between patients.

*** Lansoprazole (CYP2C19, CYP3A4 substrate) may potentially inhibit CYP3A4-mediated metabolism of tacrolimus and thereby substantially increase tacrolimus whole blood concentrations, especially in transplant patients who are intermediate or poor CYP2C19 metabolizers, as compared to those patients who are efficient CYP2C19 metabolizers.

**** Most protease inhibitors inhibit CYP3A enzymes and may increase tacrolimus whole blood concentrations. It is recommended to avoid concomitant use of tacrolimus with nelfinavir unless the benefits outweigh the risks. Whole blood concentrations of tacrolimus are markedly increased when co-administered with telaprevir or with boceprevir. Monitoring of tacrolimus whole blood concentrations and tacrolimus-associated adverse reactions, and appropriate adjustments in the dosing regimen of tacrolimus are recommended when tacrolimus and protease inhibitors (e.g., ritonavir, telaprevir, boceprevir) are used concomitantly.

Significant tacrolimus dose reductions and prolongation of dosing interval may be required in order to maintain similar tacrolimus exposure when co-administered with strong CYP3A4 inhibitors, particularly telaprevir. Rapid increase in tacrolimus level may occur when co-administered with CYP3A4 inhibitors. Cases have been reported in which a sharp rise in tacrolimus levels occurred very rapidly, as early as within 1-3 days after co-administration with a strong CYP3A4 inhibitor, clarithromycin, despite immediate reduction of tacrolimus dose. Therefore early, within the first few days of co-administration, and frequent continued monitoring of tacrolimus blood levels, as well as monitoring for renal function, for QT prolongation with ECG, and for other side effects is strongly recommended.

***Drugs That May Decrease Tacrolimus Blood Levels:**

<i>Anticonvulsants</i>	<i>Antimicrobials</i>	<i>Herbal Preparations</i>	<i>Other Drugs</i>
carbamazepine	rifabutin	St. John's wort	sirolimus
phenobarbital	casprofingin		
phenytoin	rifampin		

* This table is not all inclusive.

St. John's wort (*Hypericum perforatum*) induces CYP3A4 and P-glycoprotein. Since tacrolimus is a substrate for CYP3A4, there is the potential that the use of St. John's wort in patients receiving Prograf could result in reduced tacrolimus levels.

In a single-dose crossover study in healthy volunteers, co-administration of tacrolimus and magnesium-aluminum-hydroxide resulted in a 21% increase in the mean tacrolimus AUC and a 10% decrease in the mean tacrolimus C_{max} relative to tacrolimus administration alone.

In a study of 6 normal volunteers, a significant decrease in tacrolimus oral bioavailability (14±6% vs. 7±3%) was observed with concomitant rifampin administration (600 mg). In addition, there was a significant increase in tacrolimus clearance (0.036±0.008 L/hr/kg vs. 0.053±0.010 L/hr/kg) with concomitant rifampin administration.

Interaction studies with drugs used in HIV therapy have not been conducted. However, care should be exercised when drugs that are nephrotoxic (e.g., ganciclovir) or that are metabolized by CYP3A (e.g., nelfinavir, ritonavir) are administered concomitantly with tacrolimus.

Based on a clinical study of 5 liver transplant recipients, co-administration of tacrolimus with nelfinavir increased blood concentrations of tacrolimus significantly and, as a result, a reduction in the tacrolimus dose by an average of 16-fold was needed to maintain mean trough tacrolimus blood concentrations of 9.7 ng/mL. Thus, frequent monitoring of tacrolimus blood concentrations and appropriate dosage adjustments are essential when nelfinavir is used concomitantly.

In a single dose study in 9 healthy volunteers, co-administration of tacrolimus (0.5 mg single dose) with telaprevir (750 mg three times daily for 13 days) increased the tacrolimus dose normalized C_{max} by 9.3-fold and AUC by 70-fold compared to tacrolimus alone.

In a single dose study in 12 subjects, co-administration of tacrolimus (0.5 mg single dose) with boceprevir (800 mg three times daily for 11 days) increased tacrolimus C_{max} by 9.9-fold and AUC by 17-fold compared to tacrolimus alone.

Tacrolimus may affect the pharmacokinetics of other drugs (e.g., phenytoin) and increase their concentration. Grapefruit juice affects CYP3A-mediated metabolism and should be avoided (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Following co-administration of tacrolimus and sirolimus (2 or 5 mg/day) in stable renal transplant patients, mean tacrolimus AUC₀₋₁₂ and C_{min} decreased approximately by 30% relative to tacrolimus alone. Mean tacrolimus AUC₀₋₁₂ and C_{min} following co-administration of 1 mg/day of sirolimus decreased approximately 3% and 11%, respectively. The safety and efficacy of tacrolimus used in combination with sirolimus for the prevention of graft rejection has not been established and is not recommended.

Other Drug Interactions

Immunosuppressants may affect vaccination. Therefore, during treatment with Prograf, vaccination may be less effective. The use of live vaccines should be

avoided; live vaccines may include, but are not limited to measles, mumps, rubella, oral polio, BCG, yellow fever, and TY 21a typhoid.¹

At a given MMF dose, mycophenolic acid (MPA) exposure is higher with Prograf co-administration than with cyclosporine co-administration due to the differences in the interruption of the enterohepatic recirculation of MPA. Clinicians should be aware that there is also a potential for increased MPA exposure after crossover from cyclosporine to tacrolimus in patients concomitantly receiving MMF or MPA.

Impact of direct-acting antiviral (DAA) therapy. The pharmacokinetics of tacrolimus may be impacted by changes in liver function during DAA therapy, related to clearance of HCV virus. A close monitoring and potential dose adjustment of tacrolimus is warranted to ensure continued efficacy and safety.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy: Category C

Tacrolimus is transferred across the placenta and infants exposed to tacrolimus *in utero* may be at a risk of prematurity, birth defects/congenital anomalies, low birth weight, and fetal distress. The use of tacrolimus during pregnancy has been associated with preterm delivery, neonatal hyperkalemia and renal dysfunction. Tacrolimus may increase hyperglycemia in pregnant women with diabetes (including gestational diabetes). Monitor maternal blood glucose levels regularly. Tacrolimus may exacerbate hypertension in pregnant women and increase pre-eclampsia. Monitor and control blood pressure. Females and males of reproductive potential should consider the use of appropriate contraception prior to starting treatment with tacrolimus.

Prograf should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies potential risk to the fetus.

In rats and rabbits, tacrolimus caused embryofoetal toxicity at doses which demonstrated maternal toxicity.

Nursing Mothers

Tacrolimus is excreted in human milk. The effects of tacrolimus on the breast-fed infant, or on milk production have not been assessed. As detrimental effects on the newborn cannot be excluded, women should not breast-feed whilst receiving tacrolimus.

Pediatric Patients

Experience with Prograf in pediatric kidney transplant patients is limited. Successful liver transplants have been performed in pediatric patients (ages up to 16 years) using Prograf. The two randomized active-controlled trial of Prograf in primary liver transplantation included 56 pediatric patients. Thirty-one patients were randomized to Prograf-based and 25 to cyclosporine-based therapies. Additionally, a minimum of 122 pediatric patients were studied in an uncontrolled trial of tacrolimus in living related donor liver transplantation. Pediatric patients generally required higher doses of Prograf to maintain blood trough concentrations of tacrolimus similar to adult patients (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

The safety of this product in pediatric patient has not been established in lupus nephritis (no clinical experiences in lupus nephritis).

Renally and Hepatically Impaired Patients

For patients with renal insufficiency some evidence suggests that lower doses should be used (see CLINICAL PHARMACOLOGY and DOSAGE AND ADMINISTRATION).

The use of Prograf in liver transplant recipients experiencing post-transplant hepatic impairment may be associated with increased risk of developing renal insufficiency related to high whole-blood levels of tacrolimus. These patients should be monitored closely and dosage adjustments should be considered. Some evidence suggests that lower doses should be used in these patients (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

9 EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

Tacrolimus may cause visual and neurological disturbances. No studies on the effects of tacrolimus on the ability to drive and use machines have been performed.

10 OVERDOSAGE

Limited overdosage experience is available. Acute overdosages of up to 30 times the intended dose have been reported. Almost all cases have been asymptomatic and all patients recovered with no sequelae. Occasionally, acute overdosage has been followed by adverse reactions consistent with those listed in the ADVERSE REACTIONS section except in one case where transient urticaria and lethargy were observed. Based on the poor aqueous solubility and extensive erythrocyte and plasma protein binding, it is anticipated that tacrolimus is not dialyzable to any significant extent; there is no experience with charcoal hemoperfusion. The oral use of activated charcoal has been reported in treating acute overdoses, but experience has not been sufficient to warrant recommending its use. General supportive measures and treatment of specific symptoms should be followed in all cases of overdosage.

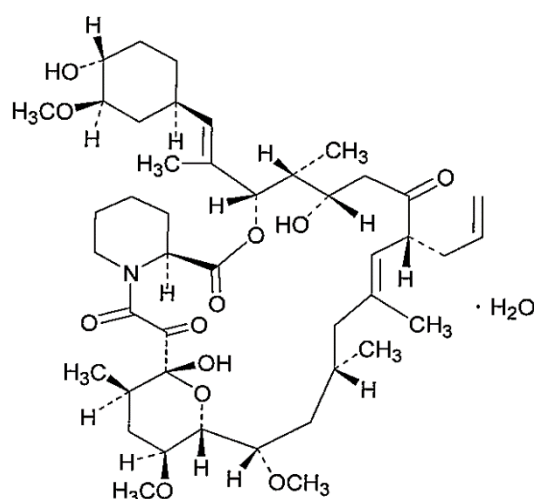
In acute oral and IV toxicity studies, mortalities were seen at or above the following doses: in adult rats 52X the recommended human oral dose; in immature rats, 16X the recommended oral dose; and in adult rats, 16X the recommended human IV dose (all based on body surface area corrections).

11 DESCRIPTION

Prograf is available for oral administration as capsules (tacrolimus capsules) containing the equivalent of 0.5 mg, 1 mg of anhydrous tacrolimus. Inactive ingredients include lactose, hydroxypropyl methylcellulose, croscarmellose sodium, and magnesium stearate. The 0.5 mg capsule shell contains gelatin, titanium dioxide and ferric oxide yellow and the 1 mg capsules shell contains gelatin and titanium dioxide.

Prograf is also available as a sterile solution (tacrolimus injection) containing the equivalent of 5 mg anhydrous tacrolimus in 1 mL for administration by intravenous infusion only. Each mL contains polyoxyl 60 hydrogenated castor oil (HCO-60) 200 mg, and dehydrated alcohol USP 80.0% v/v. Prograf injection must be diluted with 0.9 % Sodium Chloride Injection or 5% Dextrose Injection before use. Tacrolimus, previously known as FK506, is the active ingredient in Prograf. Tacrolimus is a macrolide immunosuppressant produced by *Streptomyces tsukubaensis*. Chemically, tacrolimus is designated as [3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*)],4S*,5R*8S*,9E,12R*,14R*15S*16R*,18S*,19S*,26aR*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26a-hexadecahydro-5,19-dihydroxy-3-[2-(4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylethenyl]-14,16-dimethoxy-4,10,12,18-tetramethyl-8-(2-propenyl)-15,19-epoxy-3H-pyrido[2,1-c] [1,4] oxazacyclotricosine-1,7,20,21 (4H,23H)-tetrone, monohydrate.

The chemical structure of tacrolimus is:



Tacrolimus has an empirical formula of C₄₄H₆₉NO₁₂H₂O and a formula weight of 822.03. Tacrolimus appears as white crystals or crystalline powder. It is practically insoluble in water, freely soluble in ethanol, and very soluble in methanol and chloroform.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Tacrolimus inhibits T-lymphocyte activation although the exact mechanism of action is not known. Experimental evidence suggests that tacrolimus binds to an intracellular protein, FKBP-12. A complex of tacrolimus-FKBP-12 calcium, calmodulin, and calcineurin is then formed and the phosphatase activity of calcineurin inhibited. This effect may prevent the dephosphorylation and translocation of nuclear factor of activated T-cells (NF-AT), a nuclear component through to initiate gene transcription for the formation of lymphokines (such as interleukin-2, gamma interferon). The net result is the inhibition of T-lymphocyte activation (i.e., immunosuppression).

Tacrolimus prolongs the survival of the host and transplanted graft in animal transplant models of liver, kidney, heart, bone marrow, small bowel and pancreas, lung and trachea, skin, cornea, and limb.

In animals, tacrolimus has been demonstrated to suppress some humoral immunity and, to a greater extent, cell-mediated reactions such as allograft rejection, delayed type hypersensitivity, collagen-induced arthritis, experimental allergic encephalomyelitis, and graft versus host disease.

Pharmacokinetics

Tacrolimus activity is primarily due to the parent drug. The pharmacokinetics parameters (mean±S.D.) of tacrolimus have been determined following intravenous (IV) and/or oral (PO) administration in healthy volunteers, liver transplant and kidney transplant patients (see table below).

Population	N	Route (Dose)	Parameters					
			C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	Cl (L/hr/kg)	V (L/kg)
Healthy Volunteers	8	IV (0.025 mg/kg/4hr)	-	-	598 ^a ±125	34.2 ±7.7	0.040 ±0.009	1.91 ±0.31
	16	PO (5 mg)	29.7 ±7.2	1.6 ±0.7	243 ^b ±73	34.8 ±11.4	0.0041* ±0.008	1.94* ±0.53
Kidney Transplant Pts	26	IV (0.02 mg/kg/12hr)	-	-	294 ^c ±262	18.8 ±16.7	0.083 ±0.050	1.41 ±0.66
		PO (0.2 mg/kg/day)	19.2 ±10.3	3.0	203 ^c ±42	NA	NA	NA
		PO (0.3 mg/kg/day)	24.2 ±15.8	1.5	288 ^c ±93	NA	NA	NA
Liver Transplant Pts	17	IV (0.05 mg/kg/12hr)	-	-	3300 ^c ±2130	11.7 ±3.9	0.053 ±0.017	0.85 ±0.30
		PO (0.3 mg/kg/day)	68.5 ±30.0	2.3 ±1.5	519 ^c ±179	NA	NA	NA

* Corrected for individual bioavailability ^aAUC₀₋₁₂₀ ^bAUC₀₋₇₂ ^cAUC_{0-inf} NA = not available - = not applicable

Due to intersubject variability in tacrolimus pharmacokinetics, individualization of dosing regimen is necessary for optimal therapy (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). Pharmacokinetics data indicate that whole blood concentrations rather than plasma concentrations serve as the more appropriate sampling compartment to describe tacrolimus pharmacokinetics.

Absorption

Absorption of tacrolimus from the gastrointestinal tract after oral administration is incomplete and variable. The absolute bioavailability of tacrolimus was 17±10% in adult kidney transplant patients (N = 26), 22 ± 6% in adult liver transplant patients (N = 17) and 18±5% in healthy volunteers (N = 16).

A single dose study conducted in 32 healthy volunteers established the bioequivalence of the 1 mg and 5 mg capsules. Another single dose study in 32 healthy volunteers established the bioequivalence of the 0.5 mg and 1 mg capsules. Tacrolimus maximum blood concentration (C_{max}) and area under the curve (AUC) appeared to increase in a dose-proportional fashion in 18 fasted healthy volunteers receiving a single oral dose of 3, 7 and 10 mg.

In 18 kidney transplant patients, tacrolimus trough concentrations from 3 to 30 ng/mL measured at 10-12 hours post-dose (C_{min}) correlated well with the AUC (correlation coefficient 0.93). In 24 liver transplant patients over a concentration range of 10 to 60 ng/mL the correlation coefficient was 0.94.

Food Effects: The rate and extent of tacrolimus absorption were greatest under fasted conditions. The presence and composition of food decreased both the rate and extent of tacrolimus absorption when administered to 15 healthy volunteers. The effect was most pronounced with a high-fat meal (848 kcal, 46% fat): mean AUC and C_{max} were decreased 37% and 77%, respectively; T_{max} was lengthened 5-fold. A high-carbohydrate meal (668 kcal, 85% carbohydrate) decreased mean AUC and mean C_{max} by 28% and 65%, respectively.

In healthy volunteers (N = 16), the time of the meal also affected tacrolimus bioavailability. When given immediately following the meal, mean C_{max} was reduced 71%, and mean AUC was reduced 39% relative to the fasted condition. When administered 1.5 hours following the meal, mean C_{max} reduced 63%, and mean AUC was reduced 39%, relative to the fasted condition.

In 11 liver transplant patients, Prograf administered 15 minutes after a high fat (400 kcal, 34% fat) breakfast, resulted in decreased AUC ($27\pm 18\%$) and C_{max} ($50\pm 19\%$), as compared to a fasted state.

Distribution

The plasma protein binding of tacrolimus is approximately 99% and is independent of concentration over a range of 5-50 ng/mL Tacrolimus is bound mainly to albumin and alpha-1 acid glycoprotein, and has a high level of association with erythrocytes. The distribution of tacrolimus between whole blood and plasma depends on several factors, such as hematocrit, temperature at the time of plasma separation, drug concentration, and plasma protein concentration. In a U.S. study, the ratio of whole blood concentration to plasma concentration averaged 35 (range 12 to 67).

Metabolism

Tacrolimus is extensively metabolized by the mixed-function oxidase system, primarily the cytochrome P450-3A4 (CYP3A4) and the cytochrome P450-3A5 (CYP3A5). A metabolic pathway leading to the formation of 8 possible metabolites has been proposed. Demethylation and hydroxylation were identified as the primary mechanisms of biotransformation *in vitro*. The major metabolite identified in incubations with human liver microsomes is 13-demethyl tacrolimus. In *in vitro* studies, a 31-demethyl metabolite has been reported to have the same activity as tacrolimus.

Excretion

The mean clearance following IV administration of tacrolimus is 0.040, 0.083 and 0.053 L/hr/kg in healthy volunteers, adult kidney transplant patients and adult liver transplant patients, respectively. In man, less than 1% of the dose administered is excreted unchanged in urine.

In a mass balance study of IV administered radiolabeled tacrolimus to 6 healthy volunteers, the mean recovery of radiolabel was $77.8\pm 12.7\%$. Fecal elimination accounted for $92.4\pm 1.0\%$ and the elimination half-life based on radioactivity was 48.1 ± 15.9 hours whereas it was 43.5 ± 11.6 hours based on tacrolimus concentrations. The mean clearance of radiolabel was 0.029 ± 0.015 L/hr/kg and clearance of tacrolimus was 0.029 ± 0.009 L/hr/kg. When administered PO, the mean recovery of the radiolabel was $94.9\pm 30.7\%$. Fecal elimination accounted for $92.6\pm 30.7\%$, urinary elimination accounted for $2.3\pm 1.1\%$ and the elimination half-life based on radioactivity was 31.9 ± 10.5 hours whereas it was 48.4 ± 12.3 hours based on tacrolimus concentrations. The mean clearance of radiolabel was 0.226 ± 0.116 L/hr/kg and clearance of tacrolimus 0.172 ± 0.088 L/hr/kg.

Special Populations

Pediatric

Pharmacokinetics of tacrolimus have been studied in liver transplantation patients, 0.7 to 13.2 years of age. Following IV administration of a 0.037 mg/kg/day dose to 12 pediatric patients, mean terminal half-life, volume of distribution and clearance were 11.5 ± 3.8 hours, 2.6 ± 2.1 L/kg and 0.138 ± 0.071 L/hr/kg, respectively.

Following oral administration to 9 patients, mean AUC and C_{max} were 337 ± 167 ng·hr/mL and 48.4 ± 27.9 ng/mL, respectively. The absolute bioavailability was $31\pm 24\%$.

Whole blood trough concentrations from 31 patients less than 12 years old showed that pediatric patients need higher doses than adults to achieve similar tacrolimus trough concentrations (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Renal and Hepatic Insufficiency

The mean pharmacokinetic parameters for tacrolimus following single administrations to patients with renal and hepatic impairment are given in the following table.

Population (No. of Patients)	Dose	AUC₀₋₆ (ng·hr/mL)	t_{1/2} (hr)	V (L/kg)	Cl (L/hr/kg)
Renal Impairment (n = 12)	0.02 mg/kg/4hr IV	393±123 (t = 60 hr)	26.3±9.2	1.07±0.20	0.038±0.014
Mild Hepatic Impairment (n = 6)	0.02 mg/kg/4 hr IV	367±107 (t = 72 hr)	60.6±43.8 (27.8-141)	3.1±1.6	0.042±0.02
	7.7 mg PO	488±320 (t = 72 hr)	66.1±44.8 (29.5-138)	3.7±4.7*	0.034±0.019*
Severe Hepatic Impairment (n = 6, IV) (n = 5, PO)**	0.02 mg/kg/4 hr IV (n = 2)	762±204 (t = 120 hr)	198±158 (81-436)	3.9±1.0	0.017±0.013
	0.01 mg/kg/8 hr IV (n = 4)	289±117 (t = 144 hr)			
	8 mg PO (n = 1)	658 (t = 120 hr)	119±35 (85-178)	3.1±3.4*	0.016±0.011*
	5 mg PO (n = 4) 4 mg PO (n = 1)	533±156 (t = 144 hr)			

* corrected for bioavailability

** 1 patient did not receive the PO dose

Renal Insufficiency

Tacrolimus pharmacokinetics following a single IV administration were determined in 12 patients (7 not on dialysis and 5 on dialysis, serum creatinine of 3.9±1.6 and 12.0±2.4 mg/dL, respectively) prior to their kidney transplant. The pharmacokinetic parameters obtained were similar for both groups.

The mean clearance of tacrolimus in patients with renal dysfunction was similar to that in normal volunteers (see previous table).

Hepatic Insufficiency

Tacrolimus pharmacokinetics have been determined in six patients with mild hepatic dysfunction (mean Pugh score: 6.2) following single IV and oral administrations. The mean clearance of tacrolimus in patients with mild hepatic dysfunction was not substantially different from that in normal volunteers (see previous table). Tacrolimus pharmacokinetics were studied in 6 patients with severe hepatic dysfunction (mean Pugh score: > 10). The mean clearance was substantially lower in patients with severe hepatic dysfunction, irrespective of the route of administration.

Race

A formal study to evaluate the pharmacokinetic disposition of tacrolimus in Black transplant patients has not been conducted. However, a retrospective comparison of Black and Caucasian kidney transplant patients indicated that Black patients required higher tacrolimus doses to attain similar trough concentrations (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Gender

The effect of gender on tacrolimus pharmacokinetics has not been evaluated, however there was no difference in dosing by gender in the kidney transplant trial.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

Carcinogenesis, Mutagenesis and Impairment of Fertility

An increased incidence of malignancy is a recognized complication of immunosuppression in recipients of organ transplants. The most common forms of neoplasms are non-Hodgkin's lymphomas and carcinomas of the skin. As with other immunosuppressive therapies, the risk of malignancies in Prograf recipients may be higher than in the normal, healthy population. Lymphoproliferative disorders associated with Epstein-Barr Virus infection have been seen. It has been reported that reduction or discontinuation of immunosuppression may cause the lesions to regress.

No evidence of genotoxicity was seen in bacterial (*Salmonella* and *E. coli*) or mammalian (Chinese hamster lung derived cells) *in vitro* assays of mutagenicity, the *in vitro* CHO/HGPRT assay of mutagenicity, or *in vivo* clastogenicity assays performed in mice; tacrolimus did not cause unscheduled DNA synthesis in rodent hepatocytes.

Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 80-week mouse study and in the 104-week rat study no relationship of tumor incidence to tacrolimus dosage was found. The highest doses used in the mouse and rat studies were 0.8-2.5 times (mice) and 3.5-7.1 times (rats) the recommended clinical dose range of 0.1 - 0.2 mg/kg/day when corrected for body surface area.

Embryotoxicity was observed in animal studies. Tacrolimus subcutaneously administered to male rats at a doses of 2 or 3 mg/kg/day (1.6 to 6.4 times the clinical dose range based on body surface area) resulted in a dose-related decrease in sperm count. Tacrolimus given orally at 1.0 mg/kg (0.8 to 2.2 times the clinical dose range based on body surface area) to male and female rats, prior to and during mating, as well as to dams during gestation and lactation, was associated with embryoletality and adverse effects on female reproduction which were indicated by a higher rate of post-implantation loss and increased numbers of undelivered and nonviable pups. When given at 3.2 mg/kg (2.6 to 6.9 times the clinical dose range based on body surface area correction), tacrolimus was associated with maternal and paternal toxicity as well as reproductive toxicity including marked adverse effects on estrus cycles, parturition, pup viability, and pup malformations.

14 CLINICAL STUDIES

Liver Transplantation

The safety and efficacy of Prograf-based immunosuppression following orthotopic liver transplantation were assessed in two prospective, randomized, non-blinded multicenter studies. The active control groups were treated with a cyclosporine-based immunosuppressive regimen. Both studies used concomitant adrenal corticosteroids as part of the immunosuppressive regimens. These studies were designed to evaluate whether the two regimens were therapeutically equivalent, with patient and graft survival at 12 months following transplantation as the primary endpoints. The Prograf-based immunosuppressive regimen was found to be equivalent to the cyclosporine-based immunosuppressive regimens.

In one trial, 529 patients were enrolled at 12 clinical sites in the United States; prior to surgery, 263 were randomized to the Prograf-based immunosuppressive regimen and 266 to a cyclosporine-based immunosuppressive regimen (CBIR). In 10 of the 12 sites, the same CBIR protocol was used, while 2 sites used different control protocols. This trial excluded patients with renal dysfunction, fulminant hepatic failure with Stage IV encephalopathy, and cancers; pediatric patients (< 12 years old) were allowed.

In the second trial, 545 patients were enrolled at 8 clinical sites in Europe; prior to surgery, 270 were randomized to the Prograf-based immunosuppressive regimen and 275 to CBIR. In this study, each center used its local standard CBIR protocol in the active-control arm. This trial excluded pediatric patients, but did allow enrollment of subjects with renal dysfunction, fulminant hepatic failure in Stage IV encephalopathy, and cancers other than primary hepatic with metastases.

One year patient survival and graft survival in the Prograf-based treatment groups were equivalent to those in the CBIR treatment groups in both studies. The overall one-year patient survival (CBIR and Prograf-based treatment groups combined) was 88% in the U.S. study and 78% in the European study. The overall one-year graft survival (CBIR and Prograf-based treatment groups combined) was 81% in the U.S. study and 73% in the European study. In both studies, the median time to convert from IV to oral Prograf dosing was 2 days.

Although there is a lack of direct correlation between tacrolimus concentrations and drug efficacy, data from Phase II and III studies of liver transplant patients have shown an increasing incidence of adverse events with increasing trough blood concentrations. Most patients are stable when trough whole blood concentrations are maintained between 5 to 20 ng/mL. Long term post-transplant patients often are maintained at the low end of this target range.

Data from the U.S. clinical trial show that tacrolimus whole blood concentrations, as measured by ELISA, were most variable during the first week post-transplantation. After this early period, the median trough blood concentrations, measured at intervals from the second week to one year post-transplantation, ranged from 9.8 ng/mL to 19.4 ng/mL.

Because of the nature of the study design, comparisons of differences in secondary endpoints, such as incidence of acute rejection, refractory rejection or use of OKT3 for steroid-resistant rejection, could not be reliably made.

Kidney Transplantation

Prograf/azathioprine

Prograf-based immunosuppression in conjunction with azathioprine and corticosteroids following kidney transplantation was assessed in a Phase 3 randomized, multicenter, non-blinded, prospective study. There were 412 kidney transplant patients enrolled at 19 clinical sites in the United States. Study therapy was initiated when renal function was stable as indicated by a serum creatinine ≤ 4 mg/dL (median of 4 days after transplantation, range 1 to 14 days). Patients less than 6 years of age were excluded.

There were 205 patients randomized to Prograf-based immunosuppression and 207 patients were randomized to cyclosporine-based immunosuppression. All patients received prophylactic induction therapy consisting of an antilymphocyte antibody preparation, corticosteroids and azathioprine. Overall one year patient and graft survival was 96.1% and 89.6%, respectively and was equivalent between treatment arms.

Data from a Phase 3 US study of Prograf in conjunction with azathioprine indicates that trough concentrations of tacrolimus in whole blood, as measured by IMx[®], were most variable during the first week of dosing. During the first three months of that trial, 80% of the patients maintained trough concentrations between 7-20 ng/mL, and then between 5-15 ng/mL, through 1 year.

Because of the nature of the study design, comparisons of differences in secondary endpoints, such as incidence of acute rejection, refractory rejection or use of OKT3 for steroid-resistant rejection, could not be reliably made.

Prograf/mycophenolate mofetil (MMF)

Prograf-based immunosuppression in conjunction with MMF, corticosteroids, and induction has been studied. In a randomized, open-label, multi-center trial (Study 1), 1589 kidney transplant patients received Prograf (Group C, n = 401), sirolimus (Group D, n = 399), or one of two cyclosporine regimens (Group A, n = 390 and Group B, n = 399) in combination with MMF and corticosteroids; all patients, except those in one of the two cyclosporine groups, also received induction with daclizumab. The study was conducted outside the United States; the study population was 93% Caucasian. In this study, mortality at 12 months in patients receiving Prograf/MMF was similar (2.7%) compared to patients receiving cyclosporine/MMF (3.3% and 1.8%) or sirolimus/MMF (3.0%). Patients in the Prograf group exhibited higher estimated creatinine clearance rates (eCLcr) using the Cockcroft-Gault formula (Table 1) and experienced fewer efficacy failures, defined as biopsy proven acute rejection (BPAR), graft loss, death, and/or lost to follow-up (Table 2) in comparison to each of the other three groups. Patients randomized to Prograf/MMF were more likely to develop diarrhea and diabetes after the transplantation and experienced similar rates of infections compared to patients randomized to either cyclosporine/MMF regimen (see ADVERSE REACTIONS).

Table 1: Estimated Creatinine Clearance at 12 Months in Study 1

Group	eCLcr [mL/min] at Month 12 ^a				
	N	MEAN	SD	MEDIAN	Treatment Difference with Group C (99.2% CI ^b)
(A) CsA/MMF/CS	390	56.5	25.8	56.9	-8.6 (-13.7, -3.7)
(B) CsA/MMF/CS/Daclizumab	399	58.9	25.6	60.9	-6.2 (-11.2, -1.2)
(C) Tac/MMF/CS/Daclizumab	401	65.1	27.4	66.2	-
(D) Siro/MMF/CS/Daclizumab	399	56.2	27.4	57.3	-8.9 (-14.1, -3.9)
Total	1589	59.2	26.8	60.5	

Key: CsA = Cyclosporine, CS = Corticosteroids, Tac = Tacrolimus, Siro = Sirolimus

a) All death/graft loss (n = 41, 27, 23 and 42 in Groups A, B, C and D) and patients whose last recorded creatinine values were prior to month 3 visit (n = 10, 9, 7 and 9 in Groups A, B, C and D) were inputted with GFR of 10 mL/min; a subject's last observed creatinine value from month 3 on was used for the remainder of subjects with missing creatinine at month 12 (n = 11, 12, 15 and 19 for Groups A, B, C and D). Weight was also inputted in the calculation of estimated GFR, if missing.

b) Adjusted for multiple (6) pairwise comparisons using Bonferroni corrections.

Table 2: Incidence of BPAR, Graft Loss, Death or Loss to Follow-up at 12 Months in Study 1

	A N = 390	B N = 399	C N = 401	D N = 399
Overall Failure	141 (36.2%)	126 (31.6%)	82 (20.4%)	185 (46.4%)
Components of efficacy failure				
BPAR	113 (29.0%)	106 (26.6%)	60 (15.0%)	152 (38.1%)
Graft loss excluding death	28 (7.2%)	20 (5.0%)	12 (3.0%)	30 (7.5%)
Mortality	13 (3.3%)	7 (1.8%)	11 (2.7%)	12 (3.0%)
Lost to follow-up	5 (1.3%)	7 (1.8%)	5 (1.3%)	6 (1.5%)
Treatment Difference of efficacy failure compared to Group C (99.2% CI ^a)	15.8% (7.1%, 24.3%)	11.2% (2.7%, 19.5%)	-	26.0% (17.2%, 34.7%)

Group A = CsA/MMF/CS, B = CsA/MMF/CS/Daclizumab, C = Tac/MMF/CS/Daclizumab, and D = Siro/MMF/CS/Daclizumab

a) Adjusted for multiple (6) pairwise comparisons using Bonferroni corrections.

The protocol-specified target tacrolimus trough concentrations ($C_{\text{troughs, Tac}}$) were 3-7 ng/mL; however, the observed median $C_{\text{troughs, Tac}}$ approximated 7 ng/mL throughout the 12 month study (Table 3). Approximately 80% of patients maintained tacrolimus whole blood concentrations between 4-11 ng/mL through 1 year post-transplant.

Table 3: Tacrolimus Whole Blood Trough Concentrations (Study 1)

Time	Median (P10-P90 ^a) tacrolimus whole blood trough concentrations (ng/mL)
Day 30 (N = 366)	6.9 (4.4 – 11.3)
Day 90 (N = 351)	6.8 (4.1 – 10.7)
Day 180 (N = 355)	6.5 (4.0 – 9.6)
Day 365 (N = 346)	6.5 (3.8 – 10.0)

a) Range of $C_{\text{troughs, Tac}}$ that excludes lowest 10% and highest 10% of $C_{\text{troughs, Tac}}$

The protocol-specified target cyclosporine trough concentrations ($C_{\text{trough, CsA}}$) for Group B were 50-100 ng/mL; however, the observed median $C_{\text{trough, CsA}}$ approximated 100 ng/mL throughout the 12 month study. The protocol-specified target $C_{\text{trough, CsA}}$ for Group A were 150-300 ng/mL for the first 3 months and 100-200 ng/mL from month 4 to month 12; the observed median $C_{\text{trough, CsA}}$ approximated 225 ng/mL for the first 3 months and 140 ng/mL from month 4 to month 12.

While patients in all groups started MMF at 1g BID, the MMF dose was reduced to < 2 g/day in 63% of patients in the tacrolimus treatment arm by month 12 (table 4); approximately 50% of these MMF dose reductions were due to adverse events. By comparison, the MMF dose was reduced to < 2 g/day in 49% and 45% of patients in the two cyclosporine arms (Group A and Group B, respectively), by month 12 and approximately 40% of MMF dose reductions were due to adverse events.

Table 4: MMF Dose Over Time in Prograf/MMF (Group C) (Study 1)

Time period (Days)	Time-averaged MMF dose (g/day) ^a		
	< 2.0	2.0	> 2.0
0-30 (N = 364)	37%	60%	2%
0-90 (N = 373)	47%	51%	2%
0-180 (N = 377)	56%	42%	2%
0-365 (N = 380)	63%	36%	1%

Time-averaged MMF dose = (total MMF dose)/(duration of treatment)

a) Percentage of patients for each time-averaged MMF dose range during various treatment periods. Two g/day of time-averaged MMF dose means that MMF dose was not reduced in those patients during the treatment periods.

In a second randomized, open-label, multi-center trial (Study 2), 424 kidney transplant patients received Prograf (n = 212) or cyclosporine (n = 212) in combination with MMF 1 gram BID, basiliximab induction, and corticosteroids. In this study, the rate for the combined endpoint of biopsy proven acute rejection, graft failure, death, and/or lost to follow-up at 12 months in the Prograf/MMF group was similar to the rate in the cyclosporine/MMF group. There was, however, an imbalance in mortality at 12 months in those patients receiving Prograf/MMF (4.2%) compared to those receiving cyclosporine/MMF (2.4%), including cases attributed to over-immunosuppression (Table 5).

Table 5: Incidence of BPAR, Graft Loss, Death or Loss to Follow-up at 12 Months in Study 2

	Prograf/MMF (n = 212)	Cyclosporine/MMF (n = 212)
Overall Failure	32 (15.1%)	36 (17.0%)
Components of efficacy failure		
BPAR	16 (17.5%)	29 (13.7%)
Graft loss excluding death	6 (2.8%)	4 (1.9%)
Mortality	9 (4.2%)	5 (2.4%)
Lost to follow-up	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Treatment Difference of efficacy failure compared to Prograf/MMF group (95% CI ^a)	-	1.9% (-5.2%, 9.0%)

a) 95% confidence interval calculated using Fisher's Exact Test

The protocol-specified target tacrolimus whole blood trough concentrations ($C_{trough, Tac}$) in Study 2 were 7-16 ng/mL for the first three months and 5-15 ng/mL thereafter. The observed median $C_{trough, Tac}$ approximated 10 ng/mL during the first three months and 8 ng/mL from month 4 to month 12 (Table 6).

Table 6: Tacrolimus Whole Blood Trough Concentrations (Study 2)

Time	Median (P10-P90 ^a) tacrolimus whole blood trough concentrations (ng/mL)
Day 30 (N = 174)	10.5 (6.3 – 16.8)
Day 60 (N = 179)	9.2 (5.9 – 15.3)
Day 120 (N = 176)	8.3 (4.6 – 13.3)
Day 180 (N = 171)	7.8 (5.5 – 13.2)
Day 365 (N = 178)	7.1 (4.2 – 12.4)

a) Range of $C_{trough, Tac}$ that excludes lowest 10% and highest 10% of $C_{trough, Tac}$

The protocol-specified target cyclosporine whole blood concentrations ($C_{trough, CsA}$) were 125 to 400 ng/mL for the first three months, and 100 to 300 ng/mL thereafter. The observed median $C_{trough, CsA}$ approximated 280 ng/mL during the first three months and 190 ng/mL from month 4 to month 12.

Patients in both groups started MMF at 1g BID. The MMF dose was reduced to < 2 g/day by month 12 in 62% of patients in the Prograf/MMF group (Table 7) and in 47% of patients in the cyclosporine/MMF group. Approximately 63% and 55% of these MMF dose reductions were because of adverse events in the Prograf/MMF group and the cyclosporine/MMF group, respectively.

Table 7: MMF Dose Over Time in the Prograf/MMF group (Study 2)

Time period (Days)	Time-averaged MMF dose (g/day) ^a		
	< 2.0	2.0	> 2.0
0-30 (N = 212)	25%	69%	6%
0-90 (N = 212)	41%	53%	6%
0-180 (N = 212)	52%	41%	7%
0-365 (N = 212)	62%	34%	4%

Time-averaged MMF dose = (total MMF dose)/(duration of treatment)

a) Percentage of patients for each time-averaged MMF dose range during various treatment periods. Two g/day of time-averaged MMF dose means that MMF dose was not reduced in those patients during the treatment periods.

Lupus nephritis

Patients with lupus nephritis who were refractory to steroid monotherapy and exhibited clinical signs of chronic nephritis with immunological activity were treated with this product for 28 weeks in the Phase III trial. The rate of change in the total

score* of disease activity at the final measurement was -32.9%. The rate of change in the actual values of daily urinary protein excretion and complement (C3), which are indexes of chronic nephritis and immunological activity, respectively, were -60.8% and 16.4%, and the change in creatinine clearance (CCr) was -22.0%.

	Tacrolimus group [n = 27]	Placebo group [n = 34]	95% confidence intervals for the differences between groups
The rate of change in the total score of disease activity* (%), mean ± SD	-32.9 ± 31.0	2.3 ± 38.2	-
The rate of change in the actual value of daily urinary protein excretion (%), median (1st quartile, 3rd quartile)	-60.8 (-73.7, -37.2)	8.7 (-14.0, 90.0)	[-115.0 to -48.7]
The rate of change in the actual value of complement (C3) (%), median (1st quartile, 3rd quartile)	16.4 (10.3, 27.5)	-2.8 (-11.1, 18.2)	[8.5 to 26.7]
The rate of change in the actual value of CCr (%), median (1st quartile, 3rd quartile)	-22.0** (-33.5, -4.2)	-1.4 (-19.3, 16.9)	[-30.5 to -3.4]

* Total score of disease activity consists of the sum of the scores (a 4-point scale, ranging from 0 to 3 per item) of 5 items: daily urinary protein excretion, urinary red blood cells, serum creatinine, anti-ds DNA antibody, and complement (C3).

** As for the evaluation of CCr only, the number of cases for the tacrolimus group was 26.

15 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Prograf capsules (tacrolimus capsules) 0.5 mg

Supplied in 5 blister cards of 10 capsules.

Prograf capsules (tacrolimus capsules) 1 mg

Supplied in 5 blister cards of 10 capsules.

Store

Store below 30°C.

Prograf injection (tacrolimus injection) 5 mg (for intravenous infusion only)

Supplied as a sterile solution in 1-mL ampoules, in boxes of 10 ampoules.

Store

Store below 25°C, protect from light.

Instructions for use and handling

Based on immunosuppressive effects of tacrolimus, inhalation or direct contact with skin or mucous membranes of injection solutions or powder contained in tacrolimus products should be avoided during preparation. If such contact occurs, wash the skin and eyes.

Reference:

1. CDC: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. MMWR 1993;42 (RR-4):1-18.

Manufactured by
Astellas Ireland Co., Ltd.
Co. Kerry, Ireland

Imported by
Astellas Pharma (Thailand) Co., Ltd.
Bangkok, Thailand

Revision date: Apr 2024