

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Adoport 0,5 mg trde kapsule

Adoport 1 mg trde kapsule

Adoport 5 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 0,5 mg takrolimusa (v obliki takrolimus monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 46,1 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena kapsula vsebuje 1 mg takrolimusa (v obliki takrolimus monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 45,0 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena kapsula vsebuje 5 mg takrolimusa (v obliki takrolimus monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 225,1 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

0,5 mg trde kapsule

Trde želatinaste kapsule, bele in slonokoščene barve, v katerih je bel do belkast prašek (dolžina: 14,5 mm).

1 mg trde kapsule

Trde želatinaste kapsule, bele in svetlo rjave barve, v katerih je bel do belkast prašek (dolžina: 14,5 mm).

5 mg trde kapsule

Trde želatinaste kapsule, bele in oranžne barve, v katerih je bel do belkast prašek (dolžina: 15,8 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje zavrnitve presadka pri prejemnikih alotransplantata jeter, ledvic ali srca.

Zdravljenje zavrnitve alotransplantata, odporne proti terapiji z drugimi imunosupresivi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom takrolimus mora skrbno nadzorovati ustrezno usposobljeno in opremljeno zdravstveno osebje.

To zdravilo smejo predpisovati in s spremembami v imunosupresivnem zdravljenju začenjati samo zdravniki, izkušeni v imunosupresivnem zdravljenju in vodenju bolnikov s presadki.

Nepazljiva, nenamerna ali nenadzorovana zamenjava farmacevtskih oblik takrolimusa s takojšnjim sproščanjem in oblik s podaljšanim sproščanjem ni varna. Takšna zamenjava lahko povzroči zavrnitev presadka ali povečanje pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov, vključno z zmanjšano ali prekomerno imunosupresijo, zaradi klinično pomembnih razlik v sistemski izpostavljenosti takrolimusu. Bolniki morajo ves čas jemati samo eno farmacevtsko obliko takrolimusa z odgovarjajočim dnevnim odmerjanjem; spremembe farmacevtske oblike ali odmerjanja se lahko izvajajo le pod skrbnim nadzorom zdravnika specialista za zdravljenje bolnikov s presadki (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Po prehodu na katerokoli drugo farmacevtsko obliko je potrebno spremljati koncentracijo zdravila v telesu in prilagoditi odmerek, da bi tako zagotovili isto sistemsko izpostavljenost takrolimusu.

Splošne opombe

Spodaj navedeni priporočeni začetni odmerki so namenjeni le kot smernice. Odmerjanje takrolimusa mora temeljiti predvsem na klinični oceni zavrnitve presadka in prenašanju zdravila pri vsakem bolniku posebej, v dodatno pomoč pa je spremljanje koncentracije v krvi (za priporočene ciljne najmanjše koncentracije v polni krvi glejte v nadaljevanju). Če opazite klinične znake zavrnitve presadka, je treba premisliti o spremembi imunosupresivnega zdravljenja.

Takrolimus je mogoče uporabljati intravensko ali peroralno. Na splošno se lahko odmerjanje začne peroralno; če je potrebno, je mogoče v vodi suspendirano vsebino kapsule aplicirati po nazogastrični sondi.

V začetnem obdobju po kirurškem posegu se takrolimus rutinsko uporablja skupaj z drugimi imunosupresivnimi zdravili. Odmerek takrolimusa se lahko razlikuje glede na izbrano imunosupresivno shemo zdravljenja.

Način uporabe

Peroralni dnevni odmerek je priporočljivo uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Bolnik mora kapsule zaužiti takoj, ko jih vzame iz pretisnega omota. Bolnike moramo opozoriti, da sušilno sredstvo ni za uživanje. Kapsule je treba pogoltniti s tekočino (najbolje z vodo).

Da bi dosegli največjo absorpcijo, je kapsule praviloma treba vzeti na prazen želodec ali vsaj 1 uro pred jedjo oziroma 2 do 3 ure po jedi (glejte poglavje 5.2).

Trajanje zdravljenja

Za preprečitev zavrnitve presadka je treba imunosupresijo vzdrževati, zato trajanja peroralnega zdravljenja ni mogoče omejiti.

Priporočila za odmerjanje – presaditev jeter

Preprečevanje zavrnitve presadka – odrasli

Peroralno zdravljenje s takrolimusom je treba začeti z odmerkom od 0,10 do 0,20 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Začeti je treba približno 12 ur po zaključku kirurškega posega.

V primeru, da peroralna uporaba zaradi bolnikovega kliničnega stanja ni mogoča, je treba zdravljenje začeti intravensko z 0,01 do 0,05 mg/kg/dan v obliki neprekinjene 24-urne infuzije.

Preprečevanje zavrnitve presadka – otroci

Začetni peroralni odmerek 0,30 mg/kg/dan je treba uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). V primeru, da bolnikovo klinično stanje preprečuje peroralno uporabo, je treba začetni intravenski odmerek 0,05 mg/kg/dan uporabiti v obliki neprekinjene 24-urne infuzije.

Prilagoditev odmerka med obdobjem po presaditvi pri odraslih in otrocih

Odmerki takrolimusa se med obdobjem po presaditvi ponavadi zmanjšajo. V nekaterih primerih je mogoče sočasno imunosupresivno terapijo opustiti, kar pomeni prehod na monoterapijo s takrolimusom.

Izboljšanje bolnikovega stanja po presaditvi lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in morda bodo potrebne dodatne prilagoditve odmerka.

Zdravljenje zavrnitve – odrasli in otroci

Za obvladovanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke takrolimusa, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in kratke cikle mono-/poliklonskih protiteles. Če se pojavijo znaki toksičnosti (npr. izrazite neželene reakcije – glejte poglavje 4.8), bi lahko bilo potrebno zmanjšanje odmerka takrolimusa.

Pri prehodu na zdravljenje s takrolimusom je treba zdravljenje začeti z začetnim peroralnim odmerkom, priporočenim za primarno imunosupresijo.

Za informacije o prehodu s ciklosporina na zdravljenje s takrolimusom glejte poglavje »Prilagoditve odmerjanja pri posebnih skupinah bolnikov« v nadaljevanju.

Priporočila za odmerjanje – presaditev ledvice

Preprečevanje zavrnitve presadka – odrasli

Peroralno zdravljenje s takrolimusom je treba začeti z odmerkom od 0,20 do 0,30 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Zdravljenje se mora začeti v 24 urah po zaključku kirurškega posega.

Če peroralna uporaba zaradi bolnikovega kliničnega stanja ni mogoča, je treba zdravljenje začeti intravensko z 0,05 do 0,10 mg/kg/dan v obliki neprekinjene 24-urne infuzije.

Preprečevanje zavrnitve presadka – otroci

Začetni peroralni odmerek 0,30 mg/kg/dan je treba uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). V primeru, da bolnikovo klinično stanje preprečuje peroralno uporabo, je treba začetni intravenski odmerek od 0,075 do 0,100 mg/kg/dan uporabiti v obliki neprekinjene 24-urne infuzije.

Prilagoditev odmerka med obdobjem po presaditvi pri odraslih in otrocih

Odmerki takrolimusa se med obdobjem po presaditvi običajno zmanjšajo. V nekaterih primerih je mogoče sočasno imunosupresivno terapijo opustiti, kar pomeni prehod na dvojno terapijo, temelječo na takrolimusu. Izboljšanje bolnikovega stanja po presaditvi lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in morda bodo potrebne dodatne prilagoditve odmerka.

Zdravljenje zavrnitve – odrasli in otroci

Za obvladovanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke takrolimusa, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in kratke cikle mono-/poliklonskih protiteles. Če se pojavijo znaki toksičnosti (npr. izrazite neželene reakcije – glejte poglavje 4.8), bi lahko bilo potrebno zmanjšanje odmerka takrolimusa.

Pri prehodu na zdravljenje s takrolimusom je treba zdravljenje začeti z začetnim peroralnim odmerkom, priporočenim za primarno imunosupresijo.

Za informacije o prehodu s ciklosporina na zdravljenje s takrolimusom glejte poglavje »Prilagoditve odmerjanja pri posebnih skupinah bolnikov« v nadaljevanju.

Priporočila za odmerjanje – presaditev srca

Preprečevanje zavrnitve presadka – odrasli

Takrolimus se lahko uporablja hkrati z indukcijo protiteles (kar omogoča odlog začetka zdravljenja s takrolimusom), ali pri klinično stabilnih bolnikih, brez indukcije protiteles.

Po indukciji protiteles je treba peroralno zdravljenje s takrolimusom začeti z odmerkom 0,075 mg/kg/dan, razdeljenim na dva odmerka (npr. zjutraj in zvečer). Z dajanjem zdravila je treba začeti v petih dneh po opravljenem kirurškem posegu, čim se bolnikovo klinično stanje stabilizira. V primeru, da zaradi bolnikovega kliničnega stanja odmerka ni mogoče dati peroralno, je treba začeti intravensko zdravljenje z odmerkom 0,01 do 0,02 mg/kg/dan v obliki neprekinjene 24-urne infuzije.

Poročali so o alternativnem načinu, pri katerem so peroralno obliko takrolimusa uporabili v 12 urah po presaditvi. Ta način je bil pridržan za bolnike brez motenj v delovanju organov (npr. motenega delovanja ledvic). V takšnem primeru so uporabili začetni peroralni odmerek takrolimusa od 2 do 4 mg na dan v kombinaciji z mofetilmikofenolatom in kortikosteroidi ali v kombinaciji s sirolimusom in kortikosteroidi.

Preprečevanje zavrnitve presadka – otroci

Pri pediatričnih bolnikih so po presaditvi srca takrolimus uporabljali skupaj z indukcijo protiteles ali brez take indukcije.

Pri bolnikih brez indukcije protiteles je v primeru, da se zdravljenje s takrolimusom začne intravensko, priporočen začetni odmerek od 0,03 do 0,05 mg/kg/dan v obliki neprekinjene 24-urne infuzije, s ciljem doseči koncentracijo takrolimusa v polni krvi od 15 do 25 µg/l. Bolniki morajo preiti na peroralno zdravljenje, kakor hitro je to klinično izvedljivo. Prvi odmerek peroralnega zdravljenja mora znašati 0,30 mg/kg/dan, s tem zdravljenjem pa je treba začeti v času od 8 do 12 ur po prenehanju intravenskega zdravljenja.

Če se po indukciji protiteles zdravljenje s takrolimusom začne peroralno, znaša priporočeni začetni odmerek od 0,10 do 0,30 mg/kg/dan, uporabljen v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer).

Prilagoditev odmerka med obdobjem po presaditvi pri odraslih in otrocih

Odmerki takrolimusa se med obdobjem po presaditvi ponavadi zmanjšajo. Izboljšanje bolnikovega stanja po presaditvi lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in morda bodo potrebne dodatne prilagoditve odmerka.

Zdravljenje zavrnitve – odrasli in otroci

Za obvladovanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke takrolimusa, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in kratke cikle mono-/poliklonskih protiteles.

Pri odraslih bolnikih, ki preidejo na zdravljenje s takrolimusom, je treba začetni peroralni odmerek 0,15 mg/kg/dan uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer).

Pri pediatričnih bolnikih, ki preidejo na zdravljenje s takrolimusom, je treba začetni peroralni odmerek od 0,20 do 0,30 mg/kg/dan uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer).

Za informacije o prehodu s ciklosporina na zdravljenje s takrolimusom glejte poglavje »Prilagoditve odmerjanja pri posebnih skupinah bolnikov« v nadaljevanju.

Priporočila za odmerjanje – zdravljenje zavrnitve, drugi alotransplantati

Priporočila odmerjanja pri presaditvah pljuč, trebušne slinavke in črevesa temeljijo na omejenih podatkih prospektivnih kliničnih preizkušanj. Pri bolnikih po presaditvi pljuč so takrolimus uporabljali v začetnem peroralnem odmerku od 0,10 do 0,15 mg/kg/dan, pri bolnikih, po presaditvi trebušne slinavke, v začetnem peroralnem odmerku 0,2 mg/kg/dan, pri bolnikih, po presaditvi črevesa, pa v začetnem peroralnem odmerku 0,3 mg/kg/dan.

Prilagoditve odmerjanja pri posebnih skupinah bolnikov

Bolniki z okvaro jeter

Za ohranitev najnižjih koncentracij v krvi znotraj priporočenega ciljnega območja bo pri bolnikih s hudo okvaro jeter morda potrebno zmanjšanje odmerka.

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic

Delovanje ledvic ne vpliva na farmakokinetiko takrolimusa, zato prilagoditev odmerka načeloma ni potrebna. Vendar pa je zaradi nefrotoksičnega potenciala takrolimusa priporočljivo skrbno nadzorovati delovanje ledvic (vključno z rednim določanjem koncentracije kreatinina v serumu, izračunavanjem očistka kreatinina in nadzorom izločanja urina).

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih so za doseganje podobnih koncentracij v krvi kot pri odraslih na splošno potrebni 1,5 do 2-krat večji odmerki, kot so odmerki za odrasle.

Starejši

Trenutno ni na razpolago nobenih dokazov za to, da bi bile pri starejših potrebne prilagoditve odmerjanja.

Prehod s ciklosporina

Pri prehodu iz zdravljenja s ciklosporinom na takrolimus je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Zdravljenje s takrolimusom je treba začeti upoštevaje koncentracije ciklosporina v krvi in bolnikovo klinično stanje. Če je koncentracija ciklosporina v krvi zvečana, je treba dajanje zdravila odložiti. V praksi so zdravljenje s takrolimusom začeli v času od 12 do 24 ur po prenehanju dajanja ciklosporina. S preverjanjem koncentracije ciklosporina v krvi je treba nadaljevati tudi po prehodu, ker pri tem lahko pride do vpliva na očistek ciklosporina.

Priporočila za ciljno najnižjo koncentracijo v polni krvi

Odmerjanje zdravila mora v prvi vrsti temeljiti na klinični oceni zavrnitve presadka in prenašanja zdravila pri vsakem bolniku posebej.

Kot pomoč pri optimizaciji odmerjanja je na voljo več imunskih preskusov za določanje koncentracij takrolimusa v polni krvi, vključno s semiavtomatičnim encimskim imunskimi metodami z mikrodelci (MEIA – *microparticle enzyme immunoassay*). V literaturi objavljene koncentracije in individualne vrednosti v klinični praksi je treba primerjati previdno in ob poznavanju uporabljenih metod. V klinični praksi se za nadzor koncentracij v polni krvi trenutno uporabljajo imunskega metode .

V obdobju po presaditvi je treba nadzorovati najnižjo koncentracijo takrolimusa v krvi. Med peroralno uporabo je treba vzorce za določitev najnižje koncentracije v krvi vzeti približno 12 ur po uporabi zdravila, tik pred naslednjim odmerkom. Pogostnost preverjanja koncentracije v krvi mora temeljiti na kliničnih potrebah. Takrolimus je zdravilo z majhnim očistkom, zato lahko po prilagoditvi odmerne sheme preteče več dni, preden je mogoče zaznati spremembe koncentracij v krvi. Najnižje koncentracije v krvi je treba med zgodnjim obdobjem po presaditvi preverjati približno dvakrat na teden, nato pa redno med vzdrževalnim zdravljenjem. Najnižje koncentracije takrolimusa v krvi je treba preverjati tudi po prilagoditvi odmerka, spremembah imunosupresivne sheme, ali po sočasni uporabi snovi, ki lahko spremenijo koncentracijo takrolimusa v polni krvi (glejte poglavje 4.5).

Rezultati analize klinične študije nakazujejo, da je mogoče pri večini bolnikov zdravljenje uspešno izvajati, če se najnižja koncentracija takrolimusa v krvi vzdržuje pod 20 µg/l. Pri interpretaciji koncentracij v polni krvi je treba upoštevati bolnikovo klinično stanje.

V klinični praksi so bile najnižje koncentracije v polni krvi v zgodnjem obdobju po presaditvi pri prejemnikih presadkov jeter na splošno v razponu od 5 do 20 µg/l, pri prejemnikih presadkov ledvic ali srca

pa v razponu od 10 do 20 µg/l. Pozneje, med vzdrževalnim zdravljenjem, so bile koncentracije v krvi pri prejemnikih presadkov jeter, ledvic ali srca na splošno v območju od 5 do 15 µg/l.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino takrolimus ali za druge makrolide.

Preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opazili so primere napak pri zdravljenju, vključno z nepazljivo, nenamerno ali nenadzorovano zamenjavo farmacevtskih oblik takrolimusa s takojšnjim sproščanjem in oblik s podaljšanim sproščanjem. To je imelo za posledico pojav hudih neželenih učinkov, vključno z zavrnitvijo presadka, ali druge neželene učinke, ki bi lahko bili posledica bodisi premajhne ali prevelike izpostavljenosti takrolimusu. Bolniki morajo ves čas jemati samo eno farmacevtsko obliko takrolimusa z odgovarjajočo dnevno shemo odmerjanja; zamenjava farmacevtske oblike ali spremembe v odmerjanju se lahko izvajajo le pod skrbnim nadzorom zdravnika specialista za zdravljenje bolnikov s presadki (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

V začetnem obdobju po presaditvi je treba rutinsko preverjati naslednje parametre: krvni tlak, EKG, nevrološki status in status vida, koncentracija glukoze v krvi na tešče, elektrolitov (zlasti kalij), parametre delovanja jeter in ledvic, hematološke parametre, koagulacijske parametre in koncentracijo beljakovin v plazmi. Če se pokažejo klinično pomembne spremembe, je treba razmisliti o prilagoditvi imunosupresivne sheme.

Učinkovine z možnim medsebojnim delovanjem

Pri sočasni uporabi učinkovin, s katerimi ima takrolimus interakcije (glejte poglavje 4.5) - še posebej močnih inhibitorjev encima CYP3A4 (kot so telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromicin ali klaritromicin) ali induktorjev encima CYP3A4 (kot rifampicin, rifabutin), je treba spremljati koncentracije takrolimusa v krvi in prilagoditi odmere takrolimusa, da se zagotovi želena izpostavljenost takrolimusu.

P-glikoprotein

Pri sočasni uporabi takrolimusa z zdravili, ki zavirajo P-glikoprotein, je potrebna previdnost, saj lahko pride do zvečanja koncentracij takrolimusa. Skrbno je treba spremljati koncentracijo takrolimusa v polni krvi in bolnikovo klinično stanje. Morda bo treba prilagoditi odmere takrolimusa (glejte poglavje 4.5).

Med jemanjem takrolimusa bolniki ne smejo uporabljati zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) ali drugih zdravil rastlinskega izvora. Obstaja namreč nevarnost za medsebojno delovanje, ki ima za posledico zmanjšanje koncentracije takrolimusa v krvi in zmanjšan klinični učinek takrolimusa ali povečanje koncentracije takrolimusa v krvi in tveganje za toksičnost takrolimusa (glejte poglavje 4.5).

Kombinirani uporabi ciklosporina in takrolimusa se je treba izogibati; pri bolnikih, ki so prej dobivali ciklosporin, je treba takrolimus uporabiti previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Zaužitju velikih količin kalija ali diuretikom, ki zadržujejo kalij, se je treba izogniti (glejte poglavje 4.5). Določene kombinacije takrolimusa z zdravili, za katere je znano, da imajo nefrotoksične ali nevrotoksične učinke, lahko povečajo tveganje za te učinke (glejte poglavje 4.5).

Cepljenje

Imunosupresivi lahko poslabšajo odziv na cepljenje, zato je cepljenje med zdravljenjem s takrolimusom lahko manj učinkovito. Izogniti se je treba uporabi živih oslabljenih cepiv.

Bolezni prebavil

Pri bolnikih, zdravljenih s takrolimusom, so poročali o perforaciji prebavil. Ker je perforacija prebavil medicinsko pomemben dogodek, ki lahko privede do življenjsko nevarnega ali resnega stanja, je pri pojavu simptomov ali znakov potrebno nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje.

Ker se lahko koncentracija takrolimusa v krvi med obdobji driske močno spremeni, je med takšnimi obdobji priporočeno dodatno spremljanje koncentracije takrolimusa.

Bolezni srca

Ventrikularno hipertrofijo ali hipertrofijo septuma, opisani kot kardiomiopatije, so opazili v redkih primerih. Večina primerov je bila reverzibilna in pojavili so se v prvi vrsti pri otrocih, ki so imeli najmanjšo koncentracijo takrolimusa v krvi veliko višjo, kot je priporočena najvišja raven. Drugi dejavniki, za katere je ugotovljeno, da povečujejo tveganje za te klinične motnje, so obstoječa bolezen srca, jemanje kortikosteroidov, hipertenzija, moteno delovanje ledvic ali jeter, okužbe, preobremenitev s tekočino in edemi. Glede na to je treba zelo ogrožene bolnike, zlasti mlade otroke in tiste, ki prejemajo precejšnje imunosupresijo, spremljati s preiskavami, kot sta ehokardiografija ali EKG, in sicer pred presaditvijo in po njej (npr. uvodoma po 3 mesecih in potem pri 9–12 mesecih). Če se pojavijo nenormalnosti, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka takrolimusa ali o prehodu na drugo imunosupresivno zdravilo. Takrolimus lahko podaljša interval QT in lahko povzroči *torsades de pointes*. Previdnost je potrebna pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšan interval QT, vključno z bolniki, ki imajo podaljšan QT interval v anamnezi ali družinski anamnezi, kongestivno srčno popuščanje, bradiaritmije in elektrolitsko neravnovesje. Previdnost je tudi potrebna pri bolnikih, ki imajo ugotovljen prirojeni sindrom dolgega QT ali pa obstaja sum, da imajo ta sindrom ali pri bolnikih, s pridobljenim podaljšanjem intervala QT, ali bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki podaljšujejo interval QT, izzovejo neravnovesje elektrolitov ali pa so znana, da vplivajo na izpostavljenost takrolimusu (glejte poglavje 4.5).

Limfoproliferativna in maligna obolenja

Poročali so, da je pri bolnikih med zdravljenjem s takrolimusom prišlo do pojava z Epstein-Barr virusom (EBV) povezanih limfoproliferativnih bolezni (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki preidejo na zdravljenje s takrolimusom, sočasno ne smemo izvajati antilimfocitnega zdravljenja. Poročali so, da je pri zelo mladih (< 2 leti), EBV-VCA negativnih otrocih tveganje za razvoj limfoproliferativnih bolezni povečano. Pri takih bolnikih je zato treba pred začetkom zdravljenja s takrolimusom preveriti serologijo glede EBV-VCA. Med zdravljenjem je priporočljivo skrbno preverjanje z EBV-PCR. Izid EBV-PCR je lahko pozitiven še več mesecev in sam po sebi ne nakazuje limfoproliferativne bolezni ali limfoma.

Enako kot pri drugih imunosupresivnih učinkovinah je zaradi potencialnega tveganja za maligne kožne spremembe treba izpostavljenost sončni in ultravijolični svetlobi omejiti: bolnik naj nosi varovalna oblačila in naj uporablja sredstvo za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

Tako kot pri drugih močnih imunosupresivnih učinkovinah tudi pri tem zdravilu tveganje za nastanek sekundarnega raka ni znano (glejte poglavje 4.8).

Posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom (PRES)

Poročali so, da je pri bolnikih, ki so se zdravili s takrolimusom, prišlo do razvoja sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrom*). Če pri bolnikih, ki prejemajo takrolimus, pride do pojava simptomov, ki nakazujejo PRES, kot so na primer glavobol, spremenjeno duševno stanje, epileptični napadi in motnje vida, je treba opraviti radiološko slikanje (npr. slikanje z magnetno resonanco - MRI). V primeru, da je ugotovljena diagnoza PRES, je potreben ustrezen nadzor krvnega tlaka in takojšnje prenehanje sistemske uporabe takrolimusa. Večina bolnikov si v celoti opomore po tem, ko so uvedeni ustrezni ukrepi.

Očesne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih s takrolimusom, so poročali o očesnih motnjah, ki so včasih napredovale do izgube vida. V nekaterih primerih so poročali o prenehanju teh motenj po prehodu na zdravljenje z drugim imunosupresivom. Bolnikom je treba naročiti, da morajo sporočiti vsako spremembo ostrine vida, spremembo barvnega vida, zamegljen vid ali izpad vidnega polja; v takšnih primerih je priporočljiva takojšnja obravnava in napotitev k oftalmologu, če je potrebno.

Okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami

Bolniki, ki se zdravijo z imunosupresivnimi zdravili, vključno s takrolimusom, so izpostavljeni povečanemu tveganju za pojav okužb, vključno z oportunističnimi okužbami (bakterijskimi, glivičnimi, virusnimi in protozojskimi), ko so okužba s citomegalovirusom (CMV), z BK virusom povezana nefropatija in z JC virusom povezana progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Pri teh bolnikih je tudi večje

tveganje za pojav okužb z virusnim hepatitisom (na primer reaktivacija okužbe s hepatitisom B ali C ali prva okužba z njima, kot tudi s hepatitisom E, ki lahko postane kronična). Te okužbe so pogosto povezane z veliko skupno obremenitvijo z imunosupresivi in lahko vodijo do resnih ali smrtno nevarnih stanj, vključno z zavrnitvijo presadka, kar morajo zdravniki upoštevati pri bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivi in ki imajo oslABLJENO delovanje jeter ali ledvic ali nevrološke simptome. Preventiva in obvladovanje morajo biti v skladu z ustreznimi kliničnimi smernicami.

Nefrotoksičnost

Takrolimus lahko pri bolnikih po presaditvi povzroči okvaro ledvične funkcije. Akutna ledvična okvara lahko brez aktivne intervencije napreduje do kronične ledvične okvare. Bolnike z okvarjeno ledvično funkcijo je treba pozorno spremljati, saj bo odmerek takrolimusa morda treba zmanjšati. Tveganje za nefrotoksičnost je lahko večje, če se takrolimus jemlje sočasno z zdravili, povezanimi z nefrotoksičnostjo (glejte poglavje 4.5). Izogibati se je treba sočasni uporabi takrolimusa z zdravili, za katera je znano, da imajo nefrotoksične učinke. Ko je sočasno jemanje neizogibno, je treba pozorno spremljati najnižjo koncentracijo takrolimusa v krvi in ledvično funkcijo ter zmanjšati odmerek, če pride do nefrotoksičnosti.

Čista aplazija rdečih krvničk

Pri bolnikih, ki so se zdravili s takrolimusom, so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvničk (PRCA – *Pure Red Cell Aplasia*).

Pri vseh bolnikih so poročali o dejavnih tveganja za PRCA kot je okužba s parvovirusom B19, bolezen v anamnezi ali sočasno jemanje zdravil, ki lahko povzročijo PRCA.

Pomožne snovi

Zdravilo Adoport vsebuje laktozo in natrij.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnovne interakcije

Presnova sistemsko razpoložljivega takrolimusa poteka preko jetrnega encima CYP3A4. Obstajajo tudi dokazi o gastrointestinalni presnovi z encimom CYP3A4 v črevesni steni. Sočasna uporaba zdravil ali zeliščnih pripravkov, za katere je znano, da zavirajo ali inducirajo encim CYP3A4, lahko vpliva na presnovo takrolimusa in poveča ali zniža njegovo koncentracijo v krvi. Kadar se sočasno uporabljajo učinkovine, ki lahko spremenijo presnovo preko encima CYP3A4, je zelo priporočljivo redno preverjati koncentracijo takrolimusa v krvi, kot tudi podaljšanje intervala QT (z EKG), delovanje ledvic in druge neželene učinke. Jemanje takrolimusa je treba prekiniti ali ustrezno prilagoditi za ohranitev želene izpostavljenosti takrolimusu na približno enaki ravni (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zaviralci presnove

Klinično je bilo ugotovljeno, da koncentracije takrolimusa v krvi zvišujejo naslednje snovi:

Močne interakcije so opazili z antimikotiki, kot so ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol in izavukonazol, makrolidnim antibiotikom eritromicinom in zaviralci proteaz virusa HIV (npr. ritonavirjem, nelfinavirjem, sakvinavirjem), proteazni inhibitorji HCV (npr. telaprevirjem, boceprevirjem in kombinacijo ombitasvirja in paritaprevirja z ritonavirjem, z dasabuvirjem ali brez njega), ali letermovirjem proti virusu CMV, farmakokinetičnim stopnjevalcem kobicistatom in zaviralcema tirozin-kinaze nilotinibom in imatinibom. Pri sočasni uporabi teh učinkovin bi pri skoraj vseh bolnikih lahko bilo potrebno zmanjšanje odmerka takrolimusa.

Šibkejšje interakcije so opažali s klotrimazolom, klaritromicinom, josamicinom, nifedipinom, nikardipinom, diltiazemom, verapamilom, amiodaronom, danazolom, etinilestradiolom, omeprazolom, nefazodonom in (kitajskimi) zeliščnimi zdravili, ki vsebujejo ekstrakte *Schisandra sphenanthera*.

In vitro so se kot možni zaviralci biotransformacije takrolimusa izkazale naslednje snovi: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen, troleandomicin.

Poročali so, da grenivkin sok zviša koncentracijo takrolimusa v krvi, zato se je treba pitju grenivkega soka izogibati.

Lansoprazol in ciklosporin lahko zavirata z encimom CYP3A4 posredovano biotransformacijo takrolimusa in tako povečata raven takrolimusa v polni krvi.

Druge interakcije, ki lahko vodijo do povišanih koncentracij takrolimusa v krvi

Takrolimus se izdatno veže na beljakovine v plazmi. Upoštevati je treba možnost medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, ki imajo veliko afiniteto za beljakovine v plazmi (npr. nesteroidna protivnetna zdravila, peroralni antikoagulant ali peroralni antidiabetiki).

Druge možne interakcije, ki lahko povečajo sistemsko izpostavljenost takrolimusa vključujejo prokinetike metoklopramid, cimetidin in magnezijev/aluminijev hidroksid.

Kanabidiol (zaviralec P-gp)

Pri sočasni uporabi takrolimusa in kanabidiola so poročali o zvišanih koncentracijah takrolimusa v krvi. To je lahko posledica zaviranja črevesnega izločanja s pomočjo P-glikoproteina, kar vodi do povečane biološke razpoložljivosti takrolimusa. Pri sočasni uporabi takrolimusa in kanabidiola je potrebna previdnost; bolnika je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov. Treba je spremljati najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi prilagoditi odmerke takrolimusa (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Induktorji presnove

Klinično je ugotovljeno, da naslednje snovi zmanjšujejo koncentracije takrolimusa v krvi:

Močne interakcije so opažali z rifampicinom, fenitoinom in šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zato bi pri skoraj vseh bolnikih lahko bilo potrebno povečanje odmerka takrolimusa. Klinično pomembne interakcije so opažali tudi s fenobarbitalom. Pokazali so, da vzdrževalni odmerki kortikosteroidov zmanjšajo koncentracije takrolimusa v krvi.

Veliki odmerki prednizolona ali metilprednizolona, uporabljeni za zdravljenje akutne zavrnitve presadka, lahko koncentracije takrolimusa v krvi povečajo ali zmanjšajo.

Karbamazepin, metamizol in izoniazid lahko zmanjšajo koncentracije takrolimusa.

Sočasna uporaba takrolimusa in metamizola, ki lahko inducira presnovne encime, vključno s CYP2B6 in CYP3A4, lahko povzroči znižanje plazemskih koncentracij takrolimusa z morebitnim zmanjšanjem klinične učinkovitosti. Zato je pri sočasni uporabi metamizola in takrolimusa potrebna previdnost. Ustrezno je treba je treba spremljati klinični odziv in/ali ravni zdravila.

Šibki induktorji CYP3A4 - flukloksacilin

Sočasna uporaba lahko zmanjša najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in poveča tveganje za zavrnitev (glejte poglavje 4.4). Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi povečajte odmerke takrolimusa (glejte poglavje 4.2). Pozorno spremljajte delovanje presadka.

Vpliv takrolimusa na biotransformacijo drugih zdravil

Takrolimus je znan zaviralec encima CYP3A4, zato njegova sočasna uporaba z zdravili, za katera je znano, da se biotransformirajo z encimom CYP3A4, lahko vpliva na njihovo biotransformacijo.

Ob sočasni uporabi takrolimusa se razpolovni čas ciklosporina podaljša. Poleg tega se lahko pojavijo sinergistični/aditivni nefrotoksični učinki. Iz teh razlogov kombinirana uporaba ciklosporina in takrolimusa ni priporočljiva, pri bolnikih, ki so predhodno dobivali ciklosporin, pa je treba takrolimus uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pokazali so, da takrolimus povečuje koncentracije fenitoina v krvi.

Takrolimus lahko zmanjša očistek steroidnih kontraceptivov in tako povzroči večjo izpostavljenost hormonom. Zato je pri odločanju za kontracepcijsko zaščito potrebna posebna previdnost.

O medsebojnih delovanjih med takrolimusom in statini je na voljo malo podatkov. Podatki, ki so na razpolago, kažejo, da sočasna uporaba takrolimusa v glavnem ne spremeni farmakokinetike statinov.

Podatki, dobljeni pri živalih, so pokazali, da bi takrolimus lahko zmanjšal očistek in podaljšal razpolovni čas pentobarbitala in fenazona.

Mikofenolna kislina; previdnost je potrebna pri prehodu s kombiniranega zdravljenja s ciklosporinom, ki ovira enterohepatično kroženje mikofenolne kisline, na takrolimus, ki tega učinka nima, kajti takšen prehod lahko spremeni izpostavljenost mikofenolni kislini. Zdravila, ki ovirajo enterohepatično kroženje mikofenolne kisline, lahko zmanjšajo plazemsko koncentracijo in učinkovitost mikofenolne kisline. V primeru prehoda s ciklosporina na takrolimus ali obratno je lahko ustrezno terapevtsko spremljanje mikofenolne kisline.

Druga medsebojna delovanja, ki so povzročila klinično škodljive učinke

Sočasna uporaba takrolimusa skupaj z zdravili, za katera je znano, da imajo nefrotoksične ali nevrotoksične učinke (kot so npr. aminoglikozidi, zaviralci giraze, vankomicin, sulfametoksazol+trimetoprim, nesteroidna protivnetna zdravila, ganciklovir ali aciklovir) lahko te učinke okrepi.

Povečano nefrotoksičnost so opazili po uporabi amfotericina B in ibuprofena skupaj s takrolimusom.

Ker je zdravljenje s takrolimusom lahko povezano s hiperkaliemijo, oziroma lahko poveča že obstoječo hiperkaliemijo, se je treba izogibati večjemu vnosu kalija v telo in uporabi diuretikov, ki zadržujejo kalij (npr. amilorid, triamteren ali spironolakton) (glejte poglavje 4.4). Potrebna je previdnost, če se takrolimus jemlje sočasno z ostalimi učinkovinami, ki povečajo koncentracijo serumskega kalija, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), saj je trimetoprim, kot tudi amilorid, poznan kot diuretik, ki varčuje s kalijem. Priporoča se skrbno spremljanje nivoja serumskega kalija.

Imunosupresivi lahko vplivajo na odziv na cepljenje, zato je cepljenje med zdravljenjem s takrolimusom lahko manj učinkovito. Izogibati se je treba uporabi živih oslabljenih cepiv (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki pri ljudeh kažejo, da takrolimus prehaja skozi placentu. Omejeni podatki pri prejemnicah presajenih organov ne kažejo, da bi med zdravljenjem s takrolimusom obstajalo večje tveganje za pojav neželenih učinkov, ki bi neugodno vplivali na potek in izid nosečnosti v primerjavi z drugimi imunosupresivnimi zdravili. Poročali so o primerih spontanega splava. Doslej ni na razpolago drugih pomembnih epidemioloških podatkov. Zdravljenje s takrolimusom pri nosečnicah lahko, če je potrebno, pride v poštev, kadar ni varnejše alternative in če pričakovana korist opravičuje možno tveganje za plod. V primeru izpostavljenosti *in utero* je novorojenčka priporočljivo nadzorovati glede pojava možnih neželenih učinkov takrolimusa (zlasti učinkov na ledvice). Obstaja tveganje za prezgodnji porod (< 37 tednov), kot tudi za pojav hiperkaliemije pri novorojenčku, ki pa se normalizira sama od sebe.

Pri podganah in kuncih je takrolimus povzročal toksične učinke na zarodek oziroma plod v odmerkih, ki so imeli škodljive učinke pri materah (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Podatki pri ljudeh kažejo, da se takrolimus izloča v materino mleko. Ker ni mogoče izključiti škodljivih vplivov na novorojenčka, ženske med prejetjem takrolimusa ne smejo dojiti.

Plodnost

Pri podganah je takrolimus neugodno vplival na plodnost samcev, tako da je zmanjšal število in gibljivost semenčic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Takrolimus lahko povzroči motnje vida in nevrološke motnje. Ta učinek se lahko stopnjuje, če se takrolimus vzame skupaj z alkoholom.

4.8 Neželeni učinki

Profil neželenih učinkov, ki spremljajo uporabo imunosupresivnih zdravil, je pogosto težko ugotoviti zaradi osnovne bolezni in sočasne uporabe več zdravil.

Številni spodaj navedeni neželeni učinki so reverzibilni in/ali se odzovejo na zmanjšanje odmerka. Zdi se, da peroralno uporabo v primerjavi z intravensko uporabo zdravila spremlja manjša pogostnost pojavljanja neželenih učinkov.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so naštetih spodaj po padajočem zaporedju pogostnosti pojavljanja: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni

Tako kot je dobro znano za druga močna imunosupresivna zdravila, so bolniki, ki prejemajo takrolimus, pogosto izpostavljeni povečanemu tveganju za pojav okužb (virusne, bakterijske, glivične, protozojske). Potek predhodno obstoječih okužb se lahko poslabša. Lahko se pojavijo tako generalizirane kot tudi lokalizirane okužbe.

Poročali so o primerih okužbe s CMV, z virusom BK povezane nefropatije, kot tudi o primerih z virusom JC povezane progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) pri bolnikih, ki so se zdravili z imunosupresivi, vključno s takrolimusom.

Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)

Bolniki, ki prejemajo imunosupresive, so izpostavljeni večjemu tveganju za pojav malignih obolenj. V povezavi z zdravljenjem s takrolimusom so poročali o benignih in malignih neoplazmah, vključno z limfoproliferativnimi obolenji, povezanimi z EBV, in kožnimi malignimi obolenji.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

pogosti: anemija, levkopenija, trombocitopenija, levkocitoza, nenormalen izvid analize rdečih krvničk.
občasni: koagulopatije, nenormalen izvid koagulacije in krvavitve, pancitopenija, nevtropenija.
redki: trombotična trombocitopenična purpura, hipoprotrombinemija, trombotična mikroangiopatija.
neznana: čista aplazija rdečih krvničk, agranulocitoza, hemolitična anemija.

Bolezni imunskega sistema

Pri bolnikih, ki so dobivali takrolimus, so opažali alergijske in anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.4).

Bolezni endokrinega sistema

redki: hirzutizem.

Presnovne in prehranske motnje

zelo pogosti: hiperglikemična stanja, diabetes mellitus, hiperkaliemija.
pogosti: hipomagneziemija, hipofosfatemija, hipokaliemija, hipokalcemija, hiponatriemija, preobremenitev s tekočino, hiperurikemija, zmanjšanje apetita, metabolična acidoza, hiperlipidemija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, druge nepravilnosti elektrolitov.

občasni: dehidracija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija, hipoglikemija.

Psihiatrične motnje

zelo pogosti: nespečnost.

pogosti: simptomi anksioznosti, zmedenost in dezorientiranost, depresija, potrtnost, motnje razpoloženja, nočne more, halucinacije, duševne motnje.

občasni: psihotična motnja.

Bolezni živčevja

zelo pogosti: tremor, glavobol.

pogosti: epileptični napadi, motnje zavesti, parestezije in disestezije, periferne nevropatije, omotica, motnje pri pisanju, motnje v delovanju živčevja.

občasni: koma, krvavitve v osrednje živčevje in cerebrovaskularni dogodki, paraliza in pareza, encefalopatija, nenormalnosti govora in jezika, amnezija.

redki: hipertonijska.

zelo redki: miastenija.

Očesne bolezni

Pogosti: zamegljen vid, fotofobija, težave z očmi.

občasni: katarakta.

redki: slepota.

neznana: nevropatija vidnega živca.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

pogosti: tinitus.

občasni: hipakuza.

redki: nevrosenzorična naglušnost.

zelo redki: okvara sluha.

Srčne bolezni

pogosti: ishemična koronarna bolezen, tahikardija.

občasni: ventrikularna aritmija in zastoj srca, srčno popuščanje, kardiomiopatije, hipertrofija prekatov, supraventrikularne aritmije, palpitacije.

redki: perikardialni izliv.

zelo redki: *torsades de pointes*.

Žilne bolezni

zelo pogosti: hipertenzija.

pogosti: krvavitve, tromboembolični in ishemični dogodki, motnje v delovanju perifernih žil, žilna hipotenzija.

občasni: infarkt, globoka venska tromboza v okončinah, šok.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti: dispneja, parenhimska obolenja pljuč, plevralni izliv, faringitis, kašelj, zamašenost nosu in vnetja.

občasni: odpoved delovanja dihal, motnje respiratornega trakta, astma.

redki: sindrom akutne dihalne stiske.

Bolezni prebavil

zelo pogosti: driska, navzea.

pogosti: vnetja v prebavilih, razjede in perforacije v prebavilih, krvavitve v prebavilih, stomatitis in razjede, ascites, bruhanje, bolečine v prebavilih in trebuhu, dispepsija, zaprtje, flatulenca, napenjanje in napihnenost, mehko blato, prebavne motnje.

občasni: paralični ileus, akutni in kronični pankreatitis, gastroezofagealna refluksna bolezen, moteno praznjenje želodca.

redki: subileus, psevdociista pankreasa.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- pogosti: holestaza in zlatenica, okvara jetrnih celic in hepatitis, holangitis.
redki: tromboza jetrne arterije, venookluzivna bolezen jeter.
zelo redki: odpoved delovanja jeter, stenoza žolčevoda.

Bolezni kože in podkožja

- pogosti: srbenje, kožni izpuščaji, alopecija, akne, močnejše znojenje.
občasni: dermatitis, fotosenzitivnost.
redki: toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom).
zelo redki: Stevens-Johnsonov sindrom.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

- pogosti: artralgijska, mišični krči, bolečine v okončinah, bolečine v hrbtu.
občasni: bolečine v sklepih.
redki: zmanjšanje gibljivosti.

Bolezni sečil

- zelo pogosti: okvara ledvic.
pogosti: odpoved delovanja ledvic, akutna odpoved delovanja ledvic, oligurija, nekroza ledvičnih tubulov, toksična nefropatija, motnje v delovanju sečil, simptomi težav z mehurjem in sečnico.
občasni: anurija, hemolitični uremični sindrom.
zelo redki: nefropatija, hemoragični cistitis.

Motnje reprodukcije in dojk

- občasni: dismenoreja in krvavitev iz maternice.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- pogosti: astenična stanja, vročinska stanja, edemi, bolečine in nelagodje, moteno zaznavanje telesne temperature.
občasni: odpoved več organov, gripi podobna bolezen, slabo prenašanje temperaturnih sprememb, občutek tiščanja v prsih, občutek živčnosti, nenormalno počutje.
redki: žeja, padci, tiščanje v prsih, razjeda.
zelo redki: povečanje mase maščobnega tkiva.
neznana: febrilna nevtropenija.

Preiskave

- pogosti: motnje jetrnih encimov in delovanja jeter, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, povečanje telesne mase.
občasni: zvišanje amilaze, nenormalni rezultati EKG, nenormalni rezultati preiskav srčnega utripa in ritma, zmanjšanje telesne mase, zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi.
zelo redki: nenormalen ehokardiogram, podaljšan elektrokardiogram QT.

Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih

- pogosti: primarna disfunkcija presadka.

Opažali so primere napak pri zdravljenju, vključno z nepazljivo, nenamerno ali nenadzorovano zamenjavo farmacevtskih oblik takrolimusa s takojšnjim sproščanjem in oblik s podaljšanim sproščanjem. Poročali so o številnih s tem povezanih primerih zavrnitve presadka (iz razpoložljivih podatkov, pogostnosti ni mogoče oceniti).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem je malo. Poročali so o več primerih naključnega prevelikega odmerjanja. Med simptomi so bili tremor, glavobol, navzea in bruhanje, okužbe, koprivnica, letargija, zvišanje ravni sečninskega dušika v krvi, povečanje koncentracije kreatinina v serumu in povečanje ravni alanin aminotransferaze.

Specifičnega antidota pri zdravljenju s takrolimusom ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba uporabiti splošne podpirne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

Glede na veliko molekulska maso, slabo topnost v vodi in izdatno vezavo na eritrocite in beljakovine v plazmi, je mogoče pričakovati, da se takrolimus ne bo dializiral. Pri posameznih bolnikih z zelo visokimi ravni v plazmi sta hemofiltracija ali hemodiafiltracija toksične koncentracije učinkovito zmanjšali. V primerih zastrupitve po peroralnem zaužitju lahko pomaga izpiranje želodca in/ali uporaba adsorbentov (npr. aktivnega oglja), če so ti ukrepi uporabljeni kmalu po zaužitju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci kalcineurina, Oznaka ATC: L04AD02

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdi se, da do učinkov takrolimusa na molekularni ravni prihaja preko vezave na citosolno beljakovino (FKBP12), ki je odgovorna za kopičenje snovi znotraj celice. Kompleks FKBP12-takrolimus se specifično in kompetitivno veže na kalcinevrin in ga zavre. To povzroči od kalcija odvisno zavrtje poti prenosa signalov v celicah T in tako prepreči transkripcijo posebne skupine limfokinskih genov.

Takrolimus je zelo močan imunosupresiv in njegovo delovanje je bilo dokazano tako *in vitro* kot *in vivo*.

Takrolimus še zlasti zavira nastajanje citotoksičnih limfocitov, ki so predvsem odgovorni za zavrnitev presadkov. Takrolimus zavira aktivacijo celic T in od celic T pomagalk, odvisno proliferacijo celic B, pa tudi nastajanje limfokinov (npr. interleukina-2, -3 in γ -interferona) ter izražanje receptorja za interleukin-2.

Rezultati iz objavljenih podatkov pri drugih primarnih presaditvah organov

Takrolimus se je uveljavil kot sprejemljivo zdravilo pri primarnem imunosupresivnem zdravljenju po presaditvi pankreasa, pljuč in črevesa. V prospektivnih objavljenih študijah so takrolimus preučevali kot primarni imunosupresiv pri približno 175 bolnikih po presaditvi pljuč, pri 475 bolnikih po presaditvi pankreasa in pri 630 bolnikih po presaditvi črevesa. V celoti je bil varnostni profil takrolimusa v teh objavljenih študijah podoben tistemu, o katerem so poročali pri obsežnih študijah, v katerih so takrolimus uporabljali kot primarno zdravljenje po presaditvi jeter, ledvic in srca. Rezultati o učinkovitosti iz najobsežnejših študij za vsako indikacijo so povzeti spodaj.

Presaditev pljuč

Vmesna analiza novejšje multicentrične študije je obravnavala 110 bolnikov, ki so bili v razmerju 1:1 po naključnem razporedu razdeljeni bodisi na skupino, ki je prejela takrolimus, bodisi na skupino, ki je prejela ciklosporin. Zdravljenje s takrolimusom se je začelo v obliki neprekinjene intravenske infuzije v odmerku od 0,01 do 0,03 mg/kg/dan, peroralno pa so takrolimus dajali v odmerku od 0,05 do 0,3 mg/kg/dan. V prvem letu po presaditvi so pri prejemnikih takrolimusa ugotovili manjšo pogostnost pojavljanja akutnih zavrnitvenih epizod (11,5%) in manjšo pogostnost pojavljanja kronične zavrnitve, sindroma obliterativnega bronhiolitisa (2,86%), kot pa pri prejemnikih ciklosporina, pri katerih sta ta deleža znašala 22,6% oziroma 8,57%. Enoletno preživetje bolnikov je bilo v skupini s takrolimusom 80,8%, v skupini s ciklosporinom pa 83% (Treede in sod., 3rd ICI San Diego, ZDA, 2004; Izvleček 22).

V drugi randomizirani študiji so 66 bolnikov, ki so se zdravili s takrolimusom, primerjali s 67 bolniki, ki so se zdravili s ciklosporinom. Zdravljenje s takrolimusom se je začelo v obliki neprekinjene intravenske infuzije v odmerku 0,025 mg/kg/dan, peroralno pa so takrolimus dajali v odmerku 0,15 mg/kg/dan, s poznejšimi prilagoditvami odmerka, da so bile dosežene ciljne najnižje koncentracije v razponu od 10 do 20 µg/l. Enoletno preživetje v skupini s takrolimusom je bilo 83% in v skupini s ciklosporinom 71%, medtem ko je delež dvehletnega preživetja znašal 76% oziroma 66%. Številčno je bilo akutnih zavrnitvenih epizod na 100 bolnikov-dni v skupini s takrolimusom manj (0,85 epizode) kot v skupini s ciklosporinom (1,09 epizode). Do razvoja obliterativnega bronhiolitisa je prišlo pri 21,7% bolnikov v skupini s takrolimusom in pri 38,0% bolnikov v skupini s ciklosporinom ($p = 0,025$). S ciklosporinom na takrolimus je moralo preiti statistično značilno več bolnikov ($n = 13$) kot s takrolimusa na ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan in sod., *Ann Thoracic Surg* 1995; 60:580).

V dodatni dvocentrični študiji v je 26 po naključnem razporedu izbranih bolnikov prejelo takrolimus, 24 po naključnem razporedu izbranih bolnikov pa ciklosporin. Zdravljenje s takrolimusom se je začelo v obliki neprekinjene intravenske infuzije v odmerku 0,05 mg/kg/dan, peroralno pa so takrolimus dajali v odmerku od 0,1 do 0,3 mg/kg/dan, s poznejšimi prilagoditvami odmerka, da so bile dosežene ciljne najnižje koncentracije v območju od 12 do 15 µg/l. Enoletno preživetje v skupini s takrolimusom je bilo 73,1%, v skupini s ciklosporinom pa 79,2%. Delež bolnikov, pri katerih ni prišlo do akutne zavrnitve, je bil v skupini s takrolimusom večji tako po 6 mesecih (57,7% v primerjavi s 45,8%) kot po 1 letu po presaditvi pljuč (50% v primerjavi s 33,3%) (Treede in sod., *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:511).

Te tri študije so pokazale podobne deleže preživetja. Pogostnost pojavljanja akutnih zavrnitev je bila v vseh treh študijah številčno manjša s takrolimusom, v eni od teh študij pa so poročali o pomembno manjši pogostnosti pojavljanja obliterativnega bronhiolitisa s takrolimusom.

Presaditev trebušne slinavke

Multicentrična študija je vključevala 205 bolnikov, pri katerih je bila hkrati opravljena presaditev trebušne slinavke in ledvice; bolnike so po naključnem razporedu razdelili na skupino, ki je prejela takrolimus ($n = 103$), ali na skupino, ki je prejela ciklosporin ($n = 102$). Začetni peroralni odmerek takrolimusa po protokolu je bil 0,2 mg/kg/dan, s poznejšimi prilagoditvami odmerka, tako da je bila do 5. dne dosežena ciljna najnižja koncentracija od 8 do 15 µg/l in po 6. mesecu od 5 do 10 µg/l. Preživetje pankreasa je bilo po 1 letu pomembno boljše pri takrolimusu: 91,3% v primerjavi s 74,5% pri ciklosporinu ($p < 0,0005$), medtem ko je preživetje ledvičnega presadka bilo v obeh skupinah podobno. V celoti je 34 bolnikov prešlo z zdravljenja s ciklosporinom na zdravljenje s takrolimusom, medtem ko je le 6 bolnikov na takrolimusu potrebovalo drugačno zdravljenje (Bechstein in sod., *Transplantation* 2004; 77:1221).

Presaditev črevesa

Objavljene klinične izkušnje enega samega centra o uporabi takrolimusa pri primarnem zdravljenju po presaditvi črevesa so pokazale, da je aktuarski delež preživetja 155 bolnikov (65 samo črevo, 75 jetra in črevo, in 25 multivisceralno), ki so dobivali takrolimus in prednizon, po 1 letu znašal 75%, po 5 letih 54% in po 10 letih 42%. V prvih letih je bil začetni peroralni odmerek takrolimusa 0,3 mg/kg/dan. Rezultati so se v časovnem obdobju 11 let s povečevanjem izkušenj nenehno izboljševali.

Domnevno so k izboljšanju rezultatov skozi čas pri tej indikaciji pripomogle različne inovacije, npr. postopki za zgodnje odkrivanje okužb z virusom Epstein-Barr (EBV) in CMV, prirast kostnega mozga, dodatna uporaba antagonistov interleukina-2 daklizumaba, manjši začetni odmerki takrolimusa s ciljnim najnižjim

koncentracijami od 10 do 15 µg/l in, v najnovejšem času, obsevanje alotransplantata (Abu- Elmagd in sod., Ann Surg 2001; 234:404).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija

Pri človeku je dokazano, da se takrolimus lahko absorbira skozi celoten prebavni trakt. Po peroralni uporabi kapsul takrolimusa doseže takrolimus najvišje koncentracije (C_{max}) v krvi v približno 1 do 3 urah. Zdi se, da se pri nekaterih bolnikih takrolimus nenehno absorbira preko daljšega časovnega obdobja, tako da je absorpcijski profil razmeroma sploščen. Povprečna biološka uporabnost peroralno uporabljenega takrolimusa je od 20 do 25%.

Po peroralni uporabi (0,30 mg/kg/dan) pri bolnikih s presajenimi jetri so bile koncentracije v stanju dinamičnega ravnotežja takrolimusa pri večini bolnikov dosežene v 3 dneh.

Pokazali so, da so bile pri zdravih osebah 0,5 mg, 1 mg in 5 mg trde kapsule takrolimusa bioekvivalentne, če so bile uporabljene v ekvivalentnih odmerkih.

Hitrost in obseg absorpcije takrolimusa sta največji na tešče. Prisotnost hrane zmanjša tako hitrost kot obseg absorpcije takrolimusa, ta učinek pa je najizrazitejši po zelo mastnih obrokih. Vpliv obrokov, v katerih je veliko ogljikovih hidratov, je manj izrazit.

Pri stabilnih bolnikih s presajenimi jetri se je biološka uporabnost peroralno uporabljenega takrolimusa zmanjšala, če je bilo zdravilo zaužito po obroku hrane z zmerno vsebnostjo maščob (34% kalorij). Opazni sta bili zmanjšanja AUC (27%) in C_{max} (50%) ter povečanje t_{max} (173%) v polni krvi.

V študiji pri stabilnih bolnikih po presaditvi ledvice, ki so prejeli takrolimus takoj po običajnem kontinentalnem zajtrku, je bil vpliv na peroralno biološko uporabnost manj izrazit. Opazni sta bili zmanjšanja AUC (2 do 12%) in C_{max} (15 do 38%) ter zvečanje t_{max} (38 do 80%) v polni krvi.

Tok žolča ne vpliva na absorpcijo takrolimusa.

Obstaja močna korelacija med AUC in najnižjimi koncentracijami v polni krvi v stanju dinamičnega ravnotežja. Preverjanje najnižjih koncentracij v polni krvi zato omogoča dobro oceno sistemske izpostavljenosti.

Porazdelitev in izločanje

Pri ljudeh je porazdelitev takrolimusa po intravenski infuziji mogoče opisati kot dvofazno.

V sistemskem krvnem obtoku se takrolimus močno veže na eritrocite, zato porazdelitveno razmerje med koncentracijo v polni krvi in v plazmi znaša približno 20:1. V plazmi je takrolimus v veliki meri (> 98,8%) vezan na plazemske beljakovine, predvsem na serumski albumin in α -1-kisli glikoprotein.

Takrolimus se obširno porazdeli po telesu. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnotežja glede na koncentracijo v plazmi znaša približno 1300 litrov (zdrave osebe). Ustrezen podatek, ki se nanaša na polno kri, je v povprečju 47,6 l.

Takrolimus je učinkovina z majhnim očistkom. Pri zdravih osebah je bil iz koncentracij v polni krvi ocenjeni povprečni celotni telesni očistek (CTO) 2,25 l/uro. Pri odraslih bolnikih s presajenimi jetri so ugotovili vrednost 4,1 l/uro, pri bolnikih s presajenimi ledvicami 6,7 l/uro in pri bolnikih s presajenim srcem 3,9 l/uro. Pri pediatričnih prejemnikih jetrnih presadkov je CTO približno dvakrat večji kot pri odraslih bolnikih s presajenimi jetri. Za hitrejši očistek po presaditvi so verjetno odgovorni dejavniki kot so nizka vrednost hematokrita, nizka koncentracija beljakovin, zaradi česar se poveča delež nevezane frakcije takrolimusa, in s kortikosteroidi izzvano povečanje presnavljanja.

Razpolovni čas takrolimusa je dolg in spremenljiv. Pri zdravih osebah povprečni razpolovni čas v polni krvi znaša približno 43 ur. Pri odraslih in pediatričnih bolnikih s presajenimi jetri je v povprečju znašal 11,7 ure oziroma 12,4 ure, pri odraslih prejemnikih presajene ledvice pa 15,6 ure. Hitrejši očistek pripomore h krajšemu razpolovnemu času, opaženem pri prejemnikih presadkov.

Presnavljanje in biotransformacija

Takrolimus se v veliki meri biotransformira v jetrih, predvsem s citokromom P450-3A4. Takrolimus se v precejšnji meri biotransformira tudi v črevesni steni. Ugotovili so več presnovnih produktov. Le za enega od njih so *in vitro* ugotovili, da ima podobno imunosupresivno delovanje kot takrolimus. Ostali presnovni produkti imajo le šibko imunosupresivno delovanje ali ga sploh nimajo. V sistemskem krvnem obtoku je v nizkih koncentracijah prisoten le eden od neaktivnih presnovnih produktov. Presnovni produkti torej ne prispevajo k farmakološkemu delovanju takrolimusa.

Izločanje

Po intravenski in peroralni uporabi s ¹⁴C označenega takrolimusa se je večina radioaktivnosti izločila v blatu. Približno 2% radioaktivnosti se je izločilo v seču. V seču in blatu so zaznali manj kot 1% nespremenjenega takrolimusa, kar kaže na to, da se takrolimus pred izločanjem skoraj povsem biotransformira; glavna pot izločanja je žolč.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ledvice in trebušna slinavka sta bila primarna organa, prizadeta v študijah toksičnosti pri podganah in pavijanih. Pri podganah je takrolimus povzročil toksične učinke na živčnem sistemu in očeh. Pri kuncih so po intravenski uporabi takrolimusa opazili reverzibilne kardiotoksične učinke.

Pri nekaterih živalskih vrstah so pri uporabi takrolimusa v hitri intravenski infuziji/bolus injekciji v odmerku od 0,1 do 1,0 mg/kg opazili pojav podaljšanja QTc. Najvišje koncentracije v krvi, dosežene s temi odmerki, so bile višje od 150 µg/l, kar je več kot 6-krat višja vrednost od povprečne najvišje koncentracije, ki je bila opažena pri uporabi takrolimusa pri presaditvah v klinični praksi. Škodljive učinke na zarodek in plod so opazili pri podganah in kuncih, omejeni pa so bili na odmerke, ki so povzročili izrazite toksične učinke pri samicah-materah. Pri podganah je bila reprodukcijska funkcija samic, vključno s kotenjem, zmanjšana pri toksičnih odmerkih, pri mladičih pa so ugotovili manjšo telesno maso ob skotitvi, manjšo sposobnost preživetja in počasnejšo rast.

Pri podganah so opazili negativen vpliv takrolimusa na plodnost pri samcih; kazal se je z zmanjšanjem števila in gibljivosti semenčic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

hipromeloza (E 464)
laktoza monohidrat
premrežen natrijev karmelozat (E 468)
magnezijev stearat (E 470b)

Trda želatinasta kapsula

0,5 mg trde kapsule

želatina
titanov dioksid (E 171)
natrijev lavrilsulfat
sorbitan lavrat
rumeni železov oksid (E 172)

1 mg trde kapsule

želatina

titanov dioksid (E 171)

natrijev lavrilsulfat

sorbitan lavrat

rumeni železov oksid (E 172)

rdeči železov oksid (E 172)

črni železov oksid (E 172)

5 mg trde kapsule

želatina

titanov dioksid (E 171)

natrijev lavrilsulfat

sorbitan lavrat

rdeči železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Takrolimus ni kompatibilen s PVC. Cevni material, brizge in ostala oprema, ki se uporablja za pripravo ali dajanje suspenzije vsebine kapsul takrolimusa, ne sme vsebovati PVC.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po odprtju vrečke: 12 mesecev. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

PVC/PE/PVdC/aluminijasti pretisni omoti s sušilnim sredstvom v aluminijasti vrečki.

Pakiranja po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 in 100 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/00124/001-010, 021-030, 041-050

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 24.01.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 16.04.2019

JAZMP-IB/046 – 14.07.2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.07.2022