

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Dailiport 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Dailiport 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Dailiport 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Dailiport 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 0,5 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 51 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 5,4 mikrogramov barvila sončno rumeno FCF (E110).

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 0,4 mikrogramov barvila alurno rdeče AC (E129).

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 3,4 mikrogramov barvila tartrazin (E102).

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 1 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 102 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 7,4 mikrogramov barvila sončno rumeno FCF (E110).

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 0,6 mikrogramov barvila alurno rdeče AC (E129).

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 3 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 306 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 51,9 mikrogramov barvila sončno rumeno FCF (E110).

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 1,0 mikrogramov barvila alurno rdeče AC (E129).

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 5 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 510 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 18,6 mikrogramov barvila sončno rumeno FCF (E110).

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 1,5 mikrogramov barvila alurno rdeče AC (E129).

Črnilo za tiskanje oznak na kapsule vsebuje naslednje snovi v sledeh:

- Alurno rdeče AC (E129) (14 % w/w glede na celotno sestavo tiskarskega črnila);
- Sončno rumeno FCF (E110) (3% w/w glede na celotno sestavo tiskarskega črnila);
- lecitin (soja) (0,99% w/w glede na celotno sestavo tiskarskega črnila).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s podaljšanim sproščanjem

#### *0,5 mg kapsule:*

Želatinska kapsula velikosti 5 s svetlo rjavim telesom in svetlo rumenim pokrovčkom, z natisnjeno oznako "0,5 mg" v črni barvi. Kapsula vsebuje bel do rumenkast prašek ali stisnjeni prašek (dolžina 10,7 – 11,5 mm).

#### *1 mg kapsule:*

Želatinska kapsula velikosti 4 s svetlo rjavim telesom in belim pokrovčkom, z natisnjeno oznako "1 mg" v črni barvi. Kapsula vsebuje bel do rumenkast prašek ali stisnjeni prašek (dolžina 14,0 – 14,6 mm).

#### *3 mg kapsule:*

Želatinska kapsula velikosti 2 s svetlo rjavim telesom in svetlo oranžnim pokrovčkom, z natisnjeno oznako "3 mg" v črni barvi. Kapsula vsebuje bel do rumenkast prašek ali stisnjeni prašek (dolžina 17,7 – 18,3 mm).

#### *5 mg kapsule:*

Želatinska kapsula velikosti 0 s svetlo rjavim telesom in roza pokrovčkom, z natisnjeno oznako "5 mg" v črni barvi. Kapsula vsebuje bel do rumenkast prašek ali stisnjeni prašek (dolžina 21,4 – 22,0 mm).

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje zavrnitve presadka pri odraslih po alogenski presaditvi ledvic ali jeter.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka, odporne na zdravljenje z drugimi imunosupresivi pri odraslih bolnikih.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Dailiport je peroralna farmacevtska oblika takrolimusa, ki se jemlje enkrat na dan. Zdravljenje z zdravilom Dailiport mora natančno nadzorovati ustrezno usposobljeno in opremljeno osebje. Samo zdravniki, ki so izkušeni v imunosupresivnem zdravljenju in vodenju bolnikov s presadki, smejo predpisovati to zdravilo in spreminjati imunosupresivno zdravljenje.

Različne peroralne farmacevtske oblike takrolimusa ne smejo biti zamenjane brez kliničnega nadzora.

Nepazljiva, nenamerna ali nenadzorovana zamenjava zdravil s takrolimusom v različnih peroralnih farmacevtskih oblikah, z različnimi karakteristikami sproščanja, ni varna. Takšna zamenjava lahko povzroči zavrnitev presadka ali vodi do povečanega tveganja za neželene učinke, vključno s premajhno ali preveliko imunosupresijo, zaradi klinično pomembnih razlik v sistemske izpostavljenosti takrolimusu. Bolniki morajo ves čas jemati zdravilo s takrolimusom v isti farmacevtski obliki z ustreznim dnevnim režimom odmerjanja. Sprememba farmacevtske oblike zdravila ali režima odmerjanja lahko poteka le pod strogim nadzorom zdravnika specialista za zdravljenje bolnikov s presadki (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Po prehodu na katerokoli drugo farmacevtsko obliko je treba spremljati koncentracijo zdravila v telesu ter prilagoditi odmerek, da bi tako zagotovili ustrezno sistemske izpostavljenost takrolimusu.

### Odmerjanje

Spodaj navedeni priporočeni začetni odmerki se upoštevajo le kot smernice. Zdravilo Dailiport se v začetnem pooperativnem obdobju uporablja rutinsko skupaj z drugimi imunosupresivi. Odmerek zdravila lahko variira, odvisno od izbranega režima imunosupresivnega zdravljenja. Odmerjanje zdravila Dailiport mora temeljiti predvsem na klinični oceni zavrnitve in prenašanja pri vsakem bolniku posebej s pomočjo spremljanja koncentracije v krvi (glejte spodaj »Spremljanje koncentracije zdravila«). Če so opazni klinični znaki zavrnitve, je treba razmisliti o spremembi imunosupresivne sheme.

V primerjavi z uporabo ekvivalentnih odmerkov kapsul s takojšnjim sproščanjem je bila vrednost AUC<sub>0-24</sub> takrolimusa na 1. dan uporabe takrolimusa v obliki s podaljšanim sproščanjem, pri bolnikih z na novo presajeno ledvico manjša za 30 %, pri bolnikih z na novo presajenimi jetri pa za 50 %. 4. dan je bila sistemska izpostavljenost na osnovi najnižjih koncentracij enaka, tako pri bolnikih s presajeno ledvico kot bolnikih s presajenimi jetri, pri obeh farmacevtskih oblikah. Za zagotovitev zadostne izpostavljenosti zdravilu v neposrednem obdobju po presaditvi je prva dva tedna po presaditvi priporočljivo skrbno in pogosto nadzirati najnižje koncentracije takrolimusa, dosežene z zdravilom Dailiport. Ker je očistek takrolimusa majhen, lahko prilagajanje odmerka zdravila Dailiport za vzpostavitev stanja dinamičnega ravnovesja traja več dni.

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

### Preprečevanje zavrnitve ledvičnega presadka

Zdravljenje z zdravilom Dailiport je treba začeti z odmerkom od 0,20 do 0,30 mg/kg/dan enkrat na dan, in sicer zjutraj. Začeti se mora v roku 24 ur po koncu operacije.

Odmerki zdravila Dailiport se med obdobjem po presaditvi ponavadi zmanjšajo. Včasih je mogoče sočasno imunosupresivno terapijo opustiti, kar pomeni prehod na monoterapijo z zdravilom Dailiport. Potransplantacijske spremembe bolnikovega stanja lahko spremenijo farmakokinetiko takrolimusa in potrebne utegnejo biti dodatne prilagoditve odmerka.

### Preprečevanje zavrnitve jetrnega presadka

Zdravljenje z zdravilom Dailiport je treba začeti z odmerkom od 0,10 do 0,20 mg/kg/dan enkrat na dan, in sicer zjutraj. Začeti se mora približno 12-18 ur po koncu operacije.

Odmerki zdravila Dailiport se med obdobjem po presaditvi ponavadi zmanjšajo. Včasih je mogoče sočasno imunosupresivno terapijo opustiti, kar pomeni prehod na monoterapijo z zdravilom Dailiport. Potransplantacijsko izboljšanje bolnikovega stanja lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in potrebne utegnejo biti dodatne prilagoditve odmerka.

Prehod na zdravljenje z zdravilom Dailiport pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom s takojšnjim sproščanjem

Vzdrževalno zdravljenje s takrolimusom v obliki takojšnjega sproščanja dvakrat na dan, je pri bolnikih po alogenski presaditvi treba zamenjati z zdravljenjem z zdravilom Dailiport enkrat na dan na osnovi skupnega dnevnega odmerka v razmerju 1 : 1 (mg : mg). Bolnik mora začeti z jemanjem zdravila Dailiport zjutraj.

Pri stabilnih bolnikih, pri katerih je bil takrolimus s takojšnjim sproščanjem (dvakrat na dan) zamenjano s takrolimusom s podaljšanim sproščanjem (enkrat na dan) na osnovi skupnega dnevnega odmerka v razmerju 1 : 1 (mg : mg), je bila sistemska izpostavljenost takrolimusu (AUC<sub>0-24</sub>) pri zdravljenju s takrolimusom s podaljšanim sproščanjem približno za 10 % nižja kot pri zdravljenju s takrolimusom s takojšnjim sproščanjem. Razmerje med najnižjimi koncentracijami takrolimusa (C<sub>24</sub>) in sistemske izpostavljenostjo (AUC<sub>0-24</sub>) je pri takrolimusu s podaljšanim sproščanjem podobno kot pri takrolimusu s takojšnjim sproščanjem. Pred zamenjavo in v roku dveh tednov po zamenjavi takrolimusa s takojšnjim sproščanjem z zdravilom Dailiport je treba izmeriti najnižje koncentracije takrolimusa. Po zamenjavi je treba nadzirati najnižje vrednosti takrolimusa in za ohranitev podobne sistemske izpostavljenosti po potrebi prilagoditi odmerek. Odmerek je treba prilagajati, da se zagotovi vzdrževanje podobne sistemske izpostavljenosti.

Prehod s ciklosporina na takrolimus

Pri zamenjavi ciklosporinskega s takrolimskim zdravljenjem je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Sočasno zdravljenje s ciklosporinom in takrolimusom ni priporočljivo. Zdravljenje z zdravilom Dailiport je treba začeti upoštevaje koncentracijo ciklosporina v krvi in bolnikovo klinično stanje. Če je koncentracija ciklosporina v krvi zvišana, je treba uporabo takrolimusa odložiti. V praksi so zdravljenje s takrolimusom začeli od 12 do 24 ur po ukinitvi ciklosporina. Koncentracijo ciklosporina v krvi je treba spremljati tudi po prehodu, ker se očistek ciklosporina lahko spremeni.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka

Za obvladanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke takrolimusa, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in uvedbo kratkih ciklov mono-/poliklonskih protiteles. Če se pojavijo znaki toksičnosti, na primer resni neželeni učinki (glejte poglavje 4.8), bo odmerek zdravila Dailiport morda treba zmanjšati.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka po presaditvi ledvic ali jeter

Pri prehodu z zdravljenja z drugimi imunosupresivi na zdravljenje z zdravilom Dailiport enkrat na dan je treba zdravljenje uvesti v začetnem peroralnem odmerku, ki je priporočen za preprečevanje zavrnitve presadka po presaditvi ledvic oziroma jeter.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka po presaditvi srca Pri odraslih bolnikih je pri prehodu na zdravljenje z zdravilom Dailiport treba uvesti začetni peroralni odmerek 0,15 mg/kg/dan, ki se daje enkrat na dan, in sicer zjutraj.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka po presaditvi drugih alogenskih presadkov

Pri bolnikih s presajenimi pljuči, trebušno slinavko ali črevesom sicer ni kliničnih izkušenj z uporabo takrolimusa s podaljšanim sproščanjem, vendar pa so pri bolnikih po presaditvi pljuč uporabljali takrolimus s takojšnjim sproščanjem v začetnem peroralnem odmerku od 0,10 do 0,15 mg/kg/dan, po presaditvi trebušne slinavke v začetnem peroralnem odmerku 0,2 mg/kg/dan in po presaditvi črevesa v začetnem peroralnem odmerku 0,3 mg/kg/dan.

### Spremljanje koncentracije zdravila

Odmerjanje mora v prvi vrsti temeljiti na klinični oceni zavrnitve in prenašanja vsakega posameznega bolnika s pomočjo nadziranja najnižjih koncentracij takrolimusa v polni krvi.

Kot pomoč za optimizacijo odmerjanja je na voljo več imunskih analiz za določanje koncentracije takrolimusa v polni krvi. Primerjavo v literaturi objavljenih koncentracij ter individualnih vrednosti v klinični praksi je treba previdno oceniti in poznati uporabljene metode. V klinični praksi se za nadziranje koncentracije v polni krvi trenutno uporabljajo imunske metode. Razmerje med najnižjimi koncentracijami takrolimusa (C24) in sistemsko izpostavljenostjo (AUC 0-24) je pri obeh farmacevtskih oblikah kapsul, pri takrolimusu s podaljšanim sproščanjem in takrolimusu s takojšnjim sproščanjem, podobno.

V obdobju po presaditvi je treba nadzirati najnižjo koncentracijo takrolimusa v krvi. Najnižjo koncentracijo takrolimusa je treba določiti približno 24 ur po uporabi zdravila Dailiport, tik pred naslednjim odmerkom. V prvih dveh tednih po presaditvi priporočamo pogosto nadziranje najnižjih koncentracij, nato pa periodično med vzdrževalnim zdravljenjem. Najnižje koncentracije takrolimusa v krvi je treba skrbno nadzirati tudi po zamenjavi takrolimusa s takojšnjim sproščanjem z zdravilom Dailiport, prilagoditvah odmerka, spremembah imunosupresivnega režima ali ob sočasni uporabi učinkovin, ki lahko spremenijo koncentracije takrolimusa v polni krvi (glejte poglavje 4.5). Pogostnost nadziranja koncentracije v krvi mora temeljiti na kliničnih potrebah. Takrolimus je učinkovina z majhnim očistkom, zato lahko po prilagoditvi odmerka zdravila Dailiport vzpostavitev stanja dinamičnega ravnovesja traja več dni.

Podatki iz kliničnih študij kažejo, da je mogoče večino bolnikov uspešno nadzirati, če je najnižja koncentracija takrolimusa v krvi vzdrževana pod 20 ng/ml. Pri interpretaciji koncentracije 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 jeter na splošno od 5 do 20 ng/ml in pri prejemnikih ledvice ali srca od 10 do 20 ng/ml. Med poznejšim vzdrževalnim zdravljenjem so bile koncentracije v krvi pri prejemnikih jeter, ledvic ali srca na splošno od 5 do 15 ng/ml.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara jeter*

Za ohranitev najnižje koncentracije takrolimusa v krvi znotraj priporočenega ciljnega območja utegne biti pri bolnikih s hudo okvaro jeter potrebno zmanjšanje odmerka.

#### *Okvara ledvic*

Delovanje ledvic ne vpliva na farmakokinetiko takrolimusa (glejte poglavje 5.2), zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Vendar je zaradi nefrotoksičnega potenciala takrolimusa priporočljivo skrbno nadziranje delovanja ledvic (vključno z rednim določanjem koncentracije kreatinina v serumu, izračunavanjem očistka kreatinina in nadziranjem izločanja urina).

#### *Rasa*

Pri bolnikih črne rase bodo za doseg enakih najnižjih koncentracij morda potrebni višji odmerki takrolimusa kot pri bolnikih kavkazijskega porekla.

#### *Spol*

Ni dokazov, da bi bili pri bolnikih moškega in ženskega spola potrebni različni odmerki za doseg

enakih najnižjih koncentracij.

#### *Starejši*

Trenutno ni dokazov, da bi bila pri starejših ljudeh potrebna prilagoditev odmerjanja.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Dailiport pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani.

Na voljo je malo podatkov, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče podati.

#### Način uporabe

Zdravilo Dailiport je peroralna farmacevtska oblika takrolimusa, ki se jemlje enkrat na dan. Priporočeno je, da bolnik peroralni dnevni odmerek zdravila Dailiport vzame enkrat na dan, in sicer zjutraj.

Bolnik mora Dailiport trdo kapsulo s podaljšanim sproščanjem zaužiti takoj, ko jo vzame iz pretisnega omota. Bolnike je treba opozoriti, da morajo biti pozorni, da ne bi pomotoma zaužili sušilnega sredstva. Bolnik mora kapsule pogoltniti *cele* skupaj s tekočino (najbolje z vodo). Za doseglo največje absorpcije je treba zdravilo Dailiport praviloma jemati na prazen želodec ali vsaj 1 uro pred ali 2 do 3 ure po jedi (glejte poglavje 5.2). Če bolnik pozabi vzeti jutranji odmerek, mora odmerek vzeti isti dan, takoj ko je to možno. Naslednje jutro ne sme vzeti dvojnega odmerka.

Pri bolnikih, pri katerih jemanje peroralnih oblik zdravila takoj po presaditvi ni možno, se zdravljenje s takrolimusom lahko uvede intravensko v odmerku, ki je približno 1/5 priporočenega peroralnega odmerka za ustrezno indikacijo. Na voljo so intravenske farmacevtske oblike takrolimusa.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, sojo, arašide ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Preobčutljivost na druge makrolide.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Opazili so napake pri uporabi zdravila, vključno z nepazljivim, nenamernim ali nenadzorovanim zamenjevanjem zdravil s takrolimusom v farmacevtskih oblikah s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem. Pri tem so se pojavili resni neželeni učinki, vključno z zavrnitvijo presadka, ali drugi neželeni učinki, ki bi lahko bili posledica premajhne ali prevelike izpostavljenosti takrolimusu. Bolniki morajo ves čas jemati zdravilo s takrolimusom v isti farmacevtski obliki z ustreznim dnevnim režimom odmerjanja. Sprememba farmacevtske oblike zdravila ali režima odmerjanja lahko poteka le pod strogim nadzorom zdravnika specialista za zdravljenje bolnikov s presadki (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Ker je na voljo le malo podatkov o varnosti in/ali učinkovitosti, uporaba trdih kapsul takrolimusa s podaljšanim sproščanjem pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Za zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka, odporne na zdravljenje z drugimi imunosupresivi, pri odraslih bolnikih klinični podatki za farmacevtsko obliko takrolimusa s podaljšanim sproščanjem še niso na voljo.

Za preprečevanje zavrnitve presadka pri odraslih po alogenski presaditvi srca klinični podatki za

takrolimus s podaljšanim sproščanjem še niso na voljo.

V začetnem obdobju po presaditvi je treba rutinsko nadzirati naslednje parametre: krvni tlak, EKG, nevrološko stanje in stanje vida, koncentracijo glukoze na tešče, elektrolite (zlasti kalij), teste delovanja jeter in ledvic, hematološke parametre, koagulacijske vrednosti in koncentracijo beljakovin v plazmi. Če se pojavijo klinično pomembne spremembe, je treba razmisliti o prilagoditvi imunosupresivne sheme.

Pri sočasni uporabi učinkovin z možnostjo interakcij (glejte poglavje 4.5) – zlasti močnih zaviralcev CYP3A4 (kot so telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromicin ali klaritromicin) ali induktorji CYP3A4 (kot na primer rifampicin, rifabutin) - skupaj s takrolimusom, je treba nazorovati koncentracije v krvi, in se ustrezno prilagodi odmerek takrolimusa, kot je potrebno, da se vzdržuje podobno izpostavljenost takrolimusu.

#### P-glikoprotein

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

Med jemanjem zdravila Dailiport bolniki ne smejo uporabljati zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) ali drugih zdravil rastlinskega izvora. Obstaja namreč nevarnost za medsebojno delovanje, ki zniža koncentracijo takrolimusa v krvi in zmanjša njegov klinični učinek ali zviša koncentracijo takrolimusa v krvi in tveganje za njegovo toksičnost (glejte poglavje 4.5).

Kombinirani uporabi ciklosporina in takrolimusa se je treba izogniti; 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 nevrotoksične učinke, lahko povečajo tveganje za te učinke (glejte poglavje 4.5).

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 priporočljivo dodatno nadziranje koncentracije takrolimusa.

#### Srčne bolezni

Ventrikularno hipertrofijo ali hipertrofijo septuma, poročani kot kardiomiopatije, so opazili v redkih primerih zdravljenja bolnikov s takrolimusom s takojšnjim sproščanjem in to se lahko pojavi tudi pri zdravilu Dailiport. Večina primerov je bila reverzibilna in se je pojavila v primerih, ko je bila najnižja

koncentracija takrolimusa v krvi veliko višja, 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, ki prejemajo intenzivno imunosupresijo, nadzorovati 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 zdravila Dailiport 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 podaljšani QT interval v anamnezi ali družinski anamnezi, kongestivno srčno popuščanje, bradiaritmije in elektrolitsko neravnovesje. Previdnost je tudi potrebna pri bolnikih, ki imajo diagnosticiran ali pri njih obstaja sum na prirojen podaljšan QT sindrom, pri bolnikih, s pridobljenim podaljšanjem QT intervalom, ali bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki podaljšujejo QT interval, izzovejo neravnovesje elektrolitov ali pa so znana, da vplivajo na izpostavljenost takrolimusu (glejte poglavje 4.5).

#### Limfoproliferativna in maligna obolenja

Pri bolnikih, ki so se zdravili s takrolimusom, so poročali o pojavu z Epstein-Barr virusom (EBV) povezanih limfoproliferativnih boleznih (glejte poglavje 4.8). Pri kombiniranem zdravljenju z imunosupresivi, npr. sočasna uporaba antilimfocitnih protiteles (npr. baziliksimumab, daklizumab), se tveganje za pojav z EBV povezanih limfoproliferativnih boleznih poveča. Poročali so, da pri EBV-VCA (antigen virusne kapside) negativnih bolnikih obstaja večje tveganje za razvoj limfoproliferativnih boleznih. Pri tej skupini bolnikov je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Dailiport treba izvesti serološko testiranje na EBV-VCA. Med zdravljenjem je priporočljivo skrbno nadziranje z EBV-PCR. Pozitiven EBV-PCR lahko traja mesece in sam po sebi ni kazalec limfoproliferativne bolezni ali limfoma.

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

Enako kot pri drugih imunosupresivnih sredstvih obstaja potencialno tveganje za maligne kožne spremembe, zato je treba izpostavljenost sončni in ultravijolični svetlobi omejiti: bolnik naj nosi oblačila, ki varujejo, in naj uporablja sredstvo za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

#### Okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zaviranje imunskega odziva, vključno z zdravilom Dailiport, obstaja večje tveganje za pojav okužb, vključno z oportunističnimi okužbami (bakterijskimi, glivičnimi, virusnimi in protozojskimi), kot so okužba s citomegalovirusom (CMV), z virusom BK povezana nefropatija in z virusom JC povezana progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Pri 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 visoko skupno obremenitvijo z imunosupresivi in lahko vodijo do resnih ali smrtno nevarnih stanj, vključno z zavrnitvijo presadka, kar morajo zdravniki upoštevati pri diferencialni diagnostiki pri bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivi in ki imajo oslabiljeno delovanje jeter ali ledvic ali nevrološke simptome. Preventiva in obvladovanje morajo biti v skladu z ustreznimi kliničnimi smernicami.

#### Sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije (PRES)



Poročali so, da se je pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom, razvil sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*). Če se pri bolnikih, ki jemljejo takrolimus, pojavijo znaki, ki kažejo na PRES, kot so glavobol, spremenjeno duševno stanje, epileptični krči in motnje vida, je treba izvesti radiološko slikanje (npr. MRI). Če se ugotovi prisotnost PRES, je potreben ustrezen nadzor krvnega tlaka in krčev ter takojšnja prekinitve sistemske uporabe takrolimusa. Večina bolnikov si po vpeljavi ustreznih ukrepov popolnoma opomore.

#### 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 drugo imunosupresivno zdravljenje. 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.

#### Čista aplazija eritrocitov

Pri bolnikih, ki so se zdravili s takrolimusom, so poročali o primerih čiste aplazije eritrocitov (PRCA - *pure red cell aplasia*). Pri vseh bolnikih so bili prisotni dejavniki tveganja za čisto aplazijo eritrocitov, kot so okužba s parvovirusom B19, druga bolezen ali sočasno jemanje zdravil, povezanih s PRCA.

#### 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.

#### Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih nekavkazijskega porekla in bolnikih z večjim imunološkim tveganjem (npr. retransplantacija, dokaz panelnih reaktivnih protiteles (PRA)) je izkušenj malo. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

#### Pomožne snovi

##### *0,5 mg kapsule*

Zdravilo Dailiport kapsule vsebuje laktozo in azo barvila, ki vsebujejo natrij.

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

To zdravilo vsebuje azo barvila sončno rumeno FCF (E110), alurno rdeče AC (E129) in tartrazin (E102), ki lahko povzročijo alergijske reakcije.

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

##### *1 mg, 3 mg in 5 mg kapsule*

Zdravilo Dailiport kapsule vsebuje laktozo in azo barvila, ki vsebujejo natrij.

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

To zdravilo vsebuje azo barvila sončno rumeno FCF (E110) in alurno rdeče AC (E129), ki lahko

povzročita alergijske reakcije.

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

Tiskarsko črnilo, ki se uporablja za označevanje kapsul Dailiport, vsebuje sojin lecitin. Pri bolnikih s preobčutljivostjo za arašide ali sojo je treba pretehtati med pričakovano koristjo uporabe zdravila Dailiport ter tveganjem in resnostjo preobčutljivosti.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnova sistemsko razpoložljivega takrolimusa poteka z jetrnim CYP3A4. Obstajajo tudi dokazi o gastrointestinalni presnovi s CYP3A4 v črevesni steni. Sočasna uporaba zdravil ali zdravil rastlinskega izvora, ki zavirajo ali inducirajo CYP3A4, lahko vpliva na presnovo takrolimusa in zviša ali zniža njegovo koncentracijo v krvi.

Zelo priporočljivo je, da koncentracije takrolimusa v krvi in delovanje presadka, podaljšanje intervala QT (s pomočjo EKG), ledvično funkcijo in druge neželene učinke, vključno z nevrotoksičnostjo, skrbno nadzira zdravnik specialist za zdravljenje bolnikov s presadki, kadarkoli se sočasno uporabljajo učinkovine, ki lahko spremenijo presnovo CYP3A4, in po potrebi prilagodi ali prekine odmerke takrolimusa, da bi se ohranila približno enaka izpostavljenost takrolimusu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

*CYP3A4 zaviralci, ki lahko vodijo k zvišanju vrednosti takrolimusa v krvi*

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 skoraj pri vseh bolnikih lahko zahteva zmanjšanje odmerka takrolimusa. Farmakokinetične študije so pokazale, da je zvečanje v krvnih vrednostih pretežno posledica zvečanja peroralne biološke razpoložljivosti takrolimusa, kar prispeva k inhibiciji gastrointestinalne presnove. Učinek na jetrni očistek je manj izražen.

Šibkejše interakcije so opazili 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 učinkovine:

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 presnovo takrolimusa in tako povečata raven takrolimusa v polni krvi.

*Druge interakcije, ki lahko vodijo v zvišanje 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 - NSAR, peroralni antikoagulant ali peroralni antidiabetiki).

Druge možne interakcije, ki lahko povečajo sistemsko izpostavljenost takrolimusa vključujejo prokinetike (kot sta metoklopramid in cisaprid), cimetidin in magnezijev/aluminijev hidroksoid.

**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 odmerek takrolimusa (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

*CYP3A4 induktorji, ki lahko vodijo v zmanjšanje koncentracij takrolimusa v krvi*

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 zavrtnitve presadka, lahko koncentracije takrolimusa v krvi povečajo ali zmanjšajo.

Karbamazepin, metamizol in izoniazid lahko zmanjšajo koncentracije takrolimusa.

Sočasna uporaba takrolimusa in metamizola, ki je zaviralec presnovnih encimov, 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 spremljati klinični odziv in/ali koncentracije zdravila.

**Šibki induktorji CYP3A4 - flukloksacilin**

Sočasna uporaba lahko zmanjša najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in poveča tveganje za zavrntev (glejte poglavje 4.4). Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi povečajte odmerek 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 presnavljajo z encimom CYP3A4, lahko vpliva na presnovo teh zdravil.

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. Klinični podatki kažejo, da sočasna uporaba takrolimusa v glavnem ne spremeni farmakokinetike statinov.

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

#### Mikofenolna kislina

Potrebna je previdnost 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, kotrimoksazol, nesteroidna protivnetna zdravila - NSAR, ganciklovir ali aciklovir) lahko te učinke okrepi.

Povečano nefrotoksičnost so opažali 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 placento. Omejeni podatki prejemnic presajenih organov ne kažejo, da bi med zdravljenjem s takrolimusom obstajalo večje tveganje za neželene učinke na potek in izid nosečnosti v primerjavi z drugimi imunosupresivnimi zdravili. Vendar pa so poročali o primerih spontanega splava. Do sedaj ni na voljo drugih relevantnih epidemioloških podatkov. Zdravljenje s takrolimusom pride v poštev tudi pri nosečnicah, če ni varnejše alternative in če pričakovana korist upravičuje možno tveganje za plod. V primeru izpostavljenosti *in utero* je novorojenčka priporočljivo nadzirati glede možnih neželenih učinkov takrolimusa (zlasti učinki na ledvice). Obstaja tveganje za prezgoden porod (< 37 tednov) (pri 66 od 123 rojstev, tj. pojavnost 53,7 %; vendar podatki kažejo, da je imela večina novorojenčkov normalno telesno maso za njihovo gestacijsko starost) in za hiperkaliemijo pri novorojenčku (pri 8 od 111 novorojenčkov; pojavnost 7,2 %), ki pa se normalizira sama od sebe.

Pri podganah in kuncih je takrolimus povzročil embriofetalne toksične učinke v odmerkih, ki so imeli toksične učinke pri materah (glejte poglavje 5.3).

#### Dojenje

Podatki pri ljudeh kažejo, da se takrolimus izloča v materino mleko. Ker ni mogoče izključiti škodljivih učinkov na novorojenčka, ženske med uporabo zdravila Dailiport ne smejo dojiti.

#### Plodnost

Pri podganah so opazili negativen vpliv takrolimusa na plodnost samcev; kazal se je z zmanjšanjem števila in gibljivosti 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 uporablja skupaj z alkoholom.

Študij o vplivu takrolimusa na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

### **4.8 Neželeni učinki**

Profil neželenih učinkov zdravila je pri imunosupresivih pogosto težko ugotoviti zaradi osnovne bolezni in sočasne uporabe več zdravil.

Najpogosteje (pri > 10 % bolnikov) so poročali o neželenih učinkih, kot so tremor, okvara ledvic, hiperglikemična stanja, diabetes mellitus, hiperkaliemija, okužbe, hipertenzija in nespečnost.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti na naslednji način: 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 pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### Infekcijske in parazitske bolezni

Tako kot med zdravljenjem z drugimi močnimi imunosupresivi bolnike tudi med zdravljenjem s takrolimusom pogosto bolj ogrožajo okužbe (virusne, bakterijske, glivične, protozojske). Potek obstoječih okužb se lahko poslabša. Pojavijo se lahko generalizirane in lokalizirane okužbe.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, vključno s takrolimusom, so poročali o primerih okužbe s CMV, z virusom BK povezane nefropatije in z virusom JC povezane progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML).

#### Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe

Bolnike, ki prejemajo imunosupresive, bolj ogroža pojav malignomov. V povezavi z zdravljenjem s takrolimusom so poročali o benignih in malignih neoplazmah, vključno z limfoproliferativnimi boleznimi, povezanimi z EBV, in kožnimi malignomi.

#### Bolezni imunskega sistema

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

<b>Neželeni učinki</b>		
<b>organski sistem</b>	<b>pogostnost</b>	<b>neželeni učinek</b>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	pogosti občasni redki neznana pogostnost	anemija, trombocitopenija, levkopenija, nenormalen izvid analize rdečih krvničk, levkocitoza koagulopatije, pancitopenija, nevtropenija, nenormalni izvidi analiz koagulacije in krvavitve, trombotična trombocitopenična purpura, hipoprotrombinemija, trombotična mikroangiopatija čista aplazija rdečih krvničk, agranulocitoza, hemolitična anemija
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	redki	hirzutizem
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	zelo pogosti pogosti  občasni	diabetes mellitus, hiperglikemična stanja, hiperkaliemija metabolna acidoza, druge nepravilnosti elektrolitov, hiponatriemija, preobremenitev s tekočino, hiperurikemija, hipomagneziemija, hipokaliemija, hipokalcemija, zmanjšan apetit, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hipofosfatemija dehidracija, hipoglikemija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija
<b>Psihiatrične motnje</b>	zelo pogosti pogosti  občasni	nespečnost zmedenost in dezorientacija, depresija, simptomi anksioznosti, halucinacije, duševne motnje, depresivnost, spremembe in motnje razpoloženja, nočne more psihotična motnja
<b>Bolezni živčevja</b>	zelo pogosti pogosti  občasni  redki zelo redki	glavobol, tremor motnje nevrološkega sistema; epileptični napadi, motnje zavesti, periferne nevropatije, omotica, parestezije in distezije, motnje pri pisanju encefalopatija, krvavitve v osrednje živčevje in možganskožilni dogodki, koma, motnje govora in jezika, paralize in pareze, amnezija hipertonija miastenija
<b>Očesne bolezni</b>	pogosti občasni redki neznana pogostnost	težave z očmi, zamegljen vid, fotofobija katarakta slepota optična nevropatija
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	pogosti	tinitus
	občasni	hipoakuza
	redki	nevrosenzorična naglušnost
	zelo redki	okvara sluha
<b>Srčne bolezni</b>	pogosti občasni	ishemična koronarna bolezen, tahikardija srčno popuščanje, ventrikularna aritmija in srčni zastoj,

	redki zelo redki	supraventrikularne aritmije, kardiomiopatije, hipertrofija prekatov, palpitacije perikardialni izliv <i>Torsades de Pointes</i>
<b>Žilne bolezni</b>	zelo pogosti pogosti občasni	hipertenzija tromboembolični in ishemični dogodki, žilna hipotenzija, krvavitev, motnje v delovanju perifernih žil globoka venska tromboza v okončinah, šok, infarkt
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	pogosti občasni redki	parenhimska obolenja pljuč, dispneja, plevralni izliv, kašelj, faringitis, zamašenost nosu in vnetje odpoved delovanja dihal, motnje respiratornega trakta, astma sindrom akutne dihalne stiske
<b>Bolezni prebavil</b>	zelo pogosti pogosti občasni redki	driska, navzea znaki in simptomi povezani s prebavili, bruhanje, bolečine v trebuhu in prebavilih, vnetja v prebavilih, krvavitve v prebavilih, razjede in perforacije v prebavilih, ascites, stomatitis in razjede, zaprtje, znaki in simptomi dispepsije, flatulenca, napenjanje in napihnjenost, mehko blato akutni in kronični pankreatitis, paralitični ileus, gastroezofagalna refluksna bolezen, moteno praznjenje želodca psevdocista pankreasa, subileus
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	pogosti redki zelo redki	bolezni žolčevoda in žolčnika, okvara jetrnih celic in hepatitis, holestaza in zlatenica venookluzivna bolezen jeter, tromboza jetrne arterije odpoved jeter
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	pogosti občasni redki zelo redki	izpuščaj, pruritus, alopecije, akne, močnejše potenje dermatitis, fotosenzitivnost toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) Stevens-Johnsonov sindrom
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	pogosti občasni redki	artralgija, bolečine v hrbtu, mišični spazmi, bolečina v okončinah težave s sklepi zmanjšanje gibljivosti
<b>Bolezni sečil</b>	zelo pogosti pogosti občasni zelo redki	okvara ledvic odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic, toksična nefropatija, nekroza ledvičnih tubulov, motnje v delovanju sečil, oligurija, simptomi težav, povezanih z mehurjem in sečnico hemolitično-uremični sindrom, anurija nefropatija, hemoragični cistitis
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	občasni	dismenoreja in krvavitev iz maternice
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	pogosti občasni	vročinska stanja, bolečina in nelagodje, astenična stanja, edem, moteno zaznavanje telesne temperature gripi podobna bolezen, občutek živčnosti, nenormalno počutje, odpoved več organov, občutek tiščanja v

		prsnem košu, slabo prenašanje temperaturnih sprememb
	redki zelo redki občasni	padci, razjede, tiščanje v prsnem košu, žeja povečanje maščobnega tkiva febrilna nevtropenija
<b>Preiskave</b>	zelo pogosti pogosti občasni zelo redki	nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter zvišanje koncentracij alkalne fosfataze v krvi, povečanje telesne mase zvišanje amilaze, nenormalni izvidi EKG, nenormalni izvidi preiskav srčnega utripa in ritma, zmanjšanje telesne mase, zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi nenormalen ehokardiogram, podaljšan elektrokardiogram QT
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	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 (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Bolečina v okončini je bila opisana v številnih objavljenih poročilih o primerih kot del bolečinskega sindroma, izzvanega z zaviralci kalcinevrina (CIPS - *Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*). Ta se tipično pojavi kot obojestranska in simetrična, huda, ascendentna bolečina v spodnjih okončinah ter je lahko povezana s supratrapevtsko koncentracijo takrolimusa. Sindrom se lahko odzove na zmanjšanje odmerka takrolimusa. V nekaterih primerih je bil potreben prehod na drugo imunosupresivno zdravljenje.

#### 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 takrolimusa je malo. Poročali so o več primerih naključnega prevelikega odmerjanja takrolimusa. Med simptomi so bili tremor, glavobol, navzea in bruhanje, okužbe, urtikarija, letargija in zvišanja ravni sečnine v krvi, serumskega kreatinina in alanin-aminotransferaze. Specifičnega antidota za takrolimus ni na voljo. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba uporabiti splošne podporne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

Glede na veliko molekularno maso, slabo vodotopnost in izdatno vezavo na eritrocite in beljakovine v plazmi je mogoče pričakovati, da se takrolimus ne bo dializiral. Pri posameznih bolnikih z zelo visoko koncentracijo v plazmi sta toksične koncentracije učinkovito znižali hemofiltracija ali



hemodiafiltracija. Pri peroralni intoksikaciji lahko pomaga izpiranje želodca in/ali uporaba adsorbentov (npr. aktivnega oglja), če so uporabljeni kmalu po zaužitju.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci kalcinevrina, oznaka ATC: L04AD02

#### Mehanizem delovanja

Kaže, da učinke takrolimusa na molekularni ravni sproži vezava na citosolno beljakovino (FKBP12), ki je odgovorna za njegovo znotrajcelično kopičenje. 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 citokinskih genov.

#### Farmakodinamični učinki

Takrolimus je izredno močan imunosupresiv in njegovo delovanje je dokazano v poskusih *in vitro* in *in vivo*.

Takrolimus še posebej 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. interleukin-2, -3 in  $\gamma$ -interferon) ter izražanje receptorja za interleukin-2.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Rezultati iz kliničnih preskušanj, izvedenih z odmerjanjem takrolimusa enkrat na dan

##### *Presaditev jeter*

Učinkovitost in varnost uporabe takrolimusa s podaljšanim sproščanjem in takrolimusa s takojšnjim sproščanjem, oba v kombinaciji s kortikosteroidi, so primerjali pri 471 bolnikih z na novo presajenimi jetri. V skupini, ki je prejela takrolimus s podaljšanim sproščanjem (n = 237), je bil delež z biopsijo potrjene akutne zavrnitve v prvih 24 tednih po presaditvi 32,6 %, v skupini, ki je prejela takrolimus s takojšnjim sproščanjem (n = 234), pa 29,3 %. Razlika med zdravljenjem (takrolimus s podaljšanim sproščanjem : takrolimus s takojšnjim sproščanjem) je bila 3,3 % (95 % interval zaupanja [-5,7 %, 12,3 %]). Pri uporabi takrolimusa s podaljšanim sproščanjem je bil delež 12-mesečnega preživetja bolnikov 89,2 %, pri uporabi takrolimusa s takojšnjim sproščanjem pa 90,8 %. V skupini, ki je prejela takrolimus s podaljšanim sproščanjem, je umrlo 25 bolnikov (14 žensk, 11 moških), v skupini, ki je prejela takrolimus s takojšnjim sproščanjem, pa 24 bolnikov (5 žensk, 19 moških). Pri uporabi takrolimusa s podaljšanim sproščanjem je bilo 12-mesečno preživetje presadka 85,3 %, pri uporabi takrolimusa s takojšnjim sproščanjem pa 85,6 %.

##### *Presaditev ledvic*

Učinkovitost in varnost uporabe takrolimusa s podaljšanim sproščanjem in takrolimusa s takojšnjim sproščanjem, oba v kombinaciji z mofetilmikofenolatom (MMF) in s kortikosteroidi, so primerjali pri 667 bolnikih z na novo presajenimi ledvicami. V skupini, ki je prejela takrolimus s podaljšanim sproščanjem (n = 331), je bil delež z biopsijo potrjene akutne zavrnitve v prvih 24 tednih po presaditvi

18,6 %, v skupini, ki je prejela takrolimus s takojšnjim sproščanjem (n = 336), pa 14,9 %. Razlika med zdravljenjem (takrolimus s podaljšanim sproščanjem : takrolimus s takojšnjim sproščanjem) je bila 3,8 % (95 % interval zaupanja [- 2,1 %, 9,6 %]). Pri uporabi takrolimusa s podaljšanim sproščanjem je bil delež 12-mesečnega preživetja bolnikov 96,9 %, pri uporabi takrolimusa s takojšnjim sproščanjem pa 97,5 %. V skupini, ki je prejela takrolimus s podaljšanim sproščanjem, je umrlo 10 bolnikov (3 ženske, 7 moških), v skupini, ki je prejela takrolimus s takojšnjim sproščanjem, pa 8 bolnikov (3 ženske, 5 moških). Pri uporabi takrolimusa s podaljšanim sproščanjem je bilo 12-mesečno preživetje presadka 91,5 %, pri uporabi takrolimusa s takojšnjim sproščanjem pa 92,8 %.

Učinkovitost in varnost uporabe takrolimusa s podaljšanim sproščanjem, ciklosporina in takrolimusa s takojšnjim sproščanjem, vsi v kombinaciji z indukcijo protiteles z baziliksimumom, mofetilmikofenolatom (MMF) in s kortikosteroidi, so primerjali pri 638 bolnikih z na novo presajenimi ledvicami. V skupini, ki je prejela takrolimus s podaljšanim sproščanjem (n = 214), je bila izguba učinkovitosti po 12 mesecih (definirana kot smrt, odmrtje presadka, z biopsijo potrjena akutna zavrnitev ali izguba podatkov o spremljanju bolnika) 14,0 %, v skupini, ki je prejela takrolimus s takojšnjim sproščanjem (n = 212), 15,1 %, v skupini, ki je prejela ciklosporin (n = 212), pa 17,0 %. Razlika med zdravljenjem s takrolimusom s podaljšanim sproščanjem in zdravljenjem s ciklosporinom (takrolimus s podaljšanim sproščanjem : ciklosporin) je bila -3,0 % (95,2 % interval zaupanja [-9,9 %, 4,0 %]), razlika med zdravljenjem s takrolimusom s takojšnjim sproščanjem in zdravljenjem s ciklosporinom (takrolimus s takojšnjim sproščanjem : ciklosporin) pa -1,9 % (95,2 % interval zaupanja [-8,9 %, 5,2 %]). Pri uporabi takrolimusa s podaljšanim sproščanjem je bil delež 12-mesečnega preživetja bolnikov 98,6 %, pri uporabi takrolimusa s takojšnjim sproščanjem 95,7 %, pri uporabi ciklosporina pa 97,6 %. V skupini, ki je prejela takrolimus s podaljšanim sproščanjem, so umrli 3 bolniki (vsi moškega spola), v skupini, ki je prejela takrolimus s takojšnjim sproščanjem, 10 bolnikov (3 ženske, 7 moških), v skupini, ki je prejela ciklosporin, pa 6 bolnikov (3 ženske, 3 moški). Pri uporabi takrolimusa s podaljšanim sproščanjem je bilo 12-mesečno preživetje presadka 96,7 %, pri uporabi takrolimusa s takojšnjim sproščanjem 92,9 %, pri uporabi ciklosporina pa 95,7 %.

#### Objavljene študije o klinični učinkovitosti in varnosti kapsul takrolimusa s takojšnjim sproščanjem pri primarnih presaditvah organov

V prospektivnih študijah so takrolimus s takojšnjim sproščanjem v peroralni obliki raziskovali kot primarni imunosupresiv pri približno 175 bolnikih po presaditvi pljuč, 475 bolnikih po presaditvi pankreasa in 630 bolnikih po presaditvi črevesa. V celoti so bile varnostne značilnosti takrolimusa s takojšnjim sproščanjem v peroralni obliki v teh objavljenih študijah podobne tistemu, kar je znano iz velikih študij, v katerih so takrolimus s takojšnjim sproščanjem v peroralni obliki uporabljali kot primarno zdravljenje po presaditvi jeter, ledvic in srca. Rezultati o učinkovitosti iz največjih študij za vsako indikacijo so povzeti spodaj.

#### *Presaditev pljuč*

Vmesna analiza novejših multicentričnih študij obravnava uporabo peroralne oblike takrolimusa s takojšnjim sproščanjem pri 110 bolnikih, ki so bili v razmerju 1 : 1 randomizirani na takrolimus ali ciklosporin. Takrolimus je bil uveden kot stalna intravenska infuzija v odmerku od 0,01 do 0,03 mg/kg/dan, ter peroralni takrolimus, ki pa je bil uporabljen v odmerku od 0,05 do 0,3 mg/kg/dan. V prvem letu po presaditvi so imeli prejemniki takrolimusa manjšo incidenco akutnih zavrnitvenih epizod (11,5 %) in kronične zavrnitve, sindroma obliteracijskega bronhiolitisa (2,86 %), kot prejemniki ciklosporina, pri katerih sta bila ta deleža 22,6 % oz. 8,57 %. Enoletno preživetje bolnikov je bilo v skupini s takrolimusom 80,8 % in v skupini s ciklosporinom 83 %.

Druga randomizirana študija je primerjala 66 bolnikov na takrolimusu s 67 bolniki na ciklosporinu. Takrolimus je bil uveden kot stalna intravenska infuzija v odmerku 0,025 mg/kg/dan, peroralni takrolimus pa je bil uporabljen v odmerku 0,15 mg/kg/dan z nadaljnjimi prilagoditvami odmerka, da je bila dosežena ciljna najnižja koncentracija od 10 do 20 ng/ml. Enoletno preživetje v skupini s takrolimusom je bilo 83 % in v skupini s ciklosporinom 71 %, dveletno pa v prvi 76 % in v drugi 66 %. Številčno je bilo akutnih zavrnitvenih epizod na 100 bolnikovih dni v skupini s takrolimusom manj (0,85 epizode) kot v skupini s ciklosporinom (1,09 epizode). Obliteracijski bronhiolitis se je pojavil pri 21,7 % bolnikov v skupini s takrolimusom in pri 38,0 % bolnikov v skupini s ciklosporinom ( $p = 0,025$ ). S ciklosporina na takrolimus je moralo preiti statistično značilno več bolnikov ( $n = 13$ ) kot s takrolimusa na ciklosporin ( $n = 2$ ) ( $p = 0,02$ ) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

V dodatni študiji v dveh centrih so 26 bolnikov randomizirali na takrolimus in 24 na ciklosporin. Takrolimus je bil uveden kot stalna intravenska infuzija v odmerku 0,05 mg/kg/dan, peroralni takrolimus pa je bil uporabljen v odmerku od 0,1 do 0,3 mg/kg/dan z nadaljnjimi prilagoditvami odmerka, da je bila dosežena ciljna najnižja koncentracija od 12 do 15 ng/ml. Enoletno preživetje v skupini s takrolimusom je bilo 73,1 % in v skupini s ciklosporinom 79,2 %. Delež bolnikov brez akutne zavrnitve je bil v skupini s takrolimusom večji po 6 mesecih (57,7 % v primerjavi s 45,8 %) in po 1 letu po presaditvi pljuč (50 % v primerjavi s 33,3 %). Te tri študije so pokazale podobne deleže preživetja. Incidenca akutnih zavrnitev je bila v vseh treh študijah številčno manjša s takrolimusom in v eni od teh študij so poročali o značilno manjši incidenci obliteracijskega bronhiolitisa pri uporabi takrolimusa.

#### *Presaditev pankreasa*

Multicentrična študija uporabe peroralne oblike takrolimusa s takojšnjim sproščanjem je zajela 205 bolnikov, pri katerih je bila hkrati narejena presaditev pankreasa in ledvice; bolnike so randomizirali na takrolimus ( $n = 103$ ) ali na ciklosporin ( $n = 102$ ). Uvodni peroralni odmerek takrolimusa po protokolu je bil 0,2 mg/kg/dan z nadaljnjimi prilagoditvami odmerka tako, da je bila do 5. dne dosežena ciljna najnižja koncentracija od 8 do 15 ng/ml in po 6. mesecu od 5 do 10 ng/ml. Preživetje pankreasa je bilo po 1 letu značilno boljše s takrolimusom: 91,3 % v primerjavi s 74,5 % pri ciklosporinu ( $p < 0,0005$ ); preživetje ledvičnega presadka je bilo v obeh skupinah podobno. V celoti je 34 bolnikov prešlo s ciklosporina na takrolimus, le 6 bolnikov na takrolimusu pa je potrebovalo drugo terapijo.

#### *Presaditev črevesa*

Objavljene klinične izkušnje enega samega centra o uporabi peroralne oblike takrolimusa s takojšnjim sproščanjem pri primarnem zdravljenju po presaditvi črevesa kažejo, da je bilo aktuarsko preživetje 155 bolnikov (65 samo črevo, 75 jetra in črevo, 25 multivisceralno), ki so dobivali takrolimus in prednizon, po 1 letu 75 %, po 5 letih 54 % in po 10 letih 42 %. V zgodnjih letih je bil začetni peroralni odmerek takrolimusa 0,3 mg/kg/dan. Rezultati so se v teku 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 antagonista interleukina-2 daklizumaba, manjši začetni odmerki takrolimusa s ciljno najnižjo koncentracijo od 10 do 15 ng/ml in, v najnovejšem času, obsevanje alotransplantata.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Pri človeku je dokazano, da se takrolimus absorbira skozi celotna prebavila. Absorpcija razpoložljivega takrolimusa je običajno hitra. Zdravilo Dailiport je farmacevtska oblika takrolimusa s podaljšanim

sproščanjem in posledičnim podaljšanim profilom absorpcije. Najvišja koncentracija v krvi ( $C_{max}$ ) je v povprečju dosežena po približno 2 urah ( $t_{max}$ ).

Absorpcija je variabilna. Povprečna biološka uporabnost peroralno uporabljenega takrolimusa (raziskave so bile izvedene s farmacevtsko obliko takrolimusa s takojšnjim sproščanjem) je od 20 % do 25 % (individualni razpon pri odraslih bolnikih 6 % do 43 %). Pri peroralni uporabi takrolimusa s podaljšanim sproščanjem po jedi se je njegova biološka uporabnost zmanjšala. Pri uporabi takrolimusa s podaljšanim sproščanjem skupaj s hrano sta se zmanjšala tako hitrost kot obseg absorpcije.

Tok žolča ne vpliva na absorpcijo takrolimusa, zato se zdravljenje z zdravilom Dailiport lahko začne peroralno.

Obstaja močna korelacija med AUC in najnižjo koncentracijo v polni krvi v stanju dinamičnega ravnovesja za takrolimus s podaljšanim sproščanjem. Kontroliranje najnižje koncentracije v polni krvi zato omogoča dobro oceno sistemske izpostavljenosti.

#### Porazdelitev

Porazdelitev takrolimusa po intravenski infuziji pri človeku je mogoče opisati kot dvofazno. V sistemske obtoke se takrolimus močno veže na eritrocite, zato je porazdelitveno razmerje med koncentracijo v polni krvi in plazmi približno 20 : 1. V plazmi je takrolimus v veliki meri (> 98,8 %) vezan na plazemske beljakovine, predvsem na serumski albumin in  $\alpha$ -1-kisli glikoprotein.

Takrolimus se izdatno porazdeli po telesu. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je glede na koncentracijo v plazmi približno 1.300 l (zdravi preiskovanci). Ustrezní podatek na podlagi polne krvi je povprečno 47,6 l.

#### Presnova

Takrolimus se v veliki meri presnovi v jetrih, predvsem s citokromom P450-3A4. V precejšnji meri se presnovi tudi v črevesni steni. Ugotovili so več presnovkov. Le za enega od njih so *in vitro* ugotovili, da deluje podobno imunosupresivno kot takrolimus. Ostali presnovki imajo le šibko imunosupresivno delovanje ali ga sploh nimajo. V sistemske obtoke je v nizki koncentraciji prisoten le eden od neaktivnih presnovkov. Presnovki torej ne prispevajo k farmakološkemu delovanju takrolimusa.

#### Izločanje

Takrolimus je učinkovina z majhnim očistkom. Pri zdravih preiskovancih je iz koncentracije v polni krvi ocenjeni povprečni celotni telesni očistek 2,25 l/uro. Pri odraslih bolnikih s presajenimi jetri so ugotovili vrednost 4,1 l/uro, ledvicami 6,7 l/uro in srcem 3,9 l/uro. Za večji očistek po presaditvi so verjetno odgovorni dejavniki, kot so nizek hematokrit, nizka koncentracija beljakovin, zaradi česar se poveča delež nevezanega takrolimusa, in s kortikosteroidi izzvano povečanje presnove. Razpolovni čas takrolimusa je dolg in variabilen. Pri zdravih preiskovancih je povprečni razpolovni čas v polni krvi približno 43 ur.

Po intravenski in peroralni uporabi s  $^{14}C$  označenega takrolimusa se je večina radioaktivnosti izločila v blatu. Približno 2 % radioaktivnosti se je izločilo v urinu. V urinu in blatu so našli manj kot 1 % nespremenjenega takrolimusa, kar kaže, da se takrolimus pred izločanjem skoraj povsem presnovi; glavna pot izločanja je žolč.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Ledvice in pankreas sta bila primarna organa, prizadeta v študijah toksičnosti pri podganah in pavianih. Pri podganah je takrolimus povzročil toksične učinke na živčevju 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/bolusni 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 ng/ml, kar je več kot 6-krat višja vrednost od povprečne najvišje koncentracije, ki je bila opažena pri uporabi takrolimusa s podaljšanim sproščanjem pri presaditvah v klinični praksi.

Embriofetalne toksične učinke so opazili pri podganah in kuncih; omejeni so bili na odmerke, ki so povzročili izrazite toksične učinke pri samicah-materah. Pri podganah je bila reprodukcijska funkcija samic, vključno s kotenjem, okvarjena pri toksičnih odmerkih, pri mladičih pa so ugotovili manjšo telesno maso ob skotitvi, manjšo viabilnost in počasnejšo rast.

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

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### *Vsebina kapsule*

etilceluloza  
hipromeloza  
laktoza monohidrat  
magnezijev stearat

#### *ovojnica kapsule*

##### *0,5 mg kapsule*

briljantno modro FCF (E 133)  
alurno rdeče AC (E 129)  
titanov dioksid (E 171)  
sončno rumeno FCF (E 110)  
želatina  
tartrazin (E 102)

##### *1 mg in 3 mg kapsule*

briljantno modro FCF (E 133)  
alurno rdeče AC (E 129)  
titanov dioksid (E 171)  
sončno rumeno FCF (E 110)  
želatina

##### *5 mg kapsule*

briljantno modro FCF (E 133)  
alurno rdeče AC (E 129)  
titanov dioksid (E 171)  
sončno rumeno FCF (E 110)  
želatina

eritrozin (E 127)

*tiskarsko črnilo*

šelak

alurno rdeče AC (E 129)

briljantno modro FCF (E 133)

sončno rumeno FCF (E 110)

propilenglikol (E 1520)

lecitin (soja)

simeticon

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Takrolimus ni kompatibilen s polivinilkloridom (PVC). Cevke, brizge in drugi pripomočki, ki se jih uporablja za pripravo suspenzije iz vsebine kapsul, ne smejo vsebovati PVC-ja.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Po odprtju aluminijastega ovoja: 1 leto.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini (aluminijasti ovoj) za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/PVDC//aluminijev pretisni omot s sušilnim sredstvom, zapečaten v aluminijevo vrečko.

Velikosti pakiranj: 30, 50, 60 (2x30) in 100 (2x50) trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem v pretisnem omotu in 30x1, 50x1, 60x1 (2x30) in 100x1 (2x50) trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem v deljivih pretisnih omotih s posameznim odmerkom.

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**

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/19/02651/001-016, 025-040

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 4.10.2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

11.4.2023