

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Prograf 0,5 mg trde kapsule
Prograf 1 mg trde kapsule
Prograf 5 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Prograf 0,5 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 0,5 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).
Pomožne snovi z znanim učinkom: 62,85 mg laktoze monohidrata
Tiskarsko črnilo, ki se uporablja za označevanje kapsul, vsebuje v sledovih sojin lecitin (0,48 % celotne sestave tiskarskega črnila).

Prograf 1 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 1 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).
Pomožne snovi z znanim učinkom: 61,35 mg laktoze monohidrata.
Tiskarsko črnilo, ki se uporablja za označevanje kapsul, vsebuje v sledovih sojin lecitin (0,48 % celotne sestave tiskarskega črnila).

Prograf 5 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 5 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).
Pomožne snovi z znanim učinkom: 123,60 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prograf 0,5 mg trde kapsule

trda kapsula
Neprozorne, svetlo rumene trde želatinske kapsule z rdečima oznakama "0.5 mg" in "[f] 607", v katerih je bel prašek.

Prograf 1 mg trde kapsule

trda kapsula
Neprozorne, bele trde želatinske kapsule z rdečima oznakama "1 mg" in "[f] 617", v katerih je bel prašek.

Prograf 5 mg trde kapsule

trda kapsula
Neprozorne, sivo-rdeče trde želatinske kapsule z belima oznakama "5 mg" in "[f] 657", v katerih je bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje zavrnitve presadka pri bolnikih po alogeni presaditvi jeter, ledvic ali srca.

Zdravljenje zavrnitve alogenega presadka, odpornega na zdravljenje z drugimi imunosupresivi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Prograf mora skrbno spremljati ustrezno usposobljeno in opremljeno osebje. Samo zdravniki, izkušeni v imunosupresivnem zdravljenju in vodenju bolnikov s presadki, smejo predpisovati to zdravilo in spreminjati začetno imunosupresivno zdravljenje.

Nepazljiva, nenamerna ali nenadzorovana zamenjava zdravil s takrolimusom v farmacevtskih oblikah, s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem, 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 sistemski 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 sistemsko izpostavljenost takrolimusu.

Splošne opombe

Spodaj navedeni priporočeni začetni odmerki se upoštevajo le kot smernice. Odmerjanje zdravila Prograf mora temeljiti predvsem na klinični oceni zavrnitve in prenašanja pri vsakem bolniku posebej, s pomočjo spremljanja koncentracije v krvi (za priporočene ciljne najmanjše koncentracije v polni krvi glejte v nadaljevanju). Če so opazni klinični znaki zavrnitve, je treba razmisliti o spremembi imunosupresivne sheme.

Zdravilo Prograf 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 operaciji se zdravilo Prograf rutinsko uporablja skupaj z drugimi imunosupresivi. Odmerek zdravila Prograf se lahko razlikuje glede na izbrano imunosupresivno shemo.

Odmerjanje

Priporočila za odmerjanje – presaditev jeter

Preprečevanje zavrnitve presadka – peroralni odmerek pri odraslih

Peroralno zdravljenje z zdravilom Prograf je treba začeti z odmerkom od 0,10 do 0,20 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Začeti se mora približno 12 ur po koncu operacije.

Preprečevanje zavrnitve presadka – intravenozni odmerek pri odraslih

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

Preprečevanje zavrnitve presadka – peroralni odmerek pri otrocih

Začetni peroralni odmerek 0,30 mg/kg/dan je treba uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer).

Preprečevanje zavrnitve presadka – intravenozni odmerek pri otrocih

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

Zdravljenje zavrnitve – odrasli in otroci

Za obvladanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke zdravila Prograf, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in kratke cikle mono-/poliklonskih protiteles. Če se pojavijo znaki toksičnosti (npr.

izraziti neželeni učinki – glejte poglavje 4.8), utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka zdravila Prograf.

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

Za informacije o prehodu s ciklosporina na zdravilo Prograf glejte v nadaljevanju "Prilagoditve odmerjanja pri posebni skupini bolnikov".

Priporočila za odmerjanje – presaditev ledvice

Preprečevanje zavrnitve presadka – peroralni odmerek pri odraslih

Peroralno zdravljenje z zdravilom Prograf je treba začeti z odmerkom od 0,20 do 0,30 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Začeti se mora v 24 urah po koncu operacije.

Preprečevanje zavrnitve presadka – intravenozni odmerek pri odraslih

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 – peroralni odmerek pri otrocih

Začetni peroralni odmerek 0,30 mg/kg/dan je treba uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer).

Preprečevanje zavrnitve presadka – intravenozni odmerek pri otrocih

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

Zdravljenje zavrnitve – odrasli in otroci

Za obvladanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke zdravila Prograf, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in kratke cikle mono-/poliklonskih protiteles. Če se pojavijo znaki toksičnosti (npr. izraziti neželeni učinki – glejte poglavje 4.8), utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka zdravila Prograf.

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

Za informacije o prehodu s ciklosporina na zdravilo Prograf glejte v nadaljevanju "Prilagoditve odmerjanja pri posebni skupini bolnikov".

Priporočila za odmerjanje – presaditev srca

Preprečevanje zavrnitve presadka – peroralni odmerek pri odraslih

Zdravilo Prograf je mogoče uporabiti z indukcijo protiteles (kar omogoča odlog začetka zdravljenja z zdravilom Prograf), ali pa pri klinično stabilnih bolnikih brez indukcije protiteles.

Po indukciji s protitelesi je treba peroralno zdravljenje z zdravilom Prograf začeti z 0,075 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Zdravljenje se mora začeti v 5 dneh po opravljeni operaciji, čim se bolnikovo stanje stabilizira.

Preprečevanje zavrnitve presadka – intravenozni odmerek pri odraslih

Če peroralna uporaba zaradi bolnikovega kliničnega stanja ni mogoča, je treba zdravljenje začeti intravensko z 0,01 do 0,02 mg/kg/dan v obliki neprekinjene 24-urne infuzije.

Poročali so o alternativnem načinu, pri katerem so peroralni takrolimus uporabili v 12 urah po presaditvi. Ta način je pridržan za bolnike brez sprememb v delovanju organov (npr. spremenjeno 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 zdravilo Prograf po presaditvi srca uporabljali z indukcijo s protitelesi ali brez nje.

Pri bolnikih brez indukcije s protitelesi je v primeru intravenskega zdravljenja z zdravilom Prograf priporočeni začetni odmerek od 0,03 do 0,05 mg/kg/dan v obliki neprekinjene 24-urne infuzije, in sicer s ciljem doseči koncentracijo takrolimusa v polni krvi od 15 do 25 ng/ml. Bolnik mora preiti na peroralno zdravljenje, čim je to klinično izvedljivo. Prvi odmerek peroralnega zdravljenja mora biti 0,30 mg/kg/dan in s tem zdravljenjem je treba začeti v času od 8 do 12 ur po prekinitvi intravenskega zdravljenja.

Če se zdravljenje z zdravilom Prograf po indukciji s protitelesi začne peroralno, je 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 zdravila Prograf se med obdobjem po presaditvi ponavadi zmanjšajo. Potransplantacijsko izboljšanje bolnikovega stanja lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in potrebne utegnejo biti dodatne prilagoditve odmerka.

Zdravljenje zavrnitve – odrasli in otroci

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

Pri odraslih bolnikih, ki preidejo na zdravilo Prograf, 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 zdravilo Prograf, 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 zdravilo Prograf glejte v nadaljevanju "Prilagoditve odmerjanja pri posebni skupini bolnikov".

Priporočila za odmerjanje – zdravljenje zavrnitve, drugi alotransplantati

Priporočila za odmerjanje pri presaditvah pljuč, trebušne slinavke in črevesa temeljijo na omejenih podatkih prospektivnih kliničnih preskušanj. Pri bolnikih po presaditvi pljuč so zdravilo Prograf uporabljali 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.

Prilagoditve odmerjanja pri posebni skupini bolnikov

Bolniki z okvaro jeter

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

Bolniki z okvaro ledvic

Delovanje ledvic ne vpliva na farmakokinetiko takrolimusa, zato prilagoditev odmerka načeloma ni potrebna. Vendar je zaradi nefrotoksičnega potenciala takrolimusa priporočljivo skrbno spremljanje delovanja ledvic (vključno z rednim določanjem koncentracije kreatinina v serumu, izračunavanjem očistka kreatinina in spremljanjem 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 bolniki

Trenutno ni na razpolago dokazov, da bi bila pri starejših bolnikih potrebna prilagoditev odmerjanja.

Prehod s ciklosporina

Pri zamenjavi s ciklosporinskega zdravljenja na zdravljenje z zdravilom Prograf je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Zdravljenje z zdravilom Prograf je treba začeti upoštevajoč koncentracijo ciklosporina v krvi in bolnikovo klinično stanje. Če je koncentracija ciklosporina v krvi zvišana, je treba uporabo odložiti. V praksi so zdravljenje z zdravilom Prograf začenjali od 12 do 24 ur po ukinitvi ciklosporina. Koncentracijo ciklosporina v krvi je treba spremljati tudi po prehodu, ker se očistek ciklosporina lahko spremeni.

Priporočila za ciljno najmanjšo koncentracijo v polni krvi

Odmerjanje mora v prvi vrsti temeljiti na klinični oceni zavrnitve in prenašanja vsakega posameznega bolnika.

Kot pomoč za optimizacijo odmerjanja je na voljo več imunskih analiz za določanje koncentracije takrolimusa v polni krvi, vključno s semi-avtomatičnim encimsko-immunsko analizo z mikrodenci (MEIA – “*microparticle enzyme immunoassay*”). 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.

V obdobju po presaditvi je treba spremljati najnižjo koncentracijo takrolimusa v krvi. Med peroralno uporabo je treba vzorce za določitev najmanjše koncentracije vzeti približno 12 ur po uporabi zdravila, tik pred naslednjim odmerkom. Pogostnost spremljanja koncentracije v krvi mora temeljiti na kliničnih potrebah. Zdravilo Prograf je zdravilo z majhnim očistkom, zato lahko po prilagoditvi odmerne sheme mine več dni, preden se koncentracija v krvi spremeni. Najnižjo koncentracijo je treba med zgodnjim obdobjem po presaditvi spremljati približno dvakrat na teden, nato pa periodično med vzdrževalnim zdravljenjem. Najnižjo koncentracijo takrolimusa v krvi je treba skrbno nadzirati tudi po prilagoditvah odmerka, spremembah imunosupresivnega režima in ob sočasni uporabi učinkovin, ki lahko spremenijo koncentracije takrolimusa v polni krvi (glejte poglavje 4.5).

Podatki iz klinične študije kažejo, da je mogoče pri večini bolnikov zdravljenje uspešno izvajati, če je najnižja koncentracija takrolimusa v krvi vzdrževana pod 20 ng/ml. Pri tolmačenju 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.

Način uporabe

Priporočljivo je, da se dnevni peroralni odmerek daje v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Kapsule je treba zaužiti takoj po odstranitvi iz pretisnega omota. Bolnike je treba opozoriti, naj ne zaužijejo sušilnega sredstva. Kapsule je treba pogoltniti s tekočino (najbolje z vodo). Kapsule je običajno treba dajati na prazen želodec ali vsaj 1 uro pred obrokom ali 2 do 3 ure po obroku, da dosežemo največjo absorpcijo (glejte poglavje 5.2).

Trajanje odmerjanja

Za zatiranje zavrnitve presadka je treba vzdrževati imunosupresijo; posledično ni mogoče omejiti trajanja peroralne terapije.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na takrolimus ali druge makrolide.

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opazili so napake pri uporabi zdravila pri zdravljenju, 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).

V začetnem obdobju po presaditvi je treba rutinsko spremljati naslednje parametre: krvni tlak, EKG, nevrološko stanje in stanje vida, koncentracijo glukoze na tešče, elektrolite (zlasti kalij), izvide testov 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.

Učinkovine z možnim medsebojnim delovanjem

Zaviralci ali induktorji CYP3A4 se smejo sočasno s takrolimusom jemati le po posvetu z zdravnikom specialistom za zdravljenje bolnikov s presadki, saj obstaja tveganje za medsebojno delovanje zdravil, zaradi katerega lahko pride do resnih neželenih učinkov, vključno z zavrnitvijo ali toksičnostjo (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba takrolimusa z zaviralci CYP3A4 lahko zviša njegove koncentracije v krvi, kar lahko povzroči resne neželene učinke, vključno z nefrotoksičnostjo, nevrotoksičnostjo in podaljšanjem intervala QT. Priporoča se izogibanje sočasnemu jemanju močnih zaviralcev CYP3A4 (kot so ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol, telitromicin, klaritromicin in josamicin) in takrolimusa. Če je sočasno jemanje neizogibno, mora zdravnik specialist za zdravljenje bolnikov s presadki pogosto spremljati koncentracije takrolimusa v krvi, s čimer je treba začeti v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja zdravil, in po potrebi prilagoditi odmerek takrolimusa, da se zagotovi vzdrževanje nespremenjene izpostavljenosti takrolimusu. Pozorno je treba spremljati tudi ledvično funkcijo, EKG, vključno z intervalom QT, in klinično stanje bolnika.

Odmerek je treba prilagoditi na osnovi posameznega primera vsakega bolnika. Ob začetku zdravljenja je lahko potrebno takojšnje zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.5).

Prekinitev zdravljenja z zaviralci CYP3A4 lahko na podoben način vpliva na hitrost presnove takrolimusa, s čimer se koncentracije takrolimusa v krvi znižajo pod terapevtsko raven, zato sta potrebna pozorno spremljanje in nadzor zdravnika specialista za zdravljenje bolnikov s presadki.

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba takrolimusa z induktorji CYP3A4 lahko zniža njegove koncentracije v krvi, kar lahko poveča tveganje za zavrnitev presadka. Priporoča se izogibanje sočasnemu jemanju takrolimusa z močnimi induktorji CYP3A4 (kot so rifampicin, fenitoin in karbamazepin). Če je sočasno jemanje neizogibno, mora zdravnik specialist za zdravljenje bolnikov s presadki pogosto spremljati koncentracije takrolimusa v krvi, s čimer je treba začeti v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja zdravil, in po potrebi prilagoditi odmerek takrolimusa, da se zagotovi vzdrževanje nespremenjene izpostavljenosti takrolimusu. Pozorno je treba spremljati tudi delovanje presadka (glejte poglavje 4.5).

Prekinitev zdravljenja z induktorji CYP3A4 lahko na podoben način vpliva na hitrost presnove takrolimusa, kar privede do supratrapevtskih koncentracij takrolimusa v krvi, zato sta potrebna pozorno spremljanje in nadzor zdravnika specialista za zdravljenje bolnikov s presadki.

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).

Zdravila rastlinskega izvora

Med jemanjem zdravila Prograf 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).

Drugo medsebojno delovanje

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).

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.

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.

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, 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 precejšnjo 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 Prograf 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, bradikardije 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

Med zdravljenjem z zdravilom Prograf je opisan pojav z Epstein-Barr virusom (EBV) povezanih limfoproliferativnih bolezni in drugih malignih obolenj, vključno s kožnimi raki in Kaposijevim sarkomom (glejte poglavje 4.8).

Bolniki, ki preidejo na zdravljenje z zdravilom Prograf, sočasno ne smejo dobivati antilimfocitnega zdravljenja. Opisano je, da limfoproliferativne bolezni bolj ogrožajo zelo mlade (< 2 leti), EBV-VCA-negativne otroke. Pri takšnih bolnikih je zato treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Prograf opraviti serologijo glede EBV-VCA. Med zdravljenjem je natančno spremljanje z EBV-PCR priporočljivo. Izid EBV-PCR je lahko pozitiven še mesece in sam po sebi ne nakazuje limfoproliferativne bolezni ali limfoma.

Pri bolnikih, ki so prejeli takrolimus, so poročali o Kaposijevem sarkomu, vključno s primeri z agresivno obliko bolezni in smrtnimi izidi. V nekaterih primerih so po zmanjšanju intenzivnosti imunosupresivnega zdravljenja opazili regresijo Kaposijevega sarkoma.

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.

Posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom (PRES)

Poročali so, da se je pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom, razvil posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom (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 napadi in motnje vida, je treba izvesti radiološko slikanje (npr. MRI). Če se ugotovi prisotnost PRES, je potrebno ustrezno spremljanje krvnega tlaka in epileptičnih napadov ter takojšnja prekinitev 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.

Okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, vključno z zdravilom Prograf, 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 z oslabljenim imunskim odzivom v primeru pojava znakov slabšega delovanja jeter ali ledvic ali nevroloških simptomov. Preventiva in obvladovanje morata biti v skladu z ustreznimi kliničnimi smernicami.

Trombotična mikroangiopatija (TMA) (vključno s hemolitično-uremičnim sindromom (HUS) in trombotično trombocitopenično purpuro (TTP))

Pri bolnikih s hemolitično anemijo, trombocitopenijo, utrujenostjo, nihajočimi nevrološkimi manifestacijami, ledvično okvaro in zvišano telesno temperaturo je treba razmisliti o diagnozi TMA, vključno s trombotično trombocitopenično purpuro (TTP) in hemolitično-uremičnim sindromom

(HUS), ki včasih vodijo do odpovedi ledvic ali se končajo s smrtjo. Če se diagnosticira TMA, je potrebno takojšnje zdravljenje in po presoji lečečega zdravnika je treba razmisliti o prekinitvi takrolimusa.

Sočasna uporaba takrolimusa in zaviralca tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR – mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimus, everolimus) lahko poveča tveganje za trombotično mikroangiopatijo (vključno s hemolitično-uremičnim sindromom in trombotično trombocitopenično purpuro).

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.

Posebne skupine bolnikov

Izkušenj pri bolnikih nekavkazijskega porekla in bolnikih z večjim imunološkim tveganjem (npr. ponovna presaditev, prisotnost panelno reaktivnih protiteles, PRA) je malo.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter bo morda potrebno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

Zdravilo Prograf vsebuje laktozo, zato ga bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati.

Tiskarsko črnilo, ki se uporablja za označevanje Prograf kapsul 0,5 mg in 1 mg, vsebuje sojin lecitin. Pri bolnikih s preobčutljivostjo za arašide ali sojo je treba pretehtati med pričakovano koristjo uporabe zdravila Prograf ter tveganjem in resnostjo preobčutljivosti. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 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 z jetrnim encimom 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. Prekinitve zdravljenja s takšnimi zdravili ali zdravili rastlinskega izvora lahko na podoben način vpliva na hitrost presnove takrolimusa in posledično na njegove koncentracije v krvi.

Farmakokinetične študije so pokazale, da je zvišanje koncentracij takrolimusa v krvi ob sočasnem jemanju z zaviralci CYP3A4 v glavnem posledica večje biološke uporabnosti peroralnega takrolimusa zaradi zaviranja gastrointestinalne presnove. Učinek na jetrni očistek je manj izrazit.

Zelo priporočljivo je, da koncentracijo 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 odmerek takrolimusa, da bi se ohranila približno enaka izpostavljenost takrolimusu (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Bolnike je treba na podoben način pozorno spremljati, ko takrolimus jemljejo sočasno z več učinkovinami, ki vplivajo na CYP3A4, saj se vplivi na izpostavljenost takrolimusu lahko povečajo ali izničijo.

Zdravila, ki vplivajo na presnovo takrolimusa, so navedena v spodnji preglednici. Primeri medsebojnega delovanja zdravil niso vseobsežni ali celoviti, zato je ob sočasnem jemanju takrolimusa s posameznim zdravilom treba preveriti povzetek glavnih značilnosti zadevnega zdravila in se seznaniti z informacijami, povezanimi s presnovno potjo, medsebojnim delovanjem, morebitnimi

tveganji, ter z informacijami glede določenih ukrepov, ki jih je treba sprejeti glede sočasnega jemanja zdravil.

Zdravila, ki vplivajo na takrolimus

Razred ali ime zdravila/učinkovine	Posledica medsebojnega delovanja zdravil	Priporočila glede sočasnega jemanja zdravil
Grenivka ali sok grenivke	Zviša lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter poveča tveganje za resne neželene učinke (npr. nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT) [glejte poglavje 4.4].	Ne jejte grenivke oziroma ne pijte soka grenivke.
Ciklosporin	Zviša lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi. Poleg tega se lahko pojavijo sinergistični/aditivni nefrotoksični učinki.	Izogibati se je treba sočasni uporabi ciklosporina in takrolimusa [glejte poglavje 4.4].
Zdravila, za katera je znano, da imajo nefrotoksične ali nevrotoksične učinke: aminoglikozidi, zaviralci giraze, vankomicin, sulfametoksazol + trimetoprim, nesteroidna protivnetna zdravila, ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet.	Krepijo lahko nefrotoksične ali nevrotoksične učinke takrolimusa.	Izogibati se je treba sočasni uporabi takrolimusa z zdravili, za katera je znano, da imajo nefrotoksične učinke. Če je sočasno jemanje neizogibno, spremljajte ledvično funkcijo in druge neželene učinke in po potrebi prilagodite odmerke takrolimusa.
Močni zaviralci CYP3A4: antimikotiki (npr. ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol), makrolidni antibiotiki (npr. telitromicin, troleandomicin, klaritromicin, josamicin), zaviralci proteaze HIV (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), zaviralci proteaze HCV (npr. telaprevir, boceprevir ter kombinacija ombitasvirja in paritaprevirja z ritonavirjem, ko se uporablja z dasabuvirjem ali brez njega), nefazodon, farmakokinetični ojačevalec kobicistat ter zaviralca kinaze idelalisib in ceritinib. Močne interakcije so opazili tudi z makrolidnim antibiotikom eritromicinom.	Zvišajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za resne neželene učinke (npr. nefrotoksičnost, nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT), zaradi česar je potrebno pozorno spremljanje [glejte poglavje 4.4]. Do hitrih in močnih zvišanj koncentracij takrolimusa lahko pride v 1–3 dneh po sočasnem jemanju kljub takojšnjemu zmanjšanju odmerka takrolimusa. Skupna izpostavljenost takrolimusu se lahko poveča do 5-krat. Če se sočasno uporabljajo kombinacije z ritonavirjem, se lahko izpostavljenost takrolimusu poveča do 50-krat. Pri skoraj vseh bolnikih je lahko potrebno zmanjšanje odmerka takrolimusa, prav tako je lahko potrebna začasna prekinitev jemanja takrolimusa.	Priporoča se izogibanje sočasnemu jemanju. Če je sočasno jemanje močnega zaviralca CYP3A4 neizogibno, je morda treba na dan, ko se začne dajati močan zaviralec CYP3A4, izpustiti odmerke takrolimusa. Dajanje takrolimusa v zmanjšanem odmerku nadaljujte naslednji dan na podlagi koncentracije takrolimusa v krvi. Spreminjanje odmerka takrolimusa in/ali pogostnosti jemanja odmerkov je treba prilagoditi posameznemu bolniku in glede na najnižje koncentracije takrolimusa, kot je primerno. Koncentracije je treba oceniti ob začetku zdravljenja, jih med zdravljenjem pogosto spremljati (začeti je treba v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja) ter znova oceniti ob zaključku zdravljenja z zaviralcem CYP3A4 in po njem. Po zaključku zdravljenja

Razred ali ime zdravila/učinkovine	Posledica medsebojnega delovanja zdravil	Priporočila glede sočasnega jemanja zdravil
	Vpliv na koncentracije takrolimusa v krvi je lahko prisoten nekaj dni po zaključku sočasnega jemanja zdravil.	je treba določiti ustrezen odmerek in pogostnost jemanja takrolimusa na podlagi koncentracij takrolimusa v krvi. Pozorno spremljajte ledvično funkcijo, EKG za podaljšanje intervala QT in druge neželene učinke.
Zmerni ali šibki zaviralci CYP3A4: antimikotiki (npr. flukonazol, izavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidni antibiotiki (npr. azitromicin), zaviralci kalcijevih kanalov (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, elbasvir/grazoprevir in glekaprevir/pibrentasvir proti virusu HCV, letermovir proti virusu CMV ter zaviralci tirozin-kinaze nilotinib, krizotinib, imatinib in (kitajska) zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo izvlečke <i>Schisandre sphenanthere</i> .	Zvišajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za resne neželene učinke (npr. nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT) [glejte poglavje 4.4]. Pride lahko do hitrega zvišanja koncentracije takrolimusa.	Pogosto spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi, s čimer začnete v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja. Po potrebi zmanjšajte odmerek takrolimusa [glejte poglavje 4.2]. Pozorno spremljajte ledvično funkcijo, EKG za podaljšanje intervala QT in druge neželene učinke.
<i>In vitro</i> so se kot možni zaviralci presnove takrolimusa izkazale naslednje snovi: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen.	Zvišajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za resne neželene učinke (npr. nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT) [glejte poglavje 4.4].	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi zmanjšajte odmerek takrolimusa [glejte poglavje 4.2]. Pozorno spremljajte ledvično funkcijo, EKG za podaljšanje intervala QT in druge neželene učinke.
Močni induktorji CYP3A4: rifampicin, fenitoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan ali šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>).	Znižajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za zavrnitev [glejte poglavje 4.4]. Največji vpliv na koncentracije takrolimusa v krvi se lahko doseže v 1–2 tednih po sočasnem jemanju zdravil. Vpliv je lahko prisoten 1–2 tedna po zaključku zdravljenja.	Priporoča se izogibanje sočasnemu jemanju. Če je sočasno jemanje neizogibno, je pri bolnikih lahko potrebno povečanje odmerka takrolimusa. Spreminjanje odmerka takrolimusa je treba prilagoditi posameznemu bolniku in glede na najnižje koncentracije takrolimusa, kot je primerno. Koncentracije je treba oceniti ob začetku zdravljenja, jih med zdravljenjem pogosto spremljati (začeti je treba v nekaj prvih dneh sočasnega

Razred ali ime zdravila/učinkovine	Posledica medsebojnega delovanja zdravil	Priporočila glede sočasnega jemanja zdravil
		jemanja) ter znova oceniti ob zaključku zdravljenja z induktorjem CYP3A4 in po njem. Po zaključku jemanja induktorja CYP3A4 bo odmerek takrolimusa morda treba postopoma prilagoditi. Pozorno spremljajte delovanje presadka.
Zmerni induktorji CYP3A4: metamazol, fenobarbital, izoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin; šibki induktorji CYP3A4: flukloksacilin.	Znižajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za zavrnitev <i>[glejte poglavje 4.4]</i> .	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi povečajte odmerek takrolimusa <i>[glejte poglavje 4.2]</i> . Pozorno spremljajte delovanje presadka.
Kasopofungin	Lahko zmanjša najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in poveča tveganje za zavrnitev. Mehanizem interakcije ni bil potrjen.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi povečajte odmerek takrolimusa <i>[glejte poglavje 4.2]</i> . Pozorno spremljajte delovanje presadka.
Kanabidiol (zaviralec P-gp)	Pri sočasni uporabi takrolimusa in kanabidiola so poročali o zvišanih ravneh takrolimusa v krvi. To je lahko posledica zaviranja črevesnega izločanja s pomočjo P-glikoproteina, kar vodi do povečane biološke uporabnosti 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 <i>[glejte poglavji 4.2 in 4.4]</i> .
Zdravila, za katera je znano, da imajo veliko afiniteto vezave na beljakovine v plazmi, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, peroralni antikoagulant ali peroralni antidiabetiki.	Takrolimus se močno veže na beljakovine v plazmi. Upoštevati je treba morebitno medsebojno delovanje z drugimi učinkovinami, za katere je znano, da imajo veliko afiniteto vezave na beljakovine v plazmi.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi prilagodite odmerek takrolimusa <i>[glejte poglavje 4.2]</i> .
Propulzivi: metoklopramid, cimetidin in magnezijev/aluminijev hidroksid.	Zvišajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za resne neželene učinke (npr. nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT).	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi znižajte odmerek takrolimusa <i>[glejte poglavje 4.2]</i> . Pozorno spremljajte ledvično funkcijo, podaljšanje intervala QT z EKG-jem in druge neželene učinke.
Vzdrževalni odmerki kortikosteroidov	Znižajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v

Razred ali ime zdravila/učinkovine	Posledica medsebojnega delovanja zdravil	Priporočila glede sočasnega jemanja zdravil
	polni krvi ter povečajo tveganje za zavrnitev <i>[glejte poglavje 4.4]</i> .	polni krvi in po potrebi zvišajte odmerek takrolimusa <i>[glejte poglavje 4.2]</i> . Pozorno spremljajte delovanje presadka.
Veliki odmerki prednizolona ali metilprednizolona	Vplivajo lahko na koncentracije takrolimusa v krvi (zvišanje ali znižanje), ko se jemljejo za zdravljenje akutne zavrnitve.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi prilagodite odmerek takrolimusa.
Zdravljenje z neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili	Vpliva lahko na farmakokinetiko takrolimusa zaradi sprememb jetrne funkcije med zdravljenjem z neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili, povezanim z očistkom virusa hepatitisa. Pride lahko do znižanja koncentracij takrolimusa v krvi. Vendar lahko zaviralni potencial CYP3A4 nekaterih neposredno delujočih protivirusnih zdravil izniči ta učinek ali povzroči zvišane koncentracije takrolimusa v krvi.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi prilagodite odmerek takrolimusa, da zagotovite nadaljnjo učinkovitost in varnost.

Sočasna uporaba takrolimusa in zaviralca tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR) (npr. sirolimus, everolimus) lahko poveča tveganje za trombotično mikroangiopatijo (vključno s hemolitično-uremičnim sindromom in trombotično trombocitopenično purpuro) (glejte poglavje 4.4).

Izogibati se je treba vnosu velikih količin kalija in uporabi diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. amilorid, triamteren ali spironolakton), saj je zdravljenje s takrolimusom lahko povezano s hiperkaliemijo ali lahko poslabša predhodno obstoječo hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4). Potrebna je previdnost, če se takrolimus jemlje sočasno z ostalimi učinkovinami, ki povečajo nivo 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.

Vpliv takrolimusa na presnovo drugih zdravil

Takrolimus je znan zaviralec CYP3A4, zato lahko njegova sočasna uporaba z zdravili, ki se presnavljajo s CYP3A4, vpliva na presnovo takšnih zdravil.

Pri sočasni uporabi takrolimusa se razpolovni čas ciklosporina podaljša. Poleg tega se lahko pojavijo sinergistični/aditivni nefrotoksični učinki. Zato kombinirana uporaba ciklosporina in takrolimusa ni priporočljiva; pri bolnikih, ki so prej dobivali ciklosporin, je treba takrolimus uporabiti previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dokazano je, da takrolimus zvišuje koncentracijo 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 interakcijah med takrolimusom in statini je na voljo malo podatkov. Podatki, ki so na voljo, kažejo, da sočasna uporaba takrolimusa v glavnem ne spremeni farmakokinetike statinov.

Podatki zbrani na živalih kažejo, 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.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki pri ženskah kažejo, da takrolimus prehaja skozi placento. Pri novorojenčku obstaja tveganje za hiperkaliemijo (npr. pojavnost 7,2 % pri novorojenčkih, tj. 8 od 111), ki pa se spontano normalizira. Zdravljenje s takrolimusom pride v poštev tudi pri nosečnicah, če ni varnejše alternative in če pričakovana korist opravičuje možno tveganje za plod. V primeru izpostavljenosti *in utero* je novorojenčka priporočljivo spremljati glede možnih neželenih učinkov takrolimusa (zlasti učinki na ledvice).

Rezultati neintervencijske študije varnosti po izdaji dovoljenja za promet (EUPAS37025)

V študiji varnosti po izdaji dovoljenja za promet so analizirali 2905 primerov nosečnosti iz mednarodnega registra presaditev za preučevanje nosečnosti (ang. Transplant Pregnancy Registry International – TPRI) za oceno rezultatov pri ženskah, zdravljenih s takrolimusom (383 prospektivnih poročil, vključno z 247 bolnicami s presajeno ledvico in 136 bolnicami s presajenimi jetri), in tistih, ki so se zdravile z drugimi imunosupresivi. Rezultati študije na podlagi omejenih podatkov (289 primerov prospektivno poročenih nosečnosti, pri katerih je bila posameznica izpostavljena takrolimusu v prvem trimesečju) niso pokazali povečanega tveganja za večje malformacije. Pri ženskah, zdravljenih s takrolimusom, je bila opažena večja prevalenca spontanega splava v primerjavi z ženskami, ki so se zdravile z alternativnimi imunosupresivi. Tudi pri bolnicah s presajeno ledvico je bila prevalenca preeklampsije tudi večja pri ženskah, zdravljenih s takrolimusom. Vendar na splošno ni bilo zadostnih dokazov za opredelitev tveganja za ta izida. Pri bolnicah s presajenimi jetri in ledvico, ki so bile izpostavljene takrolimusu, je bilo 45–55 % živorojenih otrok rojenih prezgodaj, pri čemer jih je 75–85 % imelo glede na svojo gestacijsko starost normalno porodno telesno maso. Podobne rezultate so opazili pri drugih imunosupresivih, vendar pa je bilo dokazov, ki bi omejevali zaključke, malo.

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 Prograf ne smejo dojiti.

Plodnost

Na plodnost samcev pri podganah so opazili negativen vpliv takrolimusa, v obliki manjšega števila in gibljivosti spermijev (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 zdravilo Prograf vzame skupaj z alkoholom.

Študije o vplivu takrolimusa (Prograf) 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.

Najpogostejše poročani neželeni učinki (pojavijo se pri > 10 % bolnikov) so tremor, okvara ledvic, hiperglikemična stanja, sladkorna bolezen, hiperkaliemija, okužbe, hipertenzija in nespečnost.

Kaže, da peroralno uporabo spremlja manjša incidenca neželenih učinkov kot intravensko. Neželeni učinki so naštetih spodaj v 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 med zdravljenjem z drugimi močnimi imunosupresivi so bolniki tudi med zdravljenjem s takrolimusom pogosto izpostavljeni povečanemu tveganju za pojav okužb (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 z zdravilom Prograf, 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 neoplazme (vključno s cistami in polipi)

Bolnike, ki prejemajo imunosupresive, bolj ogroža pojav malignih obolenj. V povezavi z zdravljenjem s takrolimusom so poročali o benignih in malignih novotvorbah, vključno z limfoproliferativnimi boleznimi, povezanimi z EBV, kožnimi malignimi novotvorbami in Kaposijevim sarkomom.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Bolezni imunskega sistema

Pri bolnikih, ki so dobivali takrolimus, so opisane 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, hipokalcidemija, 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, potrnost, 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, bolezni živčevja
občasni:	koma, krvavitve v osrednje živčevje in cerebrovaskularni insult, paraliza in pareza, encefalopatija, nenormalnosti govora in jezika, amnezija
redki:	hipertonija
zelo redki:	miastenija
neznana	
pogostnost:	posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom (PRES)

Očesne bolezni

pogosti:	zamegljen vid, fotofobija, težave z očmi
občasni:	katarakta
redki:	slepota
neznana:	nevtropatija 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, kardiomiopatija, hipertrofija prekatov, supraventrikularne aritmije, palpitacije
redki:	perikardialni izliv
zelo redki:	<i>Torsades de pointes</i>

Žilne bolezni

zelo pogosti:	hipertenzija
pogosti:	krvavitev, trombembolični in ishemični dogodki, okvara perifernih žil, žilna hipotenzija
občasni:	infarkt, globoka venska tromboza v udih, šok

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti:	dispneja, parenhimske bolezni pljuč, plevralni izliv, faringitis, kašelj, zamašenost nosu in vnetja
občasni:	dihalna odpoved, 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 napihnjenost, mehko blato, prebavne motnje
občasni:	paralitični ileus, akutni in kronični pankreatitis, gastroezofagealna refluksna bolezen, okvarjeno praznjenje želodca
redki:	subileus, psevdociista trebušne slinavke

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 jeter, stenoza žolčevoda

Bolezni kože in podkožja

pogosti:	srbenje, izpuščaj, alopecija, akne, močnejše znojenje
občasni:	dermatitis, fotosenzibilnost
redki:	toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)
zelo redki:	Stevens-Johnsonov sindrom

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti:	artralgija, mišični krči, bolečine v okončini, bolečine v hrbtu
občasni:	težave s sklepi
redki:	zmanjšanje gibljivosti

Bolezni sečil

zelo pogosti:	okvara ledvic
pogosti:	odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic, oligurija, nekroza ledvičnih tubulov, toksična nefropatija, motnje v delovanju sečil, simptomi težav z mehurjem in sečnico
občasni:	anurija, hemolitično-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 maščobnega tkiva

Preiskave

zelo pogosti:	nenormalne vrednosti testov delovanja jeter
pogosti:	zvišanje alkalne fosfataze v krvi, povečanje telesne mase
občasni:	zvišanje amilaze, nenormalni izvidi preiskave EKG, nenormalni izvidi srčne frekvence in ritma, hujšanje, zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
zelo redki:	nenormalen ehokardiogram, podaljšan QT interval na elektrokardiogramu

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih

pogosti:	primarna disfunkcija presadka
----------	-------------------------------

Opazili so napake pri zdravljenju, vključno z nepazljivim, nenamernim ali nenadzorovanim zamenjevanjem zdravil s takrolimusom v farmacevtskih oblikah, s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem. Ob tem so poročali o nekaj primerih s tem povezanih zavrnitev presadka (iz razpoložljivih podatkov pogostnosti 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 neželenih učinkih

Poročanje o 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, urtikarija, letargija, zvišanje ravni sečninskega dušika v krvi, povečanje koncentracije kreatinina v serumu in zvišanje ravni alanin-aminotransferaze.

Specifičnega antidota za zdravilo Prograf ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba uporabiti splošne podpirne 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 hemofiltracija ali hemodiafiltracija toksične koncentracije učinkovito znižali. V primeru zastrupitve po peroralnem zaužitju 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: imunosupresivi, zaviralci kalcinevrina, oznaka ATC: L04AD02

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

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 limfokinskih genov.

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 γ -interferon) ter izražanje receptorja za interleukin-2.

Rezultati iz objavljenih podatkov pri drugih primarnih presaditvah organov

Zdravilo Prograf se je uveljavilo kot sprejemljivo pri primarnem imunosupresivnem zdravljenju po presaditvi trebušne slinavke, pljuč in črevesa. V prospektivnih objavljenih študijah so takrolimus raziskovali kot primarni imunosupresiv pri približno 175 bolnikih po presaditvi pljuč, 475 bolnikih po presaditvi trebušne slinavke in 630 bolnikih po presaditvi črevesa. V celoti je bil varnostni profil takrolimusa v teh objavljenih študijah podoben tistemu, kar je znano iz velikih študij, v katerih so takrolimus 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 novejšje multicentrične študije obravnava 110 bolnikov, ki so bili v razmerju 1 : 1 randomizirani v skupino, ki je prejela takrolimus ali v skupino, ki je prejela ciklosporin. Takrolimus je bil uveden kot neprekinjena intravenska infuzija v odmerku od 0,01 do 0,03 mg/kg/dan, ter peroralni takrolimus, ki 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 zavrntvenih epizod (11,5 %) in kronične zavrntve, 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, ki je prejela takrolimus 80,8 % in v skupini, ki je prejela ciklosporin 83 % (Treede et al., 3rd ICI San Diego, ZDA, 2004; Izvleček 22).

Druga randomizirana študija je primerjala 66 bolnikov, ki so prejeli takrolimus s 67 bolniki, ki so prejeli ciklosporin. Takrolimus je bil uveden kot neprekinjena 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, ki je prejela takrolimus je bilo 83 % in v skupini, ki je prejela ciklosporin 71 %, dveletno pa v prvi 76 % in v drugi 66 %. Številčno je bilo akutnih zavrntvenih epizod na 100 bolnikovih dni v skupini, ki je prejela takrolimus manj (0,85 epizode) kot v skupini, ki je prejela ciklosporin (1,09 epizode). Obliteracijski bronhiolitis se je pojavil pri 21,7 % bolnikov v skupini, ki je prejela takrolimus in pri 38,0 % bolnikov v skupini, ki je prejela ciklosporin ($p = 0,025$). Iz zdravljenja s ciklosporinom na zdravljenje s takrolimusom je moralo preiti statistično značilno več bolnikov ($n = 13$) kot iz zdravljenja s takrolimusom na zdravljenje s ciklosporinom ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

V dodatni študiji v dveh centrih so 26 bolnikov randomizirali v skupino, ki je prejela takrolimus in 24 v skupino, ki je prejela ciklosporin. Takrolimus je bil uveden kot neprekinjena 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 zavrntve je bil v skupini, ki je prejela takrolimusom večji po 6 mesecih (57,7 % v prim. s 45,8 %) in po 1 letu po presaditvi pljuč (50 % v primerjavi s 33,3 %) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Te tri študije so pokazale podobne deleže preživetja. Incidenca akutnih zavrntev je bila v vseh treh študijah številčno manjša s takrolimusom in v eni od teh študij so poročali o značilno manjši incidenci obliteracijskega bronhiolitisa s takrolimusom.

Presaditev trebušne slinavke

Multicentrična študija je zajela 205 bolnikov, pri katerih je bila hkrati narejena presaditev trebušne slinavke in ledvice; bolnike so randomizirali v skupino, ki je prejela takrolimus ($n = 103$) ali v skupino, ki je prejela 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 trebušne slinavke 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 zdravljenje (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Presaditev črevesa

Objavljene klinične izkušnje enega samega centra o uporabi takrolimusa pri primarnem zdravljenju po presaditvi črevesa kažejo, da je bilo aktuarski delež preživetja 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 antagonistov interlevkina-2 daklizumaba, najmanjši začetni odmerki takrolimusa s ciljno najnižjo

koncentracijo od 10 do 15 ng/ml in, v najnovejšem času, obsevanje alotransplantata (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri človeku je dokazano, da se takrolimus absorbira skozi celotna prebavila. Po peroralni uporabi kapsul zdravila Prograf doseže takrolimus največjo koncentracijo ($C_{\max}$) v krvi v približno 1 do 3 urah. Pri nekaterih bolnikih se takrolimus stalno absorbira skozi daljše obdobje, 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 ravnovesja zdravila Prograf pri večini dosežene v 3 dneh.

Pri zdravih preiskovancih so 0,5-mg, 1-mg in 5-mg trde kapsule zdravila Prograf dokazano bioekvivalentne, če so uporabljene v ekvivalentnih odmerkih.

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

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

V študiji stabilnih bolnikov po presaditvi ledvice, ki so zaužili zdravilo Prograf takoj po običajnem zajtrku, je bil učinek na peroralno biološko uporabnost manj izrazit. Opazni sta bili zmanjšani AUC (od 2 do 12 %) in $C_{\max}$ (od 15 do 38 %) ter zvečanje $t_{\max}$ (od 38 do 80 %) v polni krvi.

Tok žolča ne vpliva na absorpcijo zdravila Prograf.

Obstaja močna korelacija med AUC in najnižjo koncentracijo v polni krvi v ravnotežnem stanju.

Spremljanje 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 α -1-kisli glikoprotein.

Takrolimus se v veliki meri razporedi po telesu. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je glede na koncentracijo v plazmi približno 1300 l (zdravi preiskovanci). Ustrezni podatek na podlagi polne krvi je povprečno 47,6 l.

Biotransformacija

Takrolimus se v veliki meri presnovi v jetrih, predvsem s citokromom P450-3A4 (CYP3A4) in s citokromom P450-3A5 (CYP3A5). 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 (CTO) 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. Pediatrični prejemniki jeter imajo CTO približno dvakrat tolikšen kot odrasli bolniki s presajenimi jetri. 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 spremenljiv. Pri zdravih preiskovancih je povprečni razpolovni čas v polni krvi približno 43 ur. Pri odraslih oz. pediatričnih bolnikih s presajenimi jetri je povprečno 11,7 ure oz. 12,4 ure, pri odraslih prejemnikih presajene ledvice pa 15,6 ure. Hitrejši očistek pripomore h krajšemu razpolovnemu času, opaženem pri prejemnikih presadkov.

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 trebušna slinavka sta bila primarna organa, prizadeta v študijah toksičnosti pri podganah in pavianih. 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 ng/ml, kar je več kot 6-krat višja vrednost od povprečne najvišje koncentracije, ki je bila opažena pri uporabi zdravila Prograf pri presaditvah v klinični praksi.

Škodljive učinke na zarodek in plod 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

Prograf 0,5 mg trde kapsule

Vsebina kapsule:

hipromeloza
premrežen natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E 172)
želatina

Črnilo na ovojnicah kapsule: šelak, sojin lecitin, hidroksipropilceluloza, simetikon, rdeči železov oksid (E172).

Prograf 1 mg trde kapsule

Vsebina kapsule:

hipromeloza
premrežen natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

titanov dioksid (E171)
želatina

Črnilo na ovojnicah kapsule: šelak, sojin lecitin, hidroksipropilceluloza, simetikon, rdeči železov oksid (E172).

Prograf 5 mg trde kapsule

Vsebina kapsule:

hipromeloza
premrežen natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
želatina

Črnilo na ovojnici kapsule: šelak, titanov dioksid (E171) in propilenglikol.

6.2 Inkompatibilnosti

Takrolimus ni kompatibilen s PVC-jem. Cevke, brizge in drugi pripomočki, ki se jih uporablja za pripravo in dajanje suspenzije iz vsebine kapsul zdravila Prograf, ne smejo vsebovati PVC-ja.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po odprtju aluminijastega ovoja: 1 leto.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperaturnih pogojev.

Shranjujte v originalni ovojnine za zagotovitev zaščite pred vlago.

Kapsule je treba zaužiti takoj, ko se jih vzame iz pretisnega omota.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC/aluminijasti pretisni omot ali PVC/PVDC/aluminijasti perforirani pretisni omot za enkratni odmerek. Deset kapsul v enem pretisnem omotu. Aluminijast ovoj s sušilnim sredstvom vsebuje 2, 3, 5, 6, 9 ali 10 pretisnih omotov.

Prograf 0,5 mg trde kapsule

Pakiranje po 20, 30, 50, 60 in 100 trdih kapsul v pretisnih omotih.

Pakiranje po 20×1, 30×1, 50×1, 60×1, in 100×1 trdih kapsul v perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek.

Prograf 1 mg trde kapsule

Pakiranje po 20, 30, 50, 60, 90 in 100 trdih kapsul v pretisnih omotih.

Pakiranje po 20×1, 30×1, 50×1, 60×1, 90×1 in 100×1 trdih kapsul v perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek.

Prograf 5 mg trde kapsule

Pakiranje po 30, 50, 60 in 100 trdih kapsul v pretisnih omotih.

Pakiranje po 30×1, 50×1, 60×1 in 100×1 trdih kapsul v perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zaradi imunosupresivnih učinkov takrolimusa se je med pripravo treba izogibati inhaliranju, neposrednemu stiku kože ali sluznic s formulacijami za injiciranje, praškom ali zrncom, ki jih vsebujejo zdravila s takrolimusom. Če pride do takšnega stika, umijte kožo in izperite prizadeto oko ali oči.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Astellas Pharma d.o.o.
Šmartinska cesta 53
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/04/01291/001-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Prograf 0,5 mg trde kapsule

Datum prve odobritve: 30. 04. 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 12. 10. 2021

Prograf 1 mg trde kapsule

Datum prve odobritve: 30. 04. 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 17. 01. 2008

Prograf 5 mg trde kapsule

Datum prve odobritve: 30. 04. 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 17. 01. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 03. 2026