

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tacni 0,5 mg trde kapsule

Tacni 1 mg trde kapsule

Tacni 5 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula zdravila Tacni 0,5 mg vsebuje 0,5 mg takrolimusa.

Ena trda kapsula zdravila Tacni 1 mg vsebuje 1 mg takrolimusa.

Ena trda kapsula zdravila Tacni 5 mg vsebuje 5 mg takrolimusa.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula zdravila Tacni 0,5 mg vsebuje 109,1 mg brezvodne laktoze.

Ena trda kapsula zdravila Tacni 1 mg vsebuje 108,6 mg brezvodne laktoze.

Ena trda kapsula zdravila Tacni 5 mg vsebuje 104,6 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trde kapsule

Tacni 0,5 mg trde kapsule: kapsule s pokrovčkom in telesom slonokoščene barve, v katerih je bel prašek.

Tacni 1 mg trde kapsule: kapsule s pokrovčkom in telesom bele barve, v katerih je bel prašek.

Tacni 5 mg trde kapsule: kapsule s pokrovčkom in telesom rdeče barve, v katerih je bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravljenje zavrnitve alotransplantata, odporne proti terapiji z drugimi imunosupresivi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Tacni mora natančno nadzorovati ustrezno usposobljeno in opremljeno osebje. Samo zdravniki, izkušeni v imunosupresivnem zdravljenju in vodenju bolnikov s presadki, smejo predpisovati to zdravilo in upajati spremembe pri imunosupresivnem zdravljenju.

Nepazljiva, nenamerna ali nenadzorovana zamenjava zdravil s takrolimusom v farmacevtskih oblikah s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem, ni varna. To lahko vodi do zavrnitve presadka ali povečane pojavnosti neželenih učinkov, vključno z zmanjšano ali čezmerno 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 katero koli drugo farmacevtsko obliko je potrebno spremljati koncentracijo zdravila v telesu ter prilagoditi odmerke, da bi tako zagotovili ustrezno sistemsko izpostavljenost takrolimusu.

Splošne opombe

Spodaj navedeni priporočeni začetni odmerki so zgolj smernice. Odmerjanje takrolimusa mora temeljiti predvsem na klinični oceni zavrnitve presadka in prenašanja pri vsakem bolniku posebej; v pomoč pa je spremljanje koncentracije v krvi (glejte spodaj za priporočila glede ciljnih koncentracij v polni krvi). Če so klinični znaki zavrnitve opazni, je treba razmisliti o spremembi imunosupresivne sheme zdravljenja. Takrolimus je mogoče uporabljati intravensko ali peroralno. Na splošno se lahko odmerjanje začne peroralno. Če je potrebno, je mogoče v vodi suspendirano vsebino kapsule aplicirati po nazogastrični sondi. V začetnem obdobju po kirurškem posegu se takrolimus rutinsko uporablja skupaj z drugimi imunosupresivi. Odmerek zdravila Tacni se lahko razlikuje glede na izbrano imunosupresivno shemo.

Trajanje zdravljenja

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

Odmerjanje

Priporočila za odmerjanje – presaditev jeter

Preprečevanje zavrnitve presadka – odrasli

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

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 neprekinjene 24-urne infuzije.

Preprečevanje zavrnitve presadka – otroci

Začetni peroralni odmerek 0,30 mg/kg/dan je treba uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). 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 takrolimusa se med obdobjem po presaditvi običajno zmanjšajo. V nekaterih primerih je mogoče sočasno imunosupresivno terapijo opustiti, kar pomeni prehod na monoterapijo s takrolimusom.

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

Zdravljenje zavrnitve – odrasli in otroci

Za obvladovanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke takrolimusa, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in kratke cikle mono-/poliklonskih protiteles. Če se pojavijo znaki toksičnosti (npr. izrazite neželene reakcije – glejte poglavje 4.8), bo morda potrebno zmanjšati odmerek takrolimusa. Pri prehodu na zdravljenje s takrolimusom je treba zdravljenje začeti z začetnim peroralnim odmerkom, priporočenim za primarno imunosupresijo.

Za informacije o prehodu s ciklosporina na zdravilo Tacni glejte v nadaljevanju poglavje »Prilagoditve odmerjanja pri specifičnih populacijah bolnikov«.

Priporočila za odmerjanje – presaditev ledvice

Preprečevanje zavrnitve presadka – odrasli

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

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

Preprečevanje zavrnitve presadka – otroci

Začetni peroralni odmerek 0,30 mg/kg/dan je treba uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). 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 takrolimusa se med obdobjem po presaditvi običajno zmanjšajo. V nekaterih primerih je mogoče sočasno imunosupresivno terapijo opustiti, kar pomeni prehod na dvojno terapijo, ki temelji na takrolimusu. Izboljšanje bolnikovega stanja po presaditvi lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in morda bodo potrebne dodatne prilagoditve odmerka.

Zdravljenje zavrnitve – odrasli in otroci

Za obvladovanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke takrolimusa, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in kratke cikle mono-/poliklonskih protiteles. Če se pojavijo znaki toksičnosti (npr. izrazite neželene reakcije – glejte poglavje 4.8), bo morda potrebno zmanjšati odmerek zdravila Tacni. Pri prehodu na zdravljenje s takrolimusom je treba zdravljenje začeti z začetnim peroralnim odmerkom, priporočenim za primarno imunosupresijo.

Za informacije o prehodu s ciklosporina na zdravilo Tacni glejte v nadaljevanju poglavje »Prilagoditve odmerjanja pri specifičnih populacijah bolnikov«.

Priporočila za odmerjanje – presaditev srca

Preprečevanje zavrnitve presadka – odrasli

Takrolimus je mogoče uporabiti z indukcijo protiteles (kar omogoča odlog začetka zdravljenja s takrolimusom), ali pa pri klinično stabilnih bolnikih brez indukcije protiteles.

Po indukciji protiteles je treba peroralno zdravljenje s takrolimusom začeti z odmerkom 0,075 mg/kg/dan, razdeljenim na dva odmerka (npr. zjutraj in zvečer). Dajanje zdravila se mora začeti v 5 dneh po zaključku kirurškega posega, čim se bolnikovo stanje stabilizira. Če peroralna uporaba zaradi bolnikovega kliničnega stanja ni mogoča, je treba zdravljenje s takrolimusom 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 peroralno obliko takrolimusa uporabili v 12 urah po presaditvi. Ta način je bil rezerviran za bolnike brez motenj v delovanju organov (npr. motenega delovanja ledvic). V takšnem primeru so uporabili začetni peroralni odmerek takrolimusa od 2 do 4 mg na dan v kombinaciji z mofetilmikofenolatom in kortikosteroidi ali v kombinaciji s sirolimusom in kortikosteroidi.

Preprečevanje zavrnitve presadka – otroci

Pri pediatričnih bolnikih so takrolimus po presaditvi srca uporabljali z indukcijo protiteles (ali brez njih). Pri bolnikih brez indukcije protiteles je v primeru, da se zdravljenje s takrolimusom začne intravensko, priporočeni začetni odmerek od 0,03 do 0,05 mg/kg/dan v obliki neprekinjene 24-urne infuzije, s ciljem doseči koncentracijo takrolimusa v polni krvi od 15 do 25 ng/ml. Bolniki morajo preiti na peroralno terapijo, čim je to klinično izvedljivo. Prvi odmerek peroralnega zdravljenja mora biti 0,30 mg/kg/dan, s tem zdravljenjem pa je treba začeti od 8 do 12 ur po prekinitvi intravenskega zdravljenja.

Če se zdravljenje s takrolimusom po indukciji protiteles 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 takrolimusa se med obdobjem po presaditvi običajno zmanjšajo. Izboljšanje bolnikovega stanja po presaditvi lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in morda bodo potrebne dodatne prilagoditve odmerka.

Zdravljenje zavrnitve – odrasli in otroci

Za obvladovanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke takrolimusa, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in kratke cikle mono-/poliklonskih protiteles. Pri odraslih bolnikih, ki preidejo na zdravljenje s takrolimusom, je treba začetni peroralni odmerek 0,15 mg/kg/dan uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer).

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

Za informacije o prehodu z zdravljenja s ciklosporinom na zdravljenje z zdravilom Tacni glejte v nadaljevanju poglavje »Prilagoditve odmerjanja pri specifičnih populacijah bolnikov«.

Priporočila za odmerjanje – zdravljenje zavrnitve, drugi alotransplantati

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

Prilagoditve odmerjanja pri specifičnih populacijah bolnikov*Bolniki z okvaro jeter*

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

Bolniki z okvaro ledvic

Delovanje ledvic ne vpliva na farmakokinetiko takrolimusa, 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).

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji so za doseganje podobnih koncentracij v krvi kot pri odraslih na splošno potrebni 1 ½- do 2-krat večji odmerki, kot so odmerki za odrasle.

Starejši ljudje

Trenutno ni na voljo nobenih dokazov, ki bi kazali, da je pri starejših ljudeh potrebno odmerjanje prilagoditi.

Prehod s ciklosporina

Pri prehodu s ciklosporinskega zdravljenja na zdravljenje s takrolimusom je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Zdravljenje s takrolimusom je treba začeti ob upoštevanju koncentracije ciklosporina v krvi in bolnikovega kliničnega stanja. Če je koncentracija ciklosporina v krvi zvišana, je treba uporabo zdravila odložiti. V praksi so zdravljenje s takrolimusom začeli od 12 do 24 ur po prekinitvi zdravljenja s ciklosporinom. Koncentracijo ciklosporina v krvi je treba nadzirati tudi po prehodu, ker zdravilo lahko vpliva na očistek ciklosporina.

Priporočila za doseganje ciljne najnižje koncentracije v polni krvi

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

Kot pomoč za optimizacijo odmerjanja je na voljo več imunskih preskusov za določanje koncentracije takrolimusa v polni krvi, vključno s semiavtomatičnim encimskim imunskim preskusom z mikrodenci (MEIA). V literaturi objavljene koncentracije ter individualne vrednosti v klinični praksi je treba primerjati previdno in ob poznavanju uporabljenih metod. V klinični praksi se za nadziranje koncentracij v polni krvi trenutno uporabljajo metode imunskega preskusa.

V obdobju po presaditvi je treba nadzorovati najnižjo koncentracijo takrolimusa v krvi. Med peroralno uporabo je treba vzorce za določitev najnižje koncentracije vzeti približno 12 ur po uporabi zdravila, tik pred naslednjim odmerkom. Pogostnost nadziranja koncentracije v krvi mora temeljiti na kliničnih potrebah. Zdravilo Tacni je zdravilo z majhnim očistkom, zato lahko po prilagoditvi odmerne sheme mine več dni, preden so spremembe koncentracije v krvi opazne. Najnižje koncentracije v krvi je treba med zgodnjim obdobjem po presaditvi nadzirati približno dvakrat na teden in potem redno med vzdrževalnim zdravljenjem. Najnižje koncentracije takrolimusa v krvi je prav tako treba nadzirati tudi po prilagoditvi odmerka, spremembah imunosupresivne sheme ali po sočasni uporabi snovi, ki lahko spremenijo koncentracijo takrolimusa v polni krvi (glejte poglavje 4.5).

Analiza klinične študije kaže, da je mogoče večino bolnikov uspešno voditi, 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 presadkov jeter na splošno v razponu od 5 do 20 ng/ml, pri prejemnikih presadkov ledvic ali srca pa v razponu od 10 do 20 ng/ml. Pozneje, med vzdrževalnim zdravljenjem, so bile koncentracije v krvi pri prejemnikih presadkov jeter, ledvic ali srca na splošno v razponu od 5 do 15 ng/ml.

Način uporabe

Peroralni dnevni odmerek je priporočljivo uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Bolnik mora kapsule zaužiti takoj, ko jih vzame iz pretisnega omota. Bolnika je treba opozoriti, da ne sme zaužiti sušilnega sredstva. Kapsule je treba pogoltniti s tekočino (najbolje z vodo). Kapsule je praviloma treba vzeti na prazen želodec ali vsaj 1 uro pred jedjo oziroma 2 do 3 ure po jedi, da bi dosegli največjo absorpcijo (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, druge makrolide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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), parametre 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.

Opazili so primere napak pri zdravljenju, vključno z nepazljivo, nenamerno ali nenadzorovano zamenjavo farmacevtskih oblik takrolimusa s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem. To je imelo za posledico resne neželene učinke, vključno z zavrnitvijo presadka, ali druge neželene učinke, ki bi lahko bili posledica ali premajhne ali prevelike izpostavljenosti takrolimusu. Bolniki morajo ves čas jemati eno farmacevtsko obliko takrolimusa 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).

Med jemanjem zdravila Tacni bolniki ne smejo uporabljati zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) in drugih zeliščnih pripravkov. Obstaja namreč nevarnost za medsebojno delovanje, ki zniža koncentracijo takrolimusa v krvi in oslabi njegov klinični učinek (glejte poglavje 4.5).

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

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).

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 najnižjo 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 mlajše 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 takrolimusa ali o prehodu na drugo imunosupresivno zdravilo. Takrolimus lahko podaljša interval QT, vendar za zdaj ni prepričljivih dokazov, da bi povzročal *torsades de pointes*. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo ugotovljen prirojeni sindrom podaljšanega QT intervala ali pa obstaja sum na omenjeni sindrom.

Med zdravljenjem s takrolimusom so poročali o pojavu z EBV povezanih limfoproliferativnih bolezni. Bolniki, ki preidejo na zdravljenje s takrolimusom, sočasno ne smejo prejemati antilimfocitnega zdravljenja. Poročali so, da limfoproliferativne bolezni bolj ogrožajo zelo majhne (< 2 leti), EBV-VCA-negativne otroke. Pri takšnih bolnikih je zato treba pred začetkom zdravljenja s takrolimusom opraviti serologijo glede EBV-VCA. Med zdravljenjem je priporočljivo natančno nadziranje z EBV-PCR. Izid EBV-PCR je lahko pozitiven še več mesecev in sam po sebi ne nakazuje limfoproliferativne bolezni ali limfoma.

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

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, vključno s takrolimusom, obstaja večje tveganje za pojav oportunističnih okužb (bakterijskih, glivičnih, virusnih in protozojskih). Med temi stanji sta tudi z virusom BK povezana nefropatija in z virusom JC povezana progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Te okužbe so pogosto povezane z visokim skupnim imunosupresivnim bremenom in lahko vodijo do resnih ali usodnih stanj, kar morajo zdravniki upoštevati pri bolnikih s slabšim delovanjem ledvic ali nevrološkimi simptomi.

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

Tako kot pri drugih imunosupresivnih sredstvih je zaradi potencialnega tveganja za pojav malignih kožnih sprememb treba izpostavljenost sončni in ultravijolični svetlobi omejiti. Bolniki naj nosijo varovalna oblačila in naj uporablja sredstvo za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

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

Zdravilo Tacni vsebuje laktozo, zato je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnovne interakcije

Presnavljanje sistemsko razpoložljivega takrolimusa poteka z jetrnim encimom CYP3A4. Obstajajo tudi dokazi o gastrointestinalni presnovi s CYP3A4 v črevesni steni. Sočasna uporaba zdravil ali zeliščnih pripravkov, za katere je znano, da zavirajo ali inducirajo CYP3A4, lahko vpliva na presnavljanje takrolimusa in poveča ali zmanjša njegove koncentracije v krvi. Zato je koncentracije takrolimusa v krvi priporočljivo preverjati, kadarkoli sočasno uporabljate učinkovine, ki lahko spremenijo presnovo CYP3A in odmerke takrolimusa ustrezno prilagoditi, da bi izpostavljenost takrolimusu ohranili približno na enaki ravni (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zaviralci presnove

Klinično je ugotovljeno, da koncentracijo takrolimusa v krvi zvišujejo naslednje snovi: močne interakcije so opazili z antimikotiki, kot so ketokonazol, flukonazol, itrakonazol in vorikonazol, makrolidnim antibiotikom eritromicinom in zaviralci proteaz virusa HIV (npr. ritonavir). Sočasna uporaba teh učinkovin pri skoraj vseh bolnikih lahko zahteva zmanjšanje odmerka takrolimusa.

Šibkejšje interakcije so opazili s klotrimazolom, klaritromicinom, josamicinom, nifedipinom, nikardipinom, diltiazemom, verapamilom, danazolom, etinilestradiolom, omeprazolom in nefazodomom.

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

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

Lansoprazol in ciklosporin lahko zavirata presnovo takrolimusa s pomočjo encima CYP3A4 ter tako povečata koncentracijo takrolimusa v polni krvi.

Induktorji presnove

Klinično je ugotovljeno, da koncentracijo takrolimusa v krvi znižujejo naslednje snovi:

Močne interakcije so opazili z rifampicinom, fenitoinom ali šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zato bi lahko bilo potrebno v takšnem primeru odmerke takrolimusa skoraj pri vseh bolnikih povečati. Klinično pomembne interakcije so opazili tudi s fenobarbitalom. Dokazano je, da vzdrževalni odmerki kortikosteroidov zmanjšajo koncentracijo takrolimusa v krvi.

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

Karbamazepin, metamizol in izoniazid lahko znižajo koncentracijo takrolimusa.

Vpliv takrolimusa na presnovo drugih zdravil

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

Ob 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. Hkrati je treba pri bolnikih, ki so predhodno dobivali ciklosporin, takrolimus uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pokazalo se je, da takrolimus povečuje 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 medsebojnih delovanjih 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, dobljeni pri živalih, so pokazali, da bi takrolimus lahko zmanjšal očistek in podaljšal razpolovni čas pentobarbitala in fenazona.

Druga medsebojna delovanja, ki so povzročila klinično škodljive učinke

Sočasna uporaba takrolimusa z zdravili z nefrotoksičnimi ali nevrotoksičnimi učinki (kot so npr. aminoglikozidi, zaviralci giraze, vankomicin, sulfametoksazol+trimetoprim, nesteroidna protivnetna zdravila, ganciklovir ali aciklovir) lahko poveča te učinke.

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

Zdravljenje s takrolimusom je lahko povezano s hiperkaliemijo, oziroma lahko poveča že obstoječo hiperkaliemijo. Zato se je treba izogibati večjemu vnosu kalija in uporabi diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. amilorid, triamteren ali spironolakton).

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

Vezava na beljakovine

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki pri ljudeh kažejo, da takrolimus lahko prehaja skozi placento. Omejeni podatki, dobljeni pri prejemnicah presajenih organov ne kažejo, da bi med zdravljenjem s takrolimusom obstajalo večje tveganje za pojav neželenih učinkov, ki bi vplivali na potek in izid nosečnosti v primerjavi z drugimi imunosupresivnimi zdravili. Vendar pa so poročali o primerih spontanega splava. Doslej ni na voljo drugih pomembnih epidemioloških podatkov. Kadar je terapija potrebna, pride takrolimus lahko 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 nadzorovati glede pojava možnih neželenih učinkov takrolimusa (zlasti učinki na ledvice). Obstaja tveganje za prezgodnji porod (< 37 tednov), kot tudi za hiperkaliemijo pri novorojenčku, ki pa se normalizira sama od sebe.

Pri podganah in kuncih je takrolimus povzročal toksične učinke na zarodek oziroma plod v odmerkih, ki so imeli 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 Tacni ne smejo dojiti.

Plodnost

Takrolimus vpliva na plodnost samcev pri podganah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Takrolimus ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Takrolimus lahko povzroči motnje vida in nevrološke motnje. Ta učinek se lahko stopnjuje, če se zdravilo Tacni vzame skupaj z alkoholom.

4.8 Neželeni učinki

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

Številni spodaj navedeni neželeni učinki so reverzibilni in/ali se odzovejo na zmanjšanje odmerka. Peroralna uporaba je povezana z manjšim pojavom neželenih učinkov v primerjavi z intravensko uporabo. Neželeni učinki so navedeni padajoče glede na pogostnost 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).

Srčne bolezni

Pogosti:	ishemična koronarna bolezen, tahikardija
Občasni:	ventrikularna aritmija in zastoj srca, srčno popuščanje, kardiomiopatije, hipertrofija prekatov, supraventrikularne aritmije, palpitacije, nenormalni izvidi preiskave z EKG, nenormalni izvidi preiskave srčne frekvence in ritma
Redki:	perikardialni izliv
Zelo redki:	nenormalen ehokardiogram

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti:	anemija, levkopenija, trombocitopenija, levkocitoza, nenormalen izvid analize eritrocitov
Občasni:	koagulopatije, nenormalen izvid koagulacije in krvavitve, pancitopenija, nevtropenija
Redki:	trombotična trombocitopenična purpura, hipoprotrombinemija
Neznana:	čista aplazija rdečih krvnih celic, agranulocitoza, hemolitična anemija

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 dogodki, paraliza in pareza, encefalopatija, nenormalnosti govora in jezika, amnezija

Redki: hipertonijska

Zelo redki: miastenija

Očesne bolezni

Pogosti: zamegljen vid, fotofobija, očesne bolezni

Občasni: katarakta

Redki: slepota

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Pogosti: tinitus

Občasni: hipakuza

Redki: nevrosenzorična naglušnost

Zelo redki: okvara sluha

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: dispneja, parenhimske bolezni pljuč, plevralni izliv, faringitis, kašelj, zamašenost nosu in vnetja

Občasni: odpoved delovanja dihal, motnje respiratornega trakta, astma

Redki: sindrom akutne dihalne stiske

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: driska, navzea

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

Občasni: paralitični ileus, peritonitis, akutni in kronični pankreatitis, zvišanje ravni amilaze v krvi, gastroezofagealna refluksna bolezen, okvarjeno praznjenje želodca

Redki: subileus, psevdocista pankreasa

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

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: artralgiya, mišični krči, bolečine v okončini, bolečine v hrbtu

Občasni: motnje v sklepih

Bolezni endokrinega sistema

Redki: hirzutizem

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti: hiperglikemična stanja, diabetes mellitus, hiperkaliemija

Pogosti: hipomagneziemija, hipofosfatemija, hipokaliemija, hipokalcijemija, hiponatriemija, preobremenitev s tekočino, hiperurikemija, zmanjšanje apetita, anoreksija, metabolična acidoza, hiperlipidemija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, druge nepravilnosti elektrolitov

Občasni: dehidracija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija, hipoglikemija

Infekcijske in parazitske bolezni

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

Pri bolnikih, ki so se zdravili z imunosupresivi, vključno s takrolimusom, so poročali o primerih z virusom BK povezane nefropatije in z virusom JC povezane progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML).

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih

Pogosti: primarna disfunkcija presadka

Opazili so primere napak pri zdravljenju, vključno z nepazljivo, nenamerno ali nenadzorovano zamenjavo farmacevtskih oblik takrolimusa s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem. Ob tem so poročali o nekaj primerih s tem povezanih zavrnitev presadka (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

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

Žilne bolezni

Zelo pogosti: hipertenzija

Pogosti: krvavitve, trombembolični in ishemični dogodki, motnje v delovanju perifernih žil, žilna hipotenzija

Občasni: infarkt, globoka venska tromboza v okončinah, šok

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenična stanja, vročinska stanja, edemi, bolečine in nelagodje, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, povečanje telesne mase, moteno zaznavanje telesne temperature

Občasni: odpoved več organov, gripi podobna bolezen, slabo prenašanje temperaturnih sprememb, občutek tiščanja v prsih, občutek živčnosti, nenormalno počutje, zvišanje ravni laktat-dehidrogenaze v krvi, zmanjšanje telesne mase

Redki: žeja, padci, tiščanje v prsih, zmanjšanje gibljivosti, razjeda

Zelo redki: povečanje mase maščobnega tkiva

Bolezni imunskega sistema

Pri bolnikih, ki so prejemali takrolimus, so opazili alergijske in anafilaktoidne reakcije.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: nenormalnosti jetrnih encimov in delovanja jeter, holestaza in zlatenica, okvara jetrnih celic in hepatitis, holangitis

Redki: tromboza jetrne arterije, venookluzivna bolezen jeter

Zelo redki: odpoved jeter, stenoza žolčevoda

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: dismenoreja in krvavitev iz maternice

Psihiatrične motnje

Zelo pogosti: nespečnost

Pogosti: simptomi anksioznosti, zmedenost in dezorientiranost, depresija, potrtost, motnje razpoloženja, nočne more, halucinacije, duševne motnje

Občasni: psihotična motnja

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem je malo. Poročali so o več primerih naključnega prevelikega odmerjanja. Simptomi so vključevali tremor, glavobol, navzeo in bruhanje, okužbe, koprivnico, letargijo, zvišanje ravni sečninskega dušika v krvi in povečanje koncentracije kreatinina v serumu ter zvišanje ravni alanin aminotransferaze.

Specifičnega antidota za zdravilo Tacni ni na voljo. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba uporabiti splošne podpirne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci kalcinevrina, oznaka ATC: L04AD02

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

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

Takrolimus je zelo močan imunosupresiv in njegovo delovanje je bilo 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. interleukina-2, -3 in γ -interferona) ter izražanje receptorja za interleukin-2.

Klinična učinkovitost in varnost

Rezultati iz objavljenih podatkov pri drugih primarnih presaditvah organa

Takrolimus se je uveljavil kot primarno imunosupresivno zdravilo po presaditvi trebušne slinavke, pljuč in črevesja. 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 so bile varnostne značilnosti takrolimusa v teh objavljenih študijah podobne tistim, o katerih so poročali pri obsežnih študijah, v katerih so takrolimus uporabljali kot primarno zdravljenje po presaditvi jeter, ledvic in srca. Rezultati o učinkovitosti iz najboljšejših študij za vsako indikacijo so povzeti spodaj.

Presaditev pljuč

Vmesna analiza novejše multicentrične študije je obravnavala 110 bolnikov, ki so bili v razmerju 1:1 randomizirani v skupino s takrolimusom ali skupino s ciklosporinom. Takrolimus je bil uveden kot neprekinjena intravenska infuzija v odmerku od 0,01 do 0,03 mg/kg/dan, peroralni takrolimus 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 pojavnost akutnih zavrnitvenih epizod (11,5 %) in manjšo pojavnost kronične zavrnitve, sindroma obliterativnega bronhiolitisa (2,86 %), kot prejemniki ciklosporina, pri katerih sta bila ta deleža 22,6 % oziroma 8,57 %. Enoletno preživetje bolnikov je bilo v skupini s takrolimusom 80,8 % in v skupini s ciklosporinom 83 % (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Povzetek 22).

Druga randomizirana študija je primerjala 66 bolnikov, ki so se zdravili s takrolimusom s 67 bolniki, ki so se zdravili s ciklosporinom. Takrolimus je bil uveden kot neprekinjena intravenska infuzija v odmerku 0,025 mg/kg/dan, peroralno pa je takrolimus bil uporabljen v odmerku 0,15 mg/kg/dan z nadaljnjimi prilagoditvami odmerka, da so bile dosežene ciljne najnižje koncentracije 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 bolnikov-dni v skupini s takrolimusom manj (0,85 epizode) kot v skupini s ciklosporinom (1,09 epizode). Obliterativni 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 dvocentrični študiji so 26 bolnikov randomizirali v skupino s takrolimusom in 24 v skupino s ciklosporinom. Takrolimus je bil uveden kot neprekinjena intravenska infuzija v začetnem odmerku 0,05 mg/kg/dan, peroralno pa je takrolimus bil uporabljen v odmerku od 0,1 do 0,3 mg/kg/dan z nadaljnjimi prilagoditvami odmerka, da so bile dosežene ciljne najnižje koncentracije 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 prim. s 45,8 %) in po 1 letu po presaditvi pljuč (50 % v prim. s 33,3 %) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001; 20:511).

Te tri študije so pokazale podobne deleže preživetja. Pojavnost akutnih zavrnitev je bila v vseh treh študijah številčno manjša s takrolimusom v eni od teh študij pa so poročali o značilno manjši pojavnosti obliterativnega bronhiolitisa s takrolimusom.

Presaditev trebušne slinavke

Multicentrična študija je vključevala 205 bolnikov, pri katerih je bila hkrati opravljena presaditev trebušne slinavke in ledvice; bolnike so randomizirali v skupino s takrolimusom ($n = 103$) ali v skupino s ciklosporinom ($n = 102$). Začetni 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 ($p < 0,0005$), medtem ko je preživetje ledvičnega presadka bilo v obeh skupinah podobno. V celoti je 34 bolnikov prešlo z uporabe ciklosporina na uporabo takrolimusa, le 6 bolnikov, ki je prejelo takrolimus pa je potrebovalo drugo terapijo (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 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 prvih letih je bil začetni peroralni odmerek takrolimusa 0,3 mg/kg/dan. Rezultati so se v obdobju 11 let s povečevanjem izkušenj nenehno izboljševali.

Domnevno so k izboljšanju rezultatov skozi čas pri tej indikaciji pripomogle različne inovacije, npr. postopki za zgodnje odkrivanje okužb z virusom Epstein-Barr (EBV) in CMV, prirast kostnega mozga, dodatna uporaba antagonista interleukina-2 daklizumaba, manjši začetni odmerki takrolimusa s ciljnim najnižjimi koncentracijami 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 celotni prebavni trakt. Po peroralni uporabi kapsul takrolimusa doseže takrolimus najvišje koncentracije (C_{max}) v krvi v približno 1 do 3 urah. Zdi se, da se pri nekaterih bolnikih takrolimus stalno absorbira preko daljšega obdobja, tako da je absorpcijski profil razmeroma sploščen. Povprečna biološka uporabnost peroralno uporabljenega takrolimusa je v razponu od 20 do 25 %.

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

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

Hitrost in obseg absorpcije takrolimusa sta največji na tešče. Prisotnost hrane zmanjša 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 takrolimusa zmanjšala, če je bilo zdravilo 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 pri stabilnih bolnikih po presaditvi ledvice, ki so prejeli takrolimus takoj po običajnem kontinentalnem 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 takrolimusa.

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

Kontroliranje najnižjih koncentracij v polni krvi zato omogoča dobro oceno sistemske izpostavljenosti.

Porazdelitev

Porazdelitev takrolimusa po intravenski infuziji pri človeku je mogoče opisati kot dvofazno. V sistemske obtoku 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 dobro porazdeli po telesu. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je glede na koncentracijo v plazmi približno 1300 litrov (zdrave osebe). 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. Takrolimus se v precejšnji meri presnovi tudi v črevesni steni. Identificirali so več presnovkov. Le za enega od njih so *in vitro* ugotovili, da ima podobno imunosupresivno delovanje kot takrolimus. Ostali presnovki imajo le šibko imunosupresivno delovanje ali ga sploh nimajo. V sistemskega obtoku 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 osebah je bil iz koncentracij v polni krvi ocenjen povprečni celotni telesni očistek ("*average total body clearance*" (TBC)) 2,25 l/uro. Pri odraslih bolnikih s presajenimi jetri so ugotovili vrednost 4,1 l/uro, pri bolnikih s presajenimi ledvicami 6,7 l/uro in pri bolnikih s presajenim srcem 3,9 l/uro. Pri pediatričnih prejemnikih jetrnih presadkov je TBC približno dvakrat večji kot pri odraslih bolnikih s presajenimi jetri. Za hitrejši očistek po presaditvi so verjetno odgovorni dejavniki, kot so nizka vrednost hematokrita in nizke vrednosti beljakovin, zaradi česar se poveča delež nevezane frakcije takrolimusa ali s kortikosteroidi izzvano povečanje presnavljanja. Razpolovni čas takrolimusa je dolg in spremenljiv. Pri zdravih osebah je povprečni razpolovni čas v polni krvi približno 43 ur. Pri odraslih in pediatričnih bolnikih s presajenimi jetri je povprečno 11,7 ure oziroma 12,4 ure, pri odraslih prejemnikih presajene ledvice pa 15,6 ure. Hitrejši očistek pripomore h krajšemu razpolovnemu času, ki so ga opazili pri prejemnikih presadkov.

Po intravenski in peroralni uporabi s ^{14}C označenega takrolimusa se je večina radioaktivnosti izločila z blatom. Približno 2 % radioaktivnosti se je izločilo z urinom. V urinu in blatu so zaznali 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 pavijanih. Pri podganah je takrolimus povzročil toksične učinke na živčnem sistemu in očeh. Pri kuncih so po intravenski uporabi takrolimusa opazili reverzibilne kardiotoksične učinke. 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, zmanjšana 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 pri samcih; kazal se je z zmanjšanjem števila in gibljivosti semenčic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsul:

povidon K-30

premrežen natrijev karmelozat (E468)

brezvodna laktoza
magnezijev stearat

Tacni 0,5 mg ovojnica kapsul:
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
želatina

Tacni 1 mg ovojnica kapsul:
titanov dioksid (E171)
želatina

Tacni 5 mg ovojnica kapsul:
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
želatina

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

2 leti
Po odprtju aluminijastega ovoja: 1 leto.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PVdC-aluminija
Pretisni omot po 10 kapsul. Pretisni omoti s sušilnim sredstvom so hranjeni v vrečki iz aluminijaste folije.

Velikosti pakiranja:
20, 30, 50, 50x1, 60, 90 in 100 kapsul

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/11/01480/001-021

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07.03.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 17.11.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9.11.2017