

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Direnil 0,5 mg tvrde kapsule

Direnil 1 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula sadržava 0,5 mg ili 1 mg takrolimusa u obliku takrolimus hidrata.

Svaka kapsula od 0,5 mg ili 1 mg sadržava 50,14 mg odnosno 48,68 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Direnil 0,5 mg kapsule:

Kapsule tijela i kapice svjetlo žute boje s natpisom „TCR“ na kapici i „0.5“ na tijelu kapsule.

Kapsula sadrži bijeli do skoro bijeli prah.

Direnil 1 mg kapsule:

Kapsule tijela i kapice bijele boje s natpisom „TCR“ na kapici i „1“ na tijelu kapsule. Kapsula sadrži bijeli do skoro bijeli prah.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Profilaksa odbacivanja presatka jetre, bubrega ili srca kod primatelja.

Liječenje odbacivanja alotransplantata, koje je rezistentno na terapiju s drugim imunosupresivnim lijekovima.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju takrolimusom mora pažljivo nadzirati adekvatno kvalificirano i opremljeno osoblje. Samo liječnici koji imaju iskustva s provođenjem imunosupresivne terapije i s liječenjem bolesnika s presatcima, smiju propisivati ovaj lijek ili uvoditi promjene u imunosupresivnu terapiju.

Slučajna, nehotična ili nenadzirana zamjena formulacija s trenutnim oslobađanjem s formulacijama s produljenim oslobađanjem takrolimusa može dovesti do odbacivanja presatka ili povećati incidenciju nuspojava, uključivo nedovoljnu ili pretjeranu imunosupresiju, jer zamjena može dovesti do klinički važne razlike u sistemskoj izloženosti takrolimusu. U bolesnika valja primjenjivati jedan oblik formulacije takrolimusa uz odgovarajući dnevni režim doziranja; izmjene formulacija ili režima dopuštene su samo pod strogim nadzorom specijalista u području transplantacijske medicine (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nakon promjene na alternativnu formulaciju, mora se uvesti terapijsko praćenje koncentracije lijeka i prilagoditi doza kako bi se održala jednaka sistemska izloženost takrolimusu.

Opće napomene

Niže navedene preporučene početne doze služe isključivo kao smjernica. Doziranje takrolimusa mora se prvenstveno temeljiti na kliničkim procjenama odbacivanja i podnošljivosti kod svakog bolesnika pojedinačno, uz dodatnu pomoć u obliku praćenja koncentracije u krvi (niže u tekstu vidi preporučene ciljane vrijednosti ukupne koncentracije u punoj krvi). Ako se zapaze klinički znakovi odbacivanja, potrebno je razmisliti o promjeni imunosupresivnog režima.

Takrolimus se može primjenjivati intravenski ili oralno. U načelu se može započeti s oralnim doziranjem, ukoliko je potrebno, sadržaj kapsule može se rastopiti u vodi i dati preko nazogastrične sonde.

U početnom se postoperativnom razdoblju takrolimus rutinski daje zajedno s drugim imunosupresivima. Doza takrolimusa može varirati, što ovisi o odabranom imunosupresivnom režimu.

Način primjene

Prema preporuci, oralna se dnevna doza podijeli i daje u dvije doze (npr. ujutro i uvečer). Kapsule treba uzimati odmah nakon što se izvade iz blister pakovanja. Kapsule treba progutati s tekućinom (po mogućnosti vodom). Da bi se postigla maksimalna apsorpcija (vidjeti dio 5.2), kapsule treba načelno uzimati na prazan želudac ili barem 1 sat prije ili 2 do 3 sata nakon obroka.

Trajanje doziranja

Da bi se spriječilo odbacivanje transplantata, mora se održavati imunosupresija te se ne mogu navesti granice trajanja oralne terapije.

Preporuke doziranja – transplantacija jetre

Profilaksa odbacivanja presatka – odrasli

Oralnu terapiju takrolimusom valja započeti s dozom od 0,10 – 0,20 mg/kg/dan koja se daje podijeljena na dvije doze (npr. ujutro i uvečer). Primjenu treba započeti približno 12 sati po završetku operacije.

Ukoliko se doza zbog kliničkog stanja bolesnika ne može primijeniti oralno, valja započeti s intravenskom terapijom u dozi od 0,01 – 0,05 mg/kg/dan kao kontinuiranom 24-satnom infuzijom.

Profilaksa odbacivanja presatka – djeca

Početnu oralnu dozu od 0,30 mg/kg/dan treba davati podijeljenu u dvije doze (npr. ujutro i uvečer). Ako zbog kliničkog stanja bolesnika nije moguće lijek oralno dozirati, treba primijeniti početnu intravensku dozu od 0,05 mg/kg/dan kao kontinuiranu 24-satnu infuziju.

Prilagodba doze tijekom posttransplantacijskog razdoblja – odrasli i djeca

U razdoblju nakon transplantacije doze takrolimusa se obično smanjuju. U nekim je slučajevima moguće ukinuti prateću imunosupresivnu terapiju što dovodi do monoterapije takrolimusom. Pобољшanje stanja bolesnika nakon transplantacije može promijeniti farmakokinetiku takrolimusa zbog čega mogu biti potrebna daljnja prilagođavanja doze.

Terapija odbacivanja – odrasli i djeca

Za liječenje epizoda odbacivanja upotrebljavane su povećane doze takrolimusa, dodatna terapija kortikosteroidima, te uvođenje kratkih ciklusa monoklonskih/poliklonskih antitijela. Ako se opaze znakovi toksičnosti (npr. izrazite nuspojave – vidjeti dio 4.8), potrebno je smanjiti dozu takrolimusa.

Za prijelaz na takrolimus, liječenje treba započeti s početnom oralnom dozom koja se preporučava za primarnu imunosupresiju.

Za informacije o prijelazu s ciklosporina na takrolimus vidi niže navedeni tekst pod naslovom "Prilagodba doze u specifičnim populacijama bolesnika".

Preporuke za doziranje – transplantacija bubrega

Profilaksa odbacivanja presatka – odrasli

Oralnu terapiju takrolimusom treba započeti s dozom od 0,20 – 0,30 mg/kg/dan, koja se daje podijeljena u dvije doze (npr. ujutro i uvečer). Primjena treba započeti unutar 24 sata po završetku operacije.

Ako se zbog kliničkog stanja bolesnika doza ne može davati oralno, valja započeti sa intravenskom terapijom u dozi od 0,05 – 0,10 mg/kg/dan kao kontinuiranom 24-satnom infuzijom.

Profilaksa odbacivanja presatka – djeca

Početnu oralnu dozu od 0,30 mg/kg/dan treba primjenjivati podijeljenu u dvije doze (npr. ujutro i uvečer). Ako oralno doziranje nije moguće zbog kliničkog stanja bolesnika, treba primijeniti početnu intravensku dozu od 0,075 – 0,100 mg/kg/dan kao kontinuiranu 24-satnu infuziju.

Prilagodba doze tijekom posttransplantacijskog razdoblja – odrasli i djeca

Doze takrolimusa se obično smanjuju u razdoblju nakon transplantacije. U nekim je slučajevima moguće ukinuti prateću imunosupresivnu terapiju, što dovodi do dvojne terapije s takrolimusom. Pобољшanje stanja bolesnika nakon transplantacije može promijeniti farmakokinetiku takrolimusa, zbog čega mogu biti potrebna daljnja prilagođavanja doze.

Terapija odbacivanja – odrasli i djeca

Za liječenje epizoda odbacivanja upotrebljavane su povećane doze takrolimusa, dodatna terapija kortikosteroidima, te uvođenje kratkih ciklusa monoklonskih/poliklonskih antitijela. Ako se opaze znakovi toksičnosti (npr. izrazite nuspojave – vidjeti dio 4.8), potrebno je smanjiti dozu takrolimusa.

Za prijelaz na takrolimus, liječenje valja započeti s početnom oralnom dozom koja se preporučava za primarnu imunosupresiju.

Za informacije o prijelazu s ciklosporina na takrolimus, vidi niže navedeni tekst pod naslovom "Prilagodba doze u specifičnim populacijama bolesnika".

Preporuke doziranja – transplantacija srca

Profilaksa odbacivanja presatka – odrasli

Takrolimus se može upotrebljavati s indukcijom antitijela (što omogućava odgađanje početka terapije takrolimusom) ili alternativno, u klinički stabilnih bolesnika, bez indukcije antitijela. Nakon indukcije antitijela oralnu terapiju takrolimusom treba započeti u dozi od 0,075 mg/kg/dan koja se daje podijeljena u dvije doze (npr. ujutro i uvečer). Primjenu treba započeti unutar 5 dana nakon završetka operacije čim se stabilizira kliničko stanje bolesnika. Ako se doza zbog kliničkog stanja bolesnika ne može davati oralno, treba uvesti intravensku terapiju u dozi od 0,01 do 0,02 mg/kg/dan kao kontinuiranu 24-satnu infuziju.

Objavljena je alternativna strategija kod koje je oralni takrolimus davan unutar 12 sati nakon transplantacije. Taj je pristup bio rezerviran za bolesnike bez poremećene funkcije organa (npr. renalna disfunkcija). U tom je slučaju upotrebljena početna oralna doza takrolimusa od 2 do 4 mg na dan u kombinaciji s mikofenolatmofetilom i kortikosteroidima, ili u kombinaciji sa sirolimusom i kortikosteroidima.

Profilaksa odbacivanja presatka – djeca

Takrolimus je upotrebljavan sa indukcijom ili bez indukcije antitijela u pedijatrijskih bolesnika nakon transplantacije srca. U bolesnika bez indukcije antitijela, ako se terapija takrolimusom započinje intravenski, preporučena početna doza iznosi 0,03 – 0,05 mg/kg/dan kao kontinuirana 24-satna infuzija čiji je cilj postići koncentracije takrolimusa u punoj krvi od 15 – 25 ng/ml. Čim je to klinički izvedivo, bolesnici trebaju prijeći na oralnu terapiju. Prva doza oralne terapije treba biti 0,30 mg/kg/dan, a počinje se davati 8 do 12 sati nakon što se prekine intravenska terapija.

Nakon indukcije antitijela, ako se terapija takrolimusom započinje oralnim putem, preporučena početna doza iznosi 0,10 – 0,30 mg/kg/dan, a daje se podijeljena na dvije doze (npr. ujutro i uvečer).

Prilagodba doze tijekom posttransplantacijskog razdoblja - odrasli i djeca

Doze takrolimusa se obično smanjuju u razdoblju nakon transplantacije. Poboljšanje stanja bolesnika nakon transplantacije može izmijeniti farmakokinetiku takrolimusa, zbog čega mogu biti potrebna daljnja prilagođavanja doze.

Terapija odbacivanja – odrasli i djeca

Za liječenje epizoda odbacivanja upotrebljavane su povećane doze takrolimusa, dodatna terapija kortikosteroidima, te uvođenje kratkih ciklusa monoklonskih/poliklonskih antitijela.

U odraslih bolesnika koji su prešli na takrolimus, treba davati početnu oralnu dozu od 0,15 mg/kg/dan podijeljenu na dvije doze (npr. ujutro i uvečer).

U pedijatrijskih bolesnika koji su prešli na takrolimus, treba davati početnu oralnu dozu od 0,20 – 0,30 mg/kg/dan, podijeljenu u dvije doze (npr. ujutro i uvečer).

Za informacije o prijelazu s ciklosporina na takrolimus, vidi niže navedeni tekst pod naslovom "Prilagodba doze u specifičnim populacijama bolesnika".

Preporuke doziranja – terapija odbacivanja, drugi presatci

Preporučene doze za transplantaciju pluća, gušterače i crijeva temelje se na ograničenim podacima prospektivnih kliničkih ispitivanja. U bolesnika kojima su presađena pluća, takrolimus se upotrebljavao u početnoj oralnoj dozi od 0,10 – 0,15 mg/kg/dan, nakon transplantacije gušterače u početnoj oralnoj dozi od 0,2 mg/kg/dan, a nakon transplantacije crijeva u početnoj oralnoj dozi od 0,3 mg/kg/dan.

Prilagodba doze u specifičnim populacijama bolesnika

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre može se pokazati da je potrebno smanjiti dozu, kako bi se najniže koncentracije u krvi održale u preporučenom ciljanom rasponu.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

S obzirom na to da funkcija bubrega ne utječe na farmakokinetiku takrolimusa, prilagođavanje doze načelno nije potrebno. No, zbog nefrotoksičnog potencijala takrolimusa preporučava se pažljivo nadzirati funkciju bubrega (uključujući serijsko određivanje koncentracije kreatinina u serumu, izračunavanje klirensa kreatinina i praćenje količine izlučene mokraće).

Pedijatrijski bolesnici

Da bi postigle slične koncentracije u krvi, u pedijatrijskih su bolesnika općenito potrebne 1,5-2 puta veće doze od doza koje se daju odraslima.

Stariji bolesnici

Trenutačno nema dokaza da bi se doziranje u starijih bolesnika trebalo prilagođavati.

Prijelaz s ciklosporina

Oprez je potreban pri prijelazu bolesnika s terapije koja se bazira na ciklosporinu, na terapiju koja se bazira na takrolimusu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Terapiju takrolimusom treba započeti nakon razmatranja koncentracija ciklosporina u krvi te kliničkog stanja bolesnika. Doziranje valja odgoditi u prisutnosti povišenih razina ciklosporina u krvi. U praksi se terapija

takrolimusom započinjala 12 – 24 sata nakon prekida terapije ciklosporinom. Koncentracije ciklosporina u krvi treba nakon prijelaza i dalje nadzirati jer postoji mogućnost negativnog djelovanja na klirens ciklosporina.

Preporuke za ciljnu koncentraciju u punoj krvi

Doziranje se prvenstveno treba temeljiti na kliničkim ocjenama odbacivanja i podnošljivosti u svakog pojedinog bolesnika.

Kao pomoć za optimiziranje doziranja na raspolaganju stoji nekoliko imunoloških testova za određivanje koncentracija takrolimusa u punoj krvi, uključujući i poluautomatizirano enzimsko imunometrijsko određivanje pomoću mikročestica (eng. MEIA – *semi-automated microparticle enzyme immunoassay*). Usporedbe koncentracija iz objavljene literature s individualnim vrijednostima u kliničkoj praksi treba provoditi s oprezom i poznavanjem primijenjenih metoda određivanja. Danas se u kliničkoj praksi koncentracije u punoj krvi nadziru primjenom metoda imunološkog određivanja.

Tijekom razdoblja nakon transplantacije valja pratiti razinu koncentracije takrolimusa u krvi. Kada se dozira oralno, uzorke za određivanje razina u krvi treba uzimati približno 12 sati nakon doziranja, neposredno prije sljedeće doze. Učestalost nadziranja koncentracije u krvi treba se bazirati na kliničkim potrebama.

S obzirom na to da je takrolimus lijek s niskim klirensom, podešavanje režima doziranja može potrajati nekoliko dana prije nego što postanu očite promjene koncentracija u krvi.

Koncentracije u krvi treba tijekom početka razdoblja nakon transplantacije nadzirati približno dva puta na tjedan, a nakon toga, periodički tijekom terapije održavanja. Koncentracije takrolimusa u krvi također valja nadzirati nakon prilagođavanja doze, promjena u imunosupresivnom režimu ili poslije istovremene primjene tvari koje mogu mijenjati koncentracije takrolimusa u punoj krvi (vidjeti dio 4.5).

Analiza kliničkih ispitivanja navodi na zaključak da se većina bolesnika može uspješno liječiti ako se koncentracije takrolimusa u krvi održavaju na vrijednosti ispod 20 ng/ml. Pri tumačenju koncentracija u punoj krvi potrebno je uzeti u obzir kliničko stanje bolesnika.

U kliničkoj su se praksi koncentracije u punoj krvi u početnom razdoblju nakon transplantacije općenito kretale u rasponu od 5 – 20 ng/ml u primaoca presatka jetre, te od 10 – 20 ng/ml u bolesnika kojima je transplantiran bubreg i srce. Kasnije, tijekom terapije održavanja, koncentracije u krvi općenito su se kretale u rasponu od 5 – 15 ng/ml u primaoca transplantata jetre, bubrega i srca.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na takrolimus ili druge makrolide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U početnom razdoblju nakon transplantacije valja rutinski nadzirati sljedeće parametre: krvni tlak, EKG, neurološki status i status vida, koncentracije glukoze u krvi natašte, elektrolite (osobito kalij), parametre funkcije jetre i bubrega, hematološke parametre, koagulacijske vrijednosti i određivanja proteina u plazmi. Ako su opažene klinički relevantne promjene, valja pomišljati na prilagodbe imunosupresivnog režima.

Primijećene su pogreške u primjeni lijeka, uključujući slučajnu, nenamjernu ili nenadziranu zamjenu formulacije s brzim oslobađanjem s formulacijom produljenog oslobađanja takrolimusa. To je dovelo do ozbiljnih nuspojava, uključujući odbacivanje presatka i druge nuspojave koje su mogle biti posljedica nedovoljne ili pretjerane izloženosti takrolimusu.

Bolesnicima valja davati isti oblik formulacije takrolimusa uz odgovarajući dnevni režim doziranja. Izmjene formulacije ili režima doziranja dopuštene su samo pod strogim nadzorom specijalista iz područja transplantacijske medicine (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Kad se tvari koje mogu ući u interakciju (vidjeti dio 4.5) – osobito jaki inhibitori CYP3A4 (poput telaprevira, boceprevira, ritonavira, ketokonazola, vorikonazola, itrakonazola,

telitromicina ili klaritromicina) ili induktori CYP3A4 (poput rifampicina i rifabutina) – kombiniraju s takrolimusom, mora se pratiti razinu takrolimusa u krvi kako bi se doza takrolimusa mogla primjereno prilagoditi i tako održati slična izloženost takrolimusu.

Kada se uzima takrolimus, treba izbjegavati biljne pripravke koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*) ili druge biljne pripravke zbog rizika od interakcija koje dovode do sniženja koncentracija takrolimusa u krvi i smanjenog kliničkog učinka takrolimusa (vidjeti dio 4.5).

S obzirom na to da se koncentracije takrolimusa u krvi tijekom epizoda proljeva mogu značajno mijenjati, tijekom epizoda proljeva preporučava se dodatno nadzirati koncentracije takrolimusa.

Valja izbjegavati istovremenu primjenu ciklosporina i takrolimusa i paziti kada se takrolimus daje bolesnicima koji su prije primali ciklosporin (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

U rijetkim su slučajevima zapažene ventrikularna hipertrofija ili hipertrofija septuma, koje su opisane kao kardiomiopatije. Većina je slučajeva bila reverzibilna a pojavili su se prvenstveno u djece čije su koncentracije takrolimusa u krvi bile mnogo više od preporučenih maksimalnih koncentracija.

Drugi su faktori za koje je zapaženo da povećavaju rizik od navedenih kliničkih stanja uključivali otprije postojeće srčano oboljenje, uporabu kortikosteroida, hipertenziju, disfunkciju bubrega ili jetre, infekcije, opterećenje tekućinom i edeme. Zbog toga treba nadzirati visokorizične bolesnike, osobito malu djecu i osobe koje primaju značajnu imunosupresiju, koristeći postupke kao što su ehokardiografija ili EKG prije i poslije transplantacije (npr. inicijalno nakon tri mjeseca, te potom nakon 9 – 12 mjeseci). Ako se pojave abnormalnosti valja pomišljati na snižavanje doze terapije takrolimusom ili na prijelaz na liječenje s nekim drugim imunosupresivom.

Takrolimus može produžiti QT-interval, no za sada nema čvrstog dokaza da uzrokuje *Torsade de Pointes*. Valja oprezno postupati u bolesnika u kojih je postavljena dijagnoza urođenog sindroma dugoga QT-intervalu ili u kojih postoji sumnja da imaju taj sindrom.

Postoje izvještaji da su se u bolesnika koji su bili liječeni takrolimusom javili limfoproliferativni poremećaji povezani s EBV. Bolesnici koji su prešli na terapiju takrolimusom ne smiju istovremeno primati antilimfocitno liječenje. Zabilježeno je da su vrlo mala djeca (<2 godine) koja su EBV-VCA-seronegativna izložena povećanom riziku od nastanka limfoproliferativnih poremećaja. Zbog toga, u takvoj skupini bolesnika, valja prije započinjanja liječenja s takrolimusom utvrditi serologiju u pogledu EBV-VCA. Tijekom liječenja preporučava se pažljivo nadzirati sa EBV-PCR. Pozitivna EBV-PCR može ustrajati mjesecima i sama po sebi ne ukazuje na limfoproliferativnu bolest ili limfom.

U bolesnika koji su se liječili takrolimusom prijavljen je sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Ako se u bolesnika koji uzimaju takrolimus primijete simptomi PRES sindroma kao što su glavobolja, promjena psihičkog statusa, konvulzije i poremećaji vida, potrebno je napraviti radiološku pretragu (npr. magnetskom rezonancijom). Ako se postavi dijagnoza PRES sindroma, savjetuje se uvesti odgovarajuću kontrolu arterijskog tlaka i odmah prekinuti sistemsku primjenu takrolimusa. Većina se bolesnika potpuno oporavi nakon uvođenja odgovarajućih mjera.

U bolesnika koji se liječe imunosupresivima uključujući i takrolimus, postoji povećan rizik od razvoja oportunističkih infekcija (bakterijskih, gljivičnih, virusnih i protozoama). U ta se stanja ubrajaju nefropatija povezana s BK virusom i progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana s JC virusom. Te su infekcije često povezane s visokim ukupnim opterećenjem imunosupresivima i mogu dovesti do ozbiljnih stanja pa i smrtnog ishoda, što liječnici trebaju imati na umu u bolesnika sa sve slabijom funkcijom bubrega i neurološkim simptomima.

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije crvene loze (PRCA) u bolesnika liječenih takrolimusom. Svi bolesnici prijavili su rizične faktore za PRCA kao što su infekcija B19 parvovirusom, postojeća bolest ili istodobna upotreba lijekova povezanih s PRCA.

Kao i kod drugih imunosupresiva, zbog potencijalnog rizika od malignih kožnih promjena, valja ograničiti izlaganje sunčevoj i UV-svjetlosti nošenjem zaštitne odjeće i uporabom sredstava za sunčanje s visokim zaštitnim faktorom.

Kao i kod drugih jakih imunosupresivnih spojeva, nije poznat rizik od sekundarnog karcinoma (vidjeti dio 4.8).

S obzirom na to da takrolimus kapsule sadržavaju laktozu, valja posebno paziti u bolesnika s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, pomanjkanja Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoza galaktoze.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metaboličke interakcije

Metabolizam sistemski raspoloživog takrolimusa odvija se putem jetrenog CYP3A4. Također postoji dokaz o gastrointestinalnom metabolizmu s CYP3A4 u stijenci crijeva. Istovremena uporaba lijekova ili biljnih pripravaka za koje se zna da inhibiraju ili induciraju CYP3A4, može utjecati na metabolizam takrolimusa i na taj način povećavati ili smanjivati koncentracije takrolimusa u krvi. Zbog toga se preporučava nadzirati koncentracije takrolimusa u krvi, bubrene funkcije te ostale nuspojave, uvijek kada se istovremeno upotrebljavaju supstancije koje imaju potencijal mijenjanja CYP3A metabolizma, te adekvatno podešavati dozu takrolimusa da bi se održala slična izloženost takrolimusu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Inhibitori metabolizma

Za slijedeće se tvari klinički pokazalo da povećavaju koncentracije takrolimusa u krvi:

Snažne su interakcije zapažene s antimikoticima kao što su ketokonazol, flukonazol, itraconazol i vorikonazol, makrolidnim antibiotikom eritromicinom ili inhibitorima HIV proteaze (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir) ili HCV inhibitorima proteaze (npr. telaprevir, boceprevir). Istovremena uporaba tih tvari može u gotovo svih bolesnika zahtijevati smanjene doze takrolimusa.

Slabije su interakcije zapažene s klotrimazolom, klaritromicinom, josamicinom, nifedipinom, nikardipinom, diltiazemom, verapamilom, amiodaronom, danazolom, etinilestradiolom, omeprazolom i nefazodonom.

In vitro se pokazalo da su slijedeće tvari potencijalni inhibitori metabolizma takrolimusa: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen, troleandomicin.

Zabilježeno je da sok grejpa povećava koncentraciju takrolimusa u krvi te ga zbog toga treba izbjegavati.

Lansoprazol i ciklosporin mogu potencijalno inhibirati metabolizam takrolimusa posredovan CYP3A4 i tako povećati koncentraciju takrolimusa u punoj krvi.

Induktori metabolizma

Klinički se pokazalo da sljedeće tvari snižavaju koncentracije takrolimusa u krvi:

Snažne su interakcije zapažene s rifampicinom, fenitoinom ili gospinom travom (*Hypericum perforatum*), koji mogu iziskivati povećane doze takrolimusa gotovo u svih bolesnika.

Klinički su značajne interakcije također zapažene s fenobarbitalom. Pokazalo se da doze održavanja kortikosteroida snižavaju koncentracije takrolimusa u krvi.

Velike doze prednizolona ili metilprednizolona, koje su upotrebene za liječenje akutnog odbacivanja, imaju potencijal za povećanje ili snižavanje koncentracija takrolimusa u krvi.

Karbamazepin, metamizol i izoniazid imaju potencijal za snižavanje koncentracija takrolimusa.

Učinak takrolimusa na metabolizam drugih lijekova

Takrolimus je poznati inhibitor CYP3A4. Zbog toga može istovremena uporaba takrolimusa s lijekovima za koje se zna da ih metabolizira CYP3A4, negativno utjecati na metabolizam takvih lijekova.

Poluvrijeme ciklosporina produžava se kada se istovremeno daje takrolimus. Uz to se mogu pojaviti sinergistički/aditivni nefrotoksični učinci. Zbog tih se razloga ne preporučuje kombinirana primjena ciklosporina i takrolimusa, te je potreban oprez kada se takrolimus daje bolesnicima koji su prethodno primali ciklosporin (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Dokazano je da takrolimus povećava koncentraciju fenitoina u krvi.

S obzirom na to da takrolimus može smanjivati klirens kontracepcijskih sredstava na bazi steroida, što dovodi do povećane izloženosti hormonima, pri donošenju odluke o kontracepcijskim mjerama valja posebno oprezno postupati.

Znanje o interakcijama između takrolimusa i statina je ograničeno. Postojeći podaci navode na zaključak da se farmakokinetika statina u velikoj mjeri ne mijenja pri istovremenoj primjeni takrolimusa.

Podaci dobiveni pri ispitivanjima na životinjama pokazali su da bi takrolimus mogao snižavati klirens i povećavati poluvrijeme pentobarbitala i fenazona.

Druge interakcije koje dovode do klinički štetnih učinaka

Istovremenom se uporabom takrolimusa s lijekovima za koje se zna da imaju nefrotoksične ili neurotoksične učinke, ti učinci mogu povećati (npr. aminoglikozidi, inhibitori giraze, vankomicin, sulfametoksazol+trimetoprim, NSAID, ganciklovir ili aciklovir).

Veća je nefrotoksičnost zapažena nakon primjene amfotericina B i ibuprofena u kombinaciji s takrolimusom.

S obzirom na to da liječenje takrolimusom može biti povezano s hiperkalijemijom, ili može povećati već postojeću hiperkalijemiju, valja izbjegavati uzimanje velikih količina kalija ili diuretika koji štede kalij (npr. amilorid, triamteren ili spironolakton).

Imunosupresivi mogu negativno djelovati na odgovor na cijepljenje pa tijekom cijepljenje liječenje s takrolimusom može biti manje učinkovito. Treba izbjegavati primjenu cjepiva s živim oslabljenim uzročnicima.

Napomene o vezanju na proteine plazme

Takrolimus se u velikoj mjeri veže na proteine plazme. U obzir valja uzimati moguće interakcije s drugim lijekovima za koje se zna da imaju veliki afinitet za proteine plazme (npr. NSAID, oralni antikoagulansi ili oralni antidijabetici).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci pokazuju da takrolimus može prolaziti kroz humanu placentu. Ograničeni podaci od primaoca presađenih organa ne pružaju dokaz da, u usporedbi s drugim imunosupresivima, za vrijeme liječenja takrolimusom postoji povećani rizik od štetnih učinaka na tijek i ishod trudnoće. Međutim, prijavljeni su slučajevi spontanog pobačaja. Do sada nisu dostupni drugi relevantni epidemiološki podaci. Kada je liječenje potrebno, takrolimus može doći u obzir za primjenu u trudnica ako ne postoji neka druga, sigurnija alternativa te kada očekivana korist opravdava potencijalni rizik za fetus. U slučaju izloženosti *in utero* preporučava se novorođenče nadzirati na pojavu mogućih štetnih učinaka takrolimusa (osobito učinke na bubrege). Postoji rizik od prijevremenog porođaja (<37 tjedana), kao i od hiperkalijemije u novorođenčeta koja se spontano normalizira.

U štakora i kunića je takrolimus uzrokovao embriofetalnu toksičnost u dozama koje su pokazale toksičnost i po majku (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Podaci koji se odnose na čovjeka pokazuju da se takrolimus izlučuje u majčinom mlijeku. S obzirom na to da se ne mogu isključiti štetni učinci na novorođenče, žene koje primaju takrolimus ne bi trebale dojiti.

Plodnost

Opažen je negativni utjecaj takrolimusa na plodnost mužjaka, u vidu smanjenja broja ili pokretljivosti spermija u štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Takrolimus može uzrokovati smetnje vida i neurološke smetnje. Taj se učinak može povećati, ako se takrolimus upotrebljava zajedno s alkoholom.

4.8. Nuspojave

Kod imunosupresiva je često teško utvrditi profil nuspojava na lijek zbog osnovne bolesti i istovremene uporabe više drugih lijekova.

Mnoge su od nuspojava navedene niže u tekstu reverzibilne i/ili reagiraju na smanjenje doze. Čini se da je, u usporedbi s intravenskom uporabom, oralna primjena povezana s manjom incidencijom nuspojava.

Niže su navedene nuspojave po redoslijedu sve manje učestalosti javljanja:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<u>Srčani poremećaji</u>	
Često:	ishemijski poremećaji koronarne arterije, tahikardija
Manje često:	ventrikulske aritmije i srčani arrest, zatajenje srca, kardiomiopatije, ventrikularna hipertrofija, supraventrikularne aritmije, palpitacije, nepravilnosti EKG -a, nepravilnosti srčane frekvencije i pulsa
Rijetko:	perikardijalni izljev
Vrlo rijetko:	nepravilnosti ehokardiograma
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>	
Često:	anemija, leukopenija, trombocitopenija, leukocitoza, poremećaj crvene krvne slike
Manje često:	koagulopatije, poremećaj koagulacije, pancitopenija, neutropenija
Rijetko:	trombotska trombocitopenična purpura, hipoprotrombinemija
Nije poznato:	izolirana aplazija crvene loze, agranulocitoza, hemolitička anemija
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	
Vrlo često:	tremor, glavobolja
Često:	konvulzije, poremećaj svijesti, parestezije i disestezije, periferne neuropatije, omaglica, oštećena sposobnost pisanja, poremećaji živčanog sustava
Manje često:	koma, krvarenja u središnjem živčanom sustavu i cerebrovaskularne atake, paraliza i parezija, encefalopatija, poremećaj govora i izražavanja, gubitak pamćenja
Rijetko:	hipertonija
Vrlo rijetko:	miastenija
<u>Poremećaji oka</u>	
Često:	zamagljen vid, fotofobija, poremećaji oka
Manje često:	katarakta

Rijetko:	sljepoća
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>	
Često:	tinitus
Manje često:	naglušost
Rijetko:	neurosenzorna gluhoća
Vrlo rijetko:	oštećenje sluha
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u>	
Često:	dispneja, poremećaj plućnog parenhima, pleuralni izljev, faringitis, kašalj, nazalna kongestija i upale
Manje često:	respiratorna insuficijencija, poremećaji respiratornog trakta, astma
Rijetko:	akutni respiratorni distresni sindrom
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	
Vrlo često:	proljevanje, mučnina
Često:	gastrointestinalne upalne bolesti, gastrointestinalna ulceracija i perforacija, gastrointestinalna krvarenja, stomatitis i ulceracija, ascites, povraćanje, gastrointestinalna i abdominalna bol, dispeptički znakovi i simptomi, konstipacija, flatulencija, nadimanje i nadutost, mekane stolice, gastrointestinalni znakovi i simptomi
Manje često:	paralitički ileus, peritonitis, akutni i kronični pankreatitis, povišena vrijednost amilaze u krvi, gastroezofagealna refluksna bolest, oštećeno pražnjenje želuca
Rijetko:	subileus, pankreatična pseudocista
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>	
Vrlo često:	poremećaj funkcije bubrega
Često:	zatajenje bubrega, akutno zatajenje bubrega, oligurija, renalna tubularna nekroza, toksička nefropatija, urinarne nepravilnosti, simptomi mokraćnog mjehura i mokraćovoda
Manje često:	anurija, hemolitički uremički sindrom
Vrlo rijetko:	nefropatija, hemoragički cistitis
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>	
Često:	pruritus, osip, alopecije, akne, pojačano znojenje
Manje često:	dermatitis, fotosenzibilnost
Rijetko:	toksička epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)
Vrlo rijetko:	Stevens Johnson-ov sindrom
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>	
Često:	artralgija, mišićni grčevi, bol u udovima, bol u leđima
Manje često:	poremećaji zglobova
<u>Endokrini poremećaji</u>	
Rijetko:	Hirzutizam (pojačana dlakavost)
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>	
Vrlo često:	hiperglikemička stanja, diabetes mellitus, hiperkalijemija
Često:	hipomagnezijemija, hipofosfatemija, hipokalijemija, hipokalcemija, hiponatremija, opterećenje s tekućinom, hiperurikemija, smanjen apetit, anoreksija, metabolička acidoza, hiperlipidemija, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, druge nepravilnosti elektrolita
Manje često:	dehidracija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija, hipoglikemija
<u>Infekcije i infestacije</u>	
Kao što je dobro poznato kod drugih jakih imunosupresiva, često su bolesnici koji primaju takrolimus izloženi povećanom riziku od infekcija (virusnih, bakterijskih, gljivičnih, onih uzrokovanih protozoama). Tijek već postojećih infekcija može se pogoršati. Mogu nastupiti kako generalizirane tako i lokalizirane infekcije.	
Među bolesnicima liječenim imunosupresivima, uključujući takrolimus, prijavljeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.	
<u>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</u>	

Često:	primarna disfunkcija presatka
Primijećene su pogreške u primjeni lijeka, uključujući slučajnu, nenamjernu ili nenadziranu zamjenu formulacija s trenutnim i produljenim oslobađanjem takrolimusa. S time je u vezi prijavljen je i velik broj slučajeva odbacivanja presatka (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka).	
<u>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</u>	
Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju, izloženi su povećanom riziku od karcinoma. U vezi s liječenjem takrolimusom, zabilježene su dobroćudne kao i zloćudne novotvorine, uključujući limfoproliferativne poremećaje povezane s EBV, te zloćudne tumore kože.	
<u>Krvožilni poremećaji</u>	
Vrlo često	hipertenzija
Često:	krvarenje, tromboembolijski i ishemijski događaji, periferni vaskularni poremećaji, vaskularni hipotenzivni poremećaji
Manje često:	infarkt, duboka venska tromboza udova, šok
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>	
Često:	astenična stanja, febrilni poremećaji, edem, bol i nelagoda, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, povećana tjelesna težina, poremećena percepcija tjelesne temperature
Manje često:	zatajivanje više organa, bolest slična gripu, nepodnošenje temperature, osjećaj pritiska u prsima, razdražljivost, osjećaj poremećenog stanja, povišena vrijednost laktat-dehidrogenaze u krvi, smanjena tjelesna težina
Rijetko:	žeđ, padovi, tjeskoba u prsima, smanjena pokretljivost, ulkus
Vrlo rijetko:	povećanje masnog tkiva
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>	
Alergijske i anafilaktoidne reakcije zapažene su u bolesnika koji su primali takrolimus (vidjeti dio 4.4).	
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>	
Često:	nepравilnosti jetrenih enzima i funkcije jetre, kolestaza i žutica, hepatocelularno oštećenje i hepatitis, kolangitis
Rijetko:	tromboza jetrene arterije, venookluzivna bolest jetre
Vrlo rijetko:	zatajivanje jetre, stenoza žučnoga voda
<u>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</u>	
Manje često:	dismenoreja i krvarenje iz uterusa
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>	
Vrlo često:	insomnija
Često:	simptomi anksioznosti, smetenost i dezorijentiranost, depresija, depresivno raspoloženje, uznemirenost i poremećaji raspoloženja, noćne more, halucinacije, mentalni poremećaji
Manje često:	psihotični poremećaj

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Iskustvo s predoziranje takrolimusa jest ograničeno. Zabilježeno je nekoliko slučajeva slučajnog predoziranja. Simptomi su uključivali tremor, glavobolju, mučninu i povraćanje, infekcije, urtikariju, letargiju, povišenu koncentraciju N-ureje u krvi i povišene serumske koncentracije kreatinina, te porast koncentracije alanin-aminotransferaze.

Ne postoji specifičan antidot za takrolimus. Ako dođe do predoziranja, valja poduzeti opće suportivne mjere i provoditi simptomatsko liječenje.

Na temelju njegove velike molekularne težine, slabe topivosti u vodi, te velikog vezanja na eritrocite i proteine plazme, očekuje se da se takrolimus neće moći dijalizirati. U izoliranih su bolesnika s vrlo visokim plazmatskim koncentracijama toksične koncentracije učinkovito smanjene hemofiltracijom ili hemodiafiltracijom. U slučajevima oralne intoksikacije može pomoći ispiranje želuca i/ili uporaba adsorbensa (kao što je aktivni ugljen), ako se te mjere provedu neposredno nakon uzimanja lijeka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori; Imunosupresivi; Imunosupresivi; inhibitori kalcineurina.

ATK oznaka: **L04AD02**

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Čini se da, na molekularnoj razini, učinke takrolimusa posreduje vezanje na protein u citosolu (FKBP12) koji je odgovoran za unutarstaničnu akumulaciju spoja. Kompleks FKBP12-takrolimus veže se specifično i kompetitivno na kalcineurin i inhibira ga, što dovodi do inhibicije putova prijenosa signala u T-stanicama, koja ovisi o kalciju, čime se sprečava transkripcija posebne skupine limfokinskih gena.

Takrolimus je vrlo jaki imunosupresiv, a njegovo je djelovanje dokazano u pokusima *in vitro* i *in vivo*.

Takrolimus posebno inhibira nastajanje citotoksičnih limfocita koji su uglavnom odgovorni za odbacivanje presatka. Takrolimus potiskuje aktivaciju T-stanica i proliferaciju B-stanica, koja ovisi o T-stanica-pomaćima, kao i nastajanje limfokina (kao što su interleukini-2, -3 i γ -interferon), te ekspresiju receptora interleukina-2.

Rezultati iz objavljenih podataka u drugim primarnih transplantacija organa

Takrolimus se razvio u prihvaćeni oblik liječenja kao primarni imunosupresivni lijek nakon transplantacije gušterače, pluća i crijeva. U prospektivnim objavljenim ispitivanjima takrolimus je ispitivan kao primarni imunosupresiv u približno 175 bolesnika nakon transplantacije pluća, 475 bolesnika nakon transplantacije gušterače i 630 bolesnika nakon transplantacije crijeva. Općenito, čini se da je profil neškodljivosti takrolimusa u tim objavljenim ispitivanjima bio sličan profilu koji je zabilježen u velikim ispitivanjima, gdje se takrolimus upotrebljavao kao primarno liječenje u transplantaciji jetre, bubrega i srca. Niže u tekstu su sumarno prikazani rezultati učinkovitosti najvećih istipitavnja kod pojedinih indikacije.

Transplantacija pluća

Privremena analiza novijeg multicentričnog ispitivanja razmatrala je 110 bolesnika koji su u omjeru 1:1 bili randomizirani na takrolimus ili ciklosporin. Takrolimus je bio uveden kao kontinuirana intravenska infuzija u dozi od 0,01 to 0,03 mg/kg/dan, dok je oralni takrolimus davan u dozi od 0,05 do 0,3 mg/kg/dan. U prvoj godini nakon presađivanja organa zabilježena je manja incidencija akutnih epizoda odbacivanja u bolesnika liječenih takrolimusom u odnosu na bolesnike koji su bili liječeni ciklosporinom (11,5% prema 22,6%), manja incidencija kroničnog odbacivanja i sindroma obliteracijskog bronhiolitisa (2,86% prema 8,57%).

Stopa 1-godišnjeg preživljavanja bolesnika bila je 80,8% u skupini takrolimusa, te 83% u skupini ciklosporina (Treede et al., 3rd ICI San Diego, SAD, 2004.; Izvadak 22).

Drugo randomizirano ispitivanje obuhvaćalo je 66 bolesnika liječenih takrolimusom prema 67 bolesnika liječenih ciklosporinom. Takrolimus je uveden kao kontinuirana intravenska infuzija u dozi od 0,025 mg/kg/dan. Oralni je takrolimus primijenjen u dozi od 0,15 mg/kg/dan uz kasnija podešavanja doze do ciljanih koncentracija od 10 do 20 ng/ml. Stopa 1-godišnjeg preživljavanja bolesnika bila je 83% u takrolimus skupini te 71% u skupini

ciklosporina. Stope 2-godišnjeg preživljavanja bile su 76%, odnosno 66%. Brojčano je bilo epizoda akutnih odbacivanja na 100-bolesnik-dana manje u skupini s takrolimusom (0,85 epizoda) nego u skupini s ciklosporinom (1,09 epizoda). Obliteracijski bronhiolitis pojavio se u 21,7% bolesnika u skupini takrolimusa u usporedbi s 38,0% bolesnika u skupini ciklosporina ($p=0,025$).

S ciklosporina na takrolimus moralo je prijeći značajno više bolesnika liječenih ciklosporinom ($n=13$) nego s takrolimusa na ciklosporin ($n=2$) ($p=0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995; 60:580).

U dodatnom ispitivanju u dva centra 26 je bolesnika randomizirano na takrolimus prema 24 bolesnika na ciklosporin. Takrolimus je uveden kao kontinuirana intravenska infuzija u dozi od 0,05 mg/kg/dan, a oralni je takrolimus davan u dozi od 0,1 do 0,3 mg/kg/dan uz kasnija podešavanja doze do ciljanih koncentracija od 12 do 15 ng/ml. Stope 1-godišnjeg preživljavanja bile su 73,1% u skupini takrolimusa prema 79,2% u skupini ciklosporina. Izostanak akutnog odbacivanja bio je veći u skupini takrolimusa nakon 6 mjeseci (57,7% prema 45,8%) te nakon 1 godine poslije transplantacije pluća (50% prema 33,3%) (Treede et al., *J Heart Lung Transplant* 2001;20:511).

Tri su ispitivanja pokazale slične stope preživljavanja. U sva je tri ispitivanja incidencija akutnog odbacivanja bila brojčano manja s takrolimusom. U jednom od ispitivanja zabilježena je signifikantno niža incidencija sindroma *bronchiolitis obliterans* s takrolimusom.

Transplantacija gušterače

Multicentrično je ispitivanje obuhvaćalo 205 bolesnika u kojih je provedena simultana transplantacija gušterače i bubrega a koji su bili randomizirani na takrolimus ($n=103$) ili na ciklosporin ($n=102$). Početna je oralna doza takrolimusa po protokolu bila 0,2 mg/kg/dan uz kasnija podešavanja doze do ciljanih koncentracija od 8 do 15 ng/ml do 5. dana, te od 5 do 10 ng/ml nakon 6 mjeseci.

Preživljavanje gušterače nakon 1 godine bilo je značajno veće s takrolimusom (91,3% prema 74,5% s ciklosporinom ($p < 0,0005$)), dok je preživljavanje presađenog bubrega bilo slično u obje skupine. Ukupno je 34 bolesnika prešlo s liječenja ciklosporinom na takrolimus, dok je samo 6 bolesnika na takrolimusu trebalo alternativnu terapiju (Bechstein et al., *Transplantation* 2004;77:1221).

Transplantacija crijeva

Objavljeno kliničko iskustvo iz samo jednoga centra o uporabi takrolimusa za primarno liječenje nakon transplantacije crijeva, pokazalo je da je stopa preživljavanja kod 155 bolesnika (65 samo crijevo, 75 jetra i crijevo, te 25 multivisceralno) koji su primali takrolimus i prednizon, bila 75% nakon 1 godine, 54% nakon 5 godina, te 42% nakon 10 godina.

U prvim je godinama početna oralna doza takrolimusa bila 0,3 mg/kg/dan. Rezultati su se tijekom 11 godina neprekidno poboljšavali uz sve veće iskustvo. Smatralo se da su poboljšanju rezultata kod te indikacije pomogle različite inovacije kao što su postupci za rano otkrivanje infekcija s virusom Epstein-Barr (EBV) i CMV, povećanje koštane moždine, dodatna uporaba antagonista interleukina-2 daklizumaba, niže početne doze takrolimusa s ciljanim koncentracijama od 10 do 15 ng/ml, te u najnovije vrijeme, zračenje alotransplantata (Abu-Elmagd et al., *Ann Surg* 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Pokazalo se da se takrolimus u čovjeka može apsorbirati kroz gastrointestinalni trakt. Nakon oralne primjene takrolimus kapsula, najviše se koncentracije (C_{max}) takrolimusa u krvi postižu za približno 1 – 3 sata. Čini se da se u nekih bolesnika takrolimus kontinuirano apsorbira

tijekom produženog razdoblja dajući relativno ravan profil apsorpcije. Prosječna se oralna bioraspoloživost takrolimusa kreće u rasponu od 20% - 25%.

Nakon oralne primjene (0,30 mg/kg/dan) u bolesnika s presađenom jetrom, u većine su bolesnika koncentracije takrolimusa u stanju dinamičke ravnoteže postignute unutar 3 dana.

U zdravih se ispitanika pokazalo da su kapsule takrolimusa od 0,5 mg i 1 mg bioekvivalentne, kada se daju u ekvivalentnim dozama.

Brzina i stupanj apsorpcije takrolimusa najveći je natašte. Prisutnost hrane smanjuje brzinu i stupanj apsorpcije takrolimusa kod čega je učinak najizrazitiji nakon vrlo masnog obroka. Manje je izrazit učinak obroka koji sadrži veliku količinu ugljikohidrata.

U stabilnih je bolesnika s presađenom jetrom oralna bioraspoloživost takrolimusa bila smanjena kada je lijek primjenjen nakon obroka s umjerenim sadržajem masti (34%). Bila su očita smanjenja vrijednosti AUC (27%) i C_{max} (50%), te porast t_{max} (173%) u punoj krvi.

U ispitivanju stabilnih bolesnika s presađenim bubregom koji su dobili takrolimus neposredno nakon standardnog kontinentalnog obroka, učinak na oralnu bioraspoloživost bio je slabije izražen. Očita su bila smanjenja vrijednosti AUC (2 do 12%) i C_{max} (15 do 38%), te porast t_{max} (38 do 80%) u punoj krvi.

Protok žuči ne utječe na apsorpciju takrolimusa.

Postoji jaka korelacija između AUC i koncentracije takrolimusa u punoj krvi u stanju dinamičke ravnoteže. Zbog toga praćenje koncentracije takrolimusa u punoj krvi osigurava dobru procjenu sustavne izloženosti.

Distribucija i eliminacija

Distribucija takrolimusa nakon intravenske infuzije u čovjeka može se opisati kao dvofazna.

U sistemske se cirkulaciji takrolimus jako veže na eritrocite, što rezultira omjerom raspodjele koncentracije u punoj krvi i plazmi od približno 20:1. U plazmi se takrolimus u velikoj mjeri veže (>98,8%) na proteine plazme, uglavnom na serumski albumin i α -1-kiseli glikoprotein.

Takrolimus se u velikoj mjeri distribuira po tijelu. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže na temelju koncentracija u plazmi je približno 1300 L (zdravi ispitanici). Odgovarajući podaci na temelju pune krvi bili su u prosjeku 47,6 L.

Takrolimus je tvar s niskim klirensom. U zdravih je ispitanika iz koncentracija u punoj krvi procijenjeni prosječni ukupni tjelesni klirens (TBC – *total body clearance*) bio 2,25 L/h. U odraslih su bolesnika kojima su presađeni jetra, bubreg i srce, zapažene vrijednosti od 4,1 L/h, 6,7 L/h, odnosno 3,9 L/h. Pedijatrijski primaoci jetrenog transplantata imaju TBC vrijednost koja je približno dvostruko veća od one u odraslih bolesnika s presađenom jetrom. Za više klirensa koji su zapaženi nakon presađivanja, smatraju odgovornima faktori kao što su nizak hematokrit i koncentracije proteina, zbog čega se povećava nevezana frakcija takrolimusa ili povećanje metabolizma inducirano kortikosteroidima.

Poluvrijeme takrolimusa je dugo i promjenljivo. U zdravih je ispitanika prosječno poluvrijeme u punoj krvi približno 43 sata. U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s transplantiranom jetrom ono je u prosjeku iznosilo 11,7 sati, odnosno 12,4 sata u usporedbi s 15,6 sati u odraslih primaoca transplantata bubrega. Povećane brzine klirensa doprinose kraćemu poluvremenu života koje je zapaženo u primaoca transplantata.

Metabolizam i biotransformacija

Takrolimus se u velikoj mjeri metabolizira u jetri, prvenstveno s citokromom P450-3A4. U priličnoj se mjeri takrolimus također metabolizira u stjenci crijeva. Utvrđeno je nekoliko metabolita. Za samo jednoga od njih je *in vitro* dokazano da ima imunosupresivno djelovanje slično djelovanju takrolimusa. Ostali metaboliti imaju tek slabo ili nikakvo imunosupresivno djelovanje. U sistemske se cirkulaciji samo jedan od neaktivnih metabolita prisutan u malim koncentracijama. Zbog toga metaboliti ne doprinose farmakološkom djelovanju takrolimusa.

Izlučivanje

Nakon intravenske i oralne primjene s ¹⁴C-obilježenog takrolimusa, većina se radioaktivnosti eliminirala u stolici. Oko 2% radioaktivnosti eliminiralo se u mokraći. Manje od 1% nepromijenjenog takrolimusa otkriveno je u mokraći i stolici što ukazuje na to da se takrolimus prije eliminacije gotovo potpuno metabolizira, pri čemu je žuč glavni put eliminacije.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bubrezi i gušterača su bili primarni organi koji su bili zahvaćeni u ispitivanjima toksičnosti na štakorima i majmunima (babunima). Takrolimus je u štakora uzrokovao toksičan učinak na živčani sustav i oči. U kunića su nakon intravenske primjene takrolimusa zapaženi reverzibilni kardiotoksični učinci.

Embriofetalna toksičnost je zapažena u štakora i kunića, a bila je ograničena na doze koje su uzrokovale značajnu toksičnost i u životinja-majki. U štakora je reproduksijska funkcija ženke, uključujući porod, bila oštećena pri toksičnim dozama. Mladunčad je pokazivala smanjenu tjelesnu težinu, smanjenu životnu sposobnost i smanjen rast.

U štakora je zapažen degenerativni učinak takrolimusa na plodnost mužjaka u obliku smanjenog broja i pokretljivosti spermija.

6. FARMACEUTSKA PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza
magnezijev stearat

Kapsula:

Direnil 0,5 mg kapsule

želatina
natrijev laurilsulfat
željezov oksid, žuti (E 172)
titanijev dioksid (E 171)

Direnil 1 mg kapsule

želatina
natrijev laurilsulfat
titanijev dioksid (E 171)

Tinta za označavanje na kapsuli sadržava:

šelak
propilenglikol
kalijev hidroksid
željezov oksid, crni (E 172)

6.2. Inkompatibilnosti

Takrolimus nije kompatibilan sa PVC-om. Cjevčice, štrcaljke i ostali pribor koji se koristi za pripremu suspenzije sadržaja kapsula ne smije sadržavati PVC.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Kapsulu uzeti odmah nakon otvaranja blistera.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) i 60 (6x10) kapsula u blisteru (OPA/Al/PVC//Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni proizvod i otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Hrvatska d.o.o., Koranska 2, 10000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Direnil 0,5 mg tvrde kapsule: HR-H-868946558

Direnil 1 mg tvrde kapsule: HR-H-293669734

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

24.02.2014./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Prosinac, 2017.