

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Tacrocel 0,5 mg kapsule

Tacrocel 1 mg kapsule

Tacrocel 5 mg kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 kapsula Tacrocel 0,5 mg sadrži 0,5 mg takrolimusa u obliku takrolimus hidrata.

1 kapsula Tacrocel 1 mg sadrži 1 mg takrolimusa u obliku takrolimus hidrata.

1 kapsula Tacrocel 5 mg sadrži 5 mg takrolimusa u obliku takrolimus hidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 kapsula od 0,5 mg sadrži 48,5 mg laktoza hidrata.

1 kapsula od 1 mg sadrži 47,4 mg laktoza hidrata.

1 kapsula od 5 mg sadrži 236,9 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

#### **Tacrocel 0,5 mg**

neprozirne, bijele/boje slonovače tvrde želatinske kapsule s bijelim do gotovo bijelim prahom

#### **Tacrocel 1 mg**

neprozirne, bijele/svijetlosmeđe tvrde želatinske kapsule s bijelim do gotovo bijelim prahom

#### **Tacrocel 5 mg**

neprozirne, bijele/narančaste tvrde želatinske kapsule s bijelim do gotovo bijelim prahom

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Profilaksa odbacivanja presatka jetre, bubrega ili srca kod primatelja.

Liječenje odbacivanja presatka koje je rezistentno na konvencionalnu imunosupresivnu terapiju.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Za vrijeme liječenja lijekom Tacrocel nužne su česte kontrole od strane odgovarajućeg kvalificiranog i opremljenog osoblja. Propisivanje lijeka ili promjena imunosupresivne terapije dopušteni su isključivo liječnicima s iskustvom u imunosupresivnom liječenju i zbrinjavanju transplantiranih bolesnika.

Nepažljiva, nehotična ili nenadzirana međusobna zamjena formulacije takrolimusa s trenutnim oslobađanjem i formulacije takrolimusa s produljenim oslobađanjem je opasna i može dovesti do odbacivanja presatka ili povećati incidenciju nuspojava, uključujući nedovoljnu ili pretjeranu

imunosupresiju, zbog klinički važne razlike u sistemskoj izloženosti takrolimusu. Bolesnicima se mora davati ista formulacija takrolimusa uz odgovarajući dnevni režim doziranja; promjene formulacija ili režima dopuštene su samo pod strogim nadzorom specijalista u području transplantacijske medicine (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nakon zamjene jedne formulacije drugom, 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 smjernice.

Doziranje takrolimusa se, u prvom redu, mora temeljiti na kliničkoj procjeni odbacivanja i podnošljivosti u svakog pojedinog bolesnika, uz dodatnu pomoć u obliku praćenja koncentracije u krvi (niže u tekstu vidi preporučene ciljane vrijednosti ukupne koncentracije u punoj krvi). U slučaju pojave kliničkih znakova odbacivanja, potrebno je razmotriti promjenu imunosupresivnog liječenja.

Takrolimus se rutinski primjenjuje zajedno s drugim imunosupresivnim lijekovima tijekom početnog postoperativnog razdoblja. Doza takrolimusa može se mijenjati ovisno o odabranom imunosupresivnom liječenju.

### **Trajanje doziranja**

Imunosupresiju je potrebno održavati da bi se spriječilo odbacivanje transplantata. Stoga, nije moguće navesti granicu trajanja oralnog liječenja.

### **Preporuke doziranja – transplantacija jetre**

#### Profilaksa odbacivanja presatka – odrasli

Oralno liječenje takrolimusom treba započeti s 0,10 – 0,20 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze (npr. ujutro i uvečer). Liječenje treba započeti približno 12 sati nakon završene operacije. Ako se zbog kliničkog stanja bolesnika, lijek ne može dati oralno, liječenje treba započeti intravenskom kontinuiranom 24-satnom infuzijom u dozi od 0,01 – 0,05 mg/kg/dan.

#### Profilaksa odbacivanja presatka– djeca

Početnu oralnu dozu od 0,30 mg/kg/dan treba podijeliti u dvije doze (npr. ujutro i uvečer). Ako se zbog kliničkog stanja bolesnika, lijek ne može dati oralno, liječenje treba započeti intravenskom kontinuiranom 24-satnom infuzijom u dozi od 0,05 mg/kg/dan.

#### Prilagodba doze tijekom posttransplantacijskog razdoblja – odrasli i djeca

U razdoblju nakon transplantacije, doze takrolimusa obično se smanjuju. U nekim je slučajevima moguće ukinuti istovremeno davanje drugih imunosupresiva, pa se takrolimus primjenjuje kao monoterapija.

Poboljšanje stanja bolesnika nakon transplantacije može promijeniti farmakokinetiku takrolimusa, što može zahtijevati dalje prilagođavanje doza.

#### Terapija odbacivanja – odrasli i djeca

U liječenju epizoda odbacivanja korištene su povećane doze takrolimusa, dodatna terapija kortikosteroidima i uvođenje kratkih ciklusa monoklonskih/poliklonskih antitijela. Ako se uoče znakovi toksičnosti (npr. izrazite nuspojave – vidjeti dio 4.8), potrebno je smanjiti dozu takrolimusa.

Ako se prelazi na liječenje kapsulama takrolimusa, liječenje treba započeti početnom oralnom dozom, preporučenom za primarnu imunosupresiju.

Informacije o prelasku s ciklosporina na liječenje takrolimusom, navedene su u poglavlju „Prilagodba doze u specifičnim populacijama bolesnika“.

### **Preporuke za doziranje – transplantacija bubrega**

#### Profilaksa odbacivanja presatka – odrasli

Oralno liječenje takrolimusom treba započeti s 0,20 – 0,30 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze (npr. ujutro i uvečer). Liječenje treba započeti unutar 24 sata od završetka operacije.

Ako se zbog kliničkog stanja bolesnika, lijek ne može dati oralno, liječenje treba započeti intravenskom kontinuiranom 24-satnom infuzijom u dozi od 0,05 – 0,10 mg/kg/dan.

#### Profilaksa odbacivanja presatka – djeca

Početnu oralnu dozu od 0,30 mg/kg/dan treba podijeliti u dvije doze (npr. ujutro i uvečer).

Ako se zbog kliničkog stanja bolesnika, lijek ne može dati oralno, liječenje treba započeti intravenskom kontinuiranom 24-satnom infuzijom u dozi od 0,075 – 0,100 mg/kg/dan.

#### Prilagodba doze tijekom posttransplantacijskog razdoblja – odrasli i djeca

U razdoblju nakon transplantacije, doze takrolimusa obično se smanjuju. U nekim slučajevima, može se prekinuti istodobno davanje nekih imunosupresiva, pa bolesnik prelazi na dvojnju terapiju s takrolimusom.

Poboljšanje stanja bolesnika nakon transplantacije može promijeniti farmakokinetiku takrolimusa, što može zahtijevati dalje prilagođavanje doza.

#### Terapija odbacivanja – odrasli i djeca

U liječenju epizoda odbacivanja korištene su povećane doze takrolimusa, dodatna terapija kortikosteroidima i uvođenje kratkih ciklusa monoklonskih/poliklonskih antitijela. Ako se uoče znakovi toksičnosti (npr. izrazite nuspojave – vidjeti dio 4.8), potrebno je smanjiti dozu takrolimusa.

Ako se prelazi na liječenje takrolimus kapsulama, terapiju treba započeti početnom oralnom dozom, preporučenom za primarnu imunosupresiju.

Informacije o prelasku s ciklosporina na liječenje takrolimusom, navedene su u poglavlju „Prilagodba doze u specifičnim populacijama bolesnika“.

### **Preporuke doziranja – transplatacija srca**

#### Profilaksa odbacivanja presatka – odrasli

Takrolimus se može primjenjivati uz indukciju antitijela (što omogućava odgođeni početak liječenja takrolimusom) ili u klinički stabilnih bolesnika, bez indukcije antitijela.

Oralno liječenje takrolimusom nakon indukcije antitijela treba započeti s 0,075 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze (npr. ujutro i uvečer). Liječenje treba započeti unutar 5 dana nakon završetka operacije, nakon stabilizacije kliničkog stanja bolesnika.

Ako se zbog kliničkog stanja bolesnika, lijek ne može dati oralno, liječenje treba započeti intravenskom kontinuiranom 24-satnom infuzijom u dozi od 0,01 – 0,02 mg/kg/dan.

Objavljena je i alternativna strategija liječenja, prema kojoj se takrolimus primjenjuje oralno unutar 12 sati nakon transplatacije. Takav je postupak prikladan za bolesnike bez poremećaja funkcije drugih organa (npr. funkcije bubrega). U takvim se slučajevima primjenjuje početna oralna doza od 2 – 4 mg takrolimusa na dan, u kombinaciji s mikofenolatmofetilom i kortikosteroidima ili u kombinaciji sa sirolimusom i kortikosteroidima.

#### Profilaksa odbacivanja presatka – djeca

Takrolimus je upotrebljavan s ili bez indukcije antitijela u pedijatrijskih bolesnika nakon transplatacije srca.

Ako se liječenje takrolimusom, bez indukcije antitijela, započinje intravenski, preporučena početna doza iznosi 0,03 – 0,05 mg/kg/dan u obliku kontinuirane 24-satne infuzije, kako bi se postigla koncentracija takrolimusa u punoj krvi od 15 – 25 ng/ml. Bolesnik treba preći na oralnu primjenu lijeka čim je to klinički moguće. Prva oralna doza lijeka treba biti 0,30 mg/kg/dan, a daje se 8 – 12 sati nakon prestanka intravenske primjene.

Ako se u bolesnika nakon indukcije antitijela, započinje oralno liječenje takrolimusom, preporučena početna doza iznosi 0,10 – 0,30 mg/kg/dan, podijeljena u dvije doze (npr. ujutro i uvečer).

#### Prilagodba doze tijekom posttransplantacijskog razdoblja - odrasli i djeca

U razdoblju nakon transplantacije, doze takrolimusa obično se smanjuju. Poboljšanje stanja bolesnika nakon transplantacije može promijeniti farmakokinetiku takrolimusa, što može zahtijevati daljnje prilagođavanje doza.

#### Terapija odbacivanja – odrasli i djeca

U liječenju epizoda odbacivanja korištene su povećane doze takrolimusa, dodatna terapija kortikosteroidima i uvođenje kratkih ciklusa monoklonskih/poliklonskih antitijela.

U odraslih bolesnika koji su prešli na liječenje takrolimusom, početnu oralnu dozu od 0,15 mg/kg/dan treba primijeniti u dvije podijeljene doze (npr. ujutro i uvečer).

U pedijatrijskih bolesnika koja su prešla na liječenje takrolimusom, početnu oralnu dozu od 0,20 – 0,30 mg/kg/dan, treba primijeniti u dvije podijeljene doze (npr. ujutro i uvečer).

Informacije o prelasku s ciklosporina na liječenje takrolimusom, navedene su u poglavlju „Prilagodba doze u specifičnim populacijama bolesnika“.

### **Preporuke doziranja - terapija odbacivanja, drugi presatci**

Preporučene doze kod presađivanja pluća, gušterače i crijeva temelje se na ograničenim podacima prospektivnih kliničkih ispitivanja. Početna oralna doza takrolimusa u bolesnika s presađenim plućima iznosila je 0,10 – 0,15 mg/kg/dan, u bolesnika s presađenom gušteračom 0,2 mg/kg/dan te u bolesnika s presađenim crijevima iznosila je 0,3 mg/kg/dan.

### **Prilagođavanje doze u specifičnim populacijama bolesnika**

#### **Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre**

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre može biti potrebno smanjenje doze, kako bi se razine u krvi na kraju perioda doziranja održale unutar preporučenog ciljnog raspona.

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Budući da funkcija bubrega ne utječe na farmakokinetiku takrolimusa, nije potrebno prilagođavanje doze. Međutim, preporučuje se pažljivo praćenje funkcije bubrega zbog nefrotoksičnog potencijala takrolimusa (uključujući serijsko određivanje koncentracije kreatinina u serumu, izračunavanje klirensa kreatinina i praćenje količine izlučene mokraće).

#### Pedijatrijska populacija

Općenito, za postizanje slične razine u krvi, pedijatrijskim bolesnicima treba dati 1,5 do 2 puta veće doze nego odraslim osobama.

#### Starija populacija

Trenutno nisu dostupni podaci o potrebi prilagođavanja doza u starijih bolesnika.

#### Prijelaz s terapije ciklosporinom

Oprez je potreban pri prijelazu bolesnika s terapije ciklosporinom na terapiju takrolimusom (vidjeti dio 4.4 i 4.5). Terapiju takrolimusom treba započeti nakon što se provjere koncentracije ciklosporina u krvi i kliničko stanje bolesnika. Ako su koncentracije ciklosporina u krvi povišene, primjenu takrolimusa treba odgoditi. U praksi se terapija takrolimusom započinje 12 – 24 sata nakon prekida primjene ciklosporina. Praćenje razine ciklosporina u krvi treba nastaviti i nakon prijelaza na liječenje takrolimusom jer postoji mogućnost negativnog djelovanja na klirens ciklosporina.

### **Preporuke ciljnih koncentracija u punoj krvi**

Doziranje se, u prvom redu, treba temeljiti na kliničkoj procjeni odbacivanja i podnošljivosti u svakog pojedinog bolesnika.

Kao pomoć za optimizaciju doziranja, dostupno je nekoliko imunoloških testova za određivanje koncentracije takrolimusa u punoj krvi, uključujući poluautomatizirano enzimsko imunometrijsko određivanje pomoću mikročestica (eng. MEIA – *semi-automated microparticle enzyme immunoassay*). Usporedbe koncentracija objavljenih u literaturi s pojedinim vrijednostima u kliničkoj praksi moraju se provoditi s oprezom, uz poznavanje primijenjenih metoda testiranja. U današnjoj kliničkoj praksi, razine u punoj krvi nadziru se primjenom metoda imunološkog određivanja.

Tijekom razdoblja nakon transplantacije potrebno je pratiti razine takrolimusa u krvi. Kod oralnog doziranja uzorke za određivanje razina u krvi treba uzimati približno 12 sati nakon doziranja, neposredno prije sljedeće doze. Učestalost određivanja razina takrolimusa u krvi temelji se na kliničkim potrebama. Budući da je takrolimus lijek s niskim klirensom, prilagodba doziranja može potrajati nekoliko dana prije nego što se primijete 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).

Analize kliničkih ispitivanja upućuju na to da se većina bolesnika može uspješno liječiti ukoliko se koncentracije takrolimusa u krvi održavaju ispod 20 ng/ml. Pri tumačenju koncentracija u punoj krvi nužno 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 bolesnika s presađenom jetrom, odnosno 10 – 20 ng/ml u bolesnika s presađenim bubregom ili srcem. Stoga su, tijekom terapije održavanja, koncentracije u krvi općenito bile u rasponu između 5 – 15 ng/ml u bolesnika s presađenom jetrom, bubregom ili srcem.

#### Način primjene

Takrolimus se može davati intravenski ili oralno. U načelu, primjena lijeka može započeti oralno; ukoliko je potrebno, sadržaj kapsule se može otopiti u vodi i dati pomoću nazogastrične sonde.

Preporučuje se dnevnu oralnu dozu podijeliti u dvije doze (npr. ujutro i uvečer). Kapsule treba uzeti odmah nakon što se izvade iz blister pakiranja. Kapsule treba progutati s tekućinom (najbolje s vodom). Kako bi se postigla maksimalna apsorpcija, kapsule, općenito, treba uzimati na prazan želudac ili najmanje 1 sat prije, odnosno 2 do 3 sata nakon jela (vidjeti dio 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Preosjetljivost na makrolide.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Primijećene su medikacijske pogreške u primjeni lijeka, uključujući slučajnu, nenamjernu ili nenadziranu zamjenu formulacije s brzim oslobađanjem s formulacijom produljenog oslobađanja takrolimusa. To je uzrokovalo ozbiljne štetne događaje uključujući odbacivanje transplantata ili druge nuspojave koje mogu biti posljedica nedovoljne ili prekomjerne izloženosti takrolimusu. Bolesnicima je potrebno 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).

Tijekom početnog razdoblja nakon transplantacije treba rutinski pratiti sljedeće parametre: krvni tlak, EKG, neurološki status i stanje vida, koncentracije glukoze u krvi natašte, elektrolite (posebice kalij), parametre funkcije jetre i bubrega, hematološke parametre, parametre zgrušavanja te određivanje

proteina u plazmi. Ako se uoče klinički relevantne promjene, potrebno je razmotriti prilagodbe imunosupresivnog režima.

#### Tvari s potencijalom za interakcije

Kad se tvari koje mogu ući u interakciju (vidjeti dio 4.5) - osobito jaki inhibitori CYP3A4 (poput telaprevira, boceprevira, ritonavira, ketokonazola, vorikonazola, itraconazola, telitromicina ili klaritromicina) ili induktori CYP3A4 (poput rifampicina i rifabutina) - kombiniraju s takrolimusom, potrebno je pratiti razinu takrolimusa u krvi kako bi se doza takrolimusa mogla primjereno prilagoditi i tako održati slična izloženost takrolimusu.

Bolesnici koji uzimaju takrolimus moraju izbjegavati biljne pripravke koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*), kao i druge biljne pripravke, zbog mogućih interakcija koje uzrokuju smanjenje koncentracije takrolimusa u krvi i slabljenja kliničkog učinka (vidjeti dio 4.5).

Treba izbjegavati istodobnu primjenu ciklosporina i takrolimusa, a bolesnike koji su prije takrolimusa dobivali ciklosporin treba pažljivo nadzirati (vidjeti dio 4.2 i 4.5).

Potrebno je izbjegavati uzimanje velikih količina kalija ili diuretika koji štede kalij (vidjeti dio 4.5).

Određene kombinacije takrolimusa i tvari s poznatim nefrotoksičnim ili neurotoksičnim učincima mogu povisiti rizik od takvih učinaka (vidjeti dio 4.5).

#### Cijepljenje

Imunosupresivi mogu utjecati na odgovor na cijepljenje, a cijepljenje tijekom liječenja takrolimusom može biti manje djelotvorno. Potrebno je izbjegavati primjenu živih atenuiranih cjepiva.

#### Gastrointestinalni poremećaji

Prijavljena je perforacija gastrointestinalnog trakta kod bolesnika liječenih takrolimusom. S obzirom da je perforacija gastrointestinalnog trakta medicinski važan događaj koji može dovesti do stanja opasnog po život ili do ozbiljnog stanja, odgovarajuće liječenje treba uzeti u obzir odmah nakon što se pojave suspektne znaci ili simptomi.

Budući da se razine takrolimusa u krvi mogu značajno promijeniti tijekom epizoda proljeva, preporučuje se dodatno određivanje koncentracija takrolimusa tijekom epizoda proljeva.

#### Srčani poremećaji

U rijetkim slučajevima opažene su ventrikulska hipertrofija ili hipertrofija septuma, opisane kao kardiomiopatije. U većini slučajeva bile su reverzibilne, a javljale su se ponajprije u djece, čija je najniža koncentracija takrolimusa u krvi bila znatno viša od preporučenih maksimalnih. Drugi opaženi čimbenici rizika navedenih kliničkih stanja bili su od ranije postojeće zatajivanje srca, uporaba kortikosteroida, hipertenzija, poremećaji funkcije bubrega ili jetre, infekcije, nakupljanje tekućine i edemi. Stoga, treba nadzirati visokorizične bolesnike, posebno mlađu djecu i bolesnike koji primaju značajnu imunosupresiju uz primjenu postupaka poput ehokardiografije ili EKG-a prije i poslije transplantacije (npr. na početku nakon 3 mjeseca, a potom svakih 9 – 12 mjeseci). Ako se poremećaji razviju, treba razmotriti smanjenje doze takrolimusa ili zamjenu liječenja s nekim drugim imunosupresivom.

Takrolimus može produljiti QT-interval i može uzrokovati *Torsades de Pointes*. Oprez je potreban u bolesnika u čijoj obitelji postoji pojava QT- intervala, kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, bradiaritmijom i poremećenom ravnotežom elektrolita. Oprez je također potreban kod bolesnika kod kojih je postavljena dijagnoza urođenog sindroma dugoga QT- intervala, kod bolesnika sa stečenim produljenim QT- intervalom kao i kod onih bolesnika koji uzimaju lijekove za koje se zna da

produljuju QT- interval ili utječu na ravnotežu elektrolita ili povećavaju koncentraciju takrolimusa (vidjeti dio 4.5).

#### Limfoproliferativni poremećaji i maligniteti

U bolesnika liječenih takrolimusom opisane su pojave limfoproliferativnih poremećaja povezanih s Epstein- Barr virusom (EBV) (vidjeti dio 4.8.). Bolesnici koji prelaze na liječenje takrolimusom ne smiju istodobno primati antilimfocitnu terapiju. Zabilježeno je da vrlo mlada (mlađa od 2 godine) EBV-VCA-seronegativna djeca mogu imati povećani rizik razvoja limfoproliferativnih poremećaja. Stoga, prije početka liječenja takrolimusom, u toj dobnoj skupini bolesnika, treba obaviti serološko testiranje na EBV-VCA. Tijekom liječenja preporuča se pažljivo praćenje s EBV-PCR. Pozitivan EBV-PCR može potrajati mjesecima i sam po sebi ne upućuje na limfoproliferativnu bolest ili limfom.

Kao i pri primjeni drugih imunosupresivnih lijekova, zbog potencijalnog rizika od malignih promjena na koži, savjetuje se ograničeno izlaganja sunčevoj svjetlosti i UV zrakama, nošenje zaštitne odjeće i korištenje krema za sunčanje s visokim zaštitnim faktorom.

Kao i pri primjeni drugih imunosupresivnih lijekova, nije poznat rizik pojave sekundarnih malignih tumora (vidjeti dio 4.8).

#### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

U bolesnika koji su se liječili takrolimusom zabilježena je pojava PRES sindroma (eng. *posterior reversible encephalopathy syndrome*). U bolesnika u kojih su se javili simptomi koji ukazuju na PRES sindrom kao što su glavobolja, promjena psihičkog statusa, konvulzije i poremećaji vida, treba obaviti radiološke pretrage (npr. MRI). Ako se dijagnosticira PRES, savjetuje se uvesti odgovarajuću kontrolu arterijskog tlaka i odmah prekinuti sistemsku primjenu takrolimusa. Nakon poduzetih odgovarajućih mjera, većina bolesnika potpuno se oporavi.

#### Oportunističke infekcije

Bolesnici koji se liječe imunosupresivima, uključujući takrolimus, imaju povećani rizik za oportunističke infekcije (uzrokovane bakterijama, gljivicama, virusima ili protozoama). Među oportunističke infekcije ubrajaju se nefropatija povezana s BK virusom i progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana s JC virusom. Ove infekcije obično su povezane s visokim ukupnim opterećenjem imunosupresivima i mogu dovesti do ozbiljnih ili fatalnih stanja te ih treba uzeti u obzir u bolesnika s pogoršanom funkcijom bubrega ili neurološkim simptomima.

#### Izolirana aplazije crvene loze

U bolesnika liječenih takrolimusom prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije crvene loze (eng. *pure red cell aplasia*, PRCA). U svih bolesnika su zabilježeni faktori rizika za PRCA poput infekcije parvovirusom B19, osnovne bolesti ili istodobne terapije povezane s PRCA.

#### Pomoćne tvari

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp-ove laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Metaboličke interakcije

Metabolizam sustavno raspoloživog takrolimusa odvija se putem jetrenog enzima CYP3A4. Postoje dokazi i o gastrointestinalnom metabolizmu, pri čemu sudjeluje CYP3A4 u crijevnoj stjeci.

Istodobna primjena lijekova ili biljnih pripravaka koji inhibiraju ili induciraju CYP3A4 može utjecati na metabolizam takrolimusa te tako povećati ili smanjiti njegovu razinu u krvi. Stoga se preporučuje nadzirati koncentraciju takrolimusa u krvi, produljenje QT-intervalu (na EKG-u), bubrežnu funkciju te ostale nuspojave, uvijek kada se istodobno upotrebljavaju tvari koje mogu promijeniti metabolizam CYP3A te adekvatno prilagođavati dozu takrolimusa da bi se održala slična izloženost takrolimusu (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

### Inhibitori metabolizma

Klinički je dokazano da sljedeće tvari povećavaju razinu takrolimusa u krvi:

Snažne interakcije opažene su s antimikoticima poput ketokonazola, flukonazola, itrakonazola i vorikonazola, makrolidnim antibiotikom eritromicinom te inhibitorima HIV proteaza (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir) ili inhibitorima HCV proteaze (npr. telaprevir, boceprevir). U gotovo svih bolesnika, istodobna primjena navedenih lijekova može zahtijevati smanjenje doze takrolimusa.

Slabije interakcije opažene su s klotrimazolom, klaritromicinom, josamicinom, nifedipinom, nikardipinom, diltiazemom, verapamilom, amiodaronom, danazolom, etinilestradiolom, omeprazolom i nefazodonom i (kineskim) biljnim pripravcima koji sadrže ekstrakt biljke Schisandra sphenanthera, poznate i kao kineska magnolija ili bobica pet okusa.

*In vitro* je dokazano da su potencijalni inhibitori metabolizma takrolimusa: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoksifen, troleandomicin .

Zabilježeno je da sok od grejpa povećava razinu takrolimusa u krvi pa ga stoga treba izbjegavati.

Lansoprazol i ciklosporin mogu potencijalno inhibirati metabolizam takrolimusa posredovan enzimom CYP3A4 i time povećati razinu takrolimusa u krvi.

### Druge interakcije koje potencijalno dovode do povećanja takrolimusa u krvi

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

Ostale moguće interakcije s takrolimusom uključuju prokinetičku supstancu metoklopramida, cimetidin i magnezij-aluminij-hidroksid.

### Induktori metabolizma

Klinički je ustanovljeno da sljedeće tvari snižavaju koncentracije takrolimusa u krvi: snažne interakcije opažene su s rifampicinom, fenitoinom ili gospinom travom (*Hypericum perforatum*) što može zahtijevati povećanje doze takrolimusa u gotovo svih bolesnika.

Klinički značajne interakcije opažene su i s fenobarbitalom.

Dokazano je da doze održavanja kortikosteroida snižavaju koncentracije takrolimusa u krvi. Velike doze prednizolona ili metilprednizolona, koje se daju u liječenju akutnog odbacivanja, mogu povećati ili sniziti koncentraciju takrolimusa u krvi.

Karbamazepin, metamizol i izoniazid mogu sniziti koncentraciju takrolimusa.

### Učinak takrolimusa na metabolizam drugih lijekova



Takrolimus je poznati inhibitor CYP3A4. Stoga, istodobno uzimanje takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da se metaboliziraju pomoću CYP3A4 može utjecati na metabolizam tih lijekova.

Vrijeme polueliminacije ciklosporina je produljeno, ako se primjenjuje zajedno s takrolimusom. Osim toga, mogu se pojaviti sinergistički/aditivni nefrotoksični učinci. Stoga se ne preporuča istodobna primjena ciklosporina i takrolimusa, a kada se takrolimus daje bolesnicima koji su prethodno uzimali ciklosporin, potreban je oprez (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Dokazano je da takrolimus povećava razinu fenitoina u krvi.

Budući da takrolimus može smanjiti klirens steroidnih kontraceptiva, što uzrokuje povećano izlaganje hormonima, poseban je oprez potreban prilikom donošenja odluke o primjeni kontracepcijskih mjera.

Poznavanje interakcija između takrolimusa i statina je ograničeno. Dostupni podaci upućuju na to da istodobna primjena s takrolimusom uglavnom ne utječe na farmakokinetiku statina.

Podaci dobiveni pri ispitivanjima na životinjama pokazali su da takrolimus može sniziti klirens te produljiti vrijeme polueliminacije pentobarbitala i fenazona.

#### Ostale interakcije koje uzrokuju klinički štetne učinke

Istodobna primjena takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da imaju nefrotoksične ili neurotoksične učinke može pojačati navedene učinke (npr. aminoglikozidi, inhibitori giraze, vankomicin, sulfometoksazol+trimetoprim, nesteroidni protuupalni lijekovi, ganciklovir ili aciklovir).

Opažena je povećana nefrotoksičnost nakon istodobne primjene amfotericina B i ibuprofena u kombinaciji s takrolimusom.

Budući da liječenje takrolimusom može biti praćeno hiperkalijemijom ili može povećati već postojeću hiperkalijemiju, potrebno je izbjegavati povećani unos kalija ili primjenu diuretika koji štede kalij (npr. amilorid, triamteren ili spironolakton) (vidjeti dio 4.4).

Imunosupresivi mogu negativno utjecati na učinak cijepljenja, pa za vrijeme liječenja takrolimusom učinak cijepljenja može biti umanjen. Treba izbjegavati primjenu cjepiva sa živim, oslabljenim uzročnicima. (vidjeti dio 4.4).

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Podaci iz ispitivanja na ljudima pokazuju da takrolimus može proći kroz posteljicu. Ograničeni podaci ispitivanja u bolesnika s presađenim organima, ne pružaju dokaze o povećanom riziku nuspojava na tijek i ishod trudnoće za vrijeme liječenja takrolimusom u usporedbi s drugim imunosupresivima. Međutim, prijavljeni su slučajevi spontanih pobačaja. Do danas, nisu dostupni drugi relevantni epidemiološki podaci. Ako je liječenje neophodno, primjena takrolimusa tijekom trudnoće može se uzeti u obzir ako nema sigurnije alternativne terapije te ukoliko očekivana korist opravdava mogući rizik za fetus.

U slučaju izloženosti *in utero*, preporučuje se nadziranje novorođenčeta s obzirom na moguće nuspojave takrolimusa (osobito učinke na bubrege). Postoji rizik prijevremenog poroda (< 37 tjedana) te rizik hiperkalijemije u novorođenčeta, koja se, spontano normalizira.

U ispitivanjima na štakorima i kunićima, takrolimus je uzrokovao embriofetalnu toksičnost u dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3).

## Dojenje

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da se takrolimus izlučuje u majčino mlijeko. Budući da se ne mogu isključiti štetni učinci na novorođenče, žene ne smiju dojiti dok uzimaju takrolimus.

## Plodnost

Zabilježen je negativan učinak takrolimusa na plodnost mužjaka štakora, u obliku smanjenog broja spermija i njihove pokretljivosti (vidjeti dio 5.3).

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Takrolimus može uzrokovati smetnje vida i neurološke smetnje. Ovi se učinci mogu pojačati ako se takrolimus uzima zajedno s alkoholom.

## **4.8. Nuspojave**

Često je teško utvrditi profil nuspojava povezan s primjenom imunosupresivnih lijekova zbog osnovne bolesti i istodobnog uzimanja više drugih lijekova.

Većina niže navedenih nuspojava je reverzibilna i/ili reagira na smanjivanje doze. Izgleda, da u usporedbi s intravenskom primjenom, oralna primjena lijeka uzrokuje manju učestalost nuspojava. Učestalost nuspojava može biti: vrlo česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje česta ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetka ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetka ( $< 1/10000$ ) ili nepoznata (nije moguće procijeniti na temelju dostupnih podataka).

### ***Infekcije i infestacije***

Kao što je dobro poznato i kod drugih snažnih imunosupresivnih lijekova, u bolesnika koji primaju takrolimus rizik pojave infekcija često je povećan (virusne, bakterijske, gljivične ili protozoalne). Tijek već postojećih infekcija može se pogoršati. Mogu se javiti generalizirane i lokalne infekcije.

U bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući takrolimus prijavljeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom te progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

### ***Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)***

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju imaju povećan rizik pojave maligniteta. Opisane su benigne i maligne neoplazme povezane s liječenjem takrolimusom, uključujući i limfoproliferativne bolesti povezane s EBV-om te maligniteti kože.

### ***Poremećaji krvi i limfnog sustava***

Često: anemija, leukopenija, trombocitopenija, leukocitoza, poremećaj crvene krvne slike  
Manje često: koagulopatije, poremećaj vrijednosti testova koagulacije i krvarenja, pancitopenija, neutropenija  
Rijetko: trombotična trombocitopenična purpura, hipoprotrombinemija  
Nepoznato: izolirana aplazija crvene loze, agranulocitoza, hemolitička anemija

### ***Poremećaji imunološkog sustava***

U bolesnika liječenih takrolimusom opažene su alergijske i anafilaktoidne reakcije (vidjeti dio 4.4).

### ***Endokrini poremećaji***

Rijetko: hirzutizam

### ***Poremećaji metabolizma i prehrane***

Vrlo često: hiperglikemija, diabetes melitus, hiperkalijemija  
Često: hipomagnezijemija, hipofosfatemija, hipokalijemija, hipokalcemija, hiponatrijemija, nakupljanje tekućine, hiperuricemija, smanjen tek, metabolička acidoza, hiperlipidemija, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, drugi poremećaji elektrolita

Manje često: dehidracija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija, hipoglikemija

### ***Psihijatrijski poremećaji***

Vrlo često: nesanica

Često: simptomi anksioznosti, konfuzija i dezorijentacija, depresija, depresivno raspoloženje, poremećaji raspoloženja i uznemirenost, noćne more, halucinacije, mentalni poremećaji

Manje često: psihotični poremećaji

### ***Poremećaji živčanog sustava***

Vrlo često: tremor, glavobolja

Često: napadaji, poremećaji svijesti, parestezije i disestezije, periferne neuropatije, omaglica, poremećaji u pisanju, poremećaji živčanog sustava

Manje često: koma, krvarenja u središnjem živčanom sustavu i cerebrovaskularni incidenti, paraliza i pareza, encefalopatija, poremećaji govora i izražavanja, amnezija

Rijetko: hipertonijska

Vrlo rijetko: miastenija

### ***Poremećaji oka***

Često: zamućen vid, fotofobija, poremećaji oka

Manje često: katarakta

Rijetko: sljepoća

### ***Poremećaji uha i labirinta***

Često: tinitus

Manje često: hipoakuzija

Rijetko: neurosenzorna gluhoća

Vrlo rijetko: poremećaji sluha

### ***Srčani poremećaji***

Često: ishemijska bolest koronarnih arterija, tahikardija

Manje često: ventrikulske aritmije i zastoj srca, zatajenje srca, kardiomiopatije, ventrikularna hipertrofija, supraventrikularne aritmije, palpitacije

Rijetko: perikardijalni izljev

Vrlo rijetko: Torsades de Pointes

### ***Krvožilni poremećaji***

Vrlo često: hipertenzija

Često: krvarenje, tromboembolijski i ishemijski događaji, poremećaji perifernih krvnih žila, vaskularni hipotenzivni poremećaji

Manje često: infarkt, duboka venska tromboza udova, šok

### ***Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja***

Često: dispneja, parenhimske plućne bolesti, pleuralni izljev, faringitis, kašalj, nazalna kongestija i upala nosa

Manje često: respiratorno zatajenje, poremećaji respiratornog trakta, astma

Rijetko: akutni respiratorni distress sindrom

### ***Poremećaji probavnog sustava***

Vrlo često: proljev, mučnina

Često: upale probavnog sustava, ulceracije i perforacije, krvarenja u probavnom sustavu, stomatitis i ulceracije, ascites, povraćanje, gastrointestinalni i abdominalni bolovi, dispepsija, konstipacija, flatulencija, nadimanje, distenzija, rijetka stolica, poremećaji gastrointestinalnog trakta

Manje često: paralitički ileus, akutni i kronični pankreatitis, gastroezofagealna refluksna bolest, poremećaj pražnjenja želuca

Rijetko: subileus, pseudocista pankreasa

### ***Poremećaji jetre i žuči***

Često: kolestaza i žutica, hepatocelularna oštećenja i hepatitis, kolangitis

Rijetko: tromboza jetrene arterije, vensklozivne bolesti jetre

Vrlo rijetko: zatajivanje jetre, stenoza žučnog voda

### ***Poremećaji kože i potkožnog tkiva***

Često: pruritus, osip, alopecije, akne, pojačano znojenje

Manje često: dermatitis, fotosenzitivnost

Rijetko: toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)

Vrlo rijetko: Stevens-Johnsonov sindrom

### ***Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva***

Često: artralgija, grčevi u mišićima, bol u udovima, bol u leđima

Manje često: poremećaji zglobova

Rijetko: smanjena pokretljivost

### ***Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava***

Vrlo često: poremećaji funkcije bubrega

Često: zatajivanje bubrega, akutno zatajivanje bubrega, oligurija, renalna tubularna nekroza, toksična nefropatija, poremećaji mokrenja, simptomi mokraćnog mjehura i uretre

Manje često: anurija, hemolitičko-uremični sindrom

Vrlo rijetko: nefropatija, hemoragični cistitis

### ***Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki***

Manje često: dismenoreja, krvarenje iz uterusa

### ***Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene***

Često: astenija, febrilni poremećaji, edemi, bol i osjećaj nelagode, poremećaj u percepciji tjelesne temperature

Manje često: multiorgansko zatajivanje, stanja slična gripi, nepodnošenje topline, osjećaj pritiska u prsimaosjećaj treme, opće loše stanje

Rijetko: žeđ, pad, stezanje u prsima, ulkus

Vrlo rijetko: nakupljanje masnog tkiva

### ***Pretrage:***

Često: poremećeni nalazi testova funkcije jetre, povišena alkalna fosfataza u krvi, povećanje tjelesne težine

Manje često: povišene amilaze, poremećen nalaz EKG-a, poremećena srčana frekvencija i puls, smanjenje tjelesne težine, povišena laktat dehidrogenaza u krvi

Vrlo rijetko: poremećen ehokardiografski nalaz, elektrokardiogram produženog QT-a

### ***Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije***

Često: primarna disfunkcija transplantata

Primijećene su medikacijske pogreške u primjeni lijeka, uključujući nepažljivu, nenamjernu ili nenadziranu zamjenu formulacija s trenutnim i produljenim oslobađanjem takrolimusa, što je u nekih bolesnika uzrokovalo odbacivanje presatka (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

### **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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9. Predoziranje

Iskustvo s predoziranjem je ograničeno. Prijavljeno je nekoliko slučajeva slučajnog predoziranja; simptomi su uključivali tremor, glavobolju, mučninu i povraćanje, infekcije, urtikariju, letargiju, povišene vrijednosti ureje u krvi, povišene vrijednosti kreatinina u serumu i povećanje razine alanin-aminotransferaze.

Ne postoji specifičan antidot za takrolimus. U slučaju predoziranja, treba primijeniti opće suportivne mjere i simptomatsko liječenje.

Pretpostavlja se da se takrolimus ne otklanja dijalizom zbog svoje velike molekularne mase, slabe topljivosti u vodi i jakog vezanja za eritrocite i proteine plazme. Hemofiltracija ili hemodijafiltracija bile su učinkovite u izoliranim slučajevima u smanjivanju toksičnih koncentracija u bolesnika s vrlo visokom razinom u plazmi. U slučajevima oralne intoksikacije može pomoći ispiranje želuca i/ili primjena adsorbensa (poput aktivnog ugljena), ukoliko se primjeni neposredno nakon uzimanja lijeka.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori kalcineurina  
ATK oznaka: L04AD02

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Čini se da je učinak takrolimusa na molekularnoj razini posredovan vezanjem na protein u citosolu (FKBP12), koji je odgovoran za njegovu intracelularnu kumulaciju. Kompleks FKBP12-takrolimus specifično i kompetitivno se veže na kalcineurin te ga inhibira, što uzrokuje inhibiciju putova transdukcije signala T-stanica ovisnih o kalciju. Time se sprječava transkripcija pojedinih gena za limfokine.

Takrolimus je snažan imunosupresivni lijek, a učinkovitost mu je dokazan u pokusima *in vitro* i *in vivo*.

Takrolimus posebno inhibira stvaranje citotoksičnih limfocita, koji su uglavnom odgovorni za odbacivanje presatka. Takrolimus suprimira aktivaciju T-stanica i proliferaciju B-stanica ovisnu o T-stanicama pomagačima, kao i stvaranje limfokina (poput interleukina-2, interleukina-3 i  $\gamma$ -interferona) te ekspresiju receptora za interleukin-2.

#### Rezultati iz objavljenih podataka u drugih primarnih transplantacija organa

Takrolimus je prihvaćen kao primarni imunosupresivni lijek, koji se daje nakon transplantacije gušterače, pluća i crijeva. Takrolimus je ispitivan u objavljenim prospektivnim ispitivanjima kao primarni imunosupresiv u približno 175 bolesnika nakon presađivanja pluća, 475 bolesnika nakon presađivanja gušterače te 630 bolesnika nakon presađivanja crijeva. Općenito, profil sigurnosti takrolimusa u ovim objavljenim ispitivanjima sličan je profilu opisanom u opsežnim ispitivanjima u kojima je takrolimus bio primarni lijek pri presađivanju jetre, bubrega i srca.

Podaci iz najopsežnijih ispitivanja učinkovitosti u pojedinim indikacijama sažeto su prikazani u nastavku.

#### Transplantacija pluća

Privremena analiza novijeg multicentričnog ispitivanja razmatrala je 110 bolesnika, randomiziranih u omjeru 1:1 prema takrolimusu ili ciklosporinu. Primjena takrolimusa kontinuiranom intravenskom infuzijom započela je dozom od 0,01 – 0,03 mg/kg/dan; a potom je nastavljena oralnom dozom

takrolimusa od 0,05 – 0,3 mg/kg/dan. Tijekom prve godine nakon presađivanja u bolesnika koji su uzimali takrolimus u odnosu na bolesnike liječene ciklosporinom, učestalost akutnih reakcija odbacivanja bila je manja (11,5 % u odnosu na 22,6 %), a bila je manja i učestalost kroničnog odbacivanja i sindroma obliterirajućeg bronhiolitisa (2,86 % u odnosu na 8,57 %). Stopa preživljenja bolesnika nakon 1. godine iznosila je 80,8 % u skupini liječenoj takrolimusom, odnosno 83 % u skupini liječenoj ciklosporinom (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Drugo randomizirano ispitivanje uključilo je 66 bolesnika liječenih takrolimusom i 67 bolesnika liječenih ciklosporinom. Primjena takrolimusa kontinuiranom intravenskom infuzijom započela je dozom od 0,025 mg/kg/dan te nastavljena oralnom dozom takrolimusa od 0,15 mg/kg/dan s daljnjim prilagođavanjima doze do ciljanih najnižih koncentracija od 10 – 20 ng/ml. Stopa preživljenja bolesnika nakon 1. godine iznosila je 83 % u skupini liječenoj takrolimusom, odnosno 71 % u skupini liječenoj ciklosporinom; dok su stope preživljenja nakon 2. godine iznosile 76 %, odnosno 66 %. U skupini koja je primala takrolimus bilo je brojčano manje epizoda akutnog odbacivanja, izraženih na 100 bolesničkih dana (0,85 epizoda) nego u skupini liječenoj ciklosporinom (1,09 epizoda). Obliterirajućibronhiolitis razvio se u 21,7 % bolesnika liječenih takrolimusom te u 38,0 % bolesnika liječenih ciklosporinom ( $p=0,025$ ). Značajno više bolesnika liječenih ciklosporinom ( $n=13$ ) trebalo je prijeći na takrolimus, u usporedbi s bolesnicima liječenih takrolimusom ( $n=2$ ), koji su trebali prijeći na ciklosporin ( $n=2$ ) ( $p=0,02$ ) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

U randomiziranom ispitivanju provedenom u dva centra, 26 bolesnika primalo je takrolimus, a 24 bolesnika liječeno je ciklosporinom. Primjena takrolimusa kontinuiranom intravenskom infuzijom započela je dozom od 0,05 mg/kg/dan; nastavljena oralnom dozom takrolimusa od 0,1 – 0,3 mg/kg/dan s daljnjim prilagođavanjima do ciljanih najnižih koncentracija od 12 – 15 ng/ml. Stopa preživljenja bolesnika nakon 1. godine u skupini liječenoj takrolimusom iznosila je 73,1 %, a 79,2 % u skupini liječenoj ciklosporinom. Nakon 6 mjeseci, postotak bolesnika u kojih se nisu pojavile akutne reakcije odbacivanja bio je veći u skupini liječenoj takrolimusom (57,7 % u odnosu na 45,8 %) i nakon jedne godine (50 % u odnosu na 33,3 %) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Tri opisana ispitivanja pokazala su slične stope preživljenja. U sva tri ispitivanja, učestalost akutnog odbacivanja bila je brojčano manja uz primjenu takrolimusa, dok je jedno ispitivanje pokazalo značajno nižu učestalost sindroma obliterirajućeg bronhiolitisa u bolesnika koji su primali takrolimus.

### Transplantacija gušterače

Multicentrično ispitivanje uključivalo je 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 oralna doza takrolimusa prema protokolu iznosila je 0,2 mg/kg/dan s daljnjim prilagođavanjima doze do ciljanih najnižih koncentracija od 8 – 15 ng/ml do 5. dana te 5 – 10 ng/ml nakon 6 mjeseci. Preživljavanje presađene gušterače nakon jedne godine bilo je značajno veće uz takrolimus nego uz ciklosporin: 91,3 % nasuprot 74,5 % ( $p < 0,0005$ ), dok je preživljavanje presađenog bubrega bilo slično u obje skupine. Ukupno 34 bolesnika prešlo je s ciklosporina na takrolimus, dok je svega 6 bolesnika koji su primali takrolimus trebalo prijeći na alternativno liječenje (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

### Transplantacija crijeva

Iz jednog centra objavljeno je kliničko iskustvo o primjeni takrolimusa kao primarnog lijeka nakon presađivanja crijeva u 155 bolesnika (65 samo s transplantiranim crijevom, 75 s transplantiranom jetrom i crijevom i 25 s transplantiranim većim brojem organa). Aktuarska stopa preživljenja u bolesnika koji su primali takrolimus i prednizon iznosila je 75 % nakon jedne godine, 54 % nakon 5 godina i 42 % nakon 10 godina. U prvim je godinama početna oralna doza takrolimusa iznosila 0,3 mg/kg/dan. Rezultati su se neprekidno poboljšavali s rastućim iskustvom tijekom 11 godina.

Smatra se da je tome pridonijelo niz novosti poput tehnike za rano otkrivanje infekcija virusima Epstein-Barr (EBV) i CMV, povećanje koštane moždine, dodatna uporaba antagonista interleukina-2 daklizumaba, nižih početnih doza takrolimusa s ciljnim koncentracijama od 10 – 15 ng/ml te u najnovije vrijeme zračenje transplantata (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Takrolimus se u ljudi apsorbira iz gastrointestinalnog sustava. Nakon oralne primjene, vršne koncentracije ( $C_{max}$ ) takrolimusa u krvi postižu se nakon približno 1 – 3 sata. Čini se da se takrolimus u nekih bolesnika kontinuirano apsorbira tijekom dužeg razdoblja, što dovodi do relativno ujednačenog profila apsorpcije. Srednja vrijednost oralne biorasploživosti takrolimusa kreće se između 20 – 25 %.

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

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

Brzina i opseg apsorpcije takrolimusa najveće su kada se uzima natašte. Prisutnost hrane smanjuje kako brzinu tako i opseg apsorpcije takrolimusa, što je najizraženije nakon obroka s velikim udjelom masti. Učinak obroka s velikim udjelom ugljikohidrata slabije je izražen.

U stabilnih bolesnika s transplantiranom jetrom, oralna biorasploživost takrolimusa smanjena je, ako se lijek uzimao nakon jela s umjerenim udjelom masti (34 % kalorija). U punoj krvi uočeno je smanjenje AUC (27 %) i  $C_{max}$  (50 %) te porast  $t_{max}$  (173 %).

U ispitivanju stabilnih bolesnika s transplantiranim bubregom, koji su primali takrolimus neposredno nakon uobičajenog kontinentalnog doručka, učinak na oralnu biorasploživost bio je slabije izražen. Uočeno je smanjenje 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 vrlo izražena korelacija između AUC i razine u punoj krvi u stanju dinamičke ravnoteže (eng. *steady-state*). Stoga praćenje razine u punoj krvi omogućava dobru procjenu sustavne izloženosti.

### Distribucija

Raspodjela takrolimusa nakon intravenske infuzije može se u ljudi opisati kao bifazična.

U sistemskoj se cirkulaciji takrolimus snažno veže na eritrocite pa je omjer koncentracija u punoj krvi/ plazmi približno 20:1. U plazmi se takrolimus snažno veže (> 98,8 %) na proteine plazme, uglavnom na serumski albumin i  $\alpha$ -1-kiseli glikoprotein.

Takrolimus se u velikoj mjeri distribuira po tijelu. S obzirom na koncentraciju u plazmi, volumen distribucije pri ravnotežnom stanju iznosi približno 1300 L (zdravi ispitanici). Odgovarajući podatak za punu krv prosječno iznosi 47,6 L.

### Biotransformacija

Takrolimus se u velikoj mjeri metabolizira u jetri, u prvome redu sustavom citokroma P450 3A4. Takrolimus se, također, u značajnoj mjeri metabolizira u stijenci crijeva. Identificirano je nekoliko metabolita. Samo jedan od njih, *in vitro* dokazano, posjeduje imunosupresivni učinak sličan učinku takrolimusa. Ostali metaboliti pokazuju samo slabi ili nikakav imunosupresivni učinak. U sistemskoj je cirkulaciji samo jednog od inaktivnih metabolita prisutan u malim koncentracijama. Stoga, metaboliti ne pridonose farmakološkom učinku takrolimusa.

### Eliminacija

Takrolimus je lijek s niskim klirensom. U zdravih ispitanika prosječni ukupni tjelesni klirens (TBC), procijenjen na osnovi koncentracije u punoj krvi, iznosio je 2,25 L/h. U odraslih bolesnika s presađenom jetrom, bubregom ili srcem izmjerene su vrijednosti od 4,1 L/h, 6,7 L/h i 3,9 L/h. Pedijatrijski primatelji s presađenom jetrom imali su približno dvaput viši TBC od odraslih bolesnika s presađenom jetrom. Smatra se, da su čimbenici poput niskog hematokrita i niske razine proteina, koji dovode do porasta nevezane frakcije lijeka ili povećanog metabolizma inducirano kortikosteroidima, odgovorni za više stope klirensa nakon presađivanja.

Vrijeme polueliminacije takrolimusa je dugo i promjenjivo. U zdravih ispitanika srednje poluvrijeme u punoj krvi iznosi oko 43 sata. U odraslih i djece s presađenom jetrom vrijeme polueliminacije je u prosjeku iznosilo 11,7 sati, odnosno 12,4 sata, u usporedbi s 15,6 sati u odraslih bolesnika s presađenim bubregom. Povećane stope klirensa pridonose kraćem vremenu polueliminacije opaženom u bolesnika s transplantatom.

Nakon intravenske ili oralne primjene takrolimusa označenog s  $^{14}\text{C}$ , glavna radioaktivnost eliminirala se fecesom, a približno 2 % urinom. Manje od 1 % nepromijenjenog takrolimusa otkriveno je u urinu i fecesu, što upućuje na to da se takrolimus gotovo u potpunosti metabolizira prije eliminacije, pri čemu je žuč glavni put eliminacije.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Bubrezi i gušterača bili su primarni organi koji su zahvaćeni u ispitivanjima toksičnosti, provedenim na štakorima i majmunima (babunima). Takrolimus je uzrokovao toksične učinke na živčanom sustavu i očima štakora. Nakon intravenske primjene takrolimusa opaženi su reverzibilni kardiotoksični učinci kod kunića.

Kada se takrolimus primjenjuje kao brza intravenska infuzija u dozi od 0,1 do 1,0 mg/kg, u nekih je životinjskih vrsta uočeno produljenje QT intervala. Vršne koncentracije u krvi bile su iznad 150 ng/ml što je više nego 6 puta viša doza od srednjih vršnih koncentracija uočenim u kliničkim transplantacijama.

Embriofetalna toksičnost uočena je u štakora i kunića, no samo u dozama izrazito toksičnih za skotne ženke. Toksične doze uzrokovale su poremećaj reproduktivne funkcije ženki štakora, uključujući i porod, a među potomstvom je zapaženo smanjenje porođajne mase, smanjeno preživljavanje i usporen rast.

Opažen je negativan učinak takrolimusa na plodnost mužjaka štakora, što se očitovalo smanjenjem broja i pokretljivosti spermija.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### *Sadržaj kapsule*

hipromeloza  
laktoza hidrat  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat

#### *Tvrda želatinska kapsula*

##### Tacrocel 0,5 mg:

želatina  
natrijev laurilsulfat  
sorbitanlaurat  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)



Tacrocel 1 mg:

želatina  
natrijev laurilsulfat  
sorbitanlaurat  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, crni (E172)

Tacrocel 5 mg:

želatina  
natrijev laurilsulfat  
sorbitanlaurat  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, crveni (E172)

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

2 godine.

Kapsule se smiju koristiti do 12 mjeseci nakon otvaranja zaštitnog aluminijskog omota.  
Lijek čuvati na temperaturi ispod 25 °C nakon otvaranja zaštitnog aluminijskog omota.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od vlage.  
Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PE/PVDC/Al blister u zaštitnom aluminijskom omotu sa sredstvom za sušenje.

30 kapsula od 0,5 mg

30 kapsula od 1 mg  
60 kapsula od 1 mg

30 kapsula od 5 mg

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Kapsule treba uzeti odmah nakon vađenja iz blistera. Bolesnike treba upozoriti da ne progutaju sredstvo za sušenje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o, Maksimirska 120, Zagreb

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Tacrocel 0,5 mg kapsule: HR-H-175276888

Tacrocel 1 mg kapsule: HR-H-350598072

Tacrocel 5 mg kapsule: HR-H-855761612

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

14. rujan 2011./ 30. rujan 2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Svibanj, 2019.