

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tacni 0,5 mg tvrde kapsule

Tacni 1 mg tvrde kapsule

Tacni 5 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tacni 0,5 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg takrolimusa

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 109,1 mg laktoza, bezvodna.

Tacni 1 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 1 mg takrolimusa

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 108,6 mg laktoza, bezvodna.

Tacni 5 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 5 mg takrolimusa

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 104,6 mg laktoza, bezvodna.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Tacni 0,5 mg tvrde kapsule

Tvrde želatinske kapsule koje se sastoje od kape i tijela boje slonovače te sadrže bijeli prah.

Tacni 1 mg tvrde kapsule

Tvrde želatinske kapsule koje se sastoje se od kape i tijela bijele boje te sadrže bijeli prah.

Tacni 5 mg tvrde kapsule

Tvrde želatinske kapsule koje se sastoje se od kape i tijela crvene boje te sadrže bijeli prah.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Profilaksa odbacivanja presatka jetre, bubrega ili srca u primatelja.

Liječenje odbacivanja presatka koje je rezistentno na konvencionalnu imunosupresivnu terapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Za vrijeme liječenja takrolimusom, odgovarajuće kvalificirano i opremljeno osoblje treba provoditi redovite kontrole. Propisivanje lijeka ili promjena imunosupresivne terapije dopušteni su isključivo liječnicima s iskustvom u imunosupresivnom liječenju i zbrinjavanju transplantiranih bolesnika.

Slučajna, nehotična ili nenadzirana zamjena formulacija takrolimusa s trenutnim, odnosno s produljenim oslobađanjem nije sigurna i može dovesti do odbacivanja presatka ili povećati učestalost nuspojava, uključujući nedovoljnu ili pretjeranu imunosupresiju zbog klinički važne razlike u sistemske izloženosti takrolimusu. U bolesnika valja primjenjivati jedan oblik formulacije takrolimusa uz odgovarajući dnevni režim doziranja; promjene formulacija ili režima doziranja dopuštene su samo pod strogim nadzorom specijaliste u području transplantacijske medicine (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Nakon prelaska na alternativnu formulaciju, mora se uvesti terapijsko praćenje koncentracija lijeka te prilagoditi doza kako bi se održala jednaka sistemska izloženost takrolimusu.

Opće napomene

Preporučena početna doza navedena u daljnjem tekstu služi isključivo kao smjernica. Doziranje takrolimusa prvenstveno se mora temeljiti na kliničkoj procjeni odbacivanja i podnošljivosti u svakog pojedinog bolesnika, uzimajući u obzir i kontrole razine u krvi (vidjeti daljnji za preporučene ciljne vrijednosti ukupne koncentracije u punoj krvi). U slučaju pojave kliničkih znakova odbacivanja, potrebno je razmotriti promjenu imunosupresivnog režima.

Takrolimus se može primjenjivati intravenski ili oralno. U pravilu, doziranje može započeti oralno; ukoliko je potrebno, sadržaj kapsule može se otopiti u vodi i dati pomoću nazogastrične sonde.

Takrolimus se rutinski primjenjuje zajedno s ostalim imunosupresivnim lijekovima tijekom početnog postoperativnog razdoblja. Doza takrolimusa može se mijenjati ovisno o odabranom režimu imunosupresije.

Način primjene

Preporučena je podjela dnevne peroralne doze u dvije doze (npr. ujutro i uvečer). Kapsule treba uzeti odmah nakon vađenja iz blistera. Kapsule treba progutati s tekućinom (po mogućnosti vodom).

Kapsule se općenito trebaju uzimati na prazan želudac, odnosno najmanje 1 sat prije ili 2-3 sata poslije obroka, radi postizanja maksimalne apsorpcije (vidjeti dio 5.2).

Bolesnike treba upozoriti da ne smiju progutati sredstvo za sušenje.

Trajanje doziranja

Imunosupresiju je potrebno održavati radi suprimiranja odbacivanja presatka; sukladno tome, nije moguće navesti granicu trajanja peroralne terapije.

Preporuke za doziranje - transplantacija jetre

Profilaksa odbacivanja presatka – odrasli

Terapiju peroralnim takrolimusom treba započeti s 0,10-0,20 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze (npr. ujutro i uvečer). Primjenu treba započeti otprilike 12 sati nakon završene operacije.

Ukoliko se doza ne može primijeniti peroralno zbog kliničkog stanja bolesnika, potrebno je započeti s intravenskom kontinuiranom 24-satnom infuzijom u dozi od 0,01-0,05 mg/kg/dan.

Profilaksa odbacivanja presatka – djeca

Početa peroralna doza od 0,30 mg/kg/dan treba se primijeniti u dvije doze (npr. ujutro i uvečer). Ako kliničko stanje bolesnika ne dopušta peroralnu primjenu, početnu intravensku dozu od 0,05 mg/kg/dan treba dati kao kontinuiranu 24-satnu infuziju.

Prilagodba doze tijekom post-transplantacijskog razdoblja – odrasli i djeca

Doze takrolimusa obično se smanjuju u post-transplantacijskom razdoblju. U nekim je slučajevima moguće ukinuti istodobnu imunosupresivnu terapiju, što dovodi do primjene takrolimusa u monoterapiji. Poboljšanje stanja bolesnika nakon transplantacije može promijeniti farmakokinetiku takrolimusa, što može zahtijevati dodatnu prilagodbu doze.

Terapija odbacivanja – odrasli i djeca

U liječenju epizoda odbacivanja korištene su povećane doze takrolimusa, dodatna terapija kortikosteroidima i uvođenje kratkih ciklusa mono-/poliklonalnih antitijela. Ukoliko se opaze znakovi toksičnosti (npr. klinički značajne nuspojave – vidjeti dio 4.8), potrebno je smanjiti dozu takrolimusa. U slučaju prelaska na takrolimus, liječenje treba započeti peroralnom dozom koja je preporučena za primarnu imunosupresiju.

Za informacije o prelasku s ciklosporina na takrolimus, potrebno je vidjeti niže navedeni dio „Prilagodba doze u specifičnim populacijama bolesnika“.

Preporuke za doziranje - transplantacija bubrega

Profilaksa odbacivanja presatka – odrasli

Terapiju peroralnim takrolimusom treba započeti s dozom od 0,20-0,30 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze (npr. ujutro i uvečer). Primjenu treba započeti unutar 24 sata nakon završetka operacije. Ukoliko se doza ne može dati peroralno zbog kliničkog stanja bolesnika, potrebno je započeti s intravenskom kontinuiranom 24-satnom infuzijom u dozi od 0,05-0,10 mg/kg/dan.

Profilaksa odbacivanja presatka – djeca

Početnu peroralnu dozu od 0,30 mg /kg/dan treba primijeniti u dvije podijeljene doze (npr. ujutro i uvečer). Ukoliko peroralna primjena nije moguća 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 post-transplantacijskog razdoblja – odrasli i djeca

Doze takrolimusa obično se smanjuju u periodu nakon transplantacije. U nekim je slučajevima moguće ukinuti istodobnu imunosupresivnu terapiju, što dovodi do dvojne terapije temeljene na takrolimusu. Poboljšanje stanja bolesnika nakon transplantacije može promijeniti farmakokinetiku takrolimusa, što može zahtijevati daljnju prilagodbu doze.

Terapija odbacivanja – odrasli i djeca

U liječenju epizoda odbacivanja korištene su povećane doze takrolimusa, dodatna terapija kortikosteroidima i uvođenje kratkih ciklusa mono-/poliklonalnih antitijela. Ukoliko se opaze znakovi toksičnosti (npr. klinički značajne nuspojave – vidjeti dio 4.8), potrebno je smanjiti dozu takrolimusa. U slučaju prelaska na takrolimus, liječenje treba započeti peroralnom dozom koja je preporučena za primarnu imunosupresiju.

Za informacije o prelasku s ciklosporina na takrolimus, potrebno je vidjeti niže navedeni dio „Prilagodba doze u specifičnim populacijama bolesnika“.

Preporuke za doziranje - transplantacija srca

Profilaksa odbacivanja presatka – odrasli

Takrolimus se može upotrebljavati s indukcijom antitijela (čime se omogućuje odgođeni početak terapije takrolimusom) ili alternativno, u klinički stabilnih bolesnika, bez indukcije antitijela. Peroralnu terapiju takrolimusa nakon indukcije antitijela treba započeti s dozom od 0,075 mg/kg/dan, koja se daje u dvije podijeljene doze (npr. ujutro i uvečer). Primjenu treba započeti unutar 5 dana nakon

završetka operacije, nakon stabilizacije kliničkog stanja bolesnika. Ukoliko zbog kliničkog stanja bolesnika nije moguće primijeniti dozu peroralno, treba započeti intravensku terapiju s 0,01 do 0,02 mg/kg/dan kao kontinuiranu 24-satnu infuziju.

Objavljena je i alternativna strategija prema kojem se takrolimus daje peroralno unutar 12 sati nakon transplantacije. Taj je pristup rezerviran za bolesnike bez poremećaja funkcije drugih organa (npr. poremećaja funkcije bubrega). U tom je slučaju upotrijebljena početna peroralna doza takrolimusa od 2 do 4 mg dnevno, u kombinaciji s mikofenolat-mofetilom i kortikosteroidima, ili u kombinaciji sa sirolimusom i kortikosteroidima.

Profilaksa odbacivanja presatka – djeca

Takrolimus je korišten s ili bez indukcije antitijela u slučaju transplantacije srca u djece.

Ukoliko se u bolesnika započinje intravenska terapija takrolimusom bez indukcije antitijela, preporučena početna doza iznosi 0,03 – 0,05 mg/kg/dan kao kontinuirana 24-satna infuzija, s ciljem postizanja koncentracije takrolimusa u punoj krvi od 15 - 25 ng/ml. Bolesnike treba prebaciti na peroralnu terapiju čim je to klinički izvedivo. Prva doza peroralne terapije je 0,30 mg/kg/dan, s početkom 8 do 12 sati nakon prekida intravenske terapije.

Ukoliko se u bolesnika započinje peroralna terapija takrolimusom nakon indukcije antitijela, preporučena početna doza iznosi 0,10 – 0,30 mg/kg/dan, koja se daje u dvije podijeljene doze (npr. ujutro i uvečer).

Prilagodba doze za vrijeme post-transplantacijskog razdoblja u odraslih i djece

Tijekom post-transplantacijskog razdoblja doze takrolimusa obično se smanjuju. Post-transplantacijsko poboljšanje stanja bolesnika može promijeniti farmakokinetiku takrolimusa, zbog čega mogu biti potrebne dodatne prilagodbe doze.

Terapija odbacivanja – odrasli i djeca

U liječenju epizoda odbacivanja upotrebljavaju se povećane doze takrolimusa, dodatna terapija kortikosteroidima te uvođenje kratkih ciklusa mono-/poliklonalnih antitijela. U odraslih bolesnika koji su prešli na takrolimus, početnu peroralnu dozu od 0,15 mg/kg/dan treba primijeniti u dvije podijeljene doze (npr. ujutro i uvečer).

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

Za informacije o prelasku s ciklosporina na takrolimus vidjeti niže navedeni dio „Prilagodbe doze u specifičnih populacija bolesnika“.

Preporuke za doziranje – terapija odbacivanja, ostali presadci

Preporuke za doziranje kod transplantacije pluća, gušterače i crijeva temelje se na ograničenim prospektivnim podacima iz kliničkih ispitivanja. U bolesnika s transplantiranim plućima, takrolimus se upotrebljava u početnoj peroralnoj dozi od 0,10 – 0,15 mg/kg/dan, u bolesnika s transplantiranom gušteračom u početnoj peroralnoj dozi od 0,2 mg/kg/dan te u bolesnika s transplantiranim crijevima u početnoj peroralnoj 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 biti potrebno smanjenje doze s ciljem održavanja razine u krvi unutar preporučenog ciljnog raspona.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Budući da funkcija bubrega ne utječe na farmakokinetiku takrolimusa, nije potrebna prilagodba doze. Međutim, preporučuje se pomno praćenje funkcije bubrega zbog nefrotoksičnog potencijala takrolimusa

(uključujući serijsko određivanje koncentracija kreatinina u serumu, izračunavanje klirensa kreatinina i praćenje diureze).

Pedijatrijski bolesnici

Općenito, pedijatrijski bolesnici za postizanje slične razine u krvi zahtijevaju doze koje su 1½ - 2 puta veće od doza u odraslih.

Starije osobe

Trenutno nisu dostupni dokazi o potrebi prilagodbe doze u starijih osoba.

Konverzija s ciklosporina

Potrebno je obratiti pozornost prilikom prebacivanja bolesnika sa ciklosporinske na terapiju takrolimusom (vidjeti dio 4.4 i 4.5). Terapiju takrolimusom treba početi nakon što su uzete u obzir koncentracije ciklosporina u krvi i kliničko stanje bolesnika. Doziranje treba odgoditi ukoliko postoji povišena razina ciklosporina u krvi. U praksi se terapija takrolimusom započinje 12-24 sata nakon prekida terapije ciklosporinom. Praćenje razina ciklosporina u krvi treba nastaviti i nakon konverzije, budući da su mogući učinci na klirens ciklosporina.

Preporuke za ciljnu koncentraciju u punoj krvi

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

Kao pomoćna metoda za optimalno doziranje, na raspolaganju stoji nekoliko imunotestova za određivanje koncentracije takrolimusa u krvi, uključujući poluautomatski enzimatski imunotest mikročestica (eng. *MEIA – semi-automated microparticle enzyme immunoassay*). Usporedbe koncentracija u objavljenoj literaturi s pojedinim vrijednostima u kliničkoj praksi moraju se procijeniti s oprezom, uz poznavanje metoda testiranja. U današnjoj kliničkoj praksi se za kontrolu razine u punoj krvi koriste metode imunotestova.

Tijekom post-transplantacijskog razdoblja potrebno je pratiti razinu takrolimusa u krvi. Kod peroralne primjene krvi za određivanje razina takrolimusa treba vaditi otprilike 12 sati nakon davanja doze, neposredno prije sljedeće doze. Učestalost praćenja razine u krvi temelji se na kliničkim potrebama. Budući da je takrolimus lijek s niskim klirensom, prilagodbe u režimu doziranja dovode do promjena razine u krvi tek kroz nekoliko dana. Razinu u krvi treba pratiti otprilike dva puta tjedno tijekom ranog post-transplantacijskog razdoblja, te nakon toga periodično tijekom terapije održavanja. Razinu takrolimusa u krvi također treba pratiti nakon prilagodbe doze, promjena režima imunosupresije ili nakon istovremene primjene lijekova koji mogu promijeniti koncentraciju takrolimusa u krvi (vidjeti dio 4.5).

Analiza kliničkih ispitivanja ukazuje na to da je većinu bolesnika moguće uspješno liječiti ukoliko se razina takrolimusa u krvi održava ispod 20 ng/ml. Prilikom interpretacije razine u punoj krvi, nužno je uzeti u obzir kliničko stanje bolesnika.

U kliničkoj se praksi razina u punoj krvi općenito kretala u rasponu od 5-20 ng/ml u primatelja presatka jetre, odnosno 10-20 ng/ml u primatelja presatka bubrega i srca tijekom ranog post-transplantacijskog razdoblja. Stoga se tijekom terapije održavanja koncentracija u krvi uglavnom kreće od 5 do 15 ng/ml u primatelja presatka jetre, bubrega i srca.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na takrolimus ili druge makrolide.

Preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tijekom početnog post-transplantacijskog razdoblja potrebno je rutinski pratiti sljedeće pokazatelje: krvni tlak, EKG, neurološki i očni status, razine glukoze natašte, elektrolite (posebno kalij), parametre funkcije bubrega i jetre, hematološke parametre, parametre zgrušavanja te određivanje proteina u plazmi. Ukoliko su opažene klinički značajne promjene, potrebno je razmotriti prilagodbu režima imunosupresije.

Primijećene su pogreške u primjeni lijeka, uključujući slučajnu, nenamjernu ili nenadziranu zamjenu formulacija s trenutnim ili produljenim oslobađanjem takrolimusa. To je dovelo do ozbiljnih nuspojava, uključujući odbacivanje presatka, i drugih nuspojava koje su mogle biti posljedica nedovoljne ili pretjerane izloženosti takrolimusu. Bolesnicima treba davati jedan oblik formulacije takrolimusa uz odgovarajući dnevni režim doziranja; promjene formulacija ili režima dopuštene su samo pod strogim nadzorom specijaliste u području transplantacijske medicine (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Kad se tvari koje mogu stupiti 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, 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.

Treba izbjegavati uzimanje takrolimusa s biljnim preparatima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*), ili drugim biljnim pripravcima, zbog mogućih interakcija koje vode do smanjenja koncentracije takrolimusa u krvi i do smanjenja kliničkih učinaka takrolimusa (vidjeti dio 4.5).

Treba izbjegavati istodobnu primjenu ciklosporina i takrolimusa, a pažnju treba obratiti na bolesnike koji su prije takrolimusa dobivali ciklosporin (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Budući da se tijekom epizoda dijareje razine takrolimusa u krvi mogu značajno mijenjati, preporučuje se dodatno praćenje bolesnika.

Hipertrofije ventrikula ili septuma, opisane kao kardiomiopatija, opažene su u rijetkim slučajevima. U većini slučajeva ta klinička stanja bila su reverzibilna, a javila su se u prvom redu u djece čija je koncentracija takrolimusa u krvi bila znatno viša od preporučene maksimalne razine. Drugi čimbenici koji povećavaju rizik od navedenih kliničkih stanja uključuju preegzistentno zatajivanje srca, upotrebu kortikosteroida, hipertenziju, poremećenu funkciju jetre ili bubrega, infekcije, višak tekućine i edeme. Sukladno tome, treba pratiti visokorizične bolesnike, posebno mlađu djecu i one koji primaju značajnu imunosupresiju, uz primjenu postupaka poput ehokardiografije ili EKG-a prije i poslije transplantacije (npr. inicijalno nakon tri mjeseca, te potom nakon 9-12 mjeseci). Ukoliko se razviju poremećaji, potrebno je razmotriti smanjivanje doze takrolimusa ili zamjenu terapije nekim drugim imunosupresivnim lijekom. Takrolimus može produžiti QT-interval, ali u ovom trenutku nema dokaza koji povezuju ovo produženje s nastankom *Torsades de Pointes*. Potreban je oprez u bolesnika s dijagnosticiranim ili suspektim sindromom kongenitalno produženog QT-intervalu.

U bolesnika liječenih takrolimusom prijavljen je razvoj limfoproliferativnih poremećaja udruženih s EBV. Bolesnici koji se prebacuju na terapiju takrolimusom ne smiju usporedno dobivati antilimfocitnu terapiju. Pokazano je da vrlo mlada (mlađa od 2 godine), EBV-VCA-seronegativna djeca mogu imati povišen rizik razvoja limfoproliferativnih bolesti. Stoga je u navedenoj skupini bolesnika potrebno odrediti serologiju na EBV-VCA prije započinjanja liječenja takrolimusom. Preporučuje se pažljivo praćenje sa EBV-PCR-

om tijekom liječenja. Pozitivan EBV-PCR može se zadržati mjesecima i sam po sebi ne upućuje na limfoproliferativnu bolest ili limfom.

Kao i kod drugih imunosupresivnih lijekova, rizik od pojave sekundarnog tumora nije poznat (vidjeti dio 4.8).

Kao i kod drugih imunosupresivnih lijekova, postoji potencijalni rizik od malignih promjena na koži, te izlaganje suncu i UV zrakama treba biti ograničeno na način da se nosi zaštitna odjeća i upotrebljavaju kreme s visokim faktorom zaštite od sunca.

U bolesnika koji se liječe imunosupresivima, uključujući takrolimus, postoji povećan rizik od razvoja oportunističkih infekcija (bakterijskih, gljivičnih, virusnih i protozoalnih). 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 moraju uzeti u obzir pri postavljanju diferencijalne dijagnoze u imunosupresivnih bolesnika sa sve slabijom funkcijom bubrega ili neurološkim simptomima.

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, napadaji i poremećaji vida, potrebno je napraviti radiološku pretragu (npr. magnetskom rezonancijom). Ako se postavi dijagnoza PRES sindroma, savjetuje se uvesti odgovarajuću kontrolu krvnog tlaka i odmah prekinuti sistemsku primjenu takrolimusa. Većina se bolesnika potpuno oporavi nakon uvođenja odgovarajućih mjera.

Slučajevi izolirane aplazije crvene loze (PRCA) su zabilježeni u bolesnika liječenih takrolimusom. Svi bolesnici su zabilježili rizične faktore za izoliranu aplaziju crvene loze kao što su parvovirus B19 infekcija, podležća bolest ili određeni lijekovi povezani s PRCA-om.

Tacni kapsule sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metaboličke interakcije

Sistemski dostupan takrolimus metabolizira se jetrenim enzimom CYP3A4. Postoje dokazi i o gastrointestinalnom metabolizmu s CYP3A4 u stjenci crijeva. Istodobna upotreba lijekova ili biljnih lijekovitih pripravaka koji inhibiraju ili induciraju CYP3A4, može utjecati na metabolizam takrolimusa i na taj način povećati ili smanjiti razinu takrolimusa u krvi. Stoga se prilikom istovremene upotrebe tvari koje mogu promijeniti metabolizam CYP3A4 strogo preporuča pomna kontrola razine takrolimusa u krvi, jednako kao i bubrežne funkcije i ostalih nuspojava, kako bi se na prikladan način prekinula ili prilagodila doza takrolimusa radi održavanja slične razine izlaganja takrolimusu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Inhibitori metabolizma

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

Snažne interakcije opažene su s antifungalnim lijekovima poput ketokonazola, flukonazola, itrakonazola i vorikonazola, makrolidnog antibiotika eritromicina, inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavira, nelfinavira, sakvinavira) ili HCV inhibitora proteaze (npr. teleprevira, boceprevira). Istodobna upotreba navedenih tvari može zahtijevati smanjenje doze takrolimusa u gotovo svih bolesnika.

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

In vitro je dokazano da sljedeće tvari mogu biti potencijalni inhibitori metabolizma takrolimusa: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen, (triacetil)oleandomicin.

Opisano je da sok od grejpfruta povećava razinu takrolimusa u krvi te ga stoga treba izbjegavati.

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

Induktori metabolizma

Klinički je dokazano da sljedeće tvari smanjuju razinu 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 također su opažene s fenobarbitalom. Dokazano je da doze održavanja kortikosteroida smanjuju razinu takrolimusa u krvi.

Visoke doze prednizolona ili metilprednizolona, koje se daju u liječenju akutnog odbacivanja, mogu povećati ili smanjiti razinu takrolimusa u krvi.

Karbamazepin, metamizol i izoniazid mogu smanjiti koncentraciju takrolimusa.

Učinak takrolimusa na metabolizam drugih lijekova

Takrolimus je poznati inhibitor CYP3A4; stoga istovremena upotreba takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da se metaboliziraju pomoću CYP3A4 može utjecati na metabolizam tih lijekova. Poluvijek ciklosporina produžava se u slučaju istovremene primjene takrolimusa. Osim toga, mogu se javiti sinergistički/aditivni nefrotoksični učinci. Zbog navedenog se ne preporuča kombinirana primjena ciklosporina i takrolimusa te je potreban oprez prilikom primjene takrolimusa u bolesnika koji su prethodno primali ciklosporin (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 dovodi do povećanog izlaganja hormonima, poseban je oprez potreban prilikom donošenja odluke o kontracepcijskim mjerama.

Poznavanje interakcija između takrolimusa i statina je ograničeno. Dostupni podaci upućuju na to da istovremena primjena takrolimusa u najvećoj mjeri ne utječe na farmakokinetiku statina.

Podaci na životinjama pokazali su da takrolimus može smanjiti klirens i produžiti vrijeme poluživota fentobarbitala i antipirina (fenazona).

Ostale interakcije koje dovode do klinički štetnih učinaka

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

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

Budući da liječenje takrolimusom može biti povezano s hiperkalemijom, ili može pojačati već postojeću hiperkalemiju, treba izbjegavati povećani unos kalija ili upotrebu diuretika koji štede kalij (npr. amilorida, triamterena ili spironolaktona).

Imunosupresivi mogu utjecati na reakciju na cijepljenje zbog čega učinak cijepljenja za vrijeme liječenja takrolimusom može biti umanjen. Treba izbjegavati primjenu cjepiva sa živim oslabljenim uzročnicima.

Napomene o vezanju na proteine plazme

Takrolimus se u velikoj mjeri veže na proteine plazme. Stoga treba uzeti u obzir moguće interakcije s drugim lijekovima za koje je poznato da imaju visok afinitet za proteine plazme (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi, peroralni antikoagulansi ili peroralni antidiabetici).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci ispitivanja na ljudima upućuju na to da takrolimus prolazi kroz humanu placentu. Ograničeni podaci u primatelja transplantiranih organa ne upućuju na dokaze o povećanom riziku nuspojava na tijek i ishod trudnoće za vrijeme liječenja takrolimusom, u usporedbi s drugim imunosupresivnim lijekovima. Međutim, zabilježeni su slučajevi spontanih pobačaja. Do sada nisu dostupni drugi relevantni epidemiološki podaci. Zbog potrebe za liječenjem, takrolimus dolazi u obzir u trudnica ako ne postoji sigurnija alternativa te ukoliko pretpostavljena korist opravdava mogući rizik za fetus. U slučaju *in utero* izlaganja, preporuča se kontrola novorođenčeta s obzirom na moguće nuspojave takrolimusa (posebno s obzirom na učinak na bubrege). Postoji rizik od prijevremenog poroda (< 37 tjedana), kao i hiperkalemije u novorođenčeta, koja se, međutim, spontano normalizira.

Takrolimus je u štakora i kunića uzrokovao embriofetalnu toksičnost u dozama kod kojih je zamijećena i toksičnost u majke (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Podaci ispitivanja na ljudima pokazuju da se takrolimus izlučuje u majčinom mlijeku. Budući da se ne mogu isključiti štetni učinci na novorođenče, žene ne bi trebale dojiti dok primaju takrolimus.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Takrolimus može uzrokovati vizualne i neurološke poremećaje. Navedeni učinak može biti pojačan ukoliko se takrolimus uzima zajedno s alkoholom.

4.8 Nuspojave

Često je teško odrediti profil nuspojava povezan s imunosupresivnim lijekovima zbog podležeće bolesti i istodobnog uzimanja više drugih lijekova.

Većina niže navedenih nuspojava je reverzibilna i/ili reagira na smanjivanje doze. Čini se da je, u usporedbi s intravenoznom primjenom, peroralna primjena povezana s nižom incidencijom nuspojava. Učestalost nuspojava definirana je kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Srčani poremećaji

često:	ishemična bolest koronarnih arterija, tahikardija
manje često:	ventrikularne aritmije i kardijalni arrest, zatajenje srca, kardiomiopatije, ventrikularna hipertrofija, supraventrikularne aritmije, palpitacije, patološki nalaz EKG-a, poremećaj srčanog ritma
rijetko:	perikardijalna efuzija
vrlo rijetko:	patološki nalaz ultrazvučnog pregleda srca.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

često: anemija, leukopenija, trombocitopenija, leukocitoza, poremećaj crvene krvne slike
manje često: koagulopatije, poremećaj koagulacije i poremećeni nalazi krvarenja, pancitopenija, neutropenija
rijetko: trombotska trombocitopenična purpura, hipoprotrombinemija.
nepoznato: izolirana aplazija crvene loze, agranulocitoza, hemolitička anemija.

Poremećaji živčanog sustava

vrlo često: tremor, glavobolja
često: napadaji, poremećaji svijesti, parestezije i dizestezije, periferne neuropatije, omaglica, poteškoće u pisanju, poremećaji živčanog sustava
manje često: koma, krvarenja u središnjem živčanom sustavu i cerebrovaskularne atake, paraliza i parezija, encefalopatija, poremećaji govora i izražavanja, gubitak pamćenja
rijetko: povišeni tonus mišića
vrlo rijetko: mijastenija.

Poremećaji oka

često: zamućen vid, fotofobija, poremećaj oka
manje često: katarakta
rijetko: sljepoća.

Poremećaji uha i labirinta

često: tinitus
manje često: oslabljen sluh
rijetko: neurosenzorna gluhoća
vrlo rijetko: oštećenje sluha

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

često: dispneja, poremećaj plućnog parenhima, pleuralni izljev, faringitis, kašalj, začepljenje nosa i upala
manje često: respiratorno zatajenje, poremećaji respiratornog trakta, astma
rijetko: akutni respiratorni distress sindrom

Poremećaji probavnog sustava

vrlo često: proljev, mučnina
često: upalna gastrointestinalna stanja, gastrointestinalne perforacije, ulcerozne bolesti, gastrointestinalna krvarenja, stomatitis i ulceracije, ascites, povraćanje, gastrointestinalni i abdominalni bolovi, simptomi i znakovi dispepsije, konstipacija, nadimanje, nadutost i distenzija, rijetke stolice, gastrointestinalni znaci i simptomi
manje često: paralitički ileus, peritonitis, akutni i kronični pankreatitis, povišenje amilaza u krvi, gastroezofagealni refluks, oslabljeno pražnjenje želuca
rijetko: subileus, pseudocista gušterače.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

vrlo često: oštećenje funkcije bubrega
često: zatajenje bubrega, akutno zatajenje bubrega, oligurija, nekroza bubrežnih tubula, toksična nefropatija, urinarni poremećaji, simptomi mokraćnog mjehura i mokraćovoda
manje često: anurija, sindrom hemolitičke uremije
vrlo rijetko: nefropatija, hemoragički cistitis.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

često: pruritus, osip, alopecija, akne, pojačano znojenje
manje često: dermatitis, fotoosjetljivost
rijetko: toksična epidermalna nekroliza (Lyell-ov sindrom)
vrlo rijetko: Steven-Johnson-ov sindrom.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

često: artralgiya, grčevi u mišićima, bol u udovima, bol u leđima
manje često: poremećaji zglobova.

Endokrini poremećaji

rijetko: pojačana dlakavost

Poremećaji metabolizma i prehrane

vrlo često: hiperglikemija, hiperkalemija, šećerna bolest
često: hipomagnezemija, hipofosfatemija, hipokalemija, hipokalcemija, hiponatremija, nakupljanje tekućine, hiperuricemija, smanjenje apetita, anoreksija, metabolička acidoza, hiperlipidemija, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija i drugi poremećaji elektrolita
manje često: dehidracija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija, hipoglikemija.

Infekcije i infestacije

Kao što je dobro poznato kod drugih snažnih imunosupresivnih lijekova, bolesnici koji primaju takrolimus učestalo su pod rizikom infekcije (virusne, bakterijske, gljivične ili protozoalne). Tijek prethodno prisutne infekcije može biti pogoršan. Mogu se javiti lokalizirane i generalizirane infekcije.

Među bolesnicima koji su liječeni imunosupresivima, uključujući takrolimus, prijavljeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane sa JC virusom.

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

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 i velik broj slučajeva odbacivanja presatka (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju imaju povećan rizik za razvoj malignih oboljenja. Opisane su benigne i maligne neoplazme povezane s liječenjem takrolimusom, uključujući i limfoproliferativne bolesti povezane s EBV-om i maligna oboljenja kože.

Krvožilni poremećaji

vrlo često: hipertenzija
često: krvarenje, tromboembolijski i ishemijski događaji, vaskularni periferni poremećaji, vaskularni hipotenzivni poremećaji
manje često: infarkt, tromboza dubokih vena udova, šok.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

vrlo često: astenija, febrilni poremećaji, edem, bol i nelagoda, povišena alkalna fosfataza u krvi, povećanje težine, poremećaj u percepciji tjelesne temperature
manje često: multiorgansko zatajenje, stanja slična gripi, intolerancija temperature, osjećaj pritiska u prsima, osjećaj treme, opće loše stanje, povišena razina laktat-dehidrogenaze u krvi, smanjenje tjelesne težine

rijetko: žed, padovi, pritisak u prsima, smanjena pokretljivost, ulkus
vrlo rijetko: povećanje masnog tkiva.

Poremećaji imunološkog sustava

Opažene su alergijske i anafilaktoidne reakcije u bolesnika koji su primali takrolimus (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji jetre i žuči

često: poremećaji funkcije jetre i jetrenih enzima, kolestaza i žutica, hepatitis i hepatocelularna oštećenja, kolangitis
rijetko: tromboza arterije jetre, venookluzivne bolesti jetre
vrlo rijetko: zatajenje jetre, stenoza žučnog voda

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

manje često: bolne menstruacije i krvarenje iz uterusa

Psihijatrijski poremećaji

vrlo često: nesanica
često: simptomi tjeskobe, smetenost i dezorijentiranost, depresija, depresivno raspoloženje, uznemirenost i poremećaji raspoloženja, noćne more, halucinacije, duševni poremećaji
manje često: psihotični poremećaji.

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 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Odsjek za farmakovigilanciju
Roberta Frangeša Mihanovića 9
10 000 Zagreb
Republika Hrvatska
Fax: + 385 (0)1 4884 119
Website: www.halmed.hr
e-mail: nuspojave@halmed.hr

4.9 Predoziranje

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

Nije dostupan specifičan antidot za takrolimus. U slučaju predoziranja treba provesti opće mjere simptomatskog liječenja.

Može se očekivati da takrolimus nije pogodan za otklanjanje dijalizom zbog svoje velike molekularne težine, slabe topivosti u vodi i jakog vezanja na eritrocite i proteine plazme. Hemofiltracija i hemodijafiltracija bile su u izoliranim slučajevima učinkovite u smanjivanju toksičnih koncentracija u bolesnika s vrlo visokom razinom takrolimusa u plazmi. U slučajevima peroralne intoksikacije od pomoći mogu biti ispiranje želuca i/ili primjena adsorbenata (poput aktivnog ugljena) ukoliko se primjene 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 intracelularno nakupljanje tvari. Kompleks FKBP12-takrolimus specifično i kompetitivno se veže na kalcineurin i inhibira ga, što dovodi do kalcij ovisne inhibicije puteva transdukcije signala T-stanica, uslijed čega se onemogućava transkripcija pojedinih gena za limfokine.

Takrolimus je snažan imunosupresivni lijek i ima dokazanu učinkovitost u pokusima *in vitro* i *in vivo*. Takrolimus posebno inhibira stvaranje citotoksičnih limfocita, koji su u prvom redu odgovorni za odbacivanje presatka. Takrolimus suprimira aktivaciju T-stanica i proliferaciju B-stanica ovisnu o pomoćnim T-stanicama, kao i stvaranje limfokina (poput interleukina-2, -3 i γ -interferona) i ekspresiju receptora za interleukin-2.

Rezultati na temelju objavljenih podataka kod ostalih primarnih transplantacija organa

Takrolimus je postao prihvaćena terapija kao primarni imunosupresivni lijek nakon transplantacije gušterače, pluća i crijeva. U objavljenim prospektivnim ispitivanjima takrolimus je ispitivan kao primarni imunosupresivni lijek u približno 175 bolesnika nakon transplantacije pluća, 475 bolesnika nakon transplantacije gušterače i 630 bolesnika nakon transplantacije crijeva. Profil neškodljivost takrolimusa u tim objavljenim ispitivanjima bio je sličan onome zabilježenom u velikim ispitivanjima, u kojima je takrolimus primjenjivan kao primarna terapija u transplantaciji jetre, bubrega i srca. U nastavku teksta navedeni su sažeti podaci za djelotvornost u svakoj indikaciji dobiveni u velikim ispitivanjima.

Transplantacija pluća

Preliminarna analiza novijeg multicentričnog ispitivanja razmatrala je 110 bolesnika koji su randomizirani u omjeru 1:1 prema takrolimusu ili ciklosporinu. Takrolimus je započet kao kontinuirana intravenska infuzija u dozi od 0,01 to 0,03 mg/kg/dan, a potom je davan peroralni takrolimus u dozi od 0,05 do 0,3 mg/kg/dan. Tijekom prve godine dana nakon transplantacije opisana je niža učestalost epizoda akutnog odbacivanja u bolesnika liječenih takrolimusom nasuprot ciklosporinu (11,5% nasuprot 22,6%) te niža učestalost kroničnog odbacivanja, sindrom opstruktivnog bronhiolitisa (2,86% nasuprot 8,57%). Stopa preživljavanja bolesnika nakon 1. godine iznosila je 80,8% u skupini na takrolimusu, odnosno 83% u ciklosporinskoj skupini (Treede et al., 3rd ICI San Diego, SAD, 2004.; Izvadak 22).

Drugo randomizirano ispitivanje uključilo je 66 bolesnika na takrolimusu nasuprot 67 bolesnika na ciklosporinu. Takrolimus je započet kao kontinuirana intravenska infuzija u dozi od 0,025 mg/kg/dan, a potom je davan peroralni takrolimus u dozi od 0,15 mg/kg/dan s daljnjim prilagodbama doze radi postizanja ciljne razine od 10 do 20 ng/ml. Stopa preživljavanja bolesnika nakon 1. godine iznosila je 83% u skupini na takrolimusu, odnosno 71% u ciklosporinskoj skupini, dok su stope preživljavanja nakon 2. godine iznosile 76%, odnosno 66%. Epizode akutnog odbacivanja na 100 bolesnika-dana bile su numerički rjeđe u skupini na takrolimusu (0,85 epizoda), u odnosu na ciklosporinsku skupinu (1,09 epizoda). Sindrom opstruktivskog bronhiolitisa pojavio se u 21,7% bolesnika u skupini na takrolimusu, u usporedbi s 38,0% bolesnika u ciklosporinskoj skupini ($p = 0,025$). Značajno više bolesnika liječenih ciklosporinom ($n = 13$) zahtijevalo je prebacivanje na takrolimus, u odnosu na bolesnike liječene takrolimusom koji su morali biti prebačeni na ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

U dodatnom ispitivanju provedenom u dva centra, 26 bolesnika je randomizirano prema takrolimusu nasuprot 24 bolesnika u ciklosporinskoj skupini. Primjena takrolimusa je započeta kao kontinuirana intravenska infuzija u dozi od 0,05 mg/kg/dan, a potom je davan peroralni takrolimus u dozi od 0,1 to 0,3

mg/kg/dan s daljnjim prilagodbama doze radi postizanja ciljne razine od 12 do 15 ng/ml. Stopa preživljavanja bolesnika nakon 1. godine iznosila je 73.1% u skupini na takrolimusu, odnosno 79.2% u ciklosporinskoj skupini. Odsutnost akutnog odbacivanja nakon 6 mjeseci bila je veća u skupini na takrolimusu (57.7% nasuprot 45.8%) te 1 godinu nakon transplantacije pluća (50% nasuprot 33.3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Tri ispitivanja pokazala su slične stope preživljavanja. Učestalost akutnog odbacivanja bila je numerički niža s takrolimusom u sva tri ispitivanja, dok je jedno od ispitivanja pokazalo i značajno nižu učestalost sindroma opstruktivskog bronhiolitisa s takrolimusom.

Transplantacija gušterače

Multicentrično ispitivanje uključilo je 205 bolesnika sa simultanom transplantacijom bubrega i gušterače, a koji su randomizirani na takrolimus (n=103) ili na ciklosporin (n=102). Početna peroralna doza takrolimusa prema protokolu iznosila je 0,2 mg/kg/dan s daljnjim prilagodbama doze radi postizanja ciljne razine od 8 do 15 ng/ml do 5. dana te 5 do 10 ng/ml nakon 6 mjeseci. Preživljavanje gušterače nakon 1 godine bilo je značajno veće s takrolimusom: 91,3% nasuprot 74,5% s ciklosporinom ($p < 0,0005$), pri čemu je preživljavanje presatka bubrega bilo slično u obje skupine. Ukupno 34 bolesnika je prevedeno s ciklosporina na takrolimus, dok je svega 6 bolesnika na takrolimusu zahtijevalo alternativnu terapiju (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221)..

Transplantacija crijeva

Objavljeno kliničko iskustvo iz jednog centra o upotrebi takrolimusa kao primarne terapije 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 iznosila 75% nakon 1 godine, 54% nakon 5 godina te 42% nakon 10 godina. U ranim godinama je početna peroralna doza takrolimusa iznosila 0,3 mg/kg/dan. Rezultati su se stalno poboljšavali s rastućim iskustvom tijekom 11 godina. Smatra se da je niz novosti, poput tehnika za rano otkrivanje infekcija virusima Epstein-Barr (EBV) i CMV, augmentacije koštane srži, dodatne primjene antagonista interleukina-2 daklizumaba, nižih početnih doza takrolimusa s ciljnim razinama od 10 do 15 ng/ml te u najnovije vrijeme zračenja presatka, zaslužan za s vremenom poboljšane rezultate kod ove indikacije (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Takrolimus se u ljudi apsorpira iz probavnog sustava. Nakon oralne primjene kapsula, najviše koncentracije (C_{max}) takrolimusa u krvi postižu se nakon otprilike 1-3 sata. U nekih bolesnika se čini da se lijek kontinuirano apsorpira tijekom dužeg razdoblja, što dovodi do relativno ujednačenog profila apsorpcije. Srednja vrijednost peroralne biorasploživosti takrolimusa kreće se u rasponu od 20%-25%.

Nakon peroralne primjene (0,30 mg/kg/dan) u bolesnika s transplantiranom jetrom koncentracija takrolimusa u stanju ravnoteže postignuta je unutar 3 dana u većine bolesnika.

U zdravih pojedinaca pokazano je da su tvrde kapsule takrolimusa od 0,5 mg, 1 mg i 5 mg bioekvivalentne kada se daju u ekvivalentnim dozama.

Stopa i opseg apsorpcije takrolimusa najveći su ako se uzima natašte. Prisutnost hrane smanjuje kako stopu, tako i opseg apsorpcije takrolimusa, pri čemu je učinak najizraženiji nakon obroka s velikim udjelom masti. Učinak obroka s velikim udjelom ugljikohidrata manje je izražen.

U stabilnih bolesnika s transplantiranom jetrom peroralna biorasploživost takrolimusa smanjena je kod primjene nakon jela s umjerenim udjelom masti (34%). U krvi je bilo prisutno smanjenje AUC (27%) i C_{max} (50%), te porast t_{max} (173%).

U ispitivanju sa stabilnim bolesnicima nakon transplantacije bubrega, kojima je takrolimus davan neposredno nakon standardnog kontinentalnog doručka, učinak na peroralnu bioraspoloživost bio je slabije izražen. Zamijećeno je smanjenje AUC (2 do 12%) i C_{max} (15 do 38%) te porast t_{max} (38 do 80%) u krvi.

Protok žuči ne utječe na apsorpciju takrolimusa.

Postoji snažna korelacija između AUC i razine u punoj krvi u stanju ravnoteže (*eng. steady-state*).

Praćenje razine u punoj krvi stoga pruža dobru procjenu sistemske izloženosti.

Distribucija i eliminacija

Distribucija takrolimusa nakon intravenozne infuzije U ljudi može se opisati kao bifazična.

U sistemskom krvotoku takrolimus se snažno veže na eritrocite, što dovodi do prosječnog omjera raspodjele između koncentracija u krvi i plazmi od 20:1. U plazmi se takrolimus snažno veže na proteine plazme (>98.8%), u prvom redu na serumski albumin α -1-kiselni glikoprotein.

Takrolimus se u velikoj mjeri distribuira po tijelu. Volumen distribucije u stanju ravnoteže na temelju koncentracije u plazmi iznosi oko 1300 l (zdravi ispitanici). Odgovarajući podatak za punu krv iznosio je 47.6 l.

Takrolimus je lijek s niskim klirensom. U zdravih ispitanika prosječni klirens u cijelom tijelu (*engl. total body clearance, TBC*) procijenjen na temelju koncentracije u punoj krvi iznosio je 2,25 l/h. U odraslih bolesnika s transplantiranom jetrom, bubregom i srcem izmjerene su vrijednosti od 4,1 l/h, 6,7 l/h i 3,9 l/h. Pedijatrijski bolesnici s transplantiranom jetrom imaju otprilike dva puta viši TBC od odraslih bolesnika s transplantiranom jetrom. Smatra se da su čimbenici poput niskog hematokrita i niske razine proteina, koji dovode do porasta nevezane frakcije takrolimusa, ili povećanog metabolizma inducirano kortikosteroidima, odgovorni za više stope klirensa nakon transplantacije.

Vrijeme poluvijeka takrolimusa je dugo i promjenljivo. U zdravih ispitanika srednjepoluvijek u punoj krvi iznosi otprilike 43 sata. U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s transplantiranom jetrom ono je iznosilo 11,7, odnosno 12,4 sata, u usporedbi s 15,6 sati u odraslih bolesnika s transplantiranim bubregom. Povećane stope klirensa dovode do kraćeg poluvijeka, koje je opaženo kod primatelja presatka.

Metabolizam i biotransformacija

Takrolimus se u velikoj mjeri metabolizira u jetri, u prvom redu sustavom citokroma P450-3A4.

Takrolimus se također u značajnoj mjeri metabolizira u stijenci crijeva. Identificirano je nekoliko metabolita. Za samo jedan od ovih dokazano je da *in vitro* posjeduje imunosupresivni učinak koji je sličan onome kod takrolimusa. Ostali metaboliti posjeduju samo slabo ili nikakvo imunosupresivno djelovanje. Samo jedan od inaktivnih metabolita prisutan je u niskoj koncentraciji u sistemskom krvotoku. Stoga, metaboliti ne doprinose farmakološkom djelovanju takrolimusa.

Izlučivanje

Nakon intravenozne i peroralne primjene takrolimusa označenog sa ^{14}C , većina radioaktivnosti je eliminirana u stolici. Otprilike 2% radioaktivnosti eliminirano je urinom. Manje od 1% nepromijenjenog takrolimusa otkriveno je u urinu i stolici, što ukazuje na to da se takrolimus gotovo u potpunosti metabolizira prije izlučivanja, pri čemu je žuč glavni put eliminacije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bubrezi i gušterača bili su primarni organi oštećeni u ispitivanjima toksičnosti provedenih u štakora i babuna. Takrolimus je u štakora uzrokovao toksične učinke na živčanom sustavu i očima. U kunića su nakon intravenske primjene takrolimusa opaženi reverzibilni kardiotoksični učinci.

U štakora i kunića je opažena embriofetalna toksičnost ograničena na doze koje su uzrokovale značajnu toksičnost kod životinja-majki. U štakora je bila oštećena ženska reproduktivna funkcija, uključujući porod, u toksičnim dozama, pri čemu su potomci pokazivali smanjenu porođajnu težinu, aktivnost i rast.

U štakora je opažen negativni učinak takrolimusa na mušku plodnost u obliku smanjenog broja spermija te njihove pokretljivosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

povidon K-30
karmelozanatrij, umrežena
laktoza, bezvodna
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

Tacni 0,5 mg tvrde kapsule :

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

Tacni 1 mg tvrde kapsule:

titanijev dioksid (E 171)
želatina

Tacni 5 mg tvrde kapsule:

titanijev dioksid (E 171)
željezov oksid, crveni (E 172)
želatina

6.2 Inkompatibilnosti

Takrolimus nije kompatibilan s PVC materijalom. Cijevi, štrcaljke i druga oprema koja se koristi kod pripreme ili primjene suspenzije sadržaja Tacni kapsula, ne smije sadržavati PVC.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Rok valjanosti nakon otvaranja aluminijskog omota: 1 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

Kapsulu uzeti odmah nakon otvaranja blistera.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tacni 0,5 mg tvrde kapsule

30 (3x10); 10 tvrdih kapsula u blisteru (PVC/PVdC//Al), 3 blistera u zaštitnom aluminijskom omotu sa sredstvom za sušenje

Tacni 1 mg tvrde kapsule

60 (6x10); 10 tvrdih kapsula u blisteru (PVC/PVdC//Al), 6 blistera u zaštitnom aluminijskom omotu sa sredstvom za sušenje

Tacni 5 mg tvrde kapsule

30 (3x10); 10 tvrdih kapsula u blisteru (PVC/PVdC//Al), 3 blistera u zaštitnom aluminijskom omotu sa sredstvom za sušenje

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek i otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb, Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tacni 0,5 mg tvrde kapsule : UP/I-530-09/11-01/400

Tacni 1 mg tvrde kapsule: UP/I-530-09/11-01/401

Tacni 5 mg tvrde kapsule: UP/I-530-09/11-01/402

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

28.06.2013./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-