

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

PROGRAF 0,5 mg tvrde kapsule  
PROGRAF 1 mg tvrde kapsule  
PROGRAF 5 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### PROGRAF 0,5 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg takrolimusa (u obliku hidrata).  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 62,85 mg laktoza hidrata  
Tinta za označivanje kapsule sadrži sojin lecitin u tragovima (0.48% ukupnog sastava tinte)

#### PROGRAF 1 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 1 mg takrolimusa (u obliku hidrata).  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 61,35 mg laktoza hidrata  
Tinta za označivanje kapsule sadrži sojin lecitin u tragovima (0.48% ukupnog sastava tinte)

#### PROGRAF 5 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 5 mg takrolimusa (u obliku hidrata).  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 123,60 mg laktoza hidrata  
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

#### PROGRAF 0,5 mg tvrde kapsule

Kapsule, tvrde.  
Neprozirne, svijetlo žute, tvrde želatinske kapsule na kojima je utisnuto crvenom bojom „0,5 mg“ i "[f] 607“, sadrže bijeli prašak.

#### PROGRAF 1 mg tvrde kapsule

Kapsule, tvrde.  
Neprozirne, bijele, tvrde želatinske kapsule na kojima je utisnuto crvenom bojom „1 mg“ i "[f] 617“, sadrže bijeli prašak.

#### PROGRAF 5 mg tvrde kapsule

Kapsule, tvrde.  
Neprozirne, sivkasto crvene, tvrde želatinske kapsule na kojima je utisnuto bijelom bojom „5 mg“ i "[f] 657“, sadrže bijeli prašak.

### 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 Prografom 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

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

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

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

### Doziranje

#### **Preporuke za doziranje - transplantacija jetre**

##### Profilaksa odbacivanja presatka – odrasli

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

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

##### Profilaksa odbacivanja presatka – djeca

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

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

Doze Prografa obično se smanjuju u posttransplantacijskom razdoblju. U nekim je slučajevima moguće ukinuti prateću imunosupresivnu terapiju, što dovodi do monoterapije Prografom. Poboljšanje stanja bolesnika nakon transplantacije može promijeniti farmakokinetiku takrolimusa, što može zahtijevati dodatnu prilagodbu doze.

##### Liječenje odbacivanja – odrasli i djeca

U liječenju epizoda odbacivanja korištene su povećane doze Prografa, dodatna terapija kortikosteroidima i uvođenje kratkih ciklusa mono-/poliklonalnih antitijela. Ukoliko se opaze znakovi toksičnosti (npr. izrazite nuspojave – vidjeti dio 4.8), potrebno je smanjiti dozu Prografa.

U slučaju prelaska na Prograf, liječenje treba započeti s peroralnom dozom koja je preporučena za primarnu imunosupresiju.

Za informacije o konverziji sa ciklosporina na Prograf vidjeti smjernice pod «Prilagodba doze u specifičnim populacijama bolesnika».

## **Preporuke za doziranje - transplantacija bubrega**

### Profilaksa odbacivanja presatka – odrasli

Terapiju peroralnim Prografom treba započeti s dozom od 0,20-0,30 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze (npr. ujutro i uvečer). Davanje treba započeti unutar 24 sata nakon završetka operacije.

Ukoliko se doza ne može dati peroralno zbog kliničkog stanja bolesnika, potrebno je započeti s intravenoznom kontinuiranom 24-satnom infuzijom u dozi od 0,05-0,10 mg/kg/dan.

### Profilaksa odbacivanja presatka – djeca

Inicijalnu peroralnu dozu od 0,30 mg /kg/dan treba primijeniti u dvije podijeljene doze (npr. ujutro i uvečer). Ukoliko peroralno doziranje nije moguće zbog kliničkog stanja bolesnika, treba primijeniti početnu intravensku dozu od 0,075-0,100 mg/kg/dan kao kontinuiranu 24-satnu infuziju.

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

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

### Liječenje odbacivanja – odrasli i djeca

U liječenju epizoda odbacivanja korištene su povećane doze Prografa, dodatna terapija kortikosteroidima i uvođenje kratkih ciklusa mono-/poliklonalnih antitijela. Ukoliko se opaze znakovi toksičnosti (npr. izrazite nuspojave – vidjeti dio 4.8), potrebno je smanjiti dozu Prografa.

U slučaju prelaska na Prograf, liječenje treba započeti s inicijalnom peroralnom dozom koja je preporučena za primarnu imunosupresiju.

Za informacije o konverziji sa ciklosporina na Prograf vidjeti smjernice pod «Prilagodba doze kod specifičnih populacija bolesnika».

## **Preporuke za doziranje - transplantacija srca**

### Profilaksa odbacivanja presatka – odrasli

Prograf se može upotrebljavati s indukcijom antitijela (čime se omogućuje odgođeni početak terapije Prografa) ili alternativno, kod klinički stabilnih bolesnika, bez indukcije antitijela.

Peroralnu terapiju Prografom nakon indukcije antitijela treba započeti s dozom od 0,075 mg/kg/dan, koja se daje u dvije podijeljene doze (npr. ujutro i uvečer). Davanje 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 kojoj se takrolimus daje peroralno unutar 12 sati nakon transplantacije. Ovaj je pristup rezerviran za bolesnike bez poremećaja funkcije drugih organa (npr. poremećaja funkcije bubrega). U tom je slučaju upotrebljena 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

Prograf je korišten sa ili bez indukcije antitijela u slučaju transplantacije srca kod djece.

Ukoliko se kod bolesnika započinje intravenska terapija Prografom 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 treba iznositi 0,30 mg/kg/dan, s početkom 8 do 12 sati nakon prekida intravenske terapije.

Ukoliko se kod bolesnika započinje peroralna terapija Prografom 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 posttransplantacijskog razdoblja kod odraslih i djece

Tijekom posttransplantacijskog razdoblja doze Prografa obično se smanjuju. Posttransplantacijsko poboljšanje stanja bolesnika može promijeniti farmakokinetiku takrolimusa, zbog čega mogu biti potrebne dodatne prilagodbe doze.

### Liječenje odbacivanja – odrasli i djeca

U liječenju epizoda odbacivanja upotrebljavaju se povećane doze Prografa, dodatna terapija kortikosteroidima te uvođenje kratkih ciklusa mono-/poliklonalnih antitijela.

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

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

Za informacije o konverziji sa ciklosporina na Prograf, vidjeti niže pod “Prilagodbe doze kod specifičnih populacija bolesnika”.

### **Preporuke za doziranje – liječenje odbacivanja, ostali presatci**

Preporuke za doziranje kod transplantacije pluća, gušterače i crijeva temelje se na ograničenim prospektivnim podacima iz kliničkih ispitivanja. Kod bolesnika s transplantiranim plućima, Prograf se upotrebljava u početnoj peroralnoj dozi od 0,10 – 0,15 mg/kg/dan, kod bolesnika s transplantiranom gušteračom u početnoj peroralnoj dozi od 0,2 mg/kg/dan te kod 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

Kod 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, preporuča se pomno praćenje funkcije bubrega zbog nefrotoksičnog potencijala takrolimusa (uključujući serijsko određivanje koncentracije kreatinina u serumu, izračunavanje klirensa kreatinina i praćenje diureze).

#### Pedijatrijska populacija

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 kod starijih osoba.

#### Prelazak s terapije ciklosporinom

Potrebno je obratiti pozornost prilikom prebacivanja bolesnika s ciklosporinske na terapiju Prografom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Terapija Prografom 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 započinje s terapijom Prografa 12-24 sata nakon prekida terapije ciklosporinom. Praćenje razine ciklosporina u krvi treba nastaviti i nakon prelaska na Prograf, 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 punoj krvi, uključujući poluautomatski enzimatski imunotest mikročestica (engl. MEIA - *semi-automated microparticle enzyme immunoassay*). Usporedbe koncentracija u objavljenj 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 krv za određivanje razine 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 Prograf 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 usporednog davanja 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 praksi se razina u punoj krvi općenito kretala u rasponu od 5-20 ng/ml kod primatelja presatka jetre, odnosno 10-20 ng/ml kod primatelja presatka bubrega i srca tijekom ranog post-transplantacijskog razdoblja. Stoga se tijekom terapije održavanja koncentracija u krvi uglavnom kreće od 5-15 ng/ml kod primatelja presatka jetre, bubrega i srca.

#### Način primjene

Preporučena je podjela dnevne peroralne doze u dvije doze (npr. ujutro i uvečer). Kapsule treba uzeti odmah nakon vađenja iz blistera. Bolesnicima treba reći da ne smiju progutati sredstvo za sušenje. 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).

#### Trajanje liječenja

Imunosupresija se mora održavati kako bi se spriječilo odbacivanje presatka; sukladno tome, nije moguće navesti granicu trajanja peroralne terapije.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge makrolide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

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

Primijećene su medikacijske pogreške, uključujući nehотиčnu, nenamjernu ili nenadziranu međusobnu zamjenu formulacije takrolimusa s trenutnim i formulacije s produljenim oslobađanjem. Takve su pogreške dovele do ozbiljnih nuspojava, uključujući odbacivanje presatka, kao i drugih nuspojava koje su mogle biti posljedica nedovoljne ili pretjerane izloženosti takrolimusu. Bolesnike je potrebno održavati na jednoj formulaciji takrolimusa uz odgovarajući dnevni režim doziranja; promjena formulacije ili režima primjene smije se provesti samo pod strogim nadzorom specijalista transplantacijske medicine (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

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

#### Tvari koje mogu ući u interakciju

Inhibitori ili induktori CYP3A4 smiju se istodobno primijeniti s takrolimusom samo nakon savjetovanja sa specijalistom transplantacijske medicine, zbog mogućnosti interakcija među lijekovima koje mogu izazvati ozbiljne nuspojave, uključujući odbacivanje ili toksičnost (vidjeti dio 4.5).

#### *Inhibitori CYP3A4*

Istodobna primjena s inhibitorima CYP3A4 može povećati razine takrolimusa u krvi, što može izazvati ozbiljne nuspojave, uključujući nefrotoksičnost, neurotoksičnost i produljeni QT interval. Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene jakih inhibitora CYP3A4 (kao što su ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol, telitromicin, klaritromicin ili jozamicin) s takrolimusom. Ako se ne može izbjeći, potrebno je pratiti razinu takrolimusa u krvi, počevši unutar prvih nekoliko dana istodobne primjene, pod nadzorom specijaliste za transplantaciju, kako bi se doza takrolimusa mogla po potrebi prilagoditi i tako održati slična izloženost takrolimusu. Potrebno je pomno pratiti funkciju bubrega, EKG uključujući QT interval i kliničko stanje bolesnika.

Prilagodba doze mora se temeljiti na individualnoj situaciji svakog bolesnika. Možda će biti potrebno promptno smanjenje doze na početku liječenja (vidjeti dio 4.5).

Slijedom toga, prekid primjene inhibitora CYP3A4 može utjecati na brzinu metabolizma takrolimusa, što dovodi do subterapijskih razina takrolimusa u krvi i stoga zahtijeva pomno praćenje i nadzor specijalista transplantacijske medicine.

#### *Induktori CYP3A4*

Istodobna primjena s induktorima CYP3A4 može smanjiti razine takrolimusa u krvi, potencijalno povećavajući rizik od odbacivanja presatka. Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene jakih inhibitora CYP3A4 (kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin) s takrolimusom. Ako se ne može izbjeći, potrebno je često nadzirati razine takrolimusa u krvi, počevši u roku od prvih nekoliko dana istodobne primjene, pod nadzorom specijaliste za transplantaciju, kako bi se prilagodila doza takrolimusa ako je to prikladno, radi održavanja slične izloženosti takrolimusu. Potrebno je također pomno pratiti funkciju grafta (vidjeti dio 4.5).

Slijedom toga, prekid primjene induktora CYP3A4 može utjecati na brzinu metabolizma takrolimusa, što dovodi do supratherapijskih razina takrolimusa u krvi i stoga zahtijeva pomno praćenje i nadzor specijalista transplantacijske medicine.

#### *P-glikoprotein*

Potrebno je oprez pri istodobnoj primjeni takrolimusa s lijekovima koji inhibiraju P-glikoprotein jer se mogu pojaviti povećane razine takrolimusa. Potrebno je pažljivo pratiti razine takrolimusa u punoj krvi i kliničko stanje bolesnika. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu takrolimusa (vidjeti 4.5).

#### *Biljni pripravci*

Treba izbjegavati uzimanje Prografa 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).

#### *Druge interakcije*

Potrebno je izbjegavati kombiniranu primjenu ciklosporina i takrolimusa, a oprez je potreban i kada se takrolimus primjenjuje u bolesnika koji su prethodno uzimali ciklosporin (vidjeti dijelove 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 lijekova koji imaju neurotoksične učinke 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.

#### Nefrotoksičnost

Takrolimus može rezultirati oštećenjem bubrežne funkcije u bolesnika nakon transplantacije. Akutno oštećenje bubrega bez aktivne intervencije može uznapredovati do kroničnog oštećenja bubrega.

Bolesnike s oštećenom bubrežnom funkcijom potrebno je pažljivo pratiti jer će možda biti potrebno

smanjiti dozu takrolimusa. Rizik od nefrotoksičnosti može se povećati ako se takrolimus istodobno primjenjuje s lijekovima koji su povezani s nefrotoksičnošću (vidjeti dio 4.5). Potrebno je izbjegavati upotrebu takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da imaju nefrotoksični učinak. Kada se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je pažljivo pratiti najnižu razinu takrolimusa u krvi i bubrežnu funkciju te razmotriti smanjenje doze ako se pojavi nefrotoksičnost.

#### Gastrointestinalni poremećaji

Prijavljeni su slučajevi gastrointestinalnih perforacija u bolesnika liječenih takrolimusom. Obzirom da su gastrointestinalne perforacije medicinski važan događaj koji može dovesti do životno ugrožavajućih ili ozbiljnih stanja, potrebno je provesti adekvatno liječenje odmah nakon sumnje na znakove ili simptome koji se pojave.

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

#### Srčani poremećaji

Ventrikularna hipertrofija i hipertrofija septuma, prijavljene kao kardiomiopatije, bile su primijećene u rijetkim prilikama u bolesnika liječenih Prografom. U većini slučajeva bile su reverzibilne, a javile su se u prvom redu u djece kod kojih je koncentracija takrolimusa u krvi bila znatno viša od preporučene maksimalne razine. Drugi opaženi čimbenici povećanog rizika 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 Prografa ili zamjenu terapije nekim drugim imunosupresivnim lijekom. Takrolimus može produžiti QT-interval i može prouzročiti *Torsades de pointes*. Potrebno je oprez kod bolesnika s faktorima rizika za produženje QT-a, uključujući bolesnike koji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi imaju produženje QT-a, kongestivno zatajenje srca, bradiaritmije i poremećaje elektrolita. Potrebno je također oprez u bolesnika s dijagnozom ili sumnjom na kongenitalni sindrom produženog QT intervala, u bolesnika sa stečenim produženjem QT intervala ili u bolesnika koji istovremeno uzimaju lijekove za koje se zna da produžuju QT interval, lijekove koji uzrokuju poremećaje elektrolita ili lijekove koji povećavaju izloženost takrolimusu (vidjeti dio 4.5).

#### Limfoproliferativni poremećaji i zloćudne bolesti

U bolesnika liječenih Prografom prijavljen je razvoj limfoproliferativnih poremećaja povezanih s Epstein-Barr virusom (EBV) (vidjeti dio 4.8). Bolesnici koji se prebacuju na terapiju Prografom ne smiju usporedno dobivati antilimfocitnu terapiju. Pokazano je da vrlo mlada (<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 Prografom. Preporuča se pažljivo praćenje s EBV-PCR 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, postoji potencijalni rizik od razvoja malignih promjena na koži, te izlaganje suncu i UV zrakama treba biti limitirano na način da se nosi zaštitna odjeća i upotrebljavaju kreme s visokim faktorom zaštite od sunca.

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

#### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

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

### Poremećaji oka

U bolesnika liječenih takrolimusom prijavljeni su poremećaji oka, koji su ponekad uznapredovali do gubitka vida. U nekim je slučajevima prijavljeno povlačenje poremećaja nakon prelaska na drugu imunosupresivnu terapiju. Bolesnike treba uputiti da prijave promjene oštine vida, promjene vida u boji, zamagljen vid ili poremećaje vidnog polja. U tim se slučajevima preporučuje provesti hitnu procjenu i prema potrebi uputiti bolesnika oftalmologu.

### Infekcije uključujući oportunističke infekcije

U bolesnika koji se liječe imunosupresivima, uključujući Prograf, postoji povećan rizik od razvoja infekcija, uključujući oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne) poput infekcije citomegalovirusom (CMV), nefropatije povezane s BK virusom i progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom. Bolesnici su također izloženi povećanom riziku od infekcija virusnim hepatitisom (primjerice, reaktivacija i *de novo* infekcija virusom hepatitisa B i C, kao i infekcija virusom hepatitisa E, koja može postati kronična). Te su infekcije često povezane s visokim ukupnim opterećenjem imunosupresivima i mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja, uključujući odbacivanje presatka, što liječnici moraju uzeti u obzir pri postavljanju diferencijalne dijagnoze u imunosuprimiranih bolesnika sa sve slabijom funkcijom jetre ili bubrega ili neurološkim simptomima. Prevencija i liječenje trebaju biti u skladu s odgovarajućim kliničkim smjernicama.

### Izolirana aplazija crvene krvne loze

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.

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

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

### Pomoćne tvari

Kako Prograf sadrži laktozu, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Tinta za označivanje Prograf 0,5 mg i Prograf 1 mg kapsula sadrži sojin lecitin. U bolesnika koji su preosjetljivi na kikiriki ili soju, potrebno je procijeniti rizik i težinu reakcije preosjetljivosti u odnosu na korist primjene Prografa. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

## **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 stijenci crijeva. Istovremena upotreba lijekova ili biljnih ljekovitih pripravaka koji inhibiraju ili induciraju CYP3A4 može utjecati na metabolizam takrolimusa i na taj način povećati ili smanjiti razinu takrolimusa u krvi. Slijedom toga, prekid primjene takvih lijekova ili biljnih ljekovitih pripravaka može utjecati na brzinu metabolizma takrolimusa i time na razine takrolimusa u krvi.

Ispitivanja farmakokinetike su pokazala da su povećane razine takrolimusa u krvi kada se istodobno primjenjuje s inhibitorima CYP3A4 uglavnom rezultat povećane peroralne bioraspoloživosti takrolimusa uslijed inhibicije gastrointestinalnog metabolizma. Učinak na klirens u jetri manje je izražen.

Prilikom istovremene primjene tvari koje mogu promijeniti metabolizam CYP3A4, strogo se preporuča pomna kontrola razine takrolimusa u krvi pod nadzorom specijalista transplantacijske medicine, te praćenje funkcije grafta, produljenja QT-a (EKG-om), jednako kao i funkcije bubrega i ostalih nuspojava, uključujući neurotoksičnost, kako bi se po potrebi prilagodila ili prekinula doza takrolimusa radi održavanja slične razine izlaganja takrolimusu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Slijedom toga, bolesnike treba



pomno pratiti kada koriste takrolimus istodobno s više tvari koje utječu na CYP3A4 jer se učinci na izloženost takrolimusu mogu pojačati ili neutralizirati.

Lijekovi koji imaju učinke na metabolizam takrolimusa navedeni su u tablici u nastavku. Primjeri interakcija među lijekovima ne trebaju se smatrati iscrpnima ili sveobuhvatnima i stoga je na označivanju svakog lijeka, koji je istodobno primijenjen s takrolimusom, potrebno potražiti informacije o putu metabolizma, putovima interakcija, mogućim rizicima i specifičnim radnjama koje treba poduzeti s obzirom na istodobnu primjenu.

#### Lijekovi koji imaju učinke na takrolimus

| Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari  | Učinak interakcije među lijekovima  | Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu   |
|---|---|--|
| Grejp ili sok od grejpa   | Može povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval) [vidjeti dio 4.4].  | Izbjegavati grejp ili sok od grejpa  |
| Ciklosporin   | Može povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi. Nadalje, mogu se pojaviti sinergistički/aditivni nefrotoksični učinci.  | Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ciklosporina i takrolimusa [vidjeti dio 4.4].   |
| Lijekovi s poznatim nefrotoksičnim ili neurotoksičnim učincima: aminoglikozidi, inhibitori giraze, vankomicin, sulfametoksazol + trimetoprim, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet  | Mogu pojačati nefrotoksične ili neurotoksične učinke takrolimusa.   | Potrebno je izbjegavati upotrebu takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da imaju nefrotoksični učinak. Kada se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je pratiti bubrežnu funkciju i druge nuspojave i po potrebi prilagoditi dozu takrolimusa.   |
| Jaki inhibitori CYP3A4: protugljivična sredstva (npr. ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol), makrolidni antibiotici (npr. telitromicin, troleandomicin, klaritromicin, jozamicin), inhibitori proteaze HIV-a (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), inhibitori proteaze HCV-a (npr. telaprevir, boceprevir, i kombinacija ombitasvira i paritaprevira s ritonaviro, primijenjena s dasabuvirom ili bez njega), nefazodon, farmakokinetički pojačivač kobicistat i inhibitori kinaze idelalisib, ceritinib. Opažene su i jake interakcije s makrolidnim antibiotikom eritromicinom. | Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. nefrotoksičnost, neurotoksičnost, produljeni QT interval) što zahtijeva pomno praćenje [vidjeti dio 4.4]. Može doći do brzog i naglog povećanja razina takrolimusa, već u roku od 1 do 3 dana nakon istodobne primjene, usprkos promptnom smanjenju doze takrolimusa. Ukupna izloženost takrolimusu može porasti > 5 puta. Kada se istodobno primijene kombinacije s ritonaviro, izloženost takrolimusu može se povećati >50 puta. Gotovo svi bolesnici mogu | Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene. Ako se ne može izbjeći istodobna primjena jakog inhibitora CYP3A4, razmotrite propuštanje doze takrolimusa na dan započinjanja primjene jakog inhibitora CYP3A4. Ponovno započnite primjenu takrolimusa naredni dan pri smanjenoj dozi na temelju koncentracija takrolimusa u krvi. Promjene u dozi takrolimusa i/ili učestalosti doziranja treba individualizirati i prilagoditi po potrebi na temelju najnižih koncentracija takrolimusa, koje treba procijeniti na početku, pratiti ih često (počevši unutar prvih nekoliko dana) i ponovno ih procijeniti prilikom dovršetka i |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  | <p>zahtijevati smanjenje doze takrolimusa, a može biti potreban i privremeni prekid primjene takrolimusa. Učinak na koncentracije takrolimusa u krvi može preostati nekoliko dana nakon dovršetka istodobne primjene.</p>  | <p>nakon dovršetka primjene inhibitora CYP3A4. Nakon dovršetka, odgovarajuća doza i učestalost doziranja takrolimusa ovise o koncentracijama takrolimusa u krvi. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produljenja QT intervala i drugih nuspojava.</p>  |
| <p>Umjereni ili slabi inhibitori CYP3A4:<br/>protugljivična sredstva (npr. flukonazol, izavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidni antibiotici (npr. azitromicin), blokatori kalcijevih kanala (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, antivirusni lijekovi za HCV elbasvir/grazoprevir i glecaprevir/pibrentasvir, antivirusni lijekovi za CMV letermovir te inhibitori tirozin kinaze nilotinib, krizotinib, imatinib i (kineski) biljni lijekoviti pripravci koji sadrže ekstrakte biljke <i>Schisandra sphenanthera</i></p> | <p>Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval) [vidjeti dio 4.4]. Može doći do brzog povećanja razine takrolimusa.</p>   | <p>Potrebno je učestalo pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi, počevši unutar prvih par dana istodobne primjene. Smanjiti po potrebi dozu takrolimusa [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produljenja QT intervala i drugih nuspojava.</p>   |
| <p>Sljedeće su se tvari <i>in vitro</i> pokazale potencijalnim inhibitorima metabolizma takrolimusa:<br/>bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen</p>   | <p>Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval) [vidjeti dio 4.4].</p>  | <p>Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i smanjiti dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produljenja QT intervala i drugih nuspojava.</p>   |
| <p>Jaki induktori CYP3A4:<br/>rifampicin, fenitoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan, ili gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>  | <p>Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja [vidjeti dio 4.4]. Maksimalni učinak na koncentracije takrolimusa u krvi može se postignuti 1 – 2 tjedna nakon istodobne primjene. Učinak može preostati 1 – 2 tjedna nakon dovršetka liječenja.</p> | <p>Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene. Ako se ne može izbjeći, bolesnici mogu zahtijevati povećanje doze takrolimusa. Promjene u dozi takrolimusa treba individualizirati i prema potrebi prilagoditi na temelju najnižih koncentracija takrolimusa, koje treba procijeniti na početku, pratiti ih često (počevši unutar prvih nekoliko dana) i ponovno ih procijeniti prilikom dovršetka</p> |

|  |   |  |
|--|---|--|
|  |   | i nakon dovršetka primjene induktora CYP3A4. Nakon dovršetka primjene induktora CYP3A4, možda bude potrebno postupno prilagođavanje doze takrolimusa. Pažljivo pratiti funkciju grafta.  |
| Umjereni induktori CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin, slabi induktori CYP3A4: flukloksacilin            | Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja [vidjeti dio 4.4].   | Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti funkciju grafta.   |
| Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina)   | Zabilježene su povećane razine takrolimusa u krvi pri istodobnoj primjeni takrolimusa s kanabidiolom. To može biti posljedica inhibicije intestinalnog P-glikoproteina, što dovodi do povećane bioraspoloživosti takrolimusa. | Potreban je oprez kod istodobne primjene takrolimusa i kanabidiola, uz pažljivo praćenje radi mogućih nuspojava. Pratiti koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa prema potrebi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). |
| Lijekovi s poznatim visokim afinitetom za proteine plazme, npr.: nesteroidni protuupalni lijekovi – NSAIL, peroralni antikoagulansi, peroralni antidiabetici | Takrolimus se velikim dijelom veže za proteine plazme. Treba uzeti u obzir moguće interakcije s drugim djelatnim tvarima s poznatim visokim afinitetom za proteine plazme.  | Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2].  |
| Prokinetička sredstva: metoklopramid, cimetidin i magnezij-aluminij-hidroksid  | Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval).  | Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i smanjiti dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, produljenje QT intervala uz pomoć EKG-a i pojavu drugih nuspojava.                  |
| Doze održavanja kortikosteroida  | Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja [vidjeti dio 4.4].   | Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti funkciju grafta  |
| Visoke doze prednizolona ili metilprednizolona   | Mogu utjecati na razine takrolimusa u krvi (povećati ili smanjiti) kada se primijene u liječenju akutnog odbacivanja.   | Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi.  |
| Direktno djelujuće antivirusno liječenje (DAA)   | Može utjecati na farmakokinetiku takrolimusa promjenama u funkciji jetre tijekom liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima, što je povezano s klirensom virusa hepatitisa. Može doći do smanjenja razina          | Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi kako bi se osigurala kontinuirana djelotvornost i sigurnost.  |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | takrolimusa u krvi. Međutim, inhibirajući potencijal CYP3A4 određenih direktno djelujućih antivirusnih lijekova može neutralizirati taj učinak ili dovesti do povećanja razina takrolimusa u krvi. |  |
|--|--|--|

S obzirom da liječenje takrolimusom može biti povezano s hiperkalijemijom ili može povećati postojeću hiperkalijemiju, potrebno je izbjegavati visok unos kalija ili diuretike koji štede kalij (npr. amilorid, triamteren ili spironolakton) (vidjeti dio 4.4.). Poseban oprez je potreban kada se takrolimus primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji povećavaju razinu kalija u serumu, poput trimetoprima i kotrimoksazola (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da se trimetoprim ponaša kao diuretik koji štedi kalij, poput amilorida. Preporučuje se pomno praćenje razine kalija u serumu.

#### 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 ovih lijekova. Vrijeme poluživota ciklosporina se produžava 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 davanja takrolimusa bolesnicima koji su prethodno primali ciklosporin (vidjeti dijelove 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 istovremeno davanje takrolimusa u najvećoj mjeri ne utječe na farmakokinetiku statina. Podaci na životinjama pokazali su da takrolimus može smanjiti klirens i produžiti vrijeme poluživota pentobarbitala i antipirina (fenazona).

Mikofenolatna kiselina.

Potreban je oprez kada se u kombiniranoj terapiji prelazi s ciklosporina, koji utječe na enterohepatičnu recirkulaciju mikofenolatne kiseline, na takrolimus, koji nema takav učinak, jer bi moglo doći do promjena u izloženosti mikofenolatnoj kiselini. Lijekovi koji utječu na enterohepatični ciklus mikofenolatne kiseline mogu smanjiti plazmatsku razinu i djelotvornost mikofenolatne kiseline. Pri prelasku s ciklosporina na takrolimus i obrnuto možda će biti potrebno terapijsko praćenje mikofenolatne kiseline.

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 (vidjeti dio 4.4).

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

##### Trudnoća

Podaci iz ispitivanja na ljudima upućuju na to da takrolimus prolazi kroz placentu. Ograničeni podaci kod 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 kod trudnica ukoliko 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 prijevremenog poroda (< 37 tjedana), kao i hiperkalemije kod 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 iz ispitivanja na ljudima pokazuju da se takrolimus izlučuje u majčino mlijeko. Budući da se ne mogu isključiti štetni učinci na novorođenče, žene ne smiju dojiti dok primaju Prograf.

##### Plodnost

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

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

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

## 4.8. Nuspojave

Često je teško odrediti profil nuspojava povezan s imunosupresivnim lijekovima zbog bolesti u podlozi i usporednog 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, peroralno davanje povezano s nižom incidencijom nuspojava. Nuspojave prema učestalosti javljanja navedene su niže:

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 (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

### Infekcije i infestacije

Kao što je dobro poznato kod drugih snažnih imunosupresivnih lijekova, bolesnici koji primaju takrolimus učestalo su pod rizikom od pojave infekcija (virusnih, bakterijskih, gljivičnih ili protozoalnih). Tijek prethodno prisutne infekcije može biti pogoršan. Mogu se javiti lokalizirane i generalizirane infekcije.

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

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

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju imaju povećan rizik od razvoja zloćudnih bolesti. Zabilježene su benigne i maligne neoplazme povezane s liječenjem takrolimusom, uključujući i limfoproliferativne bolesti povezane s EBV-om i kožne zloćudne promjene.

### 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, trombotska mikroangiopatija  
nepoznato: izolirana aplazija crvene loze, agranulocitoza, hemolitička anemija, febrilna neutropenija

### Poremećaji imunološkog sustava

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

### Endokrini poremećaji

rijetko: pojačana dlakavost

### Poremećaji metabolizma i prehrane

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

### Psihijatrijski poremećaji

vrlo često: nesаница  
često: simptomi tjeskobe, smetenost i dezorijentiranost, depresija, depresivno raspoloženje, poremećaji i smetnje raspoloženja, noćne more, halucinacije, psihički poremećaji  
manje često: psihotični poremećaji

### 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 CNS-u i cerebrovaskularne atake, paraliza i parezija, encefalopatija, poremećaji govora i izražavanja, gubitak pamćenja  
rijetko: povišeni tonus mišića  
vrlo rijetko: miastenija  
nepoznato: sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

#### Poremećaji oka

često: zamućen vid, fotofobija, poremećaj oka  
manje često: katarakta  
rijetko: sljepoća  
nepoznato: optička neuropatija

#### Poremećaji uha i labirinta

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

#### Srčani poremećaji

često: ishemična bolest koronarnih arterija, tahikardija  
manje često: ventrikularne aritmije i kardijalni arrest, zatajenje srca, kardiomiopatije, ventrikularna hipertrofija, supraventrikularne aritmije, palpitacije  
rijetko: perikardijalna efuzija  
vrlo rijetko: *Torsade de pointes*

#### 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

#### 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, akutni i kronični pankreatitis, gastroezofagealni refluks, oslabljeno pražnjenje želuca  
rijetko: subileus, pseudocista gušterače

#### Poremećaji jetre i žuči

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

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

često: pruritus, osip, alopecija, akne, povećano znojenje  
manje često: dermatitis, fotoosjetljivost  
rijetko: toksična epidermalna nekroliza (Lyell-ov sindrom)

vrlo rijetko: Stevens-Johnsonov sindrom

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

često: artralgija, grčevi u mišićima, bol u ekstremitetima, bol u leđima  
manje često: poremećaji zglobova  
rijetko: smanjena pokretljivost

#### 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 reproduktivnog sustava i dojki

manje često: bolne menstruacije i krvarenje iz uterusa

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

često: astenija, febrilni poremećaji, edem, bol i nelagoda, poremećaj u percepciji tjelesne temperature  
manje često: multiorgansko zatajenje, stanja slična gripi, intolerancija temperature, osjećaj pritiska u prsima, osjećaj treme, opće loše stanje  
rijetko: žeđ, padovi, pritisak u prsima, ulkus  
vrlo rijetko: povećanje 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 presatka  
Primijećene su medikacijske pogreške, uključujući nehotičnu, nenamjernu ili nenadziranu međusobnu zamjenu formulacije takrolimusa s trenutnim i formulacije s produljenim oslobađanjem. S time je u vezi prijavljen i velik broj slučajeva odbacivanja presatka (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka).

#### Opis odabranih nuspojava

U nekoliko je objavljenih prikaza slučajeva opisana bol u ekstremitetima kao dio sindroma boli inducirane inhibitorima kalcineurina (engl. *Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*, CIPS). Obično se manifestira kao obostrana i simetrična, teška, uzlazna bol u donjim ekstremitetima, a može biti povezana s koncentracijama takrolimusa većima od terapijskih. Sindrom može odgovoriti na smanjenje doze takrolimusa. U nekim je slučajevima bio potreban prelazak na drugu imunosupresivnu terapiju.

#### 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 sa 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 Prograf. U slučaju predoziranja treba provesti opće suportivne mjere i simptomatsko liječenje.

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 kod bolesnika s vrlo visokom razinom u plazmi. U slučajevima peroralne intoksikacije od pomoći mogu biti ispiranje želuca i/ili primjena adsorbenata (poput aktivnog ugljena) ukoliko se primijene ubrzo nakon uzimanja lijeka.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori kalcineurina. ATK oznaka: L04AD02

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Na molekularnoj razini, čini se da je učinak takrolimusa 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  $\gamma$ -interferona) i ekspresiju receptora za interleukin-2.

#### Rezultati na temelju objavljenih podataka kod ostalih primarnih transplantacija organa

Prograf je postao prihvaćena terapija kao primarni imunosupresivni lijek nakon transplantacije gušterače, pluća i crijeva. Takrolimus je ispitivan u objavljenim prospektivnim ispitivanjima kao primarni imunosupresivni lijek kod oko 175 bolesnika nakon transplantacije pluća, 475 bolesnika nakon transplantacije gušterače te 630 bolesnika nakon transplantacije crijeva. Općenito se čini da je sigurnosni profil takrolimusa u ovim objavljenim ispitivanjima bio sličan onome što je opisano u velikim ispitivanjima, pri čemu je takrolimus u prvom redu upotrijebljen kao primarna terapija nakon transplantacije jetre, bubrega i srca. Ovdje su sažeto navedeni rezultati velikih ispitivanja s obzirom na učinkovitost kod pojedinih indikacija.

#### Transplantacija pluća

Međuanaliza novijeg multicentričnog ispitivanja razmatrala je 110 bolesnika koji su randomizirani u omjeru 1:1 na takrolimus ili ciklosporin. Takrolimus je započet kao kontinuirana intravenska infuzija u dozi od 0,01 do 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 kod bolesnika liječenih takrolimusom nasuprot ciklosporinu (11,5% nasuprot 22,6%) te niža učestalost kroničnog odbacivanja, sindroma obliterirajućeg bronhiolitisa (2,86% nasuprot 8,57%). Stopa preživljenja bolesnika nakon 1. godine iznosila je 80,8% u skupini na takrolimusu, odnosno 83% u ciklosporinskoj skupini (Treede et al., 3<sup>rd</sup> ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Drugo randomizirano ispitivanje uključilo je 66 bolesnika na takrolimusu nasuprot 67 bolesnika na ciklosporinu. Primjena takrolimusa je započeta 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 preživljenja bolesnika nakon 1. godine iznosila je 83% u skupini na takrolimusu, odnosno 71% u ciklosporinskoj skupini, dok su stope preživljenja 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). Obliterirajući bronhiolitis pojavio se kod 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 još jednom ispitivanju koje je provedeno u dva centra, 26 bolesnika je randomizirano prema takrolimusu nasuprot 24 bolesnika u ciklosporinskoj skupini. Takrolimus je započet kao kontinuirana intravenska infuzija u dozi od 0,05 mg/kg/dan, a potom je davan peroralni takrolimus u dozi od 0,1 do 0,3 mg/kg/dan s daljnjim prilagodbama doze radi postizanja ciljne razine od 12 do 15 ng/ml. Stopa preživljenja 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 preživljenja. Učestalost akutnog odbacivanja bila je numerički niža s takrolimusom u sva tri ispitivanja, dok je jedno od ispitivanja pokazalo i značajno nižu učestalost sindroma obliterirajućeg 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. Preživljenje gušterače nakon 1 godine bilo je značajno veće s takrolimusom: 91,3% nasuprot 74,5% s ciklosporinom ( $p < 0.0005$ ), pri čemu je preživljenje presatka bubrega bilo slično u obje skupine. Ukupno 34 bolesnika je prešlo 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 aktuarska stopa preživljenja 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, zaslužno 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 resorbira kroz cijeli gastrointestinalni trakt. Nakon oralne primjene Prografa, najviše koncentracije ( $C_{max}$ ) takrolimusa u krvi postižu se nakon otprilike 1-3 sata. Kod nekih bolesnika se čini da se takrolimus kontinuirano apsorbira tijekom dužeg razdoblja, što dovodi do relativno ujednačenog profila apsorpcije. Srednja vrijednost peroralne bioraspoloživosti takrolimusa kreće se u rasponu od 20%-25%.

Nakon peroralnog davanja (0,30 mg/kg/dan) bolesnicima s transplantiranom jetrom optimalna (*steady-state*) koncentracija Prografa postignuta je unutar 3 dana kod većine bolesnika.

Kod zdravih pojedinaca pokazano je da su Prograf tvrde kapsule 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.

Kod stabilnih bolesnika s transplantiranom jetrom peroralna bioraspoloživost Prografa je smanjena kod davanja nakon jela s umjerenim udjelom masti (34% kalorija). 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 Prograf 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 punoj krvi.

Protok žuči ne utječe na apsorpciju Prografa.

Postoji snažna korelacija između AUC i razine u punoj krvi u stanju dinamičke ravnoteže (eng. steady-state). Praćenje razine u punoj krvi stoga pruža dobru procjenu sistemskog izlaganja.

#### Distribucija

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

U sistemskom krvotoku se takrolimus snažno veže na eritrocite, što dovodi do prosječnog omjera raspodjele između koncentracija u punoj krvi i plazmi od 20:1. U plazmi se takrolimus snažno veže na proteine plazme (>98,8%), u prvom redu na serumski albumin i  $\alpha$ -1-kiseli glikoprotein.

Takrolimus se u velikoj mjeri distribuira po tijelu. Volumen distribucije pri stanju dinamičke ravnoteže određen na temelju koncentracije u plazmi iznosi oko 1300 l (zdravi ispitanici). Odgovarajući podatak za punu krv iznosio je 47,6 l.

#### Biotransformacija

Takrolimus se u velikoj mjeri metabolizira u jetri, primarno putem sustava citokroma P450-3A4.

Takrolimus se također u značajnoj mjeri metabolizira u stijenci crijeva. Identificirano je nekoliko metabolita. Za samo jedan od ovih je dokazano 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 sistemskoj cirkulaciji. Stoga, metaboliti ne doprinose farmakološkom djelovanju takrolimusa.

#### Eliminacija

Takrolimus je lijek s niskim klirensom. Kod 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. Kod 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 induciranog kortikosteroidima, odgovorni za više stope klirensa nakon transplantacije.

Takrolimus ima dug i varijabilan poluvijek života. Kod zdravih ispitanika prosječni poluvijek u punoj krvi iznosi otprilike 43 sata.

Kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika s transplantiranom jetrom ono je iznosilo 11,7, odnosno 12,4 sata, u usporedbi s 15,6 sati kod odraslih bolesnika s transplantiranim bubregom. Povećane stope klirensa dovode do kraćeg poluvremena života, koje je opaženo kod primatelja presatka.

Nakon intravenske i peroralne primjene takrolimusa označenog izotopom  $^{14}C$ , većina radiokativnosti je eliminirana stolicom. Otprilike 2% radiokativnosti eliminirano je u urinu. 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**

U ispitivanjima toksičnosti koja su provedena u štakora i babuna, primarno su bili zahvaćeni bubrezi i gušterača. Takrolimus je u štakora uzrokovao toksične učinke u živčanom sustavu i očima. Reverzibilni kardiotoksični učinci bili su primijećeni u kunića nakon intravenske primjene takrolimusa.

Kada se takrolimus primjenjuje intravenski kao brza infuzija/bolus injekcija pri dozi od 0,1 do 1,0 mg/kg, u nekih životinjskih vrsta je uočeno QTc produljenje. Vršna koncentracija u krvi postignuta s ovim dozama je bila viša od 150 ng/ml što je više nego 6 puta veće od srednjih vršnih koncentracija koje su uočene s Prografom u kliničkoj transplantaciji.

Kod štakora i kunića je opažena embriofetalna toksičnost ograničena na doze koje su uzrokovale značajnu toksičnost u skotnih ženki. U ženki štakora je pri toksičnim dozama bila narušena reproduktivna funkcija, uključujući okot, dok je mladunčad pokazala smanjenu porođajnu težinu, preživljavanje i rast.

Negativni učinak takrolimusa na mušku plodnost u obliku smanjenja broja spermija i pokretljivosti primijećen je u štakora.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

#### PROGRAF 0,5 mg tvrde kapsule

*Sadržaj kapsule:*

hipromeloza  
karmelozanatrij, umrežena  
laktoza hidrat  
magnezijev stearat

*Ovojnica kapsule:*

titanijev dioksid (E 171)  
željezov oksid žuti (E172)  
želatina

*Boja na ovojnici kapsule:*

šelak  
lecitin (soja)  
hidroksipropil celuloza  
simetikon  
željezov oksid, crveni (E172)

#### PROGRAF 1 mg tvrde kapsule

*Sadržaj kapsule:*

hipromeloza  
karmelozanatrij, umrežena  
laktoza hidrat  
magnezijev stearat

*Ovojnica kapsule:*

titanijev dioksid (E 171)  
želatina

*Boja na ovojnici kapsule:*

šelak  
lecitin (soja)  
hidroksipropil celuloza  
simetikon  
željezov oksid, crveni (E172)

#### PROGRAF 5 mg tvrde kapsule

*Sadržaj kapsule:*

hipromeloza  
karmelozanatrij, umrežena  
laktoza hidrat  
magnezijev stearat

*Ovojnica kapsule:*

titanijev dioksid (E 171)  
željezov oksid, crveni (E172)  
želatina

*Boja na ovojnici kapsule:*

šelak  
titanijev dioksid (E 171)  
propilenglikol

## 6.2. Inkompatibilnosti

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

## 6.3. Rok valjanosti

3 godine.  
Rok valjanosti nakon otvaranja aluminijskog omota: 1 godina.

## 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete pohrane.  
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.  
Tvrde kapsule uzeti odmah nakon otvaranja blistera.

## 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/Al blisteri ili PVC/PVDC/aluminijski perforirani blisteri s jediničnim dozama. Deset kapsula po blisteru. Tri ili šest blistera u zaštitnom aluminijskom omotu sa sredstvom za sušenje.

### PROGRAF 0,5 mg tvrde kapsule

Kutija sadrži 30 (3x10) tvrdih kapsula u blisteru.  
Kutija sadrži 30 (30x1) tvrdih kapsula u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

### PROGRAF 1 mg tvrde kapsule

Kutija sadrži 60 (6x10) tvrdih kapsula u blisteru.  
Kutija sadrži 60 (60x1) tvrdih kapsula u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

### PROGRAF 5 mg tvrde kapsule

Kutija sadrži 30 (3x10) tvrdih kapsula u blisteru.  
Kutija sadrži 30 (30x1) tvrdih kapsula u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

## 6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Na temelju imunosupresivnih učinaka takrolimusa, tijekom pripreme treba izbjegavati udisanje ili izravni kontakt s kožom ili sluznicom formulacija za injekciju, praška ili granula sadržanih u lijekovima s takrolimusom. Ako dođe do takvog kontakta, oprati kožu i isprati zahvaćeno oko ili oči.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas d.o.o.  
Ilica 1  
10 000 Zagreb

## 8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PROGRAF 0,5 mg tvrde kapsule: HR-H-863925022

PROGRAF 1 mg tvrde kapsule: HR-H-896261915

PROGRAF 5 mg tvrde kapsule: HR-H-183082437

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

PROGRAF 0,5 mg tvrde kapsule  
18. listopad 2007./28. prosinca 2015.

PROGRAF 1 mg tvrde kapsule  
23. lipanj 2005./ 28. prosinca 2015.

PROGRAF 5 mg tvrde kapsule  
23. lipanj 2005./ 28. prosinca 2015.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

20. svibnja 2022.