

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Tacrocel 0,5 mg kapsule  
Tacrocel 1 mg kapsule  
Tacrocel 5 mg kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 kapsula od 0,5 mg sadrži 48,5 mg laktoza hidrata.  
1 kapsula od 1 mg sadrži 47,4 mg laktoza hidrata.  
1 kapsula od 5 mg sadrži 236,9 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

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

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

#### **Tacrocel 1 mg**

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

#### **Tacrocel 5 mg**

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

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Profilaksa odbacivanja presatka jetre, bubrega ili srca kod primatelja.

Liječenje odbacivanja presatka koje je rezistentno na konvencionalnu imunosupresivnu terapiju.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

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

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

imunosupresiju, zbog klinički važne razlike u sistemskoj izloženosti takrolimusu. Bolesnicima se mora davati ista formulacija takrolimusa uz odgovarajući dnevni režim doziranja; promjene formulacija ili režima dopuštene su samo pod strogim nadzorom specijalista u području transplantacijske medicine (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Nakon zamjene jedne formulacije drugom, mora se uvesti terapijsko praćenje koncentracije lijeka i prilagoditi doza kako bi se održala jednaka sistemska izloženost takrolimusu.

### **Opće napomene**

Niže navedene preporučene početne doze služe isključivo kao smjernice.

Doziranje takrolimusa se, u prvom redu, mora temeljiti na kliničkoj procjeni odbacivanja i podnošljivosti 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.

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

### Doziranje

#### **Preporuke za doziranje – transplantacija jetre**

##### Profilaksa odbacivanja presatka – odrasli

Oralno liječenje takrolimusom treba započeti s 0,10 – 0,20 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze (npr. ujutro i uvečer). Liječenje treba započeti približno 12 sati nakon završene operacije.

Ako se zbog kliničkog stanja bolesnika lijek ne može dati oralno, liječenje treba započeti intravenskom kontinuiranom 24-satnom infuzijom u dozi od 0,01 – 0,05 mg/kg/dan.

##### Profilaksa odbacivanja presatka– djeca

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

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

U razdoblju nakon transplantacije, doze takrolimusa obično se smanjuju. U nekim je slučajevima moguće ukinuti istovremeno davanje drugih imunosupresiva, pa se takrolimus primjenjuje kao monoterapija. Poboljšanje stanja bolesnika nakon transplantacije može promijeniti farmakokinetiku takrolimusa, što može zahtijevati dalje prilagođavanje doza.

##### Liječenje odbacivanja – odrasli i djeca

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

Ako se prelazi na liječenje kapsulama takrolimusa, liječenje treba započeti s oralnom dozom koja je preporučena za primarnu imunosupresiju.

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

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

##### Profilaksa odbacivanja presatka – odrasli

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

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

#### Profilaksa odbacivanja presatka – djeca

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

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

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

U razdoblju nakon transplantacije, doze takrolimusa obično se smanjuju. U nekim slučajevima, može se prekinuti istodobno davanje nekih imunosupresiva, pa bolesnik prelazi na dvojni terapiju s takrolimusom. Poboljšanje stanja bolesnika nakon transplantacije može promijeniti farmakokinetiku takrolimusa, što može zahtijevati dalje prilagođavanje doza.

#### Liječenje odbacivanja – odrasli i djeca

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

Ako se prelazi na liječenje takrolimus kapsulama, terapiju treba započeti s oralnom dozom koja je preporučena za primarnu imunosupresiju.

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

### **Preporuke za doziranje – transplantacija srca**

#### Profilaksa odbacivanja presatka – odrasli

Takrolimus se može primjenjivati uz indukciju antitijela (čime se omogućuje odgođeni početak terapije takrolimusom) ili alternativno, kod klinički stabilnih bolesnika, bez indukcije antitijela.

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

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

Objavljena je i alternativna strategija, prema kojoj se takrolimus primjenjuje oralno unutar 12 sati nakon transplantacije. Ovaj je pristup rezerviran za bolesnike bez poremećaja funkcije drugih organa (npr. funkcije bubrega). U takvim se slučajevima primjenjuje početna oralna doza od 2 – 4 mg takrolimusa dnevno, u kombinaciji s mikofenolat-mofetilom i kortikosteroidima ili u kombinaciji sa sirolimusom i kortikosteroidima.

#### Profilaksa odbacivanja presatka – djeca

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

Ukoliko se kod bolesnika započinje intravenska terapija takrolimusom bez indukcije antitijela, preporučena početna doza iznosi 0,03 – 0,05 mg/kg/dan u obliku kontinuirane 24-satne infuzije, s ciljem postizanja koncentracije takrolimusa u punoj krvi od 15 – 25 ng/ml. Bolesnik treba preći na oralnu primjenu lijeka čim je to klinički moguće. Prva oralna doza lijeka treba biti 0,30 mg/kg/dan, a daje se 8 – 12 sati nakon prestanka intravenske primjene.

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

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

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

### Liječenje odbacivanja – odrasli i djeca

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

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

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

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

### **Preporuke za doziranje - liječenje odbacivanja, drugi presatci**

Preporuke za doziranje kod presađivanja pluća, gušterače i crijeva temelje se na ograničenim prospektivnim podacima kliničkih ispitivanja. Kod bolesnika s transplantiranim plućima, takrolimus se upotrebljava u početnoj oralnoj dozi od 0,10 – 0,15 mg/kg/dan, kod bolesnika s presađenom gušteračom u početnoj oralnoj dozi od 0,2 mg/kg/dan te u bolesnika s presađenim crijevima u početnoj oralnoj dozi od 0,3 mg/kg/dan.

### **Prilagodba doze u specifičnim populacijama bolesnika**

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre može 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 potrebno prilagođavanje doze. Međutim, preporuča se pažljivo praćenje funkcije bubrega zbog nefrotoksičnog potencijala takrolimusa (uključujući serijsko određivanje koncentracije kreatinina u serumu, izračunavanje klirensa kreatinina i praćenje količine izlučene mokraće).

#### Pedijatrijska populacija

Općenito, 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 podaci o potrebi prilagođavanja doza u starijih bolesnika.

#### Prijelaz s terapije ciklosporinom

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

### **Preporuke za ciljnu koncentraciju u punoj krvi**

Doziranje se, u prvom redu, treba 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 objavljenih u 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 razdoblja nakon transplantacije potrebno je pratiti razine takrolimusa u krvi. Kod oralnog doziranja krv za određivanje razine treba vaditi približno 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 nadzirati nakon prilagođavanja doze, promjena režima imunosupresije ili poslije istovremene primjene tvari koje mogu mijenjati koncentracije takrolimusa u krvi (vidjeti dio 4.5.).

Analize kliničkih ispitivanja upućuju na to da se većina bolesnika može uspješno liječiti ukoliko se koncentracije takrolimusa u krvi održavaju ispod 20 ng/ml. Pri tumačenju 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

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

Preporučena je podjela dnevne oralne 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 oralne 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 nehotičnu, 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 razdoblja nakon transplantacije treba rutinski pratiti sljedeće parametre: krvni tlak, EKG, neurološki status i stanje vida, koncentracije glukoze u krvi natašte, elektrolite (posebice kalij), parametre funkcije jetre i bubrega, hematološke parametre, parametre zgrušavanja te određivanje proteina u plazmi. Ako se uoče klinički relevantne promjene, potrebno je razmotriti prilagodbu režima imunosupresije.

#### Tvari koje mogu ući u interakciju

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

Bolesnici koji uzimaju takrolimus moraju izbjegavati biljne pripravke koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*), kao i druge biljne pripravke, zbog mogućih interakcija koje vode do smanjenja koncentracije takrolimusa u krvi i do smanjenja kliničkih učinaka takrolimusa (vidjeti dio 4.5.).

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 dio 4.2. i 4.5.).

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

Određene kombinacije takrolimusa i lijekova koji imaju nefrotoksične ili 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.

#### Gastrointestinalni poremećaji

Prijavljeni su slučajevi gastrointestinalnih perforacija u bolesnika liječenih takrolimusom. Obzirom da su gastrointestinalne perforacije medicinski važan događaj koji može dovesti do stanja opasnog po život ili do ozbiljnog 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 određivanje koncentracija takrolimusa tijekom epizoda proljeva.

#### Srčani poremećaji

Ventrikularna hipertrofija i hipertrofija septuma, prijavljene kao kardiomiopatije, bile su primijećene u rijetkim prilikama u bolesnika liječenih takrolimusom. U većini slučajeva bile su reverzibilne, a javile su se u prvom redu u djece kod koje je koncentracija takrolimusa u krvi bila znatno viša od preporučene maksimalne razine. Drugi opaženi čimbenici povećanog rizika navedenih kliničkih stanja uključuju preegzistentno zatajivanje srca, uporabu kortikosteroida, hipertenziju, poremećaje funkcije bubrega ili jetre, infekcije, višak tekućine i edeme. Stoga, treba nadzirati visokorizične bolesnike, posebno mlađu djecu i bolesnike koji primaju značajnu imunosupresiju uz primjenu postupaka poput ehokardiografije ili EKG-a prije i poslije transplantacije (npr. na početku nakon 3 mjeseca, a potom svakih 9 – 12 mjeseci). Ako se poremećaji razviju, treba razmotriti smanjenje doze takrolimusa ili zamjenu liječenja s nekim drugim imunosupresivom.

Takrolimus može produljiti QT-interval i može uzrokovati *Torsades de Pointes*. Potreban 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. Potreban 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 takrolimusom prijavljen je razvoj limfoproliferativnih poremećaja povezanih s Epstein- Barr virusom (EBV) (vidjeti dio 4.8.). Bolesnici koji prelaze na liječenje takrolimusom ne smiju istodobno primati antilimfocitnu terapiju. Zabilježeno je da vrlo mlada (mlađa od 2 godine) EBV-VCA-seronegativna djeca mogu imati povećani rizik razvoja limfoproliferativnih poremećaja. Stoga je u navedenoj skupini bolesnika potrebno odrediti serologiju na EBV-VCA prije započinjanja liječenja takrolimusom. Tijekom liječenja preporuča se pažljivo praćenje s EBV-PCR. Pozitivan EBV-PCR može potrajati mjesecima i sam po sebi ne upućuje na limfoproliferativnu bolest ili limfom.

Kao i pri primjeni drugih imunosupresivnih lijekova, 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, treba obaviti radiološke pretrage (npr. magnetsku rezonancu). Ako se dijagnosticira PRES, 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

Bolesnici koji se liječe imunosupresivima, uključujući takrolimus, izloženi su povećanom riziku od infekcija, uključujući oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne) poput 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, što liječnici moraju uzeti u obzir pri postavljanju diferencijalne dijagnoze u imunosuprimiranih bolesnika s pogoršanjem funkcije jetre ili bubrega ili s neurološkim simptomima. Prevencija i liječenje trebaju biti u skladu s odgovarajućim kliničkim smjernicama.

### Izolirana aplazija crvene krvne loze

U bolesnika liječenih takrolimusom prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije crvene loze (PRCA). U svih bolesnika su zabilježeni faktori rizika za izoliranu aplaziju crvene loze poput parvovirus B19 infekcije, podležće bolesti ili određenih lijekova povezanih s PRCA.

### Pomoćne tvari

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

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, 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 stjenki crijeva.

Istodobna primjena lijekova ili biljnih pripravaka koji inhibiraju ili induciraju CYP3A4 može utjecati na metabolizam takrolimusa te tako povećati ili smanjiti njegovu razinu u krvi. Stoga se prilikom istovremene primjene tvari koje mogu promijeniti metabolizam CYP3A4 strogo preporuča pomna kontrola razine takrolimusa u krvi, te produljenja QT-a (EKG-om), jednako kao i funkcije bubrega i ostalih nuspojava, kako bi se na prikladan način prekinula ili prilagodila doza takrolimusa radi održavanja slične razine izlaganja takrolimusu (vidjeti dio 4.2. i 4.4.).

### Inhibitori metabolizma

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

Opažene su jake interakcije s antimikoticima poput ketokonazola, flukonazola, itrakonazola vorikonazola i izavukonazola, makrolidnim antibiotikom eritromicinom, inhibitorima proteaze HIV-a (npr. ritonaviro, nelfinavirom, sakvinavirom), inhibitorima proteaze HCV-a (npr. telaprevirom, boceprevirom i kombinacijom ombitasvira i paritaprevira s ritonaviro, primijenjenom s dasabuvirom ili bez njega), farmakokinetičkim pojačivačem kobicistatom te inhibitorima tirozin kinaze nilotinibom i imatinibom. Istodobna primjena ovih 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, nefazodonom i (kineskim) biljnim pripravcima koji sadrže ekstrakt biljke *Schisandra sphenanthera*, poznate i kao kineska magnolija ili bobica pet okusa.

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

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

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

### Druge interakcije koje mogu povećati koncentraciju takrolimusa u krvi

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



Druge moguće interakcije koje mogu povećati sistemsku izloženost takrolimusu uključuju prokinetičke lijekove metoklopramid, cimetidin i magnezij-aluminij-hidroksid.

#### Induktori metabolizma

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

Klinički značajne interakcije opažene su i s fenobarbitalom.

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

Karbamazepin i izoniazid mogu sniziti koncentraciju takrolimusa.

Istodobna primjena takrolimusa s metamizolom, koji je induktor enzima metabolizma, uključujući CYP2B6 i CYP3A4, može prouzročiti smanjenje koncentracije takrolimusa u plazmi s potencijalnim smanjenjem kliničke učinkovitosti. Stoga se preporučuje oprez kada se istodobno primjenjuju metamizol i takrolimus; po potrebi treba pratiti klinički odgovor i/ili razinu lijeka.

#### Učinak takrolimusa na metabolizam drugih lijekova

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

Vrijeme poluživota ciklosporina se produžava u slučaju istovremene primjene takrolimusa. Osim toga, mogu se pojaviti sinergistički/aditivni nefrotoksični učinci. Stoga se ne preporuča istodobna primjena ciklosporina i takrolimusa, a kada se takrolimus daje bolesnicima koji su prethodno uzimali ciklosporin, potreban je oprez (vidjeti dio 4.2. i 4.4.).

Dokazano je da takrolimus povećava razinu fenitoina u krvi.

Budući da takrolimus može smanjiti klirens steroidnih kontraceptiva, što uzrokuje povećano izlaganje hormonima, poseban je oprez potreban prilikom donošenja odluke o 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 dobiveni ispitivanjima na životinjama su pokazali da takrolimus može smanjiti klirens te produljiti 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 koncentracija mikofenolatne kiseline.

#### Ostale interakcije koje dovode do klinički štetnih učinaka

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

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

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

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

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

##### Trudnoća

Podaci iz ispitivanja na ljudima 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 imunosupresivima. Međutim, zabilježeni su slučajevi spontanih pobačaja. Do sada nisu dostupni drugi relevantni epidemiološki podaci. Ako je liječenje neophodno, primjena takrolimusa tijekom trudnoće može se uzeti u obzir ako nema sigurnije alternativne terapije te ukoliko očekivana korist opravdava mogući rizik za fetus.

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

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

##### Plodnost

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

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

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

#### **4.8. Nuspojave**

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

Većina niže navedenih nuspojava je reverzibilna i/ili reagira na smanjivanje doze. Izgleda, da u usporedbi s intravenskom primjenom, oralna primjena lijeka uzrokuje manju učestalost nuspojava.

Učestalost nuspojava može biti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

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

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

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

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju imaju povećan rizik 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: trombotična trombocitopenična purpura, hipoprotrombinemija, trombotska mikroangiopatija  
Nepoznato: izolirana aplazija crvene loze, agranulocitoza, hemolitička anemija

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

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

### ***Endokrini poremećaji***

Rijetko: hirzutizam

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

Vrlo često: hiperglikemija, 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

### ***Psijatrijski poremećaji***

Vrlo često: nesanic  
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 disestezije, periferne neuropatije, omaglica, poremećaji u pisanju, poremećaji živčanog sustava  
Manje često: koma, krvarenja u središnjem živčanom sustavu i cerebrovaskularni incidenti, paraliza i pareza, encefalopatija, poremećaji govora i izražavanja, gubitak pamćenja  
Rijetko: hipertoničnost  
Vrlo rijetko: miastenija

### ***Poremećaji oka***

Često: zamućen vid, fotofobija, poremećaji 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: ishemijska bolest koronarnih arterija, tahikardija

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

Rijetko: perikardijalni izljev

Vrlo rijetko: *Torsades de Pointes*

### ***Krvožilni poremećaji***

Vrlo često: hipertenzija

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

Manje često: infarkt, duboka venska tromboza udova, šok

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

Često: dispneja, poremećaj plućnog parenhima, pleuralni izljev, faringitis, kašalj, nazalna kongestija i upala nosa

Manje često: respiratorno zatajenje, poremećaji respiratornog trakta, astma

Rijetko: akutni respiratorni distress sindrom

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

Vrlo često: proljev, mučnina

Često: upalna gastrointestinalna stanja, gastrointestinalne perforacije ulcerozne bolesti, krvarenja u probavnom sustavu, stomatitis i ulceracije, ascites, povraćanje, gastrointestinalni i abdominalni bolovi, dispepsija, konstipacija, nadimanje, nadutost i distenzija, rijetke stolice, poremećaji gastrointestinalnog trakta

Manje često: paralitički ileus, akutni i kronični pankreatitis, gastroezofagealna refluksna bolest, oslabljeno pražnjenje želuca

Rijetko: subileus, pseudocista pankreasa

### ***Poremećaji jetre i žuči***

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

Rijetko: tromboza jetrene arterije, venookluzivne bolesti jetre

Vrlo rijetko: zatajenje jetre, stenoza žučnog voda

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

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

Manje često: dermatitis, fotosenzitivnost

Rijetko: toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)

Vrlo rijetko: Stevens-Johnsonov sindrom

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

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

Manje često: poremećaji zglobova

Rijetko: smanjena pokretljivost

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

Vrlo često: oštećenje funkcije bubrega

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

Manje često: anurija, hemolitičko-uremični sindrom  
Vrlo rijetko: nefropatija, hemoragični 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, stezanje u prsima, ulkus

Vrlo rijetko: povećanje masnog tkiva

Nepoznato: febrilna neutropenija

#### ***Pretrage:***

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

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

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

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

Često: primarna disfunkcija transplantata

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

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

Može se očekivati da takrolimus nije pogodan za otklanjanje dijalizom zbog svoje velike molekularne mase, slabe topljivosti u vodi i jakog vezanja za eritrocite i proteine plazme. Hemofiltracija i hemodijafiltracija bile su učinkovite u izoliranim slučajevima u smanjivanju toksičnih koncentracija u bolesnika s vrlo visokom razinom u plazmi. U slučajevima oralne intoksikacije može pomoći ispiranje

želuca i/ili primjena adsorbensa (poput aktivnog ugljena), ukoliko se primjeni ubrzo 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, a učinkovitost mu je dokazan 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 T-stanicama pomagačima, kao i stvaranje limfokina (poput interleukina-2, interleukina-3 i  $\gamma$ -interferona) te 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. Takrolimus je ispitivan u objavljenim prospektivnim ispitivanjima kao primarni imunosupresiv u približno 175 bolesnika nakon presađivanja pluća, 475 bolesnika nakon presađivanja gušterače te 630 bolesnika nakon presađivanja crijeva. Općenito 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, randomiziranih 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 oralni 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 liječenoj takrolimusom, odnosno 83 % u skupini liječenoj ciklosporinom (Treede et al., 3<sup>rd</sup> ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Drugo randomizirano ispitivanje uključilo je 66 bolesnika liječenih takrolimusom i 67 bolesnika liječenih ciklosporinom. Primjena takrolimusa započela je kontinuiranom intravenskom infuzijom u dozi od 0,025 mg/kg/dan te nastavljena oralnom dozom takrolimusa od 0,15 mg/kg/dan s daljnjim prilagođavanjima doze do ciljanih najnižih koncentracija od 10 – 20 ng/ml. Stopa preživljenja bolesnika nakon 1. godine iznosila je 83 % u skupini liječenoj takrolimusom, odnosno 71 % u skupini liječenoj ciklosporinom; dok su stope preživljenja nakon 2. godine iznosile 76 %, odnosno 66 %. 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 razvio se u 21,7 % bolesnika liječenih takrolimusom te u 38,0 % bolesnika liječenih ciklosporinom ( $p=0,025$ ). Značajno više bolesnika liječenih ciklosporinom ( $n=13$ ) zahtijevalo je prebacivanje na takrolimus, u usporedbi s bolesnicima liječenim takrolimusom ( $n=2$ ) koji su morali biti prebačeni na ciklosporin ( $n=2$ ) ( $p=0,02$ ) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995; 60:580).

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

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

#### Transplantacija gušterače

Multicentrično ispitivanje uključivalo je 205 bolesnika u kojih je provedena simultana transplantacija gušterače i bubrega, a koji su bili randomizirani na takrolimus (n=103) ili na ciklosporin (n=102). Početna oralna doza takrolimusa prema protokolu iznosila je 0,2 mg/kg/dan s daljnjim prilagodbama doze radi postizanja ciljne razine od 8 – 15 ng/ml do 5. dana te 5 – 10 ng/ml nakon 6 mjeseci. Preživljavanje presađene gušterače nakon jedne godine bilo je značajno veće uz takrolimus nego uz ciklosporin: 91,3 % nasuprot 74,5 % (p <0,0005), dok je preživljavanje presađenog bubrega bilo slično u obje skupine. Ukupno 34 bolesnika prešlo je s ciklosporina na takrolimus, dok je svega 6 bolesnika koji su primali takrolimus trebalo prijeći na alternativno liječenje (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

#### Transplantacija crijeva

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 prvim je godinama početna oralna doza takrolimusa iznosila 0,3 mg/kg/dan. Rezultati su se neprekidno poboljšavali s rastućim iskustvom tijekom 11 godina.

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

Nakon oralne primjene (0,30 mg/kg/dan) u bolesnika s presađenom jetrom, optimalna (*steady-state*) koncentracija takrolimusa postignuta je unutar 3 dana, u većine bolesnika.

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

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

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

U ispitivanju stabilnih bolesnika s transplantiranim bubregom, koji su primali takrolimus neposredno nakon uobičajenog kontinentalnog doručka, učinak na oralnu bioraspoloživost bio je slabije izražen. Uočeno je smanjenje AUC (2 do 12 %) i  $C_{\max}$  (15 do 38 %) te porast  $t_{\max}$  (38 do 80 %) u punoj krvi.

Protok žuči ne utječe na apsorpciju takrolimusa.

Postoji snažna korelacija između AUC i razine u punoj krvi u stanju dinamičke ravnoteže (engl. *steady-state*). Stoga praćenje razine u punoj krvi omogućava dobru procjenu sustavne izloženosti.

#### Distribucija

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

U sistemskoj se cirkulaciji takrolimus snažno veže na eritrocite pa je omjer koncentracija u punoj krvi/plazmi približno 20:1. U plazmi se takrolimus snažno veže (> 98,8%) na proteine plazme, 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 približno 1300 L (zdravi ispitanici). Odgovarajući podatak za punu krv prosječno iznosi 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 sličan učinku takrolimusa. Ostali metaboliti pokazuju samo slabi ili nikakav imunosupresivni učinak. U sistemskoj je cirkulaciji samo jedan od inaktivnih metabolita prisutan u malim koncentracijama. Stoga, metaboliti ne pridonose farmakološkom učinku takrolimusa.

#### Eliminacija

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

Takrolimus ima dug i varijabilan poluvijek života. U zdravih ispitanika prosječni poluvijek u punoj krvi iznosi oko 43 sata. Kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika s transplantiranom jetrom ono je iznosilo 11,7 sati, odnosno 12,4 sata, u usporedbi s 15,6 sati kod odraslih bolesnika s presađenim bubregom. Povećane stope klirensa dovode do kraćeg poluvremena života, koje je opaženo kod primatelja presatka.

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

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



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

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### *Sadržaj kapsule*

hipromeloza  
laktoza hidrat  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat

#### *Tvrda želatinska kapsula*

##### Tacrocel 0,5 mg:

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

##### Tacrocel 1 mg:

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

##### Tacrocel 5 mg:

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

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine.

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

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

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

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

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

30 kapsula od 0,5 mg

30 kapsula od 1 mg

60 kapsula od 1 mg

30 kapsula od 5 mg

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

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

Sandoz d.o.o, Maksimirska 120, Zagreb

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

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

Tacrocel 1 mg kapsule: HR-H-350598072

Tacrocel 5 mg kapsule: HR-H-855761612

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

Datum prvog odobrenja: 14. rujan 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. rujan 2016.

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

12. kolovoza 2021.