

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
Jedna kapsula sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija.
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
Jedna kapsula sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija.
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
Jedna kapsula sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija.
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 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 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

Kad se stvari 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.

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).

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 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 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 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 stanja, pa i smrtnog ishoda, 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, poseban oprez potreban je kod bolesnika s rijetkim urođenim problemom intolerancije galaktoze, pomanjkanje Lapp laktaze ili malapsorpcija glukoza galaktoze.

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.

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. 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 dijelove 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 proteaze HIV-a (npr. ritonaviro, nelfinavirom, sakvina virom), inhibitorima proteaze HCV-a (npr. telaprevirom, boceprevirom i kombinacijom ombitasvira i paritaprevira s ritonaviro, primijenjenom s dasabuvirom ili bez njega), ili antivirusnim za liječenje CMV infekcija letermovirom, 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 grejpfruta povećava razinu takrolimusa u krvi te ga stoga treba izbjegavati.

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

Druge interakcije koje mogu povećati koncentraciju takrolimusa u krvi

Takrolimus se u velikoj mjeri veže za proteine plazme. Potrebno je uzeti u obzir moguće interakcije s drugim lijekovima za koje zna da imaju visok afinitet prema proteinima plazme (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi, oralni antikoagulansi ili peroralni antidiabetici).

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

Induktori metabolizma

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

Snažne interakcije opažene su s rifampicinom, fenitoinom ili gospinom travom (*Hypericum perforatum*), što može zahtijevati povećanje doze takrolimusa kod gotovo svih bolesnika.

Klinički značajne interakcije također su opažene s fenobarbitalom. Dokazano je da doze održavanja kortikosteroida smanjuju razinu takrolimusa u krvi.

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

Karbamazepin, metamizol i izoniazid mogu smanjiti koncentraciju takrolimusa.

Učinak takrolimusa na metabolizam drugih lijekova

Takrolimus je poznati inhibitor CYP3A4; stoga istovremena upotreba takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da se metaboliziraju pomoću CYP3A4 može utjecati na metabolizam 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.

Ostale interakcije koje dovode do klinički štetnih učinaka

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

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

Budući da liječenje takrolimusom može biti povezano s hiperkalemijom, ili može pojačati već postojeću hiperkalemiju, treba izbjegavati povećani unos kalija ili upotrebu diuretika koji štede kalij (npr. amilorida, triamterena ili spironolaktona) (vidjeti dio 4.4).

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 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

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: hipomagnezija, 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: nesanica
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

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 sredoprja

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 - Johnson-ov sindrom

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

često: artralgiya, 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
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 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 za prijavu 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 γ -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., 3rd 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 bronholitisa s takrolimusom.

Transplantacija gušterače

Multicentrično ispitivanje uključilo je 205 bolesnika sa simultanom transplantacijom bubrega i gušterače, a koji su radnomizirani 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 ciljane 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 postiču 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 bioraspodivnosti 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 bioraspodivnost 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 bioraspodivnost 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 α -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

Nema posebnih zahtjeva.

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

Ožujak, 2020.