

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Tacrocel 0,5 mg kapsule

Tacrocel 1 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.

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.

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

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, nehotećna 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 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.

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 dvojnju terapiju s takrolimusom. Poboľšanje 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

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

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

Inhibitori CYP3A4

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

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

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

Induktori CYP3A4

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

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

P-glikoprotein

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

Biljni pripravci

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.).

Druge interakcije

Potrebno je izbjegavati kombiniranu primjenu ciklosporina i takrolimusa, a oprez je potreban i kada se takrolimus primjenjuje u bolesnika koji su prethodno uzimali ciklosporin (vidjeti 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 neurotoksične učinke mogu povisiti rizik od takvih učinaka (vidjeti dio 4.5.).

Cijepljenje

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

Nefrotoksičnost

Takrolimus može rezultirati oštećenjem bubrežne funkcije u bolesnika nakon transplantacije. Akutno oštećenje bubrega bez aktivne intervencije može uznapredovati do kroničnog oštećenja bubrega. Bolesnike s oštećenom bubrežnom funkcijom potrebno je pažljivo pratiti jer će možda biti potrebno smanjiti dozu takrolimusa. Rizik od nefrotoksičnosti može se povećati ako se takrolimus istodobno primjenjuje s lijekovima koji su povezani s nefrotoksičnošću (vidjeti dio 4.5). Potrebno je izbjegavati upotrebu takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da imaju nefrotoksični učinak. Kada se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je pažljivo pratiti najnižu razinu takrolimusa u krvi i bubrežnu funkciju te razmotriti smanjenje doze ako se pojavi nefrotoksičnost.

Gastrointestinalni poremećaji

Prijavljeni su slučajevi gastrointestinalnih perforacija u bolesnika liječenih takrolimusom. Obzirom da su gastrointestinalne perforacije medicinski važan događaj koji može dovesti do 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 immunosupresiju 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 razvijaju, treba razmotriti smanjenje doze takrolimusa ili zamjenu liječenja s nekim drugim immunosupresivom.

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) i druge zloćudne bolesti, uključujući rak kože i Kaposijev sarkom (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.

Kaposijev sarkom, uključujući slučajeve s agresivnim oblicima bolesti i smrtnim ishodom, prijavljen je u bolesnika koji su primali takrolimus. U nekim je slučajevima opažena regresija Kaposijevog sarkoma nakon smanjenja jačine immunosupresije.

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.

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 napadaja te 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 infekcije citomegalovirusom (CMV), nefropatije povezane s BK virusom i progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom. Bolesnici su također izloženi povećanom riziku od infekcija virusnim hepatitisom (primjerice, reaktivacija i *de novo* infekcija virusom hepatitisa B i C, kao i infekcija virusom hepatitisa E, koja može postati kronična). Te su infekcije često povezane s visokim ukupnim opterećenjem imunosupresivima i mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja, uključujući odbacivanje presatka, što liječnici moraju uzeti u obzir pri postavljanju diferencijalne dijagnoze u imunosuprimiranih bolesnika s pogoršanjem funkcije jetre ili bubrega ili s neurološkim simptomima. Prevencija i liječenje trebaju biti u skladu s odgovarajućim kliničkim smjernicama.

Trombotična mikroangiopatija (TMA) (uključujući hemolitično-uremični sindrom (HUS) i trombotičnu trombocitopeničnu purpuru (TTP))

U bolesnika u kojih se razvije hemolitička anemija, trombocitopenija, umor, fluktuirajuća neurološka manifestacija, oštećenje bubrega i vrućica treba uzeti u obzir dijagnozu TMA-e, uključujući trombotičnu trombocitopeničnu purpuru (TTP) i hemolitično-uremični sindrom (HUS), koja može dovesti do zatajenja bubrega ili smrtnog ishoda. Ukoliko se dijagnosticira TMA, potrebno je žurno liječenje te je od strane nadležnog liječnika potrebno razmotriti prekid primjene takrolimusa.

Istodobna primjena takrolimusa i inhibitora ciljnog mjesta rapamicina u sisavaca (engl. mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor), primjerice sirolimusa ili everolimusa, može povećati rizik od trombotične mikroangiopatije (uključujući hemolitično-uremični sindrom i trombotičnu trombocitopeničnu purpuru).

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, podležeće bolesti ili određenih lijekova povezanih 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

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. Slijedom toga, prekid primjene takvih lijekova ili biljnih lijekovitih pripravaka može utjecati na brzinu metabolizma takrolimusa i time na razine takrolimusa u krvi.

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

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

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

Lijekovi koji imaju učinke na takrolimus

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije lijekova	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
Grejp ili sok od grejpa	Može povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval) [vidjeti dio 4.4].	Izbjegavati grejp ili sok od grejpa
Ciklosporin	Može povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi. Nadalje, mogu se pojaviti sinergistički/aditivni nefrotoksični učinci.	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ciklosporina i takrolimusa [vidjeti dio 4.4].

<p>Lijekovi s poznatim nefrotoksičnim ili neurotoksičnim učincima: aminoglikozidi, inhibitori giraze, vankomicin, sulfametoksazol + trimetoprim, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet</p>	<p>Mogu pojačati nefrotoksične ili neurotoksične učinke takrolimusa.</p>	<p>Potrebno je izbjegavati upotrebu takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da imaju nefrotoksični učinak. Kada se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je pratiti bubrežnu funkciju i druge nuspojave i po potrebi prilagoditi dozu takrolimusa.</p>
<p>Jaki inhibitori CYP3A4: protugljivična sredstva (npr. ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol), makrolidni antibiotici (npr. telitromicin, troleandomicin, klaritromicin, jozamicin), inhibitori proteaze HIV-a (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), inhibitori proteaze HCV-a (npr. telaprevir, boceprevir, i kombinacija ombitasvira i paritaprevira s ritonavrirom, primijenjena s dasabuvirom ili bez njega), nefazodon, farmakokinetički pojačivač kobicistat i inhibitori kinaze idelalisib, ceritinib. Opažene su i jake interakcije s makrolidnim antibiotikom eritromicinom.</p>	<p>Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. nefrotoksičnost, neurotoksičnost, produljeni QT interval) što zahtijeva pomno praćenje [vidjeti dio 4.4]. Može doći do brzog i naglog povećanja razina takrolimusa, već u roku od 1 do 3 dana nakon istodobne primjene, usprkos promptnom smanjenju doze takrolimusa. Ukupna izloženost takrolimusu može porasti > 5 puta. Kada se istodobno primijene kombinacije s ritonavrirom, izloženost takrolimusu može se povećati >50 puta. Gotovo svi bolesnici mogu zahtijevati smanjenje doze takrolimusa, a može biti potreban i privremeni prekid primjene takrolimusa. Učinak na koncentracije takrolimusa u krvi može preostati nekoliko dana nakon dovršetka istodobne primjene.</p>	<p>Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene. Ako se ne može izbjeći istodobna primjena jakog inhibitora CYP3A4, razmotrite propuštanje doze takrolimusa na dan započinjanja primjene jakog inhibitora CYP3A4. Ponovno započnite primjenu takrolimusa naredni dan pri smanjenoj dozi na temelju koncentracija takrolimusa u krvi. Promjene u dozi takrolimusa i/ili učestalosti doziranja treba individualizirati i prilagoditi po potrebi na temelju najnižih koncentracija takrolimusa, koje treba procijeniti na početku, pratiti ih često (počevši unutar prvih nekoliko dana) i ponovno ih procijeniti prilikom dovršetka i nakon dovršetka primjene inhibitora CYP3A4. Nakon dovršetka, odgovarajuća doza i učestalost doziranja takrolimusa ovise o koncentracijama takrolimusa u krvi. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produljenja QT intervala i drugih nuspojava.</p>
<p>Umjereni ili slabi inhibitori CYP3A4: protugljivična sredstva (npr. flukonazol, izavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidni antibiotici (npr. azitromicin), blokatori kalcijevih kanala (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, antivirusni lijekovi za HCV elbasvir/grazoprevir i glecaprevir/pibrentasvir, antivirusni lijekovi za CMV</p>	<p>Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval) [vidjeti dio 4.4]. Može doći do brzog povećanja razine takrolimusa.</p>	<p>Potrebno je učestalo pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi, počevši unutar prvih par dana istodobne primjene. Smanjiti po potrebi dozu takrolimusa [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produljenja QT intervala i drugih nuspojava.</p>

letermovir te inhibitori tirozin kinaze nilotinib, krizotinib, imatinib i (kineski) biljni ljekoviti pripravci koji sadrže ekstrakte biljke <i>Schisandra sphenanthera</i>		
Sljedeće su se tvari <i>in vitro</i> pokazale potencijalnim inhibitorima metabolizma takrolimusa: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval) [vidjeti dio 4.4].	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i smanjiti dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produljenja QT intervala i drugih nuspojava.
Jaki induktori CYP3A4: rifampicin, fenitoin karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan, ili gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja [vidjeti dio 4.4]. Maksimalni učinak na koncentracije takrolimusa u krvi može se postignuti 1 – 2 tjedna nakon istodobne primjene. Učinak može preostati 1 – 2 tjedna nakon dovršetka liječenja.	Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene. Ako se ne može izbjeći, bolesnici mogu zahtijevati povećanje doze takrolimusa. Promjene u dozi takrolimusa treba individualizirati i prema potrebi prilagoditi na temelju najnižih koncentracija takrolimusa, koje treba procijeniti na početku, pratiti ih često (počevši unutar prvih nekoliko dana) i ponovno ih procijeniti prilikom dovršetka i nakon dovršetka primjene induktora CYP3A4. Nakon dovršetka primjene induktora CYP3A4, možda bude potrebno postupno prilagođavanje doze takrolimusa. Pažljivo pratiti funkciju grafta.
Umjereni induktori CYP3A4: metamazol, fenobarbital, izoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin, slabi induktori CYP3A4: flukloksacilin	Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja [vidjeti dio 4.4].	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti funkciju grafta.
Kasprofungin	Može smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja. Mehanizam interakcije nije potvrđen.	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti funkciju presatka.
Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina)	Zabilježene su povećane razine takrolimusa u krvi pri istodobnoj primjeni takrolimusa s kanabidiolom. To može biti posljedica inhibicije intestinalnog P-glikoproteina, što dovodi do povećane bioraspoloživosti	Potreban je oprez kod istodobne primjene takrolimusa i kanabidiola, uz pažljivo praćenje radi mogućih nuspojava. Pratiti koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa prema potrebi

	takrolimusa.	(vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Lijekovi s poznatim visokim afinitetom za proteine plazme, npr.: nesteroidni protuupalni lijekovi – NSAIL, peroralni antikoagulansi, peroralni antidijabetici	Takrolimus se velikim dijelom veže za proteine plazme. Treba uzeti u obzir moguće interakcije s drugim djelatnim tvarima s poznatim visokim afinitetom za proteine plazme.	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2].
Prokinetička sredstva: metoklopramid, cimetidin i magnezij-aluminij-hidroksid	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval).	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i smanjiti dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, produljenje QT intervala uz pomoć EKG-a i pojavu drugih nuspojava.
Doze održavanja kortikosteroida	Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja [vidjeti dio 4.4].	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti funkciju grafta
Visoke doze prednizolona ili metilprednizolona	Mogu utjecati na razine takrolimusa u krvi (povećati ili smanjiti) kada se primijene u liječenju akutnog odbacivanja.	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi.
Direktno djelujuće antivirusno liječenje (DAA)	Može utjecati na farmakokinetiku takrolimusa promjenama u funkciji jetre tijekom liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima, što je povezano s klirensom virusa hepatitisa. Može doći do smanjenja razina takrolimusa u krvi. Međutim, inhibirajući potencijal CYP3A4 određenih direktno djelujućih antivirusnih lijekova može neutralizirati taj učinak ili dovesti do povećanja razina takrolimusa u krvi.	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi kako bi se osigurala kontinuirana djelotvornost i sigurnost.

Istodobna primjena takrolimusa i mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus) može povećati rizik od trombotične mikroangiopatije (uključujući hemolitično-uremični sindrom i trombotičnu trombocitopeničnu purpuru) (vidjeti dio 4.4).

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

Učinak takrolimusa na metabolizam drugih lijekova

Takrolimus je poznati inhibitor CYP3A4. Stoga, 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.

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 infekcije citomegalovirusom (CMV), 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, kožne zloćudne promjene i Kaposijev sarkom.

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, trombotična mikroangiopatija

Rijetko: trombotična trombocitopenična purpura, hipoprotrombinemija

Nepoznato: izolirana aplazija crvene loze, agranulocitoza, hemolitička anemija, febrilna neutropenija.

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: 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

Psijatrijski 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 disestezije, periferne neuropatije, omaglica, poteškoće 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: hipertonija

Vrlo rijetko: miastenija

Nepoznato: sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

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 sredoprja

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, simptomi i znakovi dispepsije, konstipacija, nadimanje, nadutost i distenzija, rijetke stolice, gastrointestinalni znaci i simptomi

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: artralgiya, 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 uterusu

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

Pretrage:

Vrlo često: poremećeni nalazi testova funkcije jetre,

Često: 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 predoziranjeom 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 γ -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., 3rd 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 ciljane 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 %) te 1 godinu nakon transplantacije pluća (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 brojačano 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 ciljane 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 bioraspoloživosti 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 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 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 (CYP3A4) i citokroma P450-3A5 (CYP3A5). 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}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.

Opazjen 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)

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. rujan 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. rujan 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24. veljače 2025.