

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dailiport 0,5 mg

Dailiport 1 mg

Dailiport 3 mg

Dailiport 5 mg

tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 0,5 mg takrolimu (ako monohydrát).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 51 mg (vo forme monohydrátu laktózy).

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 5,4 mikrogramov žltej FCF (E110).

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 0,4 mikrogramov allury červenej AC (E129).

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 3,4 mikrogramov tartrazínu (E102).

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 1 mg takrolimu (ako monohydrát).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 102 mg (vo forme monohydrátu laktózy).

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 7,4 mikrogramov žltej FCF (E110).

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 0,6 mikrogramov allury červenej AC (E129).

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 3 mg takrolimu (ako monohydrát).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 306 mg (vo forme monohydrátu laktózy).

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 51,9 mikrogramov žltej FCF (E110).

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 1,0 mikrogram allury červenej AC (E129).

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 5 mg takrolimu (ako monohydrát).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 510 mg (vo forme monohydrátu laktózy).

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 18,6 mikrogramov žltej FCF (E110).

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 1,5 mikrogramov allury červenej AC (E129).

Potlačová farba použitá na označenie kapsúl obsahuje stopové množstvá:

- allury červenej AC, hliníkový lak (E129) (14% hm./hm. z celkového zloženia potlačovej farby);
- žltej FCF, hliníkový lak (E110) (3% hm./hm. z celkového zloženia potlačovej farby);
- lecitín (sója) (0,99% hm./hm. z celkového zloženia potlačovej farby)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrde kapsuly s predĺženým uvoľňovaním.

0,5 mg kapsuly:

Želatínová kapsula veľkosti 5 so svetlohnedým telom a svetložltým viečkom, potlačená čiernou farbou s "0,5 mg", obsahujúca biely až žltkastý prášok alebo kompaktný prášok (dĺžka 10,7 – 11,5 mm).

1 mg kapsuly:

Želatínová kapsula veľkosti 4 so svetlohnedým telom a bielym viečkom, potlačená čiernou farbou s "1 mg", obsahujúca biely až žltkastý prášok alebo zhutnený prášok (dĺžka 14,0 – 14,6 mm).

3 mg kapsuly:

Želatínová kapsula veľkosti 2 so svetlohnedým telom a svetlooranžovým viečkom, potlačená čiernou farbou s "3 mg", obsahujúca biely až žltkastý prášok alebo kompaktný prášok (dĺžka 17,7 – 18,3 mm).

5 mg kapsuly:

Želatínová kapsula veľkosti 0 so svetlohnedým telom a ružovým viečkom, potlačená čiernou farbou s "5 mg", obsahujúca biely až žltkastý prášok alebo kompaktný prášok (dĺžka 21,4 – 22,0 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Profylaxia rejekcie transplantátu u dospelých príjemcov štepu pečene alebo obličiek.

Liečba rejekcie štepu rezistentného na liečbu inými imunosupresívnymi liekmi u dospelých pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dailiport je perorálna lieková forma takrolimu, ktorá sa užíva raz denne. Liečba Dailiportom si vyžaduje starostlivé sledovanie primerane kvalifikovaným a vybaveným personálom. Predpísať tento liek a meniť už začatú imunosupresívnu liečbu majú iba lekári so skúsenosťami s imunosupresívnou liečbou a manažmentom pacientov po transplantácii.

Rôzne perorálne formy takrolimu sa nemajú zamieňať bez klinického dohľadu. Náhodná, neúmyselná alebo nekontrolovaná zámena medzi rôznymi perorálnymi formami takrolimu s s rôznymi vlastnosťami uvoľňovania je nebezpečná. Môže viesť k rejekcii štepu alebo k zvýšenému výskytu nežiaducich reakcií, vrátane nedostačujúcej alebo nadmernej imunosupresie z dôvodu klinicky závažných rozdielov v systémovej expozícii takrolimu. Pacienti majú pokračovať v užívaní jednej liekovej formy takrolimu s príslušným denným dávkovacím režimom; zmeny liekových foriem a režimov sa majú robiť len pod starostlivým dohľadom špecialistu na transplantológiu (pozri časti 4.4 a 4.8). Po konverzii na ktorúkoľvek alternatívnu liekovú formu sa musí vykonať monitorovanie terapeutických koncentrácií liečiva a urobiť úprava dávkovania na udržanie rovnakej systémovej expozície takrolimu.

Dávkovanie

Oporúčané počiatočné dávky, uvedené nižšie, slúžia len ako návod. Počas počiatočnej pooperačnej fázy sa Dailiport zvyčajne podáva v kombinácii s inými imunosupresívnymi liekmi. Dávka sa môže meniť v závislosti od zvoleného imunosupresívneho režimu. Dávkovanie Dailiportu má byť v prvom rade založené na klinickom posúdení rejekcie a znášanlivosti u každého pacienta individuálne a podporené monitorovaním hladiny lieku v krvi (pozri nižšie „Monitorovanie terapeutickej koncentrácie liečiva“). Ak sú klinické prejavy rejekcie zjavné, má sa uvažovať o zmene imunosupresívneho režimu.

1. deň bola AUC₀₋₂₄ takrolimu pre takrolimus s predĺženým uvoľňovaním u pacientov s *de novo*

transplantovanou obličkou o 30 % nižšia a u pacientov s *de novo* transplantovanou pečeňou o 50 % nižšia v porovnaní s ekvivalentnou dávkou kapsúl s okamžitým uvoľňovaním. Do 4. dňa bola systémová expozícia, zameraná pomocou minimálnych hladín podobná u pacientov s transplantovanou obličkou a transplantovanou pečeňou pri oboch liekových formách. Pri Dailiporte sa odporúča dôkladné a časté sledovanie minimálnych hladín takrolimu počas prvých dvoch týždňov po transplantácii, aby sa zabezpečila adekvátna expozícia lieku v období bezprostredne po transplantácii. Pretože takrolimus je liečivo s nízkym klírensom, po úprave režimu dávkovania Dailiportu môže trvať niekoľko dní, kým sa dosiahne rovnovážny stav.

Aby sa potlačila rejekcia štepu, musí sa udržať imunosupresia. Z tohto dôvodu je perorálna liečba časovo neobmedzená.

Profylaxia rejekcie obličkového transplantátu

Liečba Dailiportom sa má začať dávkou 0,20 – 0,30 mg/kg/deň, ktorá sa užíva raz denne ráno. Podávanie sa má začať do 24 hodín po ukončení operácie.

Počas potransplantačného obdobia sa dávky Dailiportu zvyčajne znižia. V niektorých prípadoch je možné ukončiť súbežnú imunosupresívnu liečbu a prejsť na monoterapiu Dailiportom. Potransplantačné zmeny stavu pacienta môžu zmeniť farmakokinetiku takrolimu a vyžadovať si ďalšie úpravy dávky.

Profylaxia rejekcie pečeňového transplantátu

Liečba Dailiportom sa má začať dávkou 0,10 – 0,20 mg/kg/deň, ktorá sa užíva raz denne ráno. Podávanie sa má začať približne 12-18 hodín po ukončení operácie. Počas potransplantačného obdobia sa dávky Dailiportu zvyčajne znižia. V niektorých prípadoch je možné ukončiť súbežnú imunosupresívnu liečbu a prejsť na monoterapiu Dailiportom. Potransplantačné zlepšenie stavu pacienta môže zmeniť farmakokinetiku takrolimu a vyžadovať si ďalšie úpravy dávky.

Prechod na Dailiport u pacientov liečených takrolimom s okamžitým uvoľňovaním

Pacienti s transplantovaným aloštepom s udržiavacou liečbou takrolimom s okamžitým uvoľňovaním, ktoré sa užívajú dvakrát denne, vyžadujúci si prechod na Dailiport, ktorý sa užíva raz denne, má byť prechod v pomere 1 : 1 (mg:mg) celkovej dennej dávky. Dailiport sa má podávať ráno.

U stabilizovaných pacientov, ktorí prešli z takrolimu s okamžitým uvoľňovaním (dvakrát denne) na takrolimus s predĺženým uvoľňovaním (raz denne) v pomere 1 : 1 (mg:mg) celkovej dennej dávky, bola systémová expozícia takrolimu (AUC_{0-24}) s predĺženým uvoľňovaním približne o 10 % nižšia ako takrolimu s okamžitým uvoľňovaním. Vzťah medzi minimálnymi hladinami takrolimu (C_{24}) a systémovou expozíciou (AUC_{0-24}) je pre takrolimus s predĺženým uvoľňovaním podobný ako pre takrolimus s okamžitým uvoľňovaním. Pri prechode z takrolimu s okamžitým uvoľňovaním na Dailiport sa majú minimálne hladiny takrolimu zmerať pred prechodom a počas dvoch týždňov po prechode. Po prechode sa majú monitorovať minimálne hladiny takrolimu a ak je to potrebné, majú sa upraviť dávky tak, aby sa udržala podobná systémová expozícia. Majú sa urobiť úpravy dávky, aby sa zabezpečilo zachovanie podobnej systémovej expozície.

Prechod z cyklosporínu na takrolimus

Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorým sa mení liečba založená na cyklosporíne na liečbu založenú na takrolime (pozri časti 4.4 a 4.5). Neodporúča sa kombinované podávanie cyklosporínu a takrolimu. Liečba Dailiportom sa má začať po zhodnotení koncentrácií cyklosporínu v krvi a klinického stavu pacienta. Podávanie sa má odložiť v prípade zvýšených hladín cyklosporínu v krvi. Liečba takrolimom obvykle začína 12 - 24 hodín po prerušení liečby cyklosporínom. Po zmene liečby sa má pokračovať v sledovaní hladiny cyklosporínu v krvi, pretože by mohlo dôjsť k ovplyvneniu klírensu cyklosporínu.

Liečba rejekcie aloštepu

Na zvládnutie rejekčných epizód sa používajú zvýšené dávky takrolimu, doplnková liečba kortikosteroidmi a zavedenie krátkodobého podávania mono/polyklonálnych protilátok. Ak sa zaznamenajú prejavy toxicity, v podobe závažných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.8), môže byť potrebné dávku Dailiportu znížiť.

Liečba rejekcie štetu po transplantácii obličiek alebo pečene

Pri prechode z iného imunosupresíva na Dailiport, ktorý sa užíva raz denne, sa má liečba začať počiatočnou perorálnou dávkou odporúčanou pri transplantácii obličky, respektíve pečene na profylaxiu rejekcie transplantátu.

Liečba rejekcie aloštetu po transplantácii srdca

U dospelých pacientov má byť pri prechode na Dailiport podaná počiatočná perorálna dávka 0,15 mg/kg/deň raz denne ráno.

Liečba rejekcie aloštetu po transplantáciách iných aloštetov

Hoci nie sú klinické skúsenosti s takrolimom s predĺženým uvoľňovaním u pacientov s transplantovanými pľúcami, transplantovaným pankreasom alebo transplantáciou čriev, takrolimus s okamžitým uvoľňovaním bol použitý u pacientov s transplantovanými pľúcami v počiatočnej perorálnej dávke 0,10 - 0,15 mg/kg/deň, u pacientov s transplantovaným pankreasom v počiatočnej perorálnej dávke 0,2 mg/kg/deň a pri intestinálnej transplantácii v počiatočnej perorálnej dávke 0,3 mg/kg/deň.

Monitorovanie terapeutickkej koncentrácie liečiva

Dávkovanie má byť primárne založené na klinickom hodnotení rejekcie a tolerancie u každého jednotlivého pacienta za pomoci monitorovania minimálnych hladín takrolimu v celej krvi.

Na optimalizovanie dávkovania je dostupných niekoľko imunologických metód, pomocou ktorých možno stanoviť koncentrácie takrolimu v celej krvi. Porovnania koncentrácií v publikovanej literatúre s individuálnymi hodnotami v klinickej praxi sa majú vyhodnocovať s opatrnosťou a na základe znalosti použitých metód. V súčasnej klinickej praxi sa hladiny v celej krvi monitorujú pomocou imunologických metód. Vzťah medzi minimálnymi hladinami (C_{24}) a systémovou expozíciou (AUC_{0-24}) takrolimu je podobný pri takrolime s predĺženým uvoľňovaním a takrolime s okamžitým uvoľňovaním.

Minimálne hladiny takrolimu sa majú sledovať počas celého potransplantačného obdobia. Minimálne hladiny takrolimu v krvi sa majú stanoviť približne 24 hodín po užití Dailiportu, teda tesne pred ďalšou dávkou. Odporúča sa časté monitorovanie minimálnych hladín počas prvých dvoch týždňov po transplantácii a pravidelné monitorovanie počas udržiavacej liečby. Minimálne hladiny takrolimu v krvi sa majú dôkladne monitorovať aj po prechode z takrolimu s okamžitým uvoľňovaním na Dailiport, po úprave dávky, zmenách v imunosupresívnom režime alebo pri súbežnej liečbe s liečivami, ktoré môžu meniť koncentráciu takrolimu v celej krvi (pozri časť 4.5). Frekvencia monitorovania hladín v krvi má byť založená na klinických potrebách. Vzhľadom na to, že takrolimus je látka s nízkym klírensom, po úprave režimu dávkovania Dailiportu môže trvať niekoľko dní, kým sa dosiahne požadovaný rovnovážny stav.

Údaje z klinických štúdií naznačujú, že väčšinu pacientov je možné úspešne liečiť, ak sa minimálne hladiny takrolimu v krvi udržiavajú na hodnotách pod 20 ng/ml. Pri interpretácii hladín v celej krvi je potrebné vziať do úvahy klinický stav pacienta. V klinickej praxi bývajú minimálne hladiny takrolimu v celej krvi v ranom potransplantačnom období obvykle v rozsahu 5 – 20 ng/ml u recipientov transplantátu pečene a 10 – 20 ng/ml u pacientov s transplantovanou obličkou a srdcom. Počas následnej udržiavacej liečby bývajú koncentrácie v krvi v rozmedzí 5 – 15 ng/ml u recipientov transplantátu pečene, obličiek a srdca.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebné zníženie dávky, aby sa udržali minimálne hladiny takrolimu v krvi v odporúčanom cieľovom rozmedzí.

Porucha funkcie obličiek

Keďže farmakokinetika takrolimu nie je ovplyvnená funkciou obličiek (pozri časť 5.2), nevyžaduje sa

úprava dávkovania. Takrolimus však má nefrotoxický potenciál, preto sa odporúča pozorné monitorovanie renálnej funkcie (vrátane koncentrácie kreatinínu v sére, výpočtu klírensu kreatinínu a sledovania množstva moču).

Rasa

V porovnaní s beloškou populáciou, pacienti černošskej populácie môžu vyžadovať vyššie dávky takrolimu na dosiahnutie minimálnych hladín.

Pohlavie

Nie je dôkaz o tom, že by pacienti mužského a ženského pohlavia vyžadovali rozdielne dávky na dosiahnutie rovnakých minimálnych hladín.

Starší ľudia

Z dosiaľ dostupných údajov nevyplýva, že je potrebné upraviť dávkovanie u starších ľudí.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Dailiportu u detí do 18 rokov nebola stanovená.

Sú k dispozícii obmedzené údaje, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Dailiport je perorálna lieková forma takrolimu, ktorá sa užíva raz denne. Perorálnu dennú dávku Dailiportu sa odporúča podávať raz denne ráno.

Dailiport tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sa majú užiť ihneď po vybratí z blistra. Je potrebné poučiť pacientov, aby neprehltli vysúšadlo. Kapsuly sa majú prehltnúť *celé* s tekutinou (najlepšie s vodou). Dailiport sa má obvykle užívať nalačno alebo najmenej 1 hodinu pred, alebo 2 až 3 hodiny po jedle, aby sa dosiahla maximálna absorpcia (pozri časť 5.2). Vynechaná ranná dávka sa má užiť čo možno najskôr v ten istý deň. Nemá sa užiť dvojité dávka nasledujúce ráno.

U pacientov, ktorí počas počiatočnej potransplantačnej fázy nemôžu užívať lieky perorálne, sa liečba takrolimom môže začať intravenózne s dávkou predstavujúcou jednu pätinu odporúčanej perorálnej dávky pre danú indikáciu. Preto sú i.v. formy takrolimu k dispozícii.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na takrolimus, sóju, arašidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivenosť na iné makrolidy.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vyskytli sa prípady chybných medikácií, vrátane náhodnej, neúmyselnej alebo nekontrolovanej zámene medzi liekovou formou takrolimu s okamžitým uvoľňovaním alebo liekovou formou takrolimu s predĺženým uvoľňovaním. To viedlo k závažným nežiaducim reakciám, vrátane rejeckie štepu, alebo k iným nežiaducim účinkom, ktoré mohli vzniknúť dôsledkom nedostačujúcej alebo nadmernej expozície takrolimu. Pacient má pokračovať v užívaní jednej liekovej formy takrolimu s príslušným denným dávkovacím režimom; zmeny liekových foriem a režimov sa majú robiť len pod dôkladným dohľadom špecialistu na transplantológiu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Takrolimus tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sa neodporúčajú užívať u detí do 18 rokov kvôli obmedzeným údajom o bezpečnosti a/alebo účinnosti.

Doposiaľ nie sú dostupné klinické údaje pre liekovú formu takrolimu s predĺženým uvoľňovaním pri liečbe rejeckie aloštiepu rezistentného voči liečbe inými imunosupresívami u dospelých pacientov.

Doposiaľ nie sú dostupné klinické údaje pre liekovú formu takrolimu s predĺženým uvoľňovaním pri profylaxii rejekcie transplantátu u dospelých príjemcov aložtepu srdca.

Počas počiatočného potransplantačného obdobia sa majú pravidelne sledovať nasledovné parametre: krvný tlak, EKG, neurologické a zrakové funkcie, hladina cukru v krvi nalačno, elektrolyty (hlavne draslík), funkčné testy pečene a obličiek, hematologické a koagulačné parametre, a proteíny v plazme. Pokiaľ sa zistia klinicky významné zmeny, majú sa zväžiť úpravy imunosupresívneho režimu.

Látky s potenciálom interakcie

Inhibítory alebo induktory CYP3A4 sa majú súbežne podávať s takrolimom po konzultácii so špecialistom v oblasti transplantológie z dôvodu možnej liekovej interakcie, ktorá môže spôsobiť závažné nežiaduce reakcie vrátane odmietnutia transplantovaného orgánu alebo toxicity (pozri časť 4.5).

Inhibítory CYP3A4

Súbežné užívanie s inhibítormi CYP3A4 môže zvýšiť hladiny takrolimu v krvi, čo môže viesť k závažným nežiaducim reakciám vrátane nefrotoxicity, neurotoxicity a predĺženia QT intervalu. Odporúča sa vyhýbať súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. ritonavir, kobicistát, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycín, klaritromycín alebo josamycín) s takrolimom. Ak je to nevyhnutné, pravidelne sa majú sledovať hladiny takrolimu v krvi. Sledovanie sa má začať v prvých dňoch súbežného podávania pod dohľadom špecialistu na transplantológiu, aby bolo možné v prípade potreby upraviť dávku takrolimu s cieľom udržať podobnú expozíciu takrolimu. Funkcia obličiek, EKG vrátane QT intervalu a klinický stav pacienta sa majú tiež pozorne sledovať. Úprava dávky musí byť založená na posúdení individuálnej situácie každého pacienta. Na začiatku liečby môže byť potrebné okamžité zníženie dávky (pozri časť 4.5).

Podobne môže ukončenie užívania inhibítorov CYP3A4 ovplyvniť rýchlosť metabolizmu takrolimu, čo môže viesť k subterapeutickým hladinám takrolimu v krvi, a preto sa vyžaduje dôkladné sledovanie a dohľad špecialistu v oblasti transplantológie.

Induktory CYP3A4

Súbežné užívanie s induktormi CYP3A4 môže znížiť hladiny takrolimu v krvi, čo môže zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu. Odporúča sa vyhýbať súbežnému užívaniu takrolimu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín). Ak je to nevyhnutné, pravidelne sa majú sledovať hladiny takrolimu v krvi. Sledovanie sa má začať v prvých dňoch súbežného podávania pod dohľadom špecialistu na transplantológiu, aby bolo možné v prípade potreby upraviť dávku takrolimu s cieľom udržať podobnú expozíciu takrolimu. Funkčnosť štepu sa má tiež dôkladne sledovať (pozri časť 4.5).

Podobne môže ukončenie užívania induktorov CYP3A4 ovplyvniť rýchlosť metabolizmu takrolimu, čo môže viesť k supratherapeutickým hladinám takrolimu v krvi, a preto sa vyžaduje dôkladné sledovanie a dohľad špecialistu v oblasti transplantológie.

P-glykoproteín

Pri súbežnom podávaní takrolimu s liekmi, ktoré inhibujú P-glykoproteín, je potrebné postupovať opatrne, pretože môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácie takrolimu. Koncentráciu takrolimu v plnej krvi a klinický stav pacienta je potrebné pozorne sledovať. Môže byť potrebná úprava dávky takrolimu (pozri časť 4.5).

Rastlinné prípravky

Pri užívaní Dailiportu je potrebné sa vyhnúť použitiu rastlinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) alebo použitiu iných rastlinných prípravkov pre riziko interakcií vedúcich buď k poklesu koncentrácií takrolimu v krvi a k zníženiu klinického účinku takrolimu, alebo k zvýšeniu koncentrácií takrolimu v krvi a riziku toxicity takrolimu (pozri časť 4.5).

Iné interakcie

Cyklosporín a takrolimus sa nemajú podávať súbežne a pri podávaní takrolimu pacientom, ktorí

predtým užívali cyklosporín, sa má postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 4.5).

Je potrebné vyhnúť sa zvýšenému príjmu draslíka alebo draslík šetriacim diuretikám (pozri časť 4.5).

Niektoré kombinácie takrolimu s liekmi, o ktorých je známe, že majú nefrotoxické a neurotoxické účinky, môžu zvyšovať riziko týchto účinkov (pozri časť 4.5).

Očkovanie

Imunosupresíva môžu ovplyvniť odpoveď na očkovanie a očkovanie počas liečby takrolimom môže byť menej účinné. Živé atenuované vakcíny sa nemajú používať.

Gastrointestinálne poruchy

U pacientov liečených takrolimom bola hlásená gastrointestinálna perforácia. Vzhľadom na to, že gastrointestinálna perforácia je medicínsky závažná udalosť, ktorá môže viesť k život ohrozujúcemu alebo závažnému zdravotnému stavu, má sa zvážiť primeraná liečba bezprostredne po výskyte podozrivých prejavov alebo príznakov.

Keďže sa hladiny takrolimu v krvi môžu výrazne zmeniť počas epizód hnačky, odporúča sa dodatočné sledovanie koncentrácií takrolimu počas epizód hnačky.

Poruchy srdca

U pacientov liečených takrolimom s okamžitým uvoľňovaním boli v zriedkavých prípadoch pozorované hypertrofia komory alebo hypertrofia septa, opísané ako kardiomyopatie, ktoré sa môžu vyskytnúť aj pri Dailiporte. Väčšina týchto prípadov býva reverzibilná, pričom sa vyskytovali pri minimálnej koncentrácii takrolimu podstatne vyššej, ako sú odporúčané maximálne hladiny. K ďalším faktorom, u ktorých sa pozorovalo zvýšené riziko týchto klinických stavov, patria už existujúce ochorenie srdca, používanie kortikosteroidov, hypertenzia, renálna a hepatálna dysfunkcia, infekcie, retencia tekutín a edém. Z tohto dôvodu majú byť vysoko rizikovní pacienti dostávajúci vysoké dávky imunosupresív monitorovaní s využitím postupov ako echokardiografia alebo EKG, a to pred aj po transplantácii (napr. na začiatku po troch mesiacoch, neskôr po 9 – 12 mesiacoch). Pokiaľ by sa vyskytli abnormality, má sa zvážiť zníženie dávky Dailiportu alebo zmena liečby na iné imunosupresívum.

Takrolimus môže predĺžiť QT interval a môže spôsobiť *Torsades de Pointes*. Opatrnosť je potrebná u pacientov s faktormi, ktoré zvyšujú riziko predĺženia QT intervalu, vrátane pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou predĺženého QT intervalu, kongestívnym srdcovým zlyhaním, bradyarytmiou a abnormalitami elektrolytov. Opatrnosť je tiež potrebná u pacientov s diagnózou alebo s podozrením na syndróm vrodeného dlhého QT intervalu alebo získaným predĺžením QT intervalu alebo u pacientov ktorí súbežne užívajú lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, vyvolávajú abnormality elektrolytov alebo je o nich známe, že zvyšujú expozíciu takrolimu (pozri časť 4.5).

Lymfoproliferatívne ochorenia a malígne nádory

U pacientov liečených takrolimom bol hlásený výskyt lymfoproliferatívnych ochorení súvisiacich s vírusom Epsteina-Barrovej (EBV) (pozri časť 4.8). Kombinácia imunosupresív, akými sú antilymfocytové protilátky (napr. baziliximab, daklizumab), podávaná súbežne zvyšuje riziko lymfoproliferatívnych ochorení súvisiacich s EBV. Uvádza sa, že u pacientov s negatívnym EBV-vírusovým kapsidovým antigénom (VCA) dochádza k zvýšeniu rizika vzniku lymfoproliferatívnych ochorení. Preto sa má u tejto skupiny pacientov zistiť EBV-VCA sérológia ešte pred začiatkom liečby Dailiportom. Počas liečby sa odporúča dôkladné monitorovanie s EBV-PCR. Pozitívne EBV-PCR môže pretrvávajúť mesiace a ako také nie je indikátorom lymfoproliferatívneho ochorenia alebo lymfómu.

Tak, ako pri iných vysoko účinných imunosupresívach, nie je známe riziko sekundárnych karcinómov (pozri časť 4.8).

Tak, ako pri iných imunosupresívach, pre potenciálne riziko vzniku malígnych zmien kože sa má obmedziť vystavovanie kože slnečnému a ultrafialovému žiareniu nosením ochranného oblečenia a

používaním krému s vysokým ochranným faktorom.

Infekcie vrátane oportúnnych infekcií

U pacientov liečených imunosupresívami, vrátane Dailiportu, je zvýšené riziko infekcií vrátane oportúnnych infekcií (bakteriálnych, mykotických, vírusových a protozoálnych) napr. CMV infekcia, nefropatia súvisiaca s BK vírusom a progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) súvisiaca s JC vírusom. Pacienti sú tiež vystavení zvýšenému riziku vzniku infekcií vírusovej hepatitídy (napr. reaktivácia hepatitídy B a C a infekcia *de novo*, ako aj hepatitída E, ktorá môže prejsť do chronickej formy). Tieto infekcie často súvisia s vysokou celkovou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k závažným až fatálnym stavom vrátane rejekcie štepu, ktoré majú lekári zvážiť pri diferencijálnej diagnostike u imunosuprimovaných pacientov so zhoršujúcou sa funkciou pečene a obličiek alebo neurologickými príznakmi. Prevencia a liečba má prebiehať v súlade s príslušnými klinickými usmerneniami.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

U pacientov, liečených takrolimom, bol hlásený vznik syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES). Ak sa u pacientov, ktorí užívajú takrolimus, vyskytnú niektoré z príznakov PRES, ako je bolesť hlavy, zmenené mentálne funkcie, záchvaty alebo poruchy videnia, má sa vykonať rádiologické vyšetrenie (napr. MRI). V prípade, ak sa stanoví diagnóza PRES, odporúča sa adekvátna kontrola krvného tlaku a záchvatov a okamžité ukončenie liečby systémovým takrolimom. Väčšina pacientov sa úplne uzdraví po prijatí náležitých opatrení.

Poruchy oka

U pacientov liečených takrolimom boli hlásené poruchy oka, niekedy progredujúce až do straty zraku. V niektorých prípadoch bolo hlásené odstránenie poruchy prechodom na alternatívnu imunosupresívnu liečbu. Pacienti majú byť poučení, aby hlásili zmeny v zrakovej ostroti, zmeny vo farebnom videní, rozmazané videnie alebo poruchy zorného poľa, a v takých prípadoch sa odporúča rýchle vyhodnotenie stavu s prípadným odporúčaním návštevy oftalmológa.

Trombotická mikroangiopatia (thrombotic microangiopathy, TMA) (vrátane hemolyticko-uremického syndrómu (haemolytic uraemic syndrome, HUS) a trombotickej trombocytopenickej purpury (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP))

Diagnóza TMA vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP) a hemolyticko-uremického syndrómu (HUS), ktoré niekedy vedú k zlyhaniu obličiek alebo k úmrtiu, sa má zvážiť u pacientov s hemolytickou anémiou, trombocytopéniou, únavou, kolísajúcimi neurologickými prejavmi, poruchou funkcie obličiek a horúčkou. Ak sa diagnostikuje TMA, je potrebná rýchla liečba a podľa uváženia ošetrojúceho lekára sa má zvážiť vysadenie takrolimu.

Súbežné podávanie takrolimu s inhibítorom cieľovej cicavčej kinázy rapamycínu (mammalian target of rapamycin, mTOR) (napr. sirolimus, everolimus) môže zvýšiť riziko trombotickej mikroangiopatie (vrátane hemolyticko-uremického syndrómu a trombotickej trombocytopenickej purpury).

Čistá aplázia červených krviniek

U pacientov liečených takrolimom boli hlásené prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA). Všetci pacienti uvádzali rizikové faktory PRCA, ako sú infekcia spôsobená parvovírusom B19, chronické ochorenie alebo súbežná liečba spojená s PRCA.

Nefrotoxicita

Takrolimus môže spôsobiť poruchu funkcie obličiek u pacientov po transplantácii. Akútne poškodenie obličiek bez aktívneho zásahu môže prejsť do chronického poškodenia obličiek. Pacienti s poruchou funkcie obličiek sa majú dôkladne sledovať, pretože môže byť potrebné zníženie dávky takrolimu. Riziko nefrotoxicity sa môže zvýšiť v prípade súbežného podávania takrolimu s liekmi spájanými s nefrotoxicitou (pozri časť 4.5). Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu takrolimu s liekmi so známymi nefrotoxicými účinkami. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, má sa dôkladne sledovať koncentrácia takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu a funkcia obličiek.

V prípade výskytu nefrotoxicity sa má zvážiť zníženie dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Sú len obmedzené skúsenosti u pacientov nebelošskej populácie a u pacientov so zvýšeným imunologickým rizikom (napr. retransplantácia, dôkaz panelovo reaktívnych protilátok, PRA).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebné zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

0,5 mg kapsuly

Dailiport obsahuje laktózu a azorfarbivá, obsahujúce sodík.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje azofarbivá žltú FCF (E 110), alluru červenú AC (E 129) a tartrazín (E102), ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tvrdej kaspule s predĺženým uvoľňovaním, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

1 mg, 3 mg a 5 mg kapsuly

Dailiport obsahuje laktózu a azorfarbivá, obsahujúce sodík.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje azofarbivá žltú FCF (E 110) a alluru červenú AC (E 129), ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tvrdej kaspule s predĺženým uvoľňovaním, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Potlačová farba použitá na označenie kapsúl Dailiportu obsahuje sójový lecitín. U pacientov, ktorí sú precitlivení na arašidy alebo sóju, sa riziko a závažnosť precitlivenosti majú zvážiť oproti prospechu z používania Dailiportu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolické interakcie

Systémovo dostupný takrolimus sa metabolizuje pečeňovým CYP3A4. Existuje aj dôkaz o gastrointestinálnom metabolizme pomocou CYP3A4 v črevnej stene. Súbežné užívanie látok alebo rastlinných prípravkov, o ktorých je známe, že inhibujú alebo indukujú CYP3A4, môže ovplyvniť metabolizmus takrolimu, a tak znížiť alebo zvýšiť jeho hladinu v krvi. Podobne môže ukončenie užívania takýchto liekov alebo rastlinných prípravkov ovplyvniť rýchlosť metabolizmu takrolimu, a tým hladiny takrolimu v krvi.

Farmakokinetické štúdie naznačujú, že zvýšenie hladiny takrolimu v krvi pri súbežnom podávaní s inhibítormi CYP3A4 je predovšetkým následok zvýšenia perorálnej biodostupnosti takrolimu inhibíciou gastrointestinálneho metabolizmu. Vplyv na hepatálny klírens je menej výrazný.

Pri súbežnom používaní akýchkoľvek látok, ktoré by mohli meniť metabolizmus CYP3A4, sa dôrazne odporúča pod dohľadom špecialistu v oblasti transplantológie dôkladne sledovať hladiny takrolimu v krvi, funkčnosť štepu, rovnako ako aj predĺženie QT intervalu (na EKG), funkciu obličiek a ďalšie nežiaduce účinky vrátane neurotoxicity a nastaviť vhodnú dávku alebo prerušiť podávanie takrolimu, ak je to potrebné na udržanie podobnej expozície takrolimu (pozri časti 4.2 a 4.4). Podobne sa majú pacienti pozorne sledovať pri užívaní takrolimu súbežne s viacerými liečivami, ktoré ovplyvňujú CYP3A4, keďže účinky na expozíciu takrolimu môžu byť zosilnené alebo potlačené.

Lieky, ktoré majú účinky na takrolimus, sú uvedené nižšie. Zoznam príkladov vzájomných liekových interakcií nie je konečný ani úplný, preto je nutné prečítať si popis ku každému lieku, ktorý sa podáva súbežne s takrolimom, s cieľom oboznámiť sa s informáciami súvisiacimi so spôsobom metabolizmu,

interakciami, možnými rizikami a konkrétnymi krokmi, ktoré treba uskutočniť v súvislosti so súbežným podávaním.

CYP3A4 inhibítory, ktoré potenciálne zvyšujú hladiny takrolimu v krvi

U nasledujúcich liečiv bolo klinicky dokázané, že zvyšujú hladinu takrolimu v krvi:

Silné interakcie boli pozorované s antimykotikami ako ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol a isavuconazol, s makrolidovým antibiotikom ako erytromycín, telitromycín, troleandomycín, s inhibítormi HIV proteázy (napr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), s inhibítormi HCV proteázy (napr. telaprevir, boceprevir a kombinácia ombitasviru a paritapreviru s ritonavírom, keď sa používa s dasabuvirom alebo bez neho), alebo s CMV antivirálnym letermovirom, so zosilňovačom farmakokinetických vlastností kobicistátom a inhibítormi tyrozínkinázy idelalisibom, ceritinibom, nilotinibom, krizotinibom a imatinibom. Súbežné užívanie týchto liečiv si môže vyžadovať zníženie dávok takrolimu u takmer všetkých pacientov. Farmakokinetické štúdie naznačujú, že zvýšenie hladiny v krvi je predovšetkým následok zvýšenia perorálnej biologickej dostupnosti takrolimu inhibíciou gastrointestinálneho metabolizmu. Vplyv na hepatálny klírens je menej výrazný.

Slabšie interakcie boli pozorované pri klotrimazole, klaritromycíne, josamycíne, nifedipíne, nikardipíne, diltiazeme, verapamile, amiodaróne, danazole, etinylestradiole, omeprazole, HCV antivirotikách elbasvir/grazoprevir a glecaprevir/pibrentasvir, nefazodóne a (čínskych) rastlinných prípravkov obsahujúcich extrakty z rastliny *Schisandra sphenanthera*.

Bolo dokázané, že potenciálne inhibítory metabolizmu takrolimu *in vitro* sú nasledujúce látky: bromkriptín, kortizón, dapsón, ergotamín, gestodén, lidokaín, mefenytoín, mikonazol, midazolam, nilvadipín, noretisterón, chinidín, tamoxifén, triacetyloleandomycín, azitromycín.

Bolo hlásené, že grapefruitová šťava zvyšuje hladinu takrolimu v krvi a zvyšuje riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) (pozri časť 4.4), a preto sa jej treba vyhnúť.

Lanzoprazol a cyklosporín môžu potenciálne inhibovať CYP3A4-sprostredkovaný metabolizmus takrolimu, dôsledkom čoho sa zvýši koncentrácia takrolimu v celej krvi. Okrem toho sa môžu vyskytnúť synergické/dodatčné nefrotoxické účinky. Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu cyklosporínu a takrolimu (pozri časť 4.4).

Iné interakcie, ktoré potenciálne zvyšujú hladiny takrolimu v krvi

Takrolimus sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny. Majú sa zväžiť možné interakcie s inými liečivami, o ktorých je známe, že vykazujú vysokú väzbu na plazmatické bielkoviny (napr. nesteroidové protizápalové lieky (NSAID), perorálne podávané antikoagulanciá alebo perorálne podávané antidiabetiká).

Iné potenciálne interakcie, ktoré môžu zvyšovať systémovú expozíciu takrolimu zahŕňajú prokinetiká, (ako napríklad metoklopramid a cisaprid), cimetidín a hydroxid horečnato-hlinitý.

Kanabidiol (inhibítor P-gp)

Pri súbežnom podávaní takrolimu s kanabidiolom boli hlásené zvýšené koncentrácie takrolimu v krvi. Môže to byť spôsobené inhibíciou črevného P-glykoproteínu, čo vedie k zvýšenej biologickej dostupnosti takrolimu.

Takrolimus a kanabidiol sa majú súbežne podávať s opatnosťou, pričom je potrebné starostlivo monitorovať vedľajšie účinky. Monitorujte minimálne koncentrácie takrolimu v plnej krvi a v prípade potreby upravte dávku takrolimu (pozri časti 4.2 a 4.4).

CYP3A4 induktory, ktoré potenciálne znižujú hladiny takrolimu v krvi

U nasledujúcich liečiv bolo klinicky dokázané, že znižujú hladiny takrolimu v krvi:

Silné interakcie boli pozorované s rifampicínom, fenytoínom, apalutamidom, enzalutamidom, mitotánom, ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*), čo si môže vyžadovať zvýšenie dávok takrolimu skoro u všetkých pacientov. Boli pozorované klinicky významné interakcie s

fenobarbitalom. Preukázalo sa, že udržiavacie dávky kortikosteroidov znižujú hladiny takrolimu v krvi.

Vysoké dávky prednizolónu alebo metylprednizolónu podávané pri liečbe akútnej rejekcie majú potenciál zvýšiť alebo znížiť hladiny takrolimu v krvi.

Karbamazepín, metamizol, rifabutin, efavirenz, etravirín, nevirapín a izoniazid majú potenciál znížiť koncentrácie takrolimu.

Súbežné užívanie takrolimu s metamizolom, ktorý je induktor metabolických enzýmov vrátane CYP2B6 a CYP3A4, môže spôsobiť zníženie plazmatickej koncentrácie takrolimu s potenciálnym znížením klinickej účinnosti. Preto sa odporúča pri súbežnom užívaní takrolimu s metamizolom opatrnosť; klinická odpoveď a/alebo hladina lieku sa má vhodným spôsobom monitorovať.

Kasprofungín môže znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu. Mechanizmus interakcie nebol potvrdený. Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby zvýšte dávku takrolimu (pozri časť 4.2). Dôkladne sledujte funkciu štetu.

Liečba priamo pôsobiacimi antivirotikami (direct-acting antiviral - DAA) môže mať vplyv na farmakokinetiku takrolimu vo forme zmien funkcie pečene počas liečby DAA, ktorá súvisí s klírensom vírusu hepatitídy. Môže sa vyskytnúť zníženie hladín takrolimu v krvi. Potenciál inhibície CYP3A4 niektorých DAA však môže potláčať tento účinok alebo viesť k zvýšeniu hladín takrolimu v krvi. Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby upravte dávku takrolimu, aby sa zaistila nepretržitá účinnosť a bezpečnosť.

Slabé induktory CYP3A4: flukloxacilín

Súbežné užívanie môže znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu [pozri časť 4.4]. Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby zvýšte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu štetu.

Účinok takrolimu na metabolizmus iných liekov

Takrolimus je známy CYP3A4 inhibítor, a preto súbežné užívanie takrolimu s liekmi, o ktorých je známe, že sú metabolizované cez CYP3A4, môže ovplyvniť metabolizmus týchto liekov.

Polčas cyklosporínu sa predlžuje, ak je súbežne podávaný takrolimus. Navyše sa môžu objaviť synergicko/aditívne nefrotoxické účinky. Z týchto dôvodov sa neodporúča kombinované podávanie cyklosporínu a takrolimu a má sa postupovať obozretne pri podávaní takrolimu pacientom, ktorým bol predtým podávaný cyklosporín (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dokázalo sa, že takrolimus zvyšuje hladinu fenytoínu v krvi.

Vzhľadom na to, že takrolimus môže znížiť klírens kontraceptív na báze steroidov, čím dochádza k zvýšenej expozícii hormónom, zvláštna pozornosť sa má venovať rozhodovaniu o metódach antikoncepcie.

K dispozícii sú len obmedzené vedomosti o interakciách medzi takrolimom a statínmi. Klinické údaje naznačujú, že farmakokinetika statínov sa výrazne nemení pri súbežnom podaní s takrolimom.

Údaje získané na zvieratách ukázali, že takrolimus má potenciál znížiť klírens a zvýšiť polčas pentobarbitalu a fenazónu.

Kyselina mykofenolová

S opatnosťou treba postupovať pri zmene kombinovanej liečby z cyklosporínu, ktorý narúša enterohepatálnu recirkuláciu kyseliny mykofenolovej, na takrolimus, ktorý takýto účinok nemá, keďže

to môže viesť k zmenám v expozícii kyseliny mykofenolovej. Lieky, ktoré narúšajú enterohepatálny obeh kyseliny mykofenolovej môžu znižovať jej plazmatickú hladinu a jej účinnosť. Pri prechode z cyklosporínu na takrolimus alebo naopak, môže byť vhodné monitorovanie terapeutických hladín kyseliny mykofenolovej.

Iné interakcie, ktoré vedú ku klinicky škodlivým účinkom

Súbežné použitie takrolimu s liekmi, o ktorých je známe, že majú nefrotoxické alebo neurotoxické účinky, môže tieto účinky zvýšiť (napr. aminoglykozidy, inhibítory gyrázy, vankomycín, kotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim), NSAID, ganciklovir alebo aciklovir, cidofovir, foskarnet).

Zvýšená nefrotoxicita bola pozorovaná po podaní amfotericínu B a ibuprofénu v spojení s takrolimom. Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu takrolimu s liekmi so známymi nefrotoxickými účinkami. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, sledujte funkciu obličiek a ostatné vedľajšie účinky a v prípade potreby upravte dávku takrolimu.

Súbežné podávanie takrolimu s inhibítorom cieľovej cicavčej kinázy rapamycínu (mTOR) (napr. sirolimus, everolimus) môže zvýšiť riziko trombotickej mikroangiopatie (vrátane hemolyticko-uremického syndrómu a trombotickej trombocytopenickej purpury) (pozri časť 4.4).

Keďže liečba takrolimom môže byť spojená s hyperkaliémiou alebo môže zvýšiť už existujúcu hyperkaliémiu, je potrebné vyhnúť sa vysokému príjmu draslíka alebo draslík šetriacim diuretikám (napr. amilorid, triamterén alebo spironolaktón) (pozri časť 4.4). Pri súbežnom podávaní takrolimu s inými látkami, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, ako je trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), je potrebná opatrnosť, keďže je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, ako je amilorid. Odporúča sa dôkladné sledovanie sérového draslíka.

Imunosupresíva môžu ovplyvniť odpoveď na očkovanie a očkovanie počas liečby takrolimom môže byť menej účinné. Živé atenuované vakcíny sa nemajú používať (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje získané u ľudí ukazujú, že takrolimus prechádza cez placentu. Obmedzené údaje, získané od príjemcov transplantovaných orgánov nepreukazujú zvýšené riziko nežiaducich udalostí na priebeh a ukončenie gravidity pri liečbe takrolimom v porovnaní s inými imunosupresívnymi liekmi. Boli ale hlásené prípady spontánneho potratu. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne ďalšie významné epidemiologické údaje. Takrolimus môže byť podaný gravidnej žene, ak neexistuje žiadna bezpečnejšia alternatíva, a ak očakávaný prospech vyváža potenciálne riziko pre plod. V prípade expozície *in utero* sa odporúča sledovanie novorodenca pre prípad potenciálnych nežiaducich udalostí takrolimu (obzvlášť účinky na obličky). Existuje riziko predčasného pôrodu (< 37. týždeň) (výskyt u 66 zo 123 novorodencov, čo je 53,7 %, údaje však ukazujú, že väčšina z novorodencov mala na svoj gestačný vek normálnu pôrodnú hmotnosť), rovnako ako riziko hyperkaliémie u novorodencov (výskyt u 8 zo 111 novorodencov, čo je 7,2%), hoci táto sa normalizuje spontánne.

U potkanov a králikov spôsobil takrolimus embryofetálnu toxicitu pri dávkach, ktoré predstavovali toxicitu aj pre matku (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Údaje získané na ľuďoch dokazujú, že takrolimus prechádza do materského mlieka. Keďže sa nedá vylúčiť škodlivý vplyv na novorodenca, ženy nemajú dojčiť, pokiaľ užívajú Dailiport.

Fertilita

Bol pozorovaný negatívny vplyv takrolimu na fertilitu samcov vo forme zníženého počtu spermíí a zníženej pohyblivosti spermíí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Takrolimus môže spôsobiť poruchy videnia a neurologické poruchy. Uvedený vplyv môže byť zosilnený, ak sa takrolimus užíva v spojení s alkoholom.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch takrolimu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Profil nežiaducich účinkov spojených s imunosupresívnymi liečivami je často ťažké stanoviť kvôli základnému ochoreniu a súbežnému užívaniu viacerých liekov.

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky (vyskytujúce sa u > 10 % pacientov) sú tremor, porucha funkcie obličiek, hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkaliémia, infekcie, hypertenzia a insomnie.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy

Ako je známe aj u iných vysoko účinných imunosupresívnych liečiv, pacienti, ktorým je podávaný takrolimus, sú často vystavení zvýšenému riziku infekcií (vírusových, bakteriálnych, mykotických, protozoálnych). Priebeh už existujúcich infekcií sa môže zhoršiť. Môžu sa vyskytnúť generalizované i lokálne infekcie.

Prípady CMV infekcie, nefropatie spojenej s BK vírusmi, rovnako ako prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) spojenej s JC vírusmi, boli hlásené u pacientov liečených imunosupresívami, vrátane takrolimu.

Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov

U pacientov, ktorým je podávaná imunosupresívna liečba, je zvýšené riziko vzniku malignít. V súvislosti s liečbou takrolimom boli hlásené benígne ako aj maligne novotvary, vrátane lymfoproliferatívnych porúch súvisiacich s EBV a malignít kože.

Poruchy imunitného systému

U pacientov užívajúcich takrolimus sa pozorovali alergické a anafylaktoidné reakcie (pozri časť 4.4).

Nežiaduce účinky		
Triedy orgánových systémov	Frekvencie	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	anémia, trombocytopenia, leukopénia, abnormálne výsledky vyšetrení červených krviniek, leukocytóza
	Menej časté	koagulopatie, pancytopenia, neutropénia, abnormálne výsledky vyšetrení koagulácie a krvácania, trombotická mikroangiopatia
	Zriedkavé	trombotická trombocytopenická purpura, hypoprotrombinémia, čistá aplázia červených krviniek, agranulocytóza, hemolytická anémia, febrilná neutropénia
	Neznáme	
Endokrinné poruchy	Zriedkavé	hirzutizmus

Poruchy metabolizmu a výživy	<p>Veľmi časté</p> <p>Časté</p> <p>Menej časté</p>	<p>diabetes mellitus, hyperglykemické stavy, hyperkaliémia metabolické acidózy, iné abnormality elektrolytov, hyponatriémia, retencia tekutín, hyperurikémia, hypomagnezémia, hypokaliémia, hypokalciémia, znížená chuť do jedla, hypercholesterolémia, hyperlipidémia, hypertriglyceridémia, hypofosfatémia, dehydratácia, hypoglykémia hypoproteinémia, hyperfosfatémia</p>
Psychické poruchy	<p>Veľmi časté</p> <p>Časté</p> <p>Menej časté</p>	<p>nespavosť zmätenosť a dezorientácia, depresia, príznaky úzkosti, halucinácie, duševné poruchy depresívna nálada, poruchy nálady a nepokoj, nočné mory psychotické poruchy</p>
Poruchy nervového systému	<p>Veľmi časté</p> <p>Časté</p> <p>Menej časté</p> <p>Zriedkavé</p> <p>Veľmi zriedkavé</p> <p>Neznáme</p>	<p>bolesti hlavy, triaška poruchy nervového systému, záchvaty, poruchy vedomia, periférna neuropatia, závraty, parestézia a dyzestézia, zhoršenie schopnosti písania encefalopatia, hemorágia centrálného nervového systému a cerebrovaskulárne príhody, kóma, abnormality v používaní reči a jazyka, paralýza a paréza, amnézia hypertónia myasténia syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)</p>
Poruchy oka	<p>Časté</p> <p>Menej časté</p> <p>Zriedkavé</p> <p>Neznáme</p>	<p>poruchy oka, rozmazané videnie, fotofóbia katarakta slepota optická neuropatia</p>
Poruchy ucha a labyrintu	<p>Časté</p> <p>Menej časté</p> <p>Zriedkavé</p> <p>Veľmi zriedkavé</p>	<p>tinitus hypoakúzia neurosenzorická hluchota poruchy sluchu</p>
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<p>Časté</p> <p>Menej časté</p>	<p>ischemické poruchy koronárnej artérie, tachykardia srdcové zlyhávanie, ventrikulárne arytmie a zástava srdca, supraventrikulárne arytmie, kardiomyopatie,</p>

	Zriedkavé Veľmi zriedkavé	ventrikulárna hypertrofia, palpitácie perikardiálna efúzia <i>Torsades de Pointes</i>
Poruchy ciev	Veľmi časté Časté Menej časté	hypertenzia tromboembolické a ischemické príhody, hypotenzné cievne poruchy, hemorágie, periférne cievne poruchy trombóza hlbkových žíl končatín, šok, infarkt
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté Menej časté Zriedkavé	poruchy pľúcného parenchýmu, dyspnoe, pleurálna efúzia, kašeľ, faryngitída, prekrvenie nosa a zápaly respiračné zlyhanie, poruchy dýchacej sústavy, astma syndróm akútnej respiračnej tiesne
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Časté Menej časté Zriedkavé	hnačka, nauzea gastrointestinálne prejavy a príznaky, vracanie, bolesti gastrointestinálneho traktu a brušnej dutiny, zápaly gastrointestinálneho traktu, krvácania do gastrointestinálneho traktu vredy a perforácie gastrointestinálneho traktu, stomatitída a ulcerácia, zápcha, dyspeptické prejavy a príznaky, plynatosť, meteorizmus a distenzia, riedka stolica, akútna a chronická pankreatitída, paralytický ileus, gastroezofágová refluxová choroba, poruchy vyprázdňovania žalúdka pankreatické pseudocysty, neúplný ileus
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté Zriedkavé Veľmi zriedkavé	poruchy žlčových ciest, poškodenie pečeňových buniek a hepatitída, cholestáza a žltáčka venookluzívne ochorenie pečene, trombóza artérie pečene, zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Menej časté Zriedkavé Veľmi zriedkavé	vyrážka, pruritus, alopecia, akné, zvýšené potenie dermatitída, fotosenzitivita toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) Stevensov-Johnsonov syndróm
Poruchy kostrovej a svalovej	Časté	artralgia, bolesti chrbta, svalové

sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté Zriedkavé	kŕče, bolesti končatín poruchy kĺbov znížená pohyblivosť
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté Časté Menej časté Veľmi zriedkavé	porucha funkcie obličiek zlyhanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, toxická nefropatia, tubulárna nekróza obličiek, abnormality močových ciest, oligúria, príznaky ochorenia močového mechúra a močovodu hemolytický uremický syndróm, anúria nefropatia, hemoragická cystitída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	bolestivá menštruácia a krvácanie z uteru
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté Menej časté Zriedkavé Veľmi zriedkavé	horúčkovité stavy, bolesť a pocit nepohodlia, astenické stavy, edém, narušené vnímanie telesnej teploty ochorenie podobné chrípke, pocit nervozity, neobvyklé pocity, multiorgánové zlyhanie, pocit tlaku na hrudi, teplotná neznášanlivosť pády, vredy, zvieranie hrudníka, smäd zväčšenie objemu tukového tkaniva
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté Časté Menej časté Veľmi zriedkavé Neznáme	abnormálne výsledky testov funkcie pečene zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, nárast hmotnosti zvýšená amyláza v krvi, abnormálne výsledky vyšetrenia EKG, abnormálne výsledky vyšetrenia srdcového rytmu a tepu, zníženie hmotnosti, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi abnormálny echokardiogram, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme febrilná neutropénia
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	primárna dysfunkcia štepu.

Boli pozorované medikačné chyby, vrátane náhodnej, neúmyselnej alebo nekontrolovanej substitúcie liekových foriem takrolimu s okamžitým alebo predĺženým uvoľňovaním. Bolo hlásených niekoľko súvisiacich prípadov odmietnutia transplantátu (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Bolesť v končatinách bola popísaná v mnohých publikovaných kazuistikách ako súčasť syndrómu

bolesti vyvolanej inhibítorom kalcineurínu (calcineurin-inhibitor induced pain syndrome, CIPS). Typicky sa prejavuje ako bilaterálna a symetrická, silná, vzostupná bolesť v dolných končatinách a môže súvisieť s hladinami takrolimu vyššími ako sú terapeutické hladiny. Tento syndróm môže reagovať na zníženie dávky takrolimu. V niektorých prípadoch bolo potrebné prejsť na alternatívnu imunosupresiu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním sú obmedzené. Popísaných je niekoľko prípadov náhodného predávkovania takrolimom s príznakmi, ktoré zahŕňajú tras, bolesť hlavy, nauzeu a vracanie, infekcie, žihľavku, letargiu a zvýšené hladiny močovínového dusíka v krvi, kreatinínu v sére a alanínaminotransferázy. Špecifické antidotum proti takrolimu nie je dostupné. Pokiaľ by došlo k predávkovaniu, musia sa vykonať všeobecné podporné opatrenia a symptomatická liečba.

Na základe vysokej molekulárnej hmotnosti, zlej rozpustnosti vo vode a rozsiahlej väzby na proteíny plazmy a erytrocyty sa dá očakávať, že takrolimus nebude dialyzovateľný. U jednotlivých pacientov s veľmi vysokou plazmatickou hladinou bola na zníženie toxických koncentrácií účinná hemofiltrácia alebo diafiltrácia. V prípadoch perorálnej intoxikácie môže byť prospešný výplach žalúdka a/alebo použitie adsorbentov (ako je aktívne uhlie), ak sa použijú krátko po užití.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory kalcineurínu, ATC kód: L04AD02

Mechanizmus účinku

Predpokladá sa, že na molekulovej úrovni sprostredkuje účinok takrolimu väzba na cytozolový proteín (FKBP12), ktorý je zodpovedný za vnútrobunkovú akumuláciu zlúčeniny. Komplex FKBP12-takrolimus sa špecificky a kompetitívne viaže na kalcineurín a inhibuje ho, čo vedie k inhibícii od vápnika závislých transdukčných signálnych dráh T-buniek, čím sa zabráni transkripcii určitej skupiny génov pre cytokíny.

Farmakodynamické účinky

Takrolimus je silne účinné imunosupresívum, jeho aktivita bola dokázaná *in vitro* aj *in vivo* experimentmi.

Takrolimus inhibuje predovšetkým tvorbu cytotoxických lymfocytov, ktoré sú hlavne zodpovedné za rejekciu štep. Takrolimus potláča aktiváciu T-buniek a proliferáciu B-buniek závislú na T-pomocných bunkách, ako aj tvorbu lymfokínov (ako sú interleukíny-2, -3 a γ -interferón) a expresiu receptora interleukínu-2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Výsledky z klinických skúšaní s takrolimom užívaným raz denne

Transplantácia pečene

Porovnávala sa účinnosť a bezpečnosť takrolimu s predĺženým uvoľňovaním a takrolimu s okamžitým uvoľňovaním, obidva v kombinácii s kortikosteroidmi, u 471 príjemcov transplantovanej pečene *de novo*. Počet prípadov biopsiou potvrdenej akútnej rejekcie počas prvých 24 týždňov po transplantácii bol 32,6 % v skupine užívajúcej takrolimus s predĺženým uvoľňovaním (N=237) a 29,3 % v skupine

užívajúcej takrolimus s okamžitým uvoľňovaním (N=234). Rozdiel v účinnosti liečby (predĺžené uvoľňovanie – okamžité uvoľňovanie) bol 3,3 % (95 % interval spoľahlivosti [-5,7 %, 12,3 %]). Podiel prežívajúcich pacientov po 12 mesiacoch bol 89,2 % pre takrolimus s predĺženým uvoľňovaním a 90,8 % pre takrolimus s okamžitým uvoľňovaním; v ramene s takrolimom s predĺženým uvoľňovaním zomrelo 25 pacientov (14 žien, 11 mužov) a v ramene s takrolimom s okamžitým uvoľňovaním umrelo 24 pacientov (5 žien, 19 mužov). 12-mesačné prežívanie štetu bolo 85,3 % pre takrolimus s predĺženým uvoľňovaním a 85,6 % pre takrolimus s okamžitým uvoľňovaním.

Transplantácia obličky

Porovnávala sa účinnosť a bezpečnosť takrolimu s predĺženým uvoľňovaním a takrolimu s okamžitým uvoľňovaním, obidva v kombinácii s mykofenolátom mofetilu (MMF) a kortikosteroidmi, u 667 príjemcov transplantovanej obličky *de novo*. Počet prípadov biopsiou potvrdenej akútnej rejeckie počas prvých 24 týždňov po transplantácii bol 18,6 % v skupine užívajúcej takrolimus s predĺženým uvoľňovaním (N=331) a 14,9 % v skupine užívajúcej takrolimus s okamžitým uvoľňovaním (N=336). Rozdiel v účinnosti liečby (predĺžené uvoľňovanie – okamžité uvoľňovanie) bol 3,8 % (95 % interval spoľahlivosti [-2,1 %, 9,6 %]). Podiel prežívajúcich pacientov po 12 mesiacoch bol 96,9 % pre takrolimus s predĺženým uvoľňovaním a 97,5 % pre takrolimus s okamžitým uvoľňovaním; v ramene s takrolimom s predĺženým uvoľňovaním umrelo 10 pacientov (3 ženy, 7 mužov) a v ramene s takrolimom zomrelo 8 pacientov (3 ženy, 5 mužov). 12-mesačné prežívanie štetu bolo 91,5 % pre takrolimus s predĺženým uvoľňovaním a 92,8 % pre takrolimus s okamžitým uvoľňovaním.

Porovnávala sa účinnosť a bezpečnosť takrolimu s okamžitým uvoľňovaním, cyklosporínu a takrolimu s predĺženým uvoľňovaním, všetky v kombinácii s protilátkovou indukciou basiliximabom, MMF a kortikosteroidmi, u 638 príjemcov transplantovanej obličky *de novo*. Výskyt zlyhania účinnosti po 12 mesiacoch (definovaný ako úmrtie, strata štetu, biopsiou potvrdená akútna rejeckia alebo nemožnosť ďalšieho sledovanie pacienta) bol 14,0 % v skupine užívajúcej takrolimus s predĺženým uvoľňovaním (N=214), 15,1 % v skupine užívajúcej takrolimus s okamžitým uvoľňovaním (N=212) a 17,0 % v cyklosporínovej skupine (N=212). Rozdiel v účinnosti liečby bol -3,0 % (takrolimus s predĺženým uvoľňovaním - cyklosporín) (95,2 % interval spoľahlivosti [-9,9 %, 4,0 %]) pre takrolimus s predĺženým uvoľňovaním verzus cyklosporín a -1,9 % (takrolimus s okamžitým uvoľňovaním - cyklosporín) (95,2 % interval spoľahlivosti [-8,9 %, 5,2 %]) pre takrolimus s okamžitým uvoľňovaním verzus cyklosporín.

Podiel prežívajúcich pacientov po 12 mesiacoch bol 98,6 % pre takrolimus s predĺženým uvoľňovaním, 95,7 % pre takrolimus s okamžitým uvoľňovaním a 97,6 % pre cyklosporín; v ramene s takrolimom s predĺženým uvoľňovaním umreli 3 pacienti (všetko muži), v ramene s takrolimom s okamžitým uvoľňovaním umrelo 10 pacientov (3 ženy, 7 mužov) a v cyklosporínovom ramene umrelo 6 pacientov (3 ženy, 3 muži). 12-mesačné prežívanie štetu bolo 96,7 % pre takrolimus s predĺženým uvoľňovaním, 92,9 % pre takrolimus s okamžitým uvoľňovaním a 95,7 % pre cyklosporín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť takrolimu s okamžitým uvoľňovaním, podávaným dvakrát denne pri primárnych transplantáciách orgánov

V prospektívnych štúdiách sa takrolimus s okamžitým uvoľňovaním sledoval ako primárne imunosupresívum približne u 175 pacientov po transplantácii pľúc, u 475 pacientov po transplantácii pankreasu a u 630 pacientov po transplantácii čreva. Celkovo bol bezpečnostný profil takrolimu s okamžitým uvoľňovaním v týchto publikovaných štúdiách podobný tomu, aký zaznamenali v rozsiahlych štúdiách, kde sa takrolimus s okamžitým uvoľňovaním použil v primárnej liečbe po transplantácii pečene, obličiek a srdca. Výsledky účinnosti najväčších štúdií v každej indikácii sú sumarizované nižšie.

Transplantácia pľúc

Predbežná analýza nedávnej multicentrickej štúdie, v ktorej sa užíval takrolimus s okamžitým uvoľňovaním, sa zaoberala 110 pacientmi, ktorí boli randomizovaní 1:1 buď na takrolimus alebo cyklosporín. Terapia takrolimom sa začala ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,01 až 0,03 mg/kg/deň, perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,05 až 0,3 mg/kg/deň. V prvom roku po transplantácii sa zaznamenal nižší výskyt akútnych rejeckých epizód u pacientov liečených takrolimom voči pacientom liečeným cyklosporínom (11,5 % verzus 22,6 %) a nižší výskyt chronickej

rejekcie, syndrómu obliterujúcej bronchiolitídy (2,86 % verus 8,57 %). Miera prežitia po jednom roku bola 80,8 % v takrolimovej a 83 % v cyklosporínovej skupine.

V inej randomizovanej štúdií bolo 66 pacientov liečených takrolimom voči 67 pacientom liečených cyklosporínom. Takrolimus sa začal podávať ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,025 mg/kg/deň a perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,15 mg/kg/deň s následným upravením dávky na cieľovú minimálnu hladinu 10 až 20 ng/ml. Po jednom roku prežívalo 83 % pacientov v takrolimovej a 71 % pacientov v cyklosporínovej skupine, po dvoch rokoch bol tento pomer 76 % voči 66 %. Epizód akútnej rejekcie na 100 paciento-dní bolo numericky menej v takrolimovej skupine (0,85 epizód) ako v cyklosporínovej skupine (1,09 epizód). Obliterujúca bronchiolitída sa vyvinula u 21,7 % pacientov v takrolimovej skupine v porovnaní s 38,0 % pacientov v cyklosporínovej skupine ($p = 0,025$). Signifikantne viac pacientov liečených cyklosporínom ($n = 13$) vyžadovalo prechod na takrolimus ako pacientov liečených takrolimom na cyklosporín ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995; 60:580).

V ďalšej štúdií v dvoch centrách bolo randomizovaných 26 pacientov do takrolimovej skupiny a 24 pacientov do cyklosporínovej skupiny. Takrolimus sa začal podávať ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,05 mg/kg/deň, perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,1 až 0,3 mg/kg/deň s následným upravením dávky na cieľovú minimálnu hladinu 12 až 15 ng/ml. Po jednom roku prežívalo 73,1 % v takrolimovej skupine voči 79,2 % v cyklosporínovej skupine. Bez akútnej rejekcie bolo viac pacientov v takrolimovej skupine po 6 mesiacoch (57,7 % verus 45,8 %) a po jednom roku po transplantácii pľúc (50 % verus 33,3 %). Tieto tri štúdie preukázali podobnú mieru prežívania. Výskyt akútnej rejekcie bol numericky nižší u takrolimu vo všetkých troch štúdiách a v jednej z nich zaznamenali signifikantne nižší výskyt syndrómu obliterujúcej bronchiolitídy pri liečbe takrolimom.

Transplantácia pankreasu

Do multicentrickej štúdie, v ktorej sa užíval takrolimus s okamžitým uvoľňovaním, bolo zaradených 205 pacientov, ktorým bol simultánne transplantovaný pankreas a oblička, a ktorí boli randomizovaní na takrolimus ($n = 103$) alebo na cyklosporín ($n = 102$). Počiatočná perorálna dávka takrolimu podľa protokolu bola 0,2 mg/kg/deň s následným upravením dávky na cieľové minimálne hladiny 8 až 15 ng/ml do piateho dňa a 5 až 10 ng/ml po šiestom mesiaci. Miera prežitia pankreasu bola signifikantne vyššia s takrolimom: 91,3 % verus 74,5 % s cyklosporínom ($p < 0,0005$), zatiaľ čo miera prežitia obličkového štepu bola v oboch skupinách podobná. Celkovo bola liečba zmenená z cyklosporínu na takrolimus u 34 pacientov, zatiaľ čo alternatívnu liečbu si vyžadovalo len 6 pacientov liečených takrolimom.

Transplantácia čreva

Publikované klinické údaje z jedného centra, týkajúce sa používania takrolimu s okamžitým uvoľňovaním na primárnu liečbu po transplantácii čriev ukázali, že vypočítaná miera prežitia u 155 pacientov (65 len transplantácia čreva, 75 pečeň a črevo a 25 multiviscerálna transplantácia), ktorí dostávali takrolimus a prednizón, bola 75 % po 1 roku, 54 % po 5 rokoch a 42 % po 10 rokoch. V prvých rokoch po transplantácii bola počiatočná perorálna dávka takrolimu 0,3 mg/kg/deň. Výsledky sa kontinuálne zlepšovali s narastajúcimi skúsenosťami počas obdobia 11 rokov. Predpokladá sa, že rôzne inovácie, napr. techniky na skorú detekciu infekcií vírusom Epstein-Barrovej (EBV) a CMV, posilnenie kostnej drene, doplnkové používanie antagonistu interleukínu-2 daklizumabu, nižšie počiatočné dávky takrolimu s cieľovými minimálnymi hladinami 10 až 15 ng/ml a najnovšie ožarovanie aloštepou, prispieva v priebehu času k zlepšeniu výsledkov v tejto indikácii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U ľudí sa preukázala schopnosť absorbovať takrolimus cez gastrointestinálny trakt. Voľný takrolimus sa zvyčajne rýchlo absorbuje. Dailiport je lieková forma s predĺženým uvoľňovaním takrolimu, výsledkom čoho je predĺžený absorpčný profil po perorálnom podaní s priemerným časom dosiahnutia maximálnej koncentrácie v krvi (C_{max}) približne 2 hodiny (t_{max}).

Absorpcia je rôzna a priemerná biologická dostupnosť takrolimu (skúmané pri liekovej forme

takrolimu s okamžitým uvoľňovaním) podávaného perorálne je v rozpätí 20 % - 25 % (individuálny rozsah u dospelého pacienta 6 %-43 %). Biologická dostupnosť takrolimu s predĺženým uvoľňovaním, podávaného perorálne, sa znížila, ak bol užitý po jedle. Rýchlosť i rozsah absorpcie takrolimu s predĺženým uvoľňovaním sa znížila pri užívaní s jedlom.

Vylučovanie žlče neovplyvňuje absorpciu takrolimu, a preto sa liečba Dailiportom môže začať perorálne.

U takrolimu s predĺženým uvoľňovaním je výrazná korelácia medzi AUC a minimálnymi hladinami v celej krvi v rovnovážnom stave. Monitorovanie minimálnych hladín v celej krvi preto poskytuje dobrý odhad systémovej expozície.

Distribúcia

U ľudí sa distribúcia takrolimu po intravenóznei infúzii môže hodnotiť ako dvojfázová. V systémovej cirkulácii sa takrolimus silne viaže na erytrocyty v distribučnom pomere celá krv/plazmatická koncentrácia približne 20:1. V plazme sa takrolimus značne viaže (> 98.8 %) na plazmatické proteíny, hlavne na sérový albumín a α -1-kyslý glykoproteín.

Takrolimus sa vo veľkej miere distribuuje v tele. Distribučný objem v rovnovážnom stave založený na plazmatických koncentráciách je približne 1 300 l (zdraví jedinci). Zodpovedajúce údaje založené na celej krvi sú v priemere 47,6 l.

Biotransformácia

Takrolimus sa metabolizuje najmä v pečeni, hlavne cytochrómom P450-3A4 (CYP3A4) a cytochrómom P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus sa taktiež značne metabolizuje v stene čreva. Je identifikovaných viacero metabolitov. Len u jediného z nich sa preukázala *in vitro* imunosupresívna aktivita podobná ako u takrolimu. Ďalšie metabolity majú len slabú alebo žiadnu imunosupresívnu aktivitu. Len jeden z inaktívnych metabolitov je prítomný v nízkej koncentrácii v systémovej cirkulácii. Preto sa metabolity nepodieľajú na farmakologickej aktivite takrolimu.

Eliminácia

Takrolimus je látka s nízkym klírensom. U zdravých jedincov bol priemerný celkový telesný klírens stanovený z koncentrácií v celej krvi 2,25 l/h. U dospelých pacientov s transplantovanou pečeňou, obličkou a srdcom sa zistili hodnoty 4,1 l/h, 6,7 l/h a 3,9 l/h, podľa uvedeného poradia. Nízky hematokrit a nízka hladina proteínov, ktorých dôsledkom je zvýšenie neviazanej frakcie takrolimu alebo kortikosteroidmi indukované zvýšenie metabolizmu, sa považujú za faktory zodpovedné za vyšší klírens pozorovaný po transplantácii.

Polčas takrolimu je dlhý a premenlivý. U zdravých jedincov je priemerný polčas v celej krvi približne 43 hodín.

Po intravenóznom a perorálnom podaní ¹⁴C-značeného takrolimu sa väčšina rádioaktivity eliminovala stolicou. Približne 2 % rádioaktivity sa eliminovalo močom. Menej ako 1 % nezmeneného takrolimu sa detegovalo v moči a stolici, čo naznačuje, že takrolimus sa pred elimináciou takmer úplne metabolizuje: žlč je hlavnou cestou vylučovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Pri štúdiách toxicity vykonaných na potkanoch a paviánoch boli postihnuté hlavne obličky a pankreas. U potkanov mal takrolimus toxické účinky na nervový systém a oči. Reverzibilné kardiotoxické účinky boli pozorované u králikov po intravenóznom podaní takrolimu.

U niektorých druhov zvierat bolo pozorované predĺženie QTc, keď bol takrolimus podaný intravenózne formou rýchlej infúzie/ bolusovej injekcie v dávke od 0,1 do 1,0 mg/kg. Maximálne koncentrácie v krvi dosiahnuté pri týchto dávkach, boli vyššie ako 150 ng/ml, čo zodpovedá 6-násobku priemerných maximálnych koncentrácií pozorovaných v klinickom použití pri transplantáciách s použitím takrolimu s predĺženým uvoľňovaním.

Embryofetálna toxicita bola pozorovaná u potkanov a králikov a bola limitovaná dávkami, ktoré mali významnú toxicitu pre matku. U potkanov boli pri toxických dávkach narušené reprodukčné funkcie samic, vrátane pôrodu, a potomstvo malo nižšiu pôrodnú hmotnosť, životaschopnosť a rast. Bol pozorovaný negatívny efekt takrolimu na fertilitu samcov vo forme zníženého počtu a pohyblivosti spermií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

etylcelulóza
hypromelóza
monohydrát laktózy
stearan horečnatý

Obal kapsuly:

0,5 mg kapsuly

brilantná modrá FCF (E133)
allura červená AC (E129)
oxid titaničitý (E171)
žltá FCF (E110),
želatína
tartrazín (E102)

1 mg a 3 mg kapsuly

brilantná modrá FCF (E133)
allura červená AC (E129)
oxid titaničitý (E171)
žltá FCF (E110)
želatína

5 mg kapsuly

brilantná modrá FCF (E133)
allura červená AC (E129)
oxid titaničitý (E171)
žltá FCF (E110)
želatína
erytrozín (E127)

Potlačová farba

šelak
allura červená AC, hliníkový lak (E129)
brilantná modrá FCF, hliníkový lak (E133)
žltá FCF, hliníkový lak (E110)
propylénglykol (E1520)
lecitín (sója)
simetikón

6.2 Inkompatibility

Takrolimus nie je kompatibilný s PVC (polyvinylchlorid). Hadičky, injekčné striekačky a iné pomôcky používané pri príprave alebo podávaní suspenzie obsahu kapsúl takrolimu nesmú obsahovať PVC.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po otvorení vrečka: 1 rok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale (hliníkové vrečko) na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC//AL blister s vysúšadlom uzatvorený v hliníkovom vrečku.

Veľkosti balenia: 30, 50, 60 (2x30) a 100 (2x50) tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v blistri a 30x1, 50x1, 60x1 (2x30) a 100x1 (2x50) tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticlals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Dailiport 0,5 mg: 59/0377/19-S

Dailiport 1 mg: 59/0378/19-S

Dailiport 3 mg: 59/0379/19-S

Dailiport 5 mg: 59/0380/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. decembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2024