

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Prograf 1 mg tvrdé kapsuly
Prograf 5 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Prograf 1 mg tvrdé kapsuly
Každá kapsula Prograf 1 mg obsahuje 1 mg takrolimu (ako monohydrát).
Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy 61,35 mg

Potlač použitá na označenie obsahuje stopové množstvo sójového lecitínu (0,48 % celkového množstva potlače).

Prograf 5 mg tvrdé kapsuly
Každá kapsula Prograf 5 mg obsahuje 5 mg takrolimu(ako monohydrát).
Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy 123,60 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prograf 1 mg tvrdé kapsuly
Tvrde kapsuly
Nepriesvitné biele kapsuly z tvrdej želatíny označené „1 mg“ a „(f) 617“ obsahujúce biely prášok.

Prograf 5 mg tvrdé kapsuly
Tvrde kapsuly
Nepriesvitné sivo-červené kapsuly z tvrdej želatíny označené „5 mg“ a „(f) 657“ obsahujúce biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Profylaxia rejekcie transplantátu príjemcov štepu pečene, obličiek a srdca.

Liečba rejekcie štepu rezistentného na liečbu inými imunosupresívnymi liekmi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Prografom si vyžaduje starostlivé sledovanie primerane kvalifikovaným a vybaveným personálom. Predpísať liek a meniť už začatú imunosupresívnu liečbu môžu iba lekári so skúsenosťami s imunosupresívnou liečbou a s manažmentom pacientov po transplantácii.

Náhodná, neúmyselná alebo nekontrolovaná zámena liekovej formy takrolimu s okamžitým uvoľňovaním za liekovú formu s predĺženým uvoľňovaním spravidla nie je bezpečná. Môže viesť k rejkcii štepu alebo k zvýšenému výskytu nežiaducich účinkov, vrátane nedostačujúcej alebo nadmernej imunosupresie z dôvodu klinicky závažných rozdielov v systémovej expozícii takrolimu. Pacienti majú pokračovať v užívaní jednej formy takrolimu s príslušným denným dávkovacím režimom; zmeny v liekovej forme alebo v režime sa majú robiť len pod dohľadom špecialistu v oblasti transplantológie (pozri časti 4.4 a 4.8). Po prechode na ktorúkoľvek alternatívnu formu sa musí vykonať terapeutické monitorovanie hladín liečiva a upraviť dávkovanie kvôli udržaniu rovnakej systémovej expozície takrolimu.

Všeobecné odporúčania

Počiatkové odporúčané dávkovanie uvedené ďalej, slúži len ako návod. Dávkovanie Prografu má byť v prvom rade založené na klinickom posúdení rejkcie a znášanlivosti u každého pacienta individuálne a podporené sledovaním jeho hladiny v krvi (pozri ďalej na odporúčané cieľové koncentrácie v plnej krvi). Ak sú klinické príznaky rejkcie zjavné, má sa uvažovať o zmene imunosupresívneho režimu. Prograf sa môže podávať intravenózne alebo perorálne. Dávkovanie sa zvyčajne môže začať perorálne; ak je to potrebné, obsah kapsuly sa suspenduje vo vode, podáva sa nazogastrickou sondou. Prograf sa bežne podáva v kombinácii s inými imunosupresívnymi liekmi v počiatkovom pooperačnom období. Dávka Prografu sa môže meniť v závislosti od zvoleného imunosupresívneho režimu.

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie – transplantácia pečene

Profylaxia rejkcie transplantátu – dospelí

Perorálna terapia Prografom sa má začať podaním dávky 0,10 – 0,20 mg/kg/deň, rozdelenej na dve časti (napr. ráno a večer). Podávanie sa má začať približne 12 hodín od ukončenia operácie. Ak klinický stav pacienta neumožňuje podať dávku perorálne, liečba sa má začať intravenózne v dávke 0,01 – 0,05 mg/kg/deň formou kontinuálnej 24-hodinovej infúzie.

Profylaxia rejkcie transplantátu - deti

Počiatková perorálna dávka 0,30 mg/kg/deň sa má podať rozdelená na dve časti (napr. ráno a večer). Ak klinický stav pacienta neumožňuje perorálne podanie, liečba sa má začať intravenózne, v dávke 0,05 mg/kg/deň formou kontinuálnej 24-hodinovej infúzie.

Úprava dávkovania počas obdobia po transplantácii u dospelých a detí

Dávky Prografu sa v období po transplantácii zvyčajne znižujú. V niektorých prípadoch je možné ukončiť súbežnú imunosupresívnu liečbu a prejsť na monoterapiu Prografom. Posttransplantačné zlepšenie stavu pacienta môže zmeniť farmakokinetiku takrolimu a vyžadovať ďalšie úpravy dávkovania.

Liečba rejkcie – dospelí a deti

Na zvládnutie rejkčných epizód sa používajú zvýšené dávky Prografu, doplnková liečba kortikosteroidmi a krátkodobé podávanie mono-/polyklonálnych protilátok. Ak sa zaznamenajú príznaky toxicity (napr. výrazné nežiaduce účinky – pozri časť 4.8), môže byť potrebné dávku Prografu znížiť.

Pri prechode na Prograf sa má liečba začať počiatkovou perorálnou dávkou odporúčanou na primárnu imunosupresiu.

Informácie o zmene z cyklosporínu na Prograf, pozri v časti “Dávkovanie u osobitných skupín pacientov”.

Odporúčané dávkovanie – transplantácia obličiek

Profylaxia rejkcie transplantátu – dospelí

Perorálna terapia Prografom sa má začať podaním dávky 0,20 – 0,30 mg/kg/deň, rozdelenej na dve časti (napr. ráno a večer). Podávanie sa má začať do 24 hodín od ukončenia operácie.

Ak klinický stav pacienta neumožňuje podať dávku perorálne, liečba sa má začať intravenózne v dávke 0,05 – 0,10 mg/kg/deň formou kontinuálnej 24 hodinovej infúzie.

Profylaxia rejekcie transplantátu – deti

Počiatočná perorálna dávka 0,30 mg/kg/deň sa má podať rozdelená na dve časti (napr. ráno a večer). Ak klinický stav pacienta neumožňuje perorálne podanie, liečba sa má začať intravenózne, v dávke 0,075 – 0,100 mg/kg/deň formou kontinuálnej 24 hodinovej infúzie.

Úprava dávkovania počas obdobia po transplantácii u dospelých a detí

Dávky Prografu sa v období po transplantácii znižujú. V niektorých prípadoch je možné ukončiť súbežnú imunosupresívnu liečbu a prejsť na duálnu liečbu, ktorej základom je Prograf. Posttransplantačné zlepšenie stavu pacienta môže zmeniť farmakokinetiku takrolimu a vyžadovať ďalšie úpravy dávkovania.

Liečba rejekcie – dospelí a deti

Na zvládnutie rejekčných epizód sa používajú zvýšené dávky Prografu, doplnková liečba kortikosteroidmi a krátkodobé podávanie mono-/polyklonálnych protilátok. Ak sa zaznamenajú príznaky toxicity (napr. výrazné nežiaduce účinky – pozri časť 4.8), môže byť potrebné dávku Prografu znížiť.

Pri prechode na Prograf sa má liečba začať počiatočnou perorálnou dávkou odporúčanou na primárnu imunosupresiu.

Informácie o zmene z cyklosporínu na Prograf, pozri v časti “Dávkovanie u osobitých skupín pacientov”.

Odporúčané dávkovanie – transplantácia srdca

Profylaxia rejekcie transplantátu – dospelí

Prograf sa môže použiť s indukciou protilátkou (čo umožňuje oneskorený začiatok liečby Prografom) alebo u klinicky stabilizovaných pacientov bez indukcie protilátkou.

Po indukciu protilátkou sa má perorálna terapia Prografom začať podaním dávky 0,075 mg/kg/deň rozdelenej na dve časti (napr. ráno a večer). Podávanie sa má začať do 5 dní od ukončenia operácie, ihneď ako je klinický stav pacienta stabilizovaný. Ak klinický stav pacienta neumožňuje podať dávku perorálne, liečba sa má začať intravenózne v dávke 0,01 – 0,02 mg/kg/deň formou kontinuálnej 24 hodinovej infúzie.

Bol publikovaný alternatívny postup, kde bol perorálny takrolimus podaný do 12 hodín po operácii. Tento prístup bol určený pre pacientov bez orgánovej dysfunkcie (napr. renálna dysfunkcia).

V spomínanom prípade bola použitá počiatočná perorálna dávka takrolimu 2 až 4 mg na deň v kombinácii s mykofenolát mofetilom a kortikosteroidmi alebo sirolimom a kortikosteroidmi.

Profylaxia rejekcie transplantátu – deti

V pediatrickej transplantácii srdca sa Prograf používa buď s indukciou protilátkou alebo bez nej.

Ak sa u pacientov bez indukcie protilátkou liečba Prografom začína intravenózne, odporúčaná počiatočná dávka je 0,03 – 0,05 mg/kg/deň formou kontinuálnej 24-hodinovej infúzie, s cieľom dosiahnuť koncentráciu takrolimu v plnej krvi 15 - 25 ng/ml. Pacienti majú prejsť na perorálnu liečbu tak rýchlo, ako je to klinicky možné. Prvá perorálna dávka 0,30 mg/kg/deň sa má podať 8 až 12 hodín od ukončenia intravenózne liečby.

Ak sa po indukciu protilátkou liečba Prografom začína perorálne, odporúčaná počiatočná dávka 0,10 - 0,30 mg/kg/deň sa podáva rozdelená na dve časti (napr. ráno a večer).

Úprava dávkovania počas obdobia po transplantácii u dospelých a detí

Dávky Prografu sa zvyčajne v období po transplantácii znižujú. Posttransplantačné zlepšenie stavu pacienta môže zmeniť farmakokinetiku takrolimu a vyžadovať ďalšie úpravy dávkovania.

Liečba rejeckie – dospelí a deti

Na zvládnutie rejeckých epizód sa používajú zvýšené dávky Prografu, doplnková liečba kortikosteroidmi a krátkodobé podávanie mono-/polyklonálnych protilátok.

U dospelých pacientov po prechode na Prograf sa má počiatočná perorálna dávka 0,15 mg/kg/deň podávať rozdelená na dve časti (napr. ráno a večer).

U pediatrických pacientov po prechode na Prograf sa má počiatočná perorálna dávka 0,20 – 0,30 mg/kg/deň podávať rozdelená na dve časti (napr. ráno a večer).

Informácie o zmene z cyklosporínu na Prograf, pozri v časti “Dávkovanie u osobitných skupín pacientov”.

Odporúčané dávkovanie – liečba rejeckie, iné aloštedy

Odporúčané dávkovanie pre transplantáciu pľúc, pankreasu a čreva je založené na obmedzených údajoch klinického skúšania. U pacientov po transplantácii pľúc sa Prograf použil v počiatočnej perorálnej dávke 0,10 - 0,15 mg/kg/deň, u pacientov po transplantácii pankreasu v počiatočnej perorálnej dávke 0,2 mg/kg/deň a po transplantácii čriev v počiatočnej perorálnej dávke 0,3 mg/kg/deň.

Stanovenie dávky u osobitných skupín pacientov

Pacienti s poruchou pečene

U pacientov so závažnou poruchou pečene môže byť potrebné zníženie dávky, aby sa hladiny liečiva v krvi na konci dávkovacieho intervalu udržali v odporúčanom cieľovom rozpätí.

Pacienti s poruchou obličiek

Renálna funkcia neovplyvňuje farmakokinetiku takrolimu preto sa nevyžaduje úprava dávky. Vzhľadom na to, že takrolimus má nefrotoxický potenciál, odporúča sa pozorné monitorovanie renálnej funkcie (vrátane koncentrácie kreatinínu v sére, výpočtu klírensu kreatinínu a sledovania množstva vytvoreného moču).

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti zvyčajne vyžadujú dávky 1½ - 2 násobne vyššie ako sú dávky pre dospelých na dosiahnutie podobných hladín v krvi.

Starší pacienti

Doteraz nie sú dostupné žiadne údaje, ktoré by naznačovali, že sa má dávka u starších pacientov upraviť.

Prechod z cyklosporínu

Opatrnosť je potrebná u pacientov prechádzajúcich z liečby založenej na cyklosporíne na liečbu založenú na Prografe (pozri časti 4.4 a 4.5). Liečba Prografom sa má začať po zhodnutí koncentrácií cyklosporínu v krvi a klinického stavu pacienta. Podanie sa má odložiť pri zvýšených hladinách cyklosporínu v krvi. Liečba Prografom sa obvykle začína 12 - 24 hodín po ukončení podávania cyklosporínu. Po zmene sa má pokračovať v sledovaní hladín cyklosporínu v krvi, pretože môže dôjsť k ovplyvneniu klírensu cyklosporínu.

Odporúčania na dosiahnutie cieľenej koncentrácie v krvi

Dávkovanie musí byť primárne založené na klinickom hodnotení rejeckie a tolerancii u každého jednotlivého pacienta.

Na stanovenie koncentrácie takrolimu v plnej krvi je dostupných niekoľko imunotestov ako prostriedkov na optimalizáciu dávkovania, vrátane poloautomatického mikročasticového enzýmového imunostanovenia (MEIA). Porovnanie koncentrácií publikovaných v literatúre s individuálnymi hodnotami v klinickej praxi sa musí vyhodnocovať dôkladne a na základe znalosti použitej metódy. V súčasnej klinickej praxi sa hladiny v plnej krvi monitorujú použitím imunometód.

Hladina takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu sa má sledovať počas celého posttransplantačného obdobia. Ak sa takrolimus podáva perorálne, jeho hladina sa má stanoviť približne po 12 hodinách, tesne pred podaním nasledujúcej dávky. Frekvencia monitorovania hladín

v krvi má byť založená na klinických potrebách. Vzhľadom na to, že Prograf je liekom s nízkym klírensom, po úprave dávkovacieho režimu môže trvať aj niekoľko dní, kým sa prejavia zmeny v hladinách v krvi. Hladiny liečiva na konci dávkovacieho intervalu sa v skorom posttransplantačnom období majú sledovať približne dvakrát za týždeň, neskôr pravidelne počas celej udržiavacej liečby. Hladiny takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu sa majú sledovať aj po úprave dávky, zmenách imunosupresívneho režimu alebo počas súbežnej liečby s liečivami, ktoré môžu meniť koncentráciu takrolimu v krvi (pozri časť 4.5).

Analýzy výsledkov klinických štúdií naznačujú, že väčšinu pacientov je možné úspešne liečiť, ak sa hladina takrolimu v krvi udržiava na hodnotách pod 20 ng/ml. Pri interpretácii jeho hladín v plnej krvi je potrebné vziať do úvahy celkový klinický stav pacienta.

V klinickej praxi sa obvykle vo včasnom posttransplantačnom období hladiny takrolimu v krvi pohybujú 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.

Spôsob podávania

Odporúča sa, aby sa perorálna denná dávka podávala v dvoch rozdelených dávkach (ráno a večer).

Kapsuly sa majú užiť ihneď po vybratí z blistra. Pacient má byť upozornený, aby neprehltol vysušovadlo. Kapsuly sa majú prehltnúť s tekutinou (pokiaľ možno s vodou).

Kapsuly sa majú obvykle užívať na prázdny žalúdok alebo najmenej 1 hodinu pred, alebo 2 až 3 hodiny po jedle, aby sa dosiahla maximálna absorpcia (pozri časť 5.2).

Trvanie liečby

Na potlačenie rejekcie štepu sa musí udržiavať imunosupresia; preto nie je možné určiť žiadne limity na trvanie perorálnej liečby.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivosť na iné makrolidy.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vyskytli sa prípady chybnnej medikácie, vrátane náhodnej, neúmyselnej alebo nekontrolovanej zámene liekovej formy takrolimu s okamžitým uvoľňovaním za liekovú formu s predĺženým uvoľňovaním. To viedlo k závažným nežiaducim účinkom, vrátane rejekcie štepu, alebo k iným vedľajším účinkom, ktoré mohli byť dôsledkom nedostačujúcej alebo nadmernej expozície takrolimu. Pacienti majú pokračovať v užívaní jednej formy takrolimu s príslušným denným dávkovacím režimom; zmeny v liekovej forme alebo v režime sa majú robiť len pod dohľadom špecialistu v oblasti transplantológie (pozri časti 4.4 a 4.8).

Počas počiatočného posttransplantačného obdobia sa musia rutinne sledovať nasledujúce parametre: krvný tlak, EKG, neurologické a zrakové funkcie, hladina krvného cukru nalačno, elektrolyty (hlavne draslík), testy na hodnotenie funkcií pečene a obličiek, hematologické a koagulačné parametre, plazmatické proteíny. Pokiaľ by sa zistili klinicky závažné zmeny, musí sa uvažovať o úprave 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, itraconazol, 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 a 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 supraterapeutickým 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 Prografu sa má vyhnúť používaniu rastlinných prípravkov, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) alebo iných rastlinných prípravkov pre riziko interakcií, ktoré vedú buď k poklesu koncentrácie takrolimu v krvi a k zníženiu klinického účinku takrolimu, alebo k zvýšeniu koncentrácií 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 eliminovať zvýšený príjem draslíka alebo draslík šetriacich diuretík (pozri časť 4.5). Niektoré kombinácie takrolimu s liekmi, o ktorých je známe, že majú neurotoxické účinky, môžu zvýšiť 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.

Nefrotoxická

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 nefrotoxickými 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.

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.

Pretože hladina takrolimu v krvi sa môže výrazne meniť počas hnačky, odporúča sa dodatočné sledovanie koncentrácie takrolimu počas príhod hnačky.

Poruchy srdca

Veľmi zriedkavo sa vyskytla hypertrofia komory alebo hypertrofia septa, hodnotené ako kardiomyopatie. Vo väčšine prípadov boli reverzibilné, vyskytli sa hlavne u detí, pri podstatne vyššej hladine takrolimu v krvi ako sú odporúčané maximálne hladiny. K iným faktorom, u ktorých sa pozorovalo zvýšenie rizika týchto klinických stavov, patria existujúce ochorenie srdca, používanie kortikosteroidov, hypertenzia, renálna a hepatálna dysfunkcia, infekcie, objemové preťaženie a edémy. Z tohto dôvodu majú byť vysoko riziková pacienti, hlavne malé deti a pacienti liečení silnými imunosupresívami, sledovaní echokardiograficky alebo pomocou EKG, a to pred transplantáciou a po nej (napr. na začiatku každé tri mesiace, neskôr po 9 – 12 mesiacoch). Pokiaľ by sa vyvinuli abnormality, musí sa uvažovať o znížení dávky Prografu alebo zmene liečby iným imunosupresívom. 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 vrodené predĺženie QT intervalu alebo získané predĺženie QT intervalu alebo u pacientov, ktorí súčasne 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 malignity

U pacientov liečených Prografom sa zaznamenal vznik lymfoproliferatívnych porúch spojených s Epsteinov-Barrovej vírusom (EBV) (pozri časť 4.8). Pacienti, ktorí prechádzajú na liečbu Prografom nemôžu dostávať súbežne aj antilymfocytárnu liečbu. U veľmi malých (< 2 roky) EBV-VCA-negatívnych detí sa zaznamenalo zvýšené riziko vzniku lymfoproliferatívnych ochorení. U tejto skupiny pacientov sa preto ešte pred začiatkom liečby Prografom musí zistiť sérologia EBV - VCA. Počas liečby sa odporúča starostlivé sledovanie s EBV-PCR. Pozitívne EBV-PCR môže pretrvávajú niekoľko mesiacov, čo je nie samo o sebe indikáciou lymfoproliferatívnej poruchy alebo lymfómu.

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.

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

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, kŕče alebo poruchy videnia, má sa vykonať zobrazovacie vyšetrenie mozgu (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 po prijatí náležitých opatrení úplne uzdraví.

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 ostrosti, zmeny vo farebnom videní, rozmazané videnie alebo poruchy zorného poľa, a v takých prípadoch sa odporúča rýchle vyhodnotenie stavu s prípadným odporúčaním návštevy oftalmológa.

Infekcie vrátane oportúnnych infekcií

U pacientov liečených imunosupresívami vrátane lieku Prograf, 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 diferenciálnej diagnostike u imunosuprimovaných pacientov so zhoršujúcou sa funkciou pečene alebo obličiek alebo neurologickými príznakmi. Prevencia a liečba má prebiehať v súlade s príslušnými klinickými usmerneniami.

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 cicavcej 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 získanej 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.

Pomocné látky

Keďže Prograf obsahuje laktózu, pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Potlač používaná na označenie kapsúl Prograf 1mg obsahuje sójový lecitín. Treba zvážiť prínos používania Prografu vzhľadom na riziko a závažnosť precitlivenosti u pacientov, ktorí sú precitlivení na arašidy a sóju. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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 liekov alebo rastlinných prípravkov, ktoré 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, funkciu štetu, 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 v tabuľke 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.

Lieky, ktoré majú účinky na takrolimus

Trieda alebo názov lieku/liečiva	Účinok na vzájomné liekové interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Grapefruit alebo grapefruitový džús	Môže zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) [pozri časť 4.4].	Vyhýbajte sa konzumácii grapefruitov alebo grapefruitového džúsu.
Cyklosporín	Môže zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu. Okrem toho sa môžu vyskytnúť synergické/dodatočné nefrotoxické účinky.	Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu cyklosporínu a takrolimu [pozri časť 4.4].
Lieky so známymi nefrotoxickými alebo neurotoxickými účinkami: aminoglykozidy, inhibítory gyrázy, vankomycín, sulfametoxazol + trimetoprim, NSAIDs, ganciklovir, acyklovir, amfotericín B, ibuprofén, cidofovir, foskarnet	Môžu zvýšiť nefrotoxické alebo neurotoxické účinky takrolimu.	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.
Silné inhibítory CYP3A4: antimykotiká (napr. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidové antibiotiká (napr. telitromycín, troleandomycín, klaritromycín, josamycín), inhibítory HIV proteázy (napr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), inhibítory HCV proteázy (napr. telaprevir,	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. nefrotoxicita, neurotoxicita, predĺženie QT intervalu), čo si vyžaduje dôkladné sledovanie [pozri časť 4.4]. Môžu sa vyskytnúť prípady rýchleho a prudkého zvýšenia	Odporúča sa vyhnúť súbežnému užívaniu. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému užívaniu silného inhibítora CYP3A4, zvážte vynechanie dávky takrolimu v deň začatia užívania silného inhibítora CYP3A4. Takrolimus začnite znova podávať nasledujúci deň v zníženej dávke na základe koncentrácií takrolimu v krvi.

<p>boceprevir a kombinácia ombitasviru a paritapreviru s ritonavírom, pri užívaní s dasabuvirom alebo bez neho), nefazodón, zosilňovač farmakokinetiky kobicistát a inhibítory kinázy idelalisib, ceritinib.</p> <p>Boli pozorované aj silné interakcie s makrolidovým antibiotikom erytromycínom.</p>	<p>hladín takrolimu už 1 – 3 dni po súbežnom podaní, aj napriek okamžitému zníženiu dávky takrolimu.</p> <p>Celková expozícia takrolimu sa môže zvýšiť viac ako 5-násobne. V prípade podávania v kombinácii s ritonavírom sa expozícia takrolimu môže zvýšiť viac ako 50-násobne. U takmer všetkých pacientov môže byť potrebné zníženie dávky takrolimu, môže byť nevyhnutné aj dočasné prerušenie podávania takrolimu. Účinok na koncentrácie takrolimu v krvi môže pretrvávajúť niekoľko dní po skončení súbežného podávania.</p>	<p>Zmeny dávky a/alebo dávkovacej frekvencie takrolimu sa majú prispôbovať individuálne a upravovať podľa potreby na základe koncentrácie takrolimu na konci dávkovacieho intervalu, ktorá sa má vyšetriť na začiatku liečby, sledovať pravidelne počas liečby (už v prvých dňoch liečby) a znovu vyšetriť po skončení podávania inhibítora CYP3A4. Po skončení podávania sa má správna dávka a dávkovacia frekvencia takrolimu riadiť koncentraciami takrolimu v krvi. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.</p>
<p>Mierne alebo slabé inhibítory CYP3A4:</p> <p>antimykotiká (napr. flukonazol, isavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidové antibiotiká (napr. azitromycín), blokátory kalciového kanála (napr. nifedipín, nikardipín, diltiazem, verapamil), amiodarón, danazol, etinylestradiol, lanzoprazol, omeprazol, HCV antivirotiká elbasvir/grazoprevir a glecaprevir/pibrentasvir, CMV antivirotiká (letermovir) a inhibítory tyrozínkinázy (nilotinib, krizotinib, imatinib) a (čínske) rastlinné prípravky obsahujúce extrakty <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) [pozri časť 4.4]. Môže sa vyskytnúť rýchle zvýšenie hladín takrolimu.</p>	<p>Pravidelne sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu, začnite už niekoľko dní od začiatku súbežného podávania. V prípade potreby znížte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.</p>
<p><i>In vitro</i> sa nasledujúce liečivá ukázali ako potenciálne inhibítory metabolizmu takrolimu: bromkriptín, kortizón, dapsón, ergotamín, gestodén, lidokain, mefenytoín, midazolam, nilvadipín, noretisterón, chinidín, tamoxifén</p>	<p>Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) [pozri časť 4.4].</p>	<p>Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby znížte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.</p>
<p>Silné induktory CYP3A4: rifampicín, fenytoín, karbamazepín, apalutamid, enzalutamid, mitotán alebo</p>	<p>Môžu znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia</p>	<p>Odporúča sa vyhnúť súbežnému užívaniu. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému užívaniu, u pacientov môže</p>

Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	transplantovaného orgánu [pozri časť 4.4]. Maximálny účinok na koncentrácie takrolimu v krvi je možné dosiahnuť za 1 – 2 týždne po súbežnom podávaní. Účinok môže pretrvávajúť 1 – 2 týždne po dokončení liečby.	byť potrebné zvýšenie dávky takrolimu. Zmeny dávky takrolimu sa majú prispôbovať individuálne a upravovať podľa potreby na základe koncentrácie takrolimu na konci dávkovacieho intervalu, ktorá sa má stanoviť na začiatku, sledovať pravidelne počas súbežného podávania (už v prvých dňoch) a znovu stanoviť po dokončení súbežného užívania induktora CYP3A4. Po skončení užívania induktora CYP3A4 sa môže vyžadovať postupné zvýšenie dávky takrolimu. Dôkladne sledujte funkciu štetu.
Mierne induktory CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazid, rifabutín, efavirenz, etravirín, nevirapín; slabé induktory CYP3A4: flukloxacilín	Môžu 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.
Kaspofungín	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.
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 opatrnosťou, 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].
Lieky, o ktorých je známe, že majú vysokú afinitu na plazmatické proteíny, napr.: neselektívne nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs), perorálne podávané antikoagulanty alebo perorálne podávané antidiabetiká	Takrolimus sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny. Je nutné zvážiť možné interakcie s inými liečivami, o ktorých je známe, že majú vysokú afinitu na plazmatické proteíny.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby upravte dávku takrolimu [pozri časť 4.2].
Prokinetiká: metoklopramid, cimetidín a hydroxid horečnato-hlinitý	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby znížte

	neurotoxická, predĺženie QT intervalu).	dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.
Udržiavacie dávky kortikosteroidov	Môžu 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.
Vysoká dávka prednizolónu alebo metylprednizolónu	Môže mať vplyv na hladiny takrolimu v krvi (zvýšenie alebo zníženie) pri podávaní na liečbu akútneho odmietnutia transplantovaného orgánu.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby upravte dávku takrolimu.
Liečba priamo pôsobiacimi antivirotikami (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.

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 sa vyhnúť vysokému príjmu draslíka alebo podaniu draslík šetriacich diuretík (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 amilorid. Odporúča sa dôkladné sledovanie sérového draslíka.

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 prostredníctvom CYP3A4 môže ovplyvniť metabolizmus týchto liekov. Počas cyklosporínu sa predlžuje, ak je súbežne podávaný takrolimus. Navyše sa môžu objaviť synergické/aditívne nefrotoxické účinky. Z týchto dôvodov sa neodporúča kombinované podávanie cyklosporínu a takrolimu a má sa postupovať obozretne pri podávaní takrolimu pacientom, ktorým už bol podaný cyklosporín (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dokázalo sa, že takrolimus zvyšuje hladinu fenytoínu v krvi.

Vzhľadom na to, že takrolimus znižuje klírens kontraktív na báze steroidov, dochádza k zvýšenej expozícii hormónom, zvláštna pozornosť sa musí venovať rozhodovaniu o metódach antikoncepcie. Sú k dispozícii len obmedzené vedomosti o interakcii medzi takrolimom a statínmi. Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že farmakokinetika statínov sa pri súbežnom podaní s takrolimom väčšinou nemení.

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, nakoľko 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 terapeutické monitorovanie kyseliny mykofenolovej.

Imunosupresíva môžu ovplyvniť odpoveď na očkovanie a očkovanie počas liečby takrolimom môže byť menej účinné. Má sa eliminovať použitie živých atenuovaných vakcín (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje získané na ľuďoch ukazujú, že takrolimus môže prechádzať cez placentu. Obmedzené údaje získané od príjemcov transplantovaných orgánov nepreukazujú zvýšené riziko nežiaducich účinkov 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. Ak zohľadníme potrebu liečby, takrolimus môže byť podaný gravidnej žene, ak neexistuje žiadna bezpečnejšia alternatíva, a ak očakávaný prínos vyváža potenciálne riziko pre plod. V prípade vystavenia plodu (*in utero*) pôsobeniu liečiva sa odporúča monitoring novorodenca pre prípad eventuálnych nežiaducich účinkov takrolimu (obzvlášť účinky na obličky). Existuje riziko predčasného pôrodu (< 37. týždeň) rovnako ako hyperkaliémia u novorodencov, ktorá sa však upraví 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. Škodlivý vplyv na novorodenca sa nemôže vylúčiť, ženy nemajú užívať Prograf počas laktácie.

Fertilita

Bol pozorovaný negatívny efekt takrolimu na fertilitu samcov potkanov 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 Prograf používa v spojení s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Profil nežiaducich účinkov spojených s imunosupresívnymi liečivami je často ťažké stanoviť kvôli základnému ochoreniu a súbežnému používaniu viacnásobnej medikácie.

Mnohé nežiaduce účinky uvedené ďalej sú reverzibilné a/alebo odpovedajú na zníženie dávky.

Ukazuje sa, že s perorálnym podávaním je spojená nižšia incidencia nežiaducich účinkov v porovnaní s intravenóznym použitím. Nežiaduce účinky sú uvedené v klesajúcom poradí výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Infekcie a nákazy

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

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

Benígne a malígne nádory (vrátane cýst a polypov)

Pacienti, ktorým je podávaná imunosupresívna liečba, sú vystavení zvýšenému riziku rozvinutia malígnych novotvarov. Vo vzťahu k liečbe takrolimom boli hlásené benígne ako aj malígne neoplazmy, vrátane EBV-prídružených lymfoproliferatívnych porúch a kožných malígnych novotvarov.

Poruchy krvi a lymfatického systému

časté: anémia, leukopénia, trombocytopénia, leukocytóza, abnormálne výsledky testov červených krviniek
menej časté: koagulopatia, abnormálne výsledky koagulácie a krvácania, pancytopenia, neutropénia, trombotická mikroangiopatia
zriedkavé: trombotická trombocytopenická purpura, hypoprotrombinémia
neznáme: získaná čistá aplázia červených krviniek, agranulocytóza, hemolytická anémia, febrilná neutropénia

Poruchy imunitného systému

U pacientov, ktorým bol podávaný takrolimus, boli pozorované alergické a anafylaktoidné reakcie (pozri časť 4.4).

Poruchy endokrinného systému

zriedkavé: hirsutizmus

Poruchy metabolizmu a výživy

veľmi časté: hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkaliémia
časté: hypomagnezémia, hypofosfatémia, hypokaliémia, hypokalcémia, hyponatriémia, objemové preťaženie, hyperurikémia, znížená chuť do jedla, metabolická acidóza, hyperlipidémia, hypercholesterolémia, hypertriacylglycerolémia a iné abnormality elektrolytov
menej časté: dehydratácia, hypoproteinémia, hyperfosfatémia, hypoglykémia

Psychiatrické poruchy

veľmi časté: nespavosť
časté: prejavy úzkosti, zmätenosť a dezorientácia, depresia, depresívna nálada, poruchy nálady a znepokojenie, nočné mory, halucinácie, duševné poruchy
menej časté: psychotické poruchy

Poruchy nervového systému

veľmi časté: triaška, bolesti hlavy
časté: kŕče, poruchy vedomia, parestézia a dyzestézia, periférna neuropatia, závraty, poruchy písania, poruchy nervového systému
menej časté: kóma, hemorágia centrálného nervového systému a cerebrálna príhoda, paralýza a paréza, encefalopatia, rečové a jazykové abnormality, amnézia
zriedkavé: svalová hypertónia
veľmi zriedkavé: myasténia
neznáme: syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie (PRES)

Poruchy oka

časté: rozmazané videnie, fotofóbia, poruchy oka
menej časté: katarakta

zriedkavé: slepota
neznáme: neuropatia zrakového nervu

Poruchy ucha a labyrintu

časté: tinnitus
menej časté: hypoakúzia
zriedkavé: neurosenzorická hluchota
veľmi zriedkavé: zhoršenie sluchu

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

časté: ischemické postihnutie koronárnych artérií, tachykardia
menej časté: ventrikulárna arytmia a zástava srdca, zlyhanie srdca, kardiomyopatie, ventrikulárna hypertrofia, supraventrikulárna arytmia, palpitácie
zriedkavé: perikardiálna efúzia
veľmi zriedkavé: *Torsades de pointes*

Poruchy ciev

veľmi časté: hypertenzia
časté: krvácanie, tromboembolické a ischemické príhody, periférne cievne poruchy, hypotenzné cievne poruchy
menej časté: infarkt myokardu, hlboká žilová trombóza končatín, šok

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

časté: dyspnoe, postihnutie pľúcneho parenchýmu, pleurálna eflúzia, faringitída, kašeľ, kongescia a zápal nosa
menej časté: respiračné zlyhanie, poruchy dýchacej sústavy, astma
zriedkavé: syndróm akútnej respiračnej tiesne

Poruchy gastrointestinálneho traktu

veľmi časté: hnačka, nauzea
časté: zápal gastrointestinálneho traktu, perforácie a vredy gastrointestinálneho traktu, krvácanie gastrointestinálneho traktu, stomatitída a ulcerácia, ascites, vracanie, bolesti gastrointestinálneho traktu a brušnej dutiny, dyspeptické príznaky, zápcha, plynatosť, distenzia, únik stolice, gastrointestinálne príznaky
menej časté: paralytický ileus, akútna a chronická pankreatitída, gastrointestinálny reflex, spomalené vyprázdňovanie žalúdka
zriedkavé: subileus, pankreatické pseudocysty

Poruchy pečene a žlčových ciest

časté: cholestáza a žltáčka, poškodenie pečeneových buniek a žltáčka, cholangitída
zriedkavé: trombóza artérie pečene, veno-okluzívne ochorenie pečene
veľmi zriedkavé: zlyhanie pečene, poruchy žlčovodov

Poruchy kože a podkožného tkaniva

časté: pruritus, vyrážka, alopecia, akné, zvýšené potenie
menej časté: dermatitída, fotosenzitivita
zriedkavé: toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm)
veľmi zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

časté: artralgia, svalové kŕče, bolesti v končatinách, bolesti chrbta
menej časté: poruchy kĺbov
zriedkavé: znížená pohyblivosť

Poruchy obličiek a močových ciest

veľmi časté: poškodenie funkcie obličiek

časté: zlyhanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, oligúria, tubulárna nekróza obličiek, toxická nefropatia, abnormality moču, príznaky ochorenia močového mechúra a močovodu
menej časté: anúria, hemolyticko-uremický syndróm
veľmi zriedkavé: nefropatia, hemoragická cystitída

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

veľmi zriedkavé: bolestivá menštruácia a uterinné krvácanie

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

časté: astenické stavy, horúčkovité stavy, edém, bolesť a dyskomfort, narušené vnímanie telesnej teploty
menej časté: zlyhanie mnohých orgánov, ochorenia podobné chrípke, teplotná neznášanlivosť, pocit tlaku na hrudi, pocit nervozity, neobvyklé pocity,
zriedkavé: smäd, pády, zvieranie hrudníka, zvredy
veľmi zriedkavé: zvýšenie objemu tukového tkaniva

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

veľmi časté: abnormálne výsledky testov pečňových funkcií
časté: zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, nárast hmotnosti
menej časté: zvýšená amyláza v krvi, abnormálne výsledky vyšetrenia EKG, abnormálne výsledky vyšetrenia srdcového rytmu a tepu, zníženie hmotnosti, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi
veľmi zriedkavé: abnormálny echokardiogram, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme

Úrazy, otravy a komplikácie

časté: primárna dysfunkcia transplantačného štepu
Vyskytli sa prípady chybnnej medikácie, vrátane náhodnej, neúmyselnej alebo nekontrolovanej zámene liekovej formy takrolimu s okamžitým uvoľňovaním za liekovú formu takrolimu s predĺženým uvoľňovaním. Boli hlásené viaceré prípady rejekcie súvisiace s touto zámenou (z dostupných údajov nie je možné stanoviť 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 s príznakmi, ktoré zahŕňajú tras, bolesť hlavy, nauzeu a vracanie, infekcie, žihľavku, letargiu, zvýšenú koncentráciu močoviny v krvi, zvýšenú koncentráciu kreatinínu v sére a zvýšené hladiny alanínaminotransferázy.

Špecifické antidotum proti Prografu nie je dostupné. Pokiaľ by došlo k predávkovaniu, vykonávajú sa všeobecné podporné opatrenia a symptomatická liečba.

Na základe vysokej molekulovej hmotnosti, ťažkej rozpustnosti vo vode a rozsiahlej väzby na proteíny erytrocytov a plazmy sa dá očakávať, že takrolimus nebude dialyzovateľný. V jednotlivých prípadoch s veľmi vysokou plazmatickou hladinou je na zníženie toxických koncentrácií účinná hemofiltrácia

alebo diafiltrácia. Pri perorálnej intoxikácii 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: inhibítory kalcineurínu, ATC kód: L04AD02.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Predpokladá sa, že na molekulovej úrovni účinok takrolimu sprostredkuje väzba na cytozólový 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 signálu od vápnika závislých transdukčných signálnych dráh T-buniek., čím sa zabráni transkripcii určitej skupiny génov pre lymfokíny.

Takrolimus je vysoko účinné imunosupresívum, jeho aktivita sa dokázala *in vitro* a *in vivo* experimentmi.

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

Výsledky z publikovaných údajov z iných primárnych orgánových transplantácií

Prograf sa začína akceptovať aj ako primárne imunosupresívum po transplantácii pankreasu, pľúc a po črevných transplantáciách. V prospektívnych publikovaných štúdiách sa takrolimus skúmal ako primárne imunosupresívum približne u 175 pacientov po transplantácii pľúc, u 475 pacientov po transplantácii pankreasu a u 630 pacientov po transplantácii čriev. Súhrnne, bezpečnostný profil takrolimu v týchto publikovaných štúdiách sa javil podobný tomu, ktorý bol zaznamenaný vo veľkých štúdiách, kde sa takrolimus použil v primárnej liečbe po transplantácii pečene, obličiek a srdca. Výsledky účinnosti najväčších štúdií v každej indikácii sú zhrnuté ďalej.

Transplantácia pľúc

Predbežná analýza novej multicentrickej štúdie sa zaoberala 110 pacientmi, ktorí boli randomizovaní 1:1 buď na takrolimus alebo cyklosporín. Terapia takrolimom sa začínala formou intravenózneho infúzie 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 rejekčných epizód u pacientov liečených takrolimom voči pacientom liečeným cyklosporínom (11,5 % verus 22,6 %) a nižší výskyt chronickej rejekcie, syndrómu bronchiolitis obliterans (2,86 % verus 8,57 %). Miera prežívania po jednom roku bola 80,8 % v skupine s takrolimom a 83 % v skupine s cyklosporínom (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

V inej randomizovanej štúdií bolo 66 pacientov liečených takrolimom voči 67 pacientom liečeným cyklosporínom. Takrolimus sa začínal podávať vo forme kontinuálnej intravenózneho infúzie v dávke 0,025 mg/kg/deň a perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,15 mg/kg/deň s následným nastavením dávky na cieľovú hladinu na konci dávkovacieho intervalu 10 až 20 ng/ml. Po jednom roku prežívalo 83 % pacientov v skupine s takrolimom a 71 % pacientov v skupine s cyklosporínom, po dvoch rokoch 76 % voči 66 %. Akútnych rejekčných epizód na 100 pacientodní bolo numericky menej v skupine s takrolimom (0,85 epizód) ako v skupine s cyklosporínom (1,09 epizód). Obliteratívna bronchiolitída sa vyvinula u 21,7 % pacientov v skupine s takrolimom v porovnaní s 38,0 % pacientov v skupine s cyklosporínom (p = 0,025). Signifikantne väčší počet pacientov liečených cyklosporínom (n = 13) vyžadoval prechod na takrolimus v porovnaní s počtom pacientov liečených takrolimom, ktorí prešli na na cyklosporín (n = 2) (p = 0,02) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

V ďalšej štúdií bolo v dvoch centrách randomizovaných 26 pacientov do skupiny s takrolimom voči 24 pacientom v skupine s cyklosporínom. Takrolimus sa začal podávať vo forme kontinuálnej intravenózneho infúzie v dávke 0,05 mg/kg/deň, perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,1 až

0,3 mg/kg/deň s následným nastavením na cieľovú hladinu na konci dávkovacieho intervalu v rozmedzí 12 až 15 ng/ml. Po jednom roku preživalo 73,1 % pacientov v skupine s takrolimom voči 79,2 % v skupine s cyklosporínom. V skupine s takrolimom bolo bez akútnej rejekcie po 6 mesiacoch (57,7 % verzus 45,8 %) a po jednom roku po transplantácii pľúc (50 % verzus 33,3 %) viacej pacientov (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

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 v súvislosti s takrolimom signifikantne nižší výskyt syndrómu bronchiolitis obliterans.

Transplantácia pankreasu

Na multicentrickej štúdií sa zúčastnilo 205 pacientov so simultánnou transplantáciou pankreasu a obličky, 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 nastavením dávky na hladinu na konci dávkovacieho intervalu v rozmedzí 8 až 15 ng/ml od 5. dňa a 5 až 10 ng/ml po šiestom mesiaci. Prežívanie pankreasu bolo signifikantne vyššie u takrolimu: 91,3 % verzus 74,5 % u cyklosporínu (p < 0,0005), kým prežívanie obličkového štepu bolo v oboch skupinách podobné. Celkom bola u 34 pacientov zmenená liečba z cyklosporínu na takrolimus, kým len 6 pacientov užívajúcich takrolimus vyžadovalo alternatívnu liečbu (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Transplantácia čriev

Informácie publikované z jedného centra týkajúce sa používania takrolimu na primárnu liečbu po transplantácii čriev ukázali, že zo 155 pacientov (65 črevá samotné, 75 pečeň a črevá a 25 multiviscerálne), ktorí boli liečení takrolimom a prednizónom, preživalo 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 so zvyšujúcimi sa skúsenosťami počas 11 rokov. Predpokladá sa, že množstvo inovácií, napr. techniky na skorú detekciu Epstein-Barr (EBV) a CMV infekcií, posilnenie kostnej drene, doplnkové používanie daklizumabu (antagonista interleukínu-2), nižšie počiatočné dávky takrolimu s hladinami liečiva na konci dávkovacieho intervalu v rozmedzí 10 až 15 ng/ml a najnovšie aj ožarovanie štepu, prispieva v priebehu času k zlepšeniu výsledkov v tejto indikácii (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U ľudí sa preukázala schopnosť absorbovať cez gastrointestinálny trakt. Po perorálnom podaní lieku Prograf kapsuly sa dosiahne maximálna koncentrácia (C_{max}) v krvi približne za 1 – 3 hodiny.

U niektorých pacientov sa vyskytla kontinuálna absorpcia počas predĺženého obdobia vytvárajúca relatívne plochý absorpčný profil. Priemer biologickej dostupnosti takrolimu podaného perorálne je v rozsahu 20 - 25 %.

Po perorálnom podaní (0,30 mg/kg/deň) pacientom s transplantovanou pečeňou sa u väčšiny pacientov dosiahne rovnovážna koncentrácia Prografu do 3 dní.

U zdravých jedincov Prograf 0,5 mg, Prograf 1 mg a Prograf 5 mg tvrdé kapsuly boli bioekvivalentné, keď sa podávali v ekvivalentných dávkach.

Rýchlosť a miera absorpcie takrolimu je najväčšia nalačno. Prítomnosť potravy znižuje rýchlosť aj rozsah absorpcie takrolimu, účinok je najvýraznejší po požití jedla s vysokým obsahom tukov. Vplyv jedla s vysokým obsahom uhl'ohydrátov je menej efektívny.

U stabilizovaných pacientov s transplantátom pečene bola biologická dostupnosť Prografu znížená, keď sa podával po jedle so stredným obsahom tuku (34 % kalórií). Zníženie AUC (27 %) a C_{max} (50 %) a predĺženie t_{max} (173 %) v plnej krvi bolo evidentné.

Podľa výsledkov zo štúdie na pacientoch so stabilným transplantátom pečene, ktorým bol podaný Prograf okamžite po skončení štandardných kontinentálnych raňajok, bol účinok na biologickú dostupnosť po perorálnom podaní menší. Bolo evidentné zníženie AUC (2 až 12 %) a C_{max} (15 až 38 %) a predĺženie t_{max} (38 % až 80 %) v plnej krvi.

Vylučovanie žlče neovplyvňuje absorpciu Prografu.

Medzi AUC a hladinami v plnej krvi v rovnovážnom stave je výrazná korelácia. Monitorovanie hladín v plnej krvi preto poskytuje dobrý odhad systémovej expozície.

Distribúcia a eliminácia

U ľudí sa distribúcia takrolimu po intravenózne infúzii môže hodnotiť ako dvojfázová. V systémovej cirkulácii sa takrolimus viaže silne na erytrocyty v distribučnom pomere plná krv/plazmatická koncentrácia približne 20:1. V plazme sa takrolimus značne (> 98,8 %) viaže na plazmatické proteíny, hlavne na sérový albumín a α -1-kyslý glykoproteín.

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

Takrolimus je látka s nízkym klírensom. U zdravých jedincov priemerný telesný klírens (TBC) odhadnutý z koncentrácií v plnej krvi bol 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. Pediatricí recipienti pečene mali TBC približne dvojnásobné v porovnaní s dospelými pacientmi s transplantovanou pečeňou. 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 stredný polčas v plnej krvi približne 43 hodín. U dospelých a pediatrických pacientov s transplantátom pečene je priemerne 11,7 hodiny, resp. 12,4 hodiny v porovnaní s 15,6 hodinami u dospelých recipientov transplantátu obličky. Zvýšený klírens prispieva ku kratšiemu polčasu pozorovanému u recipientov transplantátu.

Metabolizmus a 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 jedného z nich sa preukázala *in vitro* imunosupresívna aktivita podobná takrolimu. Ďalšie metabolity majú len slabú alebo žiadnu imunosupresívnu aktivitu. Len jeden z inaktívnych metabolitov je prítomný v nízkej koncentrácii v krvnom obeh. Vzhľadom na to sa metabolity nepodieľajú na farmakologickej aktivite takrolimu.

Eliminácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Obličky a pankreas sú orgány, ktoré boli hlavne postihnuté v štúdiách toxicity vykonaných na potkanoch a paviánoch. U potkanov mal takrolimus toxický účinok 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 sa dosiahli pri dávkach, ktoré boli vyššie ako 150 nanogramov/ml, čo zodpovedá 6-násobku priemerných vrcholových koncentrácií Prografu pozorovaných v klinickom použití pri transplantáciách.

Embryofetálna toxicita bola pozorovaná u potkanov a králikov a bola limitovaná dávkami, ktoré majú významnú toxicitu pre matku. U potkanov boli pri toxických dávkach narušené reprodukčné funkcie samíc, 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

Prograf 1 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly:

hydroxypropylmetylcelulóza

sodná soľ kroskarmelózy

monohydrát laktózy

stearát horečnatý

Plášť kapsuly:

oxid titaničitý (E171)

želatína

Potlač na plášti kapsuly: šelak, lecitín (sójový), simetikon, hydroxypropylcelulóza, červený oxid železitý (E172).

Prograf 5 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly:

hydroxypropylmetylcelulóza

sodná soľ kroskarmelózy

monohydrát laktózy

stearát horečnatý

Plášť kapsuly:

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)

želatína

Potlač na plášti kapsuly: šelak, oxid titaničitý (E171) a propylénglykol.

6.2 Inkompatibility

Takrolimus nie je kompatibilný s PVC. Sondy, injekčné striekačky a iné pomôcky používané pri príprave alebo podávaní suspenzie s obsahom kapsuly Prograf, nemajú obsahovať PVC.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po otvorení hliníkového vrečka: 1 rok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Tvrde kapsuly majú byť užité ihneď po vybratí z blistra.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVD/hliníkové blistre alebo PVC/PVD/hliníkové bistro s perforáciou, umožňujúce oddelenie jednotlivých dávky. 10 kapsúl v blistri. Dva, tri, päť, šesť, deväť alebo desať blistrov s hliníkovým vreckom obsahujúcim vysušovadlo.

Prograf 1 mg tvrdé kapsuly

Balenie obsahuje 20, 30, 50, 60, 90 alebo 100 kapsúl v blistroch.

Balenie obsahuje 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 alebo 100 x 1 tvrdú kapsulu v blistri s perforáciou, umožňujúcim oddelenie jednotlivých dávky.

Prograf 5 mg tvrdé kapsuly

Balenie obsahuje 30, 50, 60, 90 alebo 100 kapsúl v blistroch.

Balenie obsahuje 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 alebo 100 x 1 tvrdú kapsulu v blistri s perforáciou, umožňujúcom oddelenie jednotlivej dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na základe imunosupresívnych účinkov takrolimu sa počas prípravy musí zabrániť vdýchnutiu formulácií na injekciu, prášku alebo granulátu nachádzajúcich sa v liekoch obsahujúcich takrolimus alebo ich priamemu kontaktu s pokožkou alebo sliznicami. V prípade takéhoto kontaktu umyte pokožku a vypláchnite zasiahnuté oko alebo oči.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Astellas Pharma s.r.o.

Rohanské nábřeží 678/29

186 00 Praha 8 - Karlín

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Prograf 1 mg tvrdé kapsuly: 59 /0117 /00-S

Prograf 5 mg tvrdé kapsuly: 59 /0118 /00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Prograf 1 mg tvrdé kapsuly

Dátum prvej registrácie: 4. mája 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. júla 2006

Prograf 5 mg tvrdé kapsuly

Dátum prvej registrácie: 4. mája 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. júla 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Január 2023