

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prograf 0,5 mg tvrdé tobolky
Prograf 1 mg tvrdé tobolky
Prograf 5 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Prograf 0,5 mg tvrdé tobolky
Jedna tobolka obsahuje tacrolimusum 0,5 mg (ve formě monohydrátu).
Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy 62,85 mg.
Inkoust potisku použitý k označení tobolky obsahuje stopová množství sójového lecithinu (0,48 % z celkového složení inkoustu).

Prograf 1 mg tvrdé tobolky
Jedna tobolka obsahuje tacrolimusum 1 mg (ve formě monohydrátu).
Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy 61,35 mg.
Inkoust potisku použitý k označení tobolky obsahuje stopová množství sójového lecithinu (0,48 % z celkového složení inkoustu).

Prograf 5 mg tvrdé tobolky
Jedna tobolka obsahuje tacrolimusum 5 mg (ve formě monohydrátu).
Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy 123,60 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prograf 0,5 mg tvrdé tobolky
Tvrdé tobolky
Žluté tvrdé želatinové tobolky s červeným potiskem 0,5 mg a (f) 607, obsahující bílý prášek.

Prograf 1 mg tvrdé tobolky
Tvrdé tobolky
Bílé tvrdé želatinové tobolky s červeným potiskem 1 mg a (f) 617, obsahující bílý prášek.

Prograf 5 mg tvrdé tobolky
Tvrdé tobolky
Šedočervené tvrdé želatinové tobolky s bílým potiskem 5 mg a (f) 657, obsahující bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe rejekce transplantátu u příjemců jaterního, ledvinového nebo srdečního alogenního štěpu.

Léčba v případě rejekce alogenního štěpu nereagujícího na léčbu jinými imunosupresivními léčivými přípravky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Prograf vyžaduje pečlivé sledování personálem, který je přiměřeně kvalifikován a vybaven. Předepisovat tento léčivý přípravek a provádět změny imunosupresivní léčby může pouze lékař, který má zkušenosti s imunosupresivní léčbou a péčí o pacienty po transplantaci.

Náhodná, nezamýšlená nebo nekontrolovaná záměna různých forem takrolimu, a to jak s okamžitým tak s prodlouženým uvolňováním, je nebezpečná. Může vést k rejekci štěpu nebo zvýšenému výskytu nežádoucích účinků včetně nedostatečné nebo nadměrné imunosuprese v důsledku klinicky významných rozdílů v systémové expozici takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny formy nebo režimu dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii (viz body 4.4 a 4.8). Po konverzi na jakoukoli jinou formu je nutno monitorovat terapeutické hladiny a provést úpravu dávky tak, aby se systémová expozice takrolimu udržovala na stále stejné úrovni.

Všeobecná doporučení

Doporučené počáteční dávkování, které je uvedeno dále, je myšleno pouze jako návod. Dávkování léčivého přípravku Prograf musí být založeno primárně na individuálním klinickém zhodnocení rejekce a tolerability každého pacienta doplněném sledováním hladiny takrolimu v krvi (doporučené cílové minimální koncentrace v rovnovážném stavu v plné krvi jsou uvedeny níže). Jestliže jsou zřejmé klinické známky rejekce, je třeba zvážit změnu imunosupresivního režimu. Prograf může být podáván buď intravenózně, nebo perorálně. Zpravidla může podávání začít perorálně. Pokud je to nutné, lze obsah tobolky vysypat do vody, a tu podat nazogastrickou sondou. V počátečním pooperačním období je Prograf běžně podáván v kombinaci s jinými imunosupresivy. Prograf dávkování se může lišit v závislosti na zvoleném imunosupresivním režimu.

Způsob podání

Doporučuje se perorální denní dávku rozdělit na dvě dílčí dávky (např. ráno a večer). Tobolky je třeba užít ihned po vyjmutí z blistru. Pacient má být upozorněn, aby nepolykal vysoušedlo. Tobolky by měly být spolknuty s tekutinou (nejlépe vodou).

Tobolky se užívají nalačno, nebo nejméně 1 hodinu před, případně 2-3 hodiny po jídle, aby se tak zajistila maximální absorpce (viz bod 5.2.).

Délka podávání

Aby se zabránilo rejekci transplantovaného štěpu, musí být imunosupresivní léčba dlouhodobá a nelze tedy stanovit maximální délku perorálního podávání.

Doporučené dávkování - transplantace jater

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých

Perorální léčbu přípravkem Prograf je třeba začít dávkou 0,10 - 0,20 mg/kg/den rozdělenou na dvě dávky (např. ráno a večer). Podávání by mělo začít přibližně 12 hodin po skončení operace.

Pokud stav pacienta nedovoluje zahájit perorální léčbu, je třeba začít intravenózní léčbu dávkou 0,01 - 0,05 mg/kg/den podávanou kontinuální infuzí po dobu 24 hodin.

Profylaxe rejekce transplantátu u dětí

Počáteční perorální dávka 0,30 mg/kg/den se rozdělí na dvě dávky (např. ráno a večer). Pokud stav pacienta nedovoluje zahájit perorální léčbu, je třeba začít intravenózní léčbu dávkou 0,05 mg/kg/den podávanou kontinuální infuzí po dobu 24 hodin.

Úprava dávky v potransplantačním období u dospělých a dětí

V potransplantačním období se dávky přípravku Prograf obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit souběžnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii přípravkem Prograf. Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Léčba rejekce u dospělých a dětí

Pro zvládnutí rejekční krize byly používány zvýšené dávky přípravku Prograf, doplňková léčba kortikosteroidy a zavedení krátkodobého podávání monoklonálních nebo polyklonálních protilátek.

Pokud se objeví příznaky toxicity (např. výrazné nežádoucí účinky - viz bod 4.8), bude možná nutné snížit dávky přípravku Prograf.

Při přechodu na Prograf je třeba léčbu zahájit počáteční perorální dávkou doporučenou k primární imunosupresi.

Informace o přechodu z cyklosporinu na Prograf jsou uvedeny níže v odstavci „Přizpůsobení dávky u zvláštních skupin pacientů“.

Doporučené dávkování - transplantace ledvin

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých

Perorální léčba přípravkem Prograf by měla začít dávkou 0,20 - 0,30 mg/kg/den rozdělenou do dvou dílčích dávek (např. ráno a večer). Léčba má začít do 24 hodin po ukončení chirurgického zákroku. V případech, kdy klinický stav pacienta neumožňuje perorální léčbu, je třeba intravenózní léčbu zahájit dávkou 0,05 - 0,10 mg/kg/den jako kontinuální 24hodinovou infuzi.

Profylaxe rejekce transplantátu u dětí

Počáteční perorální dávku 0,30 mg/kg/den je třeba rozdělit do dvou dávek (např. ráno a večer). Pokud klinický stav pacienta nedovoluje perorální podávání, musí se podat počáteční intravenózní dávka 0,075 - 0,100 mg/kg/den jako kontinuální 24hodinová infuze.

Úprava dávky v potransplantačním období u dospělých a dětí

V potransplantačním období se dávka přípravku Prograf obvykle snižuje. V některých případech se souběžná imunosupresivní terapie může ukončit a pacient může dostávat duální léčbu založenou na přípravku Prograf. Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Léčba rejekce u dospělých a dětí

Pro zvládnutí rejekční krize byly používány zvýšené dávky přípravku Prograf, doplňková léčba kortikosteroidy a krátkodobé podávání monoklonálních nebo polyklonálních protilátek. Pokud se objeví příznaky toxicity (např. výrazné nežádoucí účinky - viz bod 4.8), bude možná nutné snížit dávky přípravku Prograf.

Při přechodu na Prograf je třeba léčbu zahájit počáteční perorální dávkou doporučenou k primární imunosupresi.

Informace o přechodu z cyklosporinu na Prograf jsou uvedeny níže v odstavci „Přizpůsobení dávky u zvláštních skupin pacientů“.

Doporučené dávkování - transplantace srdce

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých

Prograf lze užívat buď s protilátkovou indukcí (což umožňuje pozdější zahájení terapie přípravkem Prograf), nebo u klinicky stabilizovaných pacientů alternativně i bez ní.

Po indukci protilátkami má být perorální léčba přípravkem Prograf zahájena dávkou 0,075 mg/kg/den rozdělenou do dvou dílčích dávek (např. ráno a večer). Podávání má být zahájeno do 5 dnů po provedeném chirurgickém zákroku, jakmile je klinický stav pacienta stabilizován. Pokud nelze vzhledem ke klinickému stavu pacienta podat dávku perorální cestou, je třeba zahájit intravenózní léčbu ve formě kontinuální 24hodinové infuze v dávce 0,01 – 0,02 mg/kg/den.

Byl publikován i alternativní postup, kdy byl takrolimus podán perorálně do 12 hodin po transplantaci. Tento přístup byl vyhrazen pro pacienty bez orgánové dysfunkce (např. renální). V takových případech byl takrolimus podáván perorálně v počáteční dávce 2 – 4 mg denně v kombinaci s mofetilmykofenolátem a kortikosteroidy nebo v kombinaci se sirolimem a kortikosteroidy.

Profylaxe rejekce transplantátu u dětí

Při pediatrické transplantaci srdce se Prograf používá s indukcí protilátkami i bez ní.

U pacientů bez indukce protilátkami je doporučená počáteční dávka v případě zahájení léčby intravenózním podáváním přípravku Prograf 0,03 - 0,05 mg/kg/den v kontinuální infuzi po dobu 24 hodin, aby koncentrace takrolimu v krvi dosahovala hodnot 15 – 25 ng/ml. Jakmile je to klinicky

proveditelné, měli by být pacienti převedeni na perorální léčbu. První dávka při perorální terapii by měla být 0,30 mg/kg/den, a měla by být zahájena 8 až 12 hodin po ukončení intravenózního podávání. Po indukci protilátkami, pokud je léčba přípravkem Prograf zahájena perorálně, je doporučena počáteční dávka 0,10 - 0,30 mg/kg/den a má být aplikována ve dvou dílčích dávkách (např. ráno a večer).

Úprava dávky v potransplantačním období u dospělých a dětí

Dávky přípravku Prograf se obvykle v potransplantačním období snižují. Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Rejekční léčba u dospělých a dětí

Pro zvládnutí rejekční krize byly používány zvýšené dávky přípravku Prograf, doplňková léčba kortikosteroidy a krátkodobé podávání monoklonálních nebo polyklonálních protilátek.

U dospělých pacientů převedených na Prograf by měla být počáteční perorální dávka 0,15 mg/kg/den podávána ve dvou dílčích dávkách (např. ráno a večer).

U pediatrických pacientů převedených na Prograf by měla být počáteční perorální dávka 0,20 - 0,30 mg/kg/den podávána ve dvou dílčích dávkách (např. ráno a večer).

Informace o konverzi z cyklosporinu na Prograf je v níže uvedené kapitole „Přizpůsobení dávky u zvláštních skupin pacientů“.

Doporučené dávkování - rejekční léčba u jiných typů alotransplantací

Doporučené dávkování u transplantací plic, pankreatu a střeva je založeno na omezených údajích z prospektivních klinických studií. U pacientů po transplantaci plic byl Prograf podáván v počáteční perorální dávce 0,10 - 0,15 mg/kg/den, u pacientů po transplantaci pankreatu byla počáteční perorální dávka 0,2 mg/kg/den a u pacientů po transplantaci střeva byla tato dávka 0,3 mg/kg/den.

Přizpůsobení dávky u zvláštních skupin pacientů

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné snížení dávky, aby se udržely minimální krevní hladiny v rovnovážném stavu v doporučeném cílovém rozmezí.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že farmakokinetika takrolimu není ovlivněna funkcí ledvin, není třeba dávkování upravovat. Avšak vzhledem k nefrotoxickému potenciálu takrolimu se doporučuje pečlivé sledování renálních funkcí (včetně koncentrace sérového kreatininu, výpočtu clearance kreatininu a sledování vylučování moči).

Pediatrická populace

Obecně potřebuje pediatrická populace k dosažení obdobných hladin v krvi dávky 1,5 až 2x vyšší než dospělí.

Starší pacienti

Z doposud získaných poznatků nevyplývá, že by se dávkování takrolimu u starších pacientů mělo upravovat.

Konverze z cyklosporinu

Pacientům převáděným z terapie založené na cyklosporinu na terapii založenou na přípravku Prograf je nutné věnovat pozornost (viz body 4.4 a 4.5). Terapie přípravkem Prograf má být zahájena s ohledem na koncentraci cyklosporinu v krvi a po zvážení klinického stavu pacienta. V případě zvýšených hladin cyklosporinu v krvi je vhodné odložit podávání přípravku Prograf. V praxi byla terapie přípravkem Prograf zahajována 12 – 24 hodin po ukončení léčby cyklosporinem. Po změně terapie je třeba pokračovat ve sledování hladiny cyklosporinu v krvi, protože může být ovlivněna jeho clearance.

Doporučené cílové koncentrace v plné krvi

Dávkování musí být primárně založeno na klinickém odhadu rejekce a tolerability každého

jednotlivého pacienta.

Pro optimalizaci dávkování je dostupných několik imunologických metod stanovení koncentrace takrolimu v krvi, včetně poloautomatického stanovení mikročásticovou enzymovou imunometodou (MEIA). Porovnání koncentrací uveřejněných v literatuře je nutné aplikovat na konkrétní klinické případy opatrně a v souvislosti s použitou metodou. V současné klinické praxi jsou hladiny v plné krvi sledovány pomocí imunologických metod.

V potransplantačním období by měly být sledovány minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu v krvi. Při perorální léčbě se krev na stanovení minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu má odebrat 12 hodin po jeho podání, tedy těsně před podáním další dávky. Frekvence monitorování krevní hladiny takrolimu je dána klinickou potřebou. Vzhledem k tomu, že Prograf je přípravek s nízkou clearance, může se změna v nastavení režimu dávkování projevit v krvi až po několika dnech. Minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu by měly být kontrolovány v časném potransplantačním období přibližně 2x týdně, a potom pravidelně v průběhu udržovací léčby. Monitorování hladin takrolimu v krvi je nutné také při úpravě jeho dávek, změně imunosupresivního režimu, nebo při souběžné terapii látkami, které mohou měnit koncentraci takrolimu v krvi (viz bod 4.5).

Z analýz klinických studií vyplývá, že většina pacientů může být úspěšně léčena, jestliže se hladina takrolimu v rovnovážném stavu v krvi udržuje pod hodnotou 20 ng/ml. Při interpretaci hladin v plné krvi je nutné zvažovat klinický stav pacienta.

V klinické praxi byly hladiny takrolimu v rovnovážném stavu v plné krvi v raném potransplantačním období obvykle v rozsahu 5 – 20 ng/ml u pacientů po transplantaci jater a 10 – 20 ng/ml u pacientů po transplantaci ledvin a srdce. Potom, v průběhu udržovací léčby, byly krevní hladiny u všech typů transplantací obvykle v rozmezí 5 – 15 ng/ml.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na takrolimus nebo jiné makrolidy.

Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byly pozorovány chyby v medikaci včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn různých forem takrolimu s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. Tyto záměny vedly k závažným nežádoucím účinkům včetně rejekce štěpu a dalším nežádoucím účinkům, které mohou být důsledkem buď nedostatečné, nebo nadměrné expozice takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny formy nebo režimu dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii (viz body 4.2 a 4.8).

V iniciační potransplantační fázi by mělo být rutinně prováděno vyšetřování následujících parametrů: krevní tlak, EKG, neurologický a zrakový stav, glykemie nalačno, ionty (zvláště draslík), jaterní a ledvinové funkční testy, hematologické parametry, srážlivost a hladina bílkovin v plazmě. Pokud dojde ke klinicky relevantním změnám sledovaných parametrů, je třeba imunosupresivní režim příslušně upravit.

Látky s potenciálem k interakcím

Pokud se s takrolimem kombinují látky s potenciálem k interakcím (viz bod 4.5) – zvláště silné inhibitory CYP3A4 (jako telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin nebo klaritromycin) nebo induktory CYP3A4 (jako rifampicin, rifabutin) – je třeba hladiny takrolimu v krvi monitorovat a jeho dávku přizpůsobit tak, aby se udržela podobná úroveň expozice takrolimu.

Vzhledem k riziku interakcí vedoucích buď k poklesu krevních hladin takrolimu a snížení klinického účinku takrolimu, nebo ke zvýšení krevních hladin takrolimu a riziku toxicity takrolimu, je třeba se vyhnout užívání rostlinných léčivých přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nebo jiných rostlinných přípravků současně s přípravkem Prograf (viz bod 4.5).

Je nutné se vyhnout současnému podávání cyklosporinu a takrolimu. Pacientům, kterým je podáván takrolimus poté, co užívali cyklosporin, je nutné věnovat pozornost (viz body 4.2 a 4.5).

Je třeba se vyhnout vysokému příjmu draslíku a diuretikům šetřícím draslík (viz bod 4.5).

Některé kombinace takrolimu s léčivými, o nichž je známo, že mají nefrotoxický nebo neurotoxický účinek, mohou riziko tohoto účinku zvyšovat (viz bod 4.5).

Vakcinace

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na vakcinaci, takže vakcinace v době léčby takrolimem může být méně účinná. Je třeba se vyhnout použití vakcín s živými oslabenými kmeny.

Gastrointestinální poruchy

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny gastrointestinální perforace. Protože gastrointestinální perforace je z léčebného pohledu závažná událost, která může vést k vážnému zdravotnímu stavu nebo k ohrožení života, měla by být zvažována adekvátní léčba ihned, jakmile se objeví podezřelé symptomy nebo příznaky.

Vzhledem k tomu, že hladiny takrolimu v krvi se mohou významně měnit při průjemových stavech, je třeba v těchto případech koncentraci takrolimu v krvi sledovat zvlášť pečlivě.

Srdeční poruchy

Vzácně byly pozorovány ventrikulární hypertrofie a hypertrofie septa hlášené jako kardiomyopatie. Většina takových případů byla reverzibilní a vyskytovala se primárně u dětí, u nichž byly koncentrace takrolimu v rovnovážném stavu v krvi mnohem vyšší než doporučené maximální hladiny. Další faktory, u nichž bylo zjištěno, že zvyšují riziko výskytu těchto klinických stavů, zahrnovaly již dříve existující srdeční choroby, léčbu kortikosteroidy, hypertenzi, dysfunkci ledvin nebo jater, infekce, retenci tekutin a edém. U vysoce rizikových pacientů, hlavně u malých dětí a u pacientů s vysokými dávkami imunosupresiv, je proto nutné provádět před transplantací i po transplantaci (např. zpočátku po 3 měsících a později po 9-12 měsících) sledování pomocí takových vyšetření, jako je echokardiografie nebo EKG. Pokud dojde k rozvoji abnormalit, je třeba uvážit snížení dávky přípravku Prograf, nebo změnu léčby na jiný imunosupresivní přípravek. Takrolimus může prodloužit QT interval a může způsobit *Torsades de pointes*. S opatrností je třeba přistupovat k pacientům s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, včetně pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou prodloužení QT intervalu, městnavým srdečním selháním, bradyarytmiemi a iontovými dysbalancemi. S opatrností je také třeba přistupovat k pacientům s diagnostikovaným nebo suspektním vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu nebo získaným prodloužením QT intervalu nebo k pacientům, kteří užívají konkomitantní medikaci, o níž je známo, že prodlužuje QT interval, vyvolává iontové dysbalance nebo zvyšuje expozici takrolimu (viz bod 4.5).

Lymfoproliferativní poruchy a malignity

U pacientů léčených přípravkem Prograf se mohou vyvinout lymfoproliferativní poruchy spojené s virem Epstein-Barr (EBV) (viz bod 4.8). Pacientům převedeným na Prograf se nesmí současně aplikovat antilymfocytární terapie. U velmi malých dětí (<2 roky), které jsou EBV-VCA-negativní, bylo zjištěno vyšší riziko rozvoje lymfoproliferativních poruch. Proto musí být EBV-VCA sérologie u této skupiny pacientů zjišťována už před zahájením léčby přípravkem Prograf. Během léčby se doporučuje pečlivé monitorování pomocí EBV-PCR. EBV-PCR pozitivita může přetrvávat i několik měsíců a sama o sobě nemusí znamenat lymfoproliferativní onemocnění nebo lymfom.

Tak jako u jiných imunosupresiv by, vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku maligních změn kůže, mělo být vystavení kůže slunečnímu a ultrafialovému světlu omezeno tím, že pacienti nosí ochranné oblečení a používají ochranný krém s vysokým ochranným faktorem.

Stejně jako u jiných vysoce účinných imunosupresiv není míra rizika vzniku sekundárního novotvaru známa (viz bod 4.8).

Posterioní reverzibilní encefalopatický syndrom (PRES)

U pacientů léčených takrolimem byl hlášen výskyt posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu (PRES). Pokud se u pacientů užívajících takrolimus objeví příznaky PRES, jako je bolest hlavy, změny duševního stavu, epileptické záchvaty a poruchy vidění, je třeba provést radiologické vyšetření (např. MRI). Pokud je diagnostikován PRES, doporučuje se odpovídající kontrola krevního tlaku a okamžité přerušování systémového podávání takrolimu. Pokud se přijmou příslušná opatření, většina pacientů se zcela uzdraví.

Oční poruchy

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny oční poruchy, které někdy vyústily až ve ztrátu zraku. V některých případech byl problém vyřešen převodem na jiné imunosupresivum. Pacienty je třeba poučit, aby hlásili změny zrakové ostrosti, změny barevného vidění, rozmazané vidění nebo poruchy zorného pole. V takových případech je doporučeno rychlé vyšetření a případné odeslání k oftalmologovi.

Infekce včetně oportunních infekcí

Pacienti léčení imunosupresivou včetně takrolimu mají zvýšené riziko infekcí včetně oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových i protozoárních), jako nefropatie spojené s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s virem JC. Pacienti jsou rovněž vystaveni zvýšenému riziku infekcí spojených s virovou hepatitidou (například reaktivaci hepatitidy B a C a *de novo* infekci, jakož i hepatitidě E, která může přejít do chronické formy). Tyto infekce jsou často spojeny s vysokou celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným nebo dokonce fatálním stavům. Je třeba, aby lékaři vzali tyto skutečnosti v úvahu při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů se zhoršující se funkcí jater nebo ledvin nebo s neurologickými příznaky. Prevence a léčba mají být v souladu s příslušnými klinickými pokyny.

Čistá aplazie červené řady

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy čisté aplazie červené řady (PRCA). U všech těchto pacientů se vyskytovaly rizikové faktory PRCA, jako je infekce parvovirem B19, prodělané onemocnění nebo současné podávání léčivých přípravků spojených s PRCA.

Pomocné látky

Prograf obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy a malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. Inkoust potisku používaný na tobolkách přípravku Prograf 0,5 mg a 1 mg obsahuje sójový lecithin. U pacientů hypersenzitivních na arašídový olej nebo sóju mají být riziko a závažnost hypersenzitivity zváženy s ohledem na prospěch z užívání přípravku Prograf.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolické interakce

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován jaterním CYP3A4. Byla také prokázána gastrointestinální metabolizace pomocí CYP3A4 ve střevní stěně. Souběžné užívání léčivých přípravků a léků rostlinného původu, o nichž je známo, že inhibují nebo indukují CYP3A4, může ovlivnit metabolismus takrolimu, a tím zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi. Důrazně se doporučuje důkladně sledovat hladiny takrolimu v krvi, stejně jako prodloužení QT intervalu (EKG), funkci ledvin a jiné nežádoucí účinky, pokud jsou souběžně podávány látky, které mohou ovlivňovat metabolismus prostřednictvím CYP3A4 a přerušit nebo přizpůsobit podle potřeby dávku takrolimu tak, aby jeho hladiny zůstaly stejné (viz body 4.2 a 4.4).

Inhibitory metabolismu

V klinické praxi bylo prokázáno, že následující látky zvyšují hladiny takrolimu v krvi: Silné interakce byly pozorovány u antimykotických látek, jako je ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol a isavuconazol, u makrolidového antibiotika erythromycinu, u inhibitorů HIV proteázy (např. ritonaviru, nelfinaviru, sachinaviru) nebo u inhibitorů HCV proteázy (např. telapreviru, bocepreviru a kombinace ombitasviru a paritapreviru s ritonavirem při užívání s dasabuvirem i bez něj), látky k optimalizaci farmakokinetiky kobicistatu a inhibitorů tyrosinkinázy nilotinibu a imatinibu. Současné podávání těchto látek může vyžadovat snížené dávky takrolimu téměř u všech

pacientů.

Slabší interakce byly pozorovány u klotrimazolu, klaritromycinu, josamycinu, nifedipinu, nikardipinu, diltiazemu, verapamilu, amiodaronu, danazolu, etinylestradiolu, omeprazolu, nefazodonu a (čínských) rostlinných přípravků obsahujících extrakt z rostliny *Schisandra sphenanthera*.

Bylo prokázáno, že následující látky jsou potenciálními inhibitory takrolimového metabolismu *in vitro*: bromokryptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, norethisteron, chinidin, tamoxifen, troleandomycin.

Bylo zaznamenáno zvýšení hladiny takrolimu v krvi u grapefruitové šťávy, a proto je třeba se vyhnout jejímu požívání.

Lansoprazol a cyklosporin mohou inhibovat metabolismus takrolimu zprostředkovaný CYP3A4 a vést ke zvýšení koncentrací takrolimu v krvi.

Jiné interakce, které mohou vést ke zvýšení hladin takrolimu v krvi

Takrolimus je velkou měrou vázán na plazmatické bílkoviny. Proto je třeba uvážit možnou interakci s jinými léčivými látkami, o nichž je známo, že mají vysokou afinitu k plazmatickým bílkovinám (např. NSA, perorální antikoagulační, nebo perorální antidiabetika).

Další potenciální interakce, které mohou zvýšit systémovou expozici takrolimu, zahrnují prokinetika (jako metoklopramid a cisaprid), cimetidin a magnesium-aluminium-hydroxid.

Induktory metabolismu

Klinicky vykazují schopnost snižovat hladiny takrolimu v krvi následující látky:

Silné interakce byly pozorovány u rifampicinu, fenytoinu nebo třezalky (*Hypericum perforatum*), což může vyžadovat zvýšení dávky takrolimu téměř u všech pacientů. Klinicky významné interakce byly pozorovány rovněž u fenobarbitalu. Prokázalo se, že udržovací dávky kortikosteroidů snižují hladiny takrolimu v krvi.

Vysoké dávky prednizolonu nebo methylprednizolonu podávané při léčbě akutní rejeckce mají potenciál zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi.

Karbamazepin, metamizol a isoniazid mohou snižovat koncentraci takrolimu.

Vliv takrolimu na metabolismus jiných léčivých přípravků

Takrolimus je známý inhibitor CYP3A4. Z toho důvodu může souběžné užívání takrolimu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány pomocí CYP3A4, ovlivnit metabolismus těchto léčivých přípravků.

Současné podávání takrolimu prodlužuje poločas cyklosporinu. Kromě toho se mohou vyskytnout synergistické/aditivní nefrotoxické účinky. Z tohoto důvodu se kombinované podávání cyklosporinu a takrolimu nedoporučuje a pokud podáváme takrolimus pacientům, kteří před tím užívali cyklosporin, je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz body 4.2 a 4.4).

Bylo prokázáno, že takrolimus zvyšuje hladiny fenytoinu v krvi.

Takrolimus může snížit clearance steroidních antikoncepčních prostředků. Poněvadž to může mít za následek zvýšené hladiny těchto hormonů v krvi, je třeba opatrnosti při rozhodování o kontracepčních opatřeních.

Znalosti o interakcích takrolimu se statiny jsou omezené. Z dostupných údajů lze soudit, že farmakokinetika statinů není současným podáváním takrolimu zásadně ovlivněna.

Údaje ze zkoušek na zvířatech ukázaly, že takrolimus může snižovat clearance a prodlužovat poločas fenobarbitalu a fenazonu.

Kyselina mykofenolová.

U pacientů léčených souběžně kyselinou mykofenolovou a cyklosporinem je nutno dbát zvýšené opatrnosti při převodu z cyklosporinu, který zasahuje do enterohepatální recirkulace kyseliny mykofenolové, na takrolimus, který tento účinek postrádá. Převedení na takrolimus může vést ke změnám expozice kyselině mykofenolové. Léky, které zasahují do enterohepatálního oběhu, mají schopnost snižovat hladinu kyseliny mykofenolové v plazmě a její účinnost. Při přechodu z cyklosporinu na takrolimus nebo naopak může být vhodné monitorovat hladinu kyseliny mykofenolové.

Ostatní interakce vedoucí ke škodlivým klinickým účinkům

Současné užívání takrolimu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že mají nefrotoxický nebo neurotoxický vliv, může toto působení zvýšit (např. aminoglykosidy, inhibitory gyrázy, vankomycin, sulfamethoxazol+trimethoprim, NSA, ganciklovir nebo aciklovir). Zvýšená nefrotoxicita byla také pozorována po podání amfotericinu B a ibuprofenu ve spojení s takrolimem.

Vzhledem k tomu, že léčba takrolimem může být spojena s hyperkalemií, nebo může zvýšit již existující hyperkalemiu, je třeba se vyhnout vysokému příjmu draslíku a diuretikům šetřícím draslík (např. amiloridu, triamterenu nebo spironolaktanu) (viz bod 4.4).

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na vakcinaci, takže vakcinace v době léčby takrolimem může být méně účinná. Je třeba se vyhnout použití vakcín se živými oslabenými kmeny (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje u člověka potvrdily, že takrolimus prochází placentou. Omezené údaje od příjemců transplantovaných orgánů neprokazují, že by ve srovnání s jinými imunosupresivními léčivými přípravky bylo riziko nežádoucích účinků a vlivu na průběh a výsledek těhotenství během léčby takrolimem zvýšeno. Nicméně byly hlášeny případy samovolných potratů. V současné době nejsou žádné jiné relevantní epidemiologické údaje k dispozici. Podání takrolimu těhotným ženám lze zvážit, pokud je tato léčba nutná, neexistuje bezpečnější alternativa a očekávaný prospěch ospravedlní potenciální riziko pro plod. V případě expozice *in utero* se doporučuje sledování novorozence s ohledem na potenciální nežádoucí účinky takrolimu (zvláště vliv na ledviny). Existuje riziko předčasného porodu (<7. týden) a také hyperkalemie u novorozence, která se však spontánně upraví. U potkanů a králíků způsobuje takrolimus embryofetální toxicitu a to v dávkách, které vykazují toxicitu pro matku (viz bod 5.3).

Kojení

Údaje u člověka dále potvrdily, že takrolimus přestupuje do mateřského mléka. Protože se nedá vyloučit škodlivý vliv na novorozence, neměly by ženy v době užívání přípravku Prograf kojit.

Fertilita

U potkanů byl pozorován negativní vliv takrolimu na fertilitu samců ve formě sníženého počtu spermií a jejich motility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Takrolimus může způsobit zrakové a neurologické poruchy. Tento účinek může být zvýšen, jestliže je současně s přípravkem Prograf požíván alkohol.

4.8 Nežádoucí účinky

Vzhledem k základnímu onemocnění a množství současně podávaných léků je profil nežádoucích účinků spojených s imunosupresivou často těžké stanovit.

Mnohé z dále uváděných nežádoucích účinků jsou reverzibilní a/nebo reagují na snížení dávky. Zdá se, že při perorální aplikaci je výskyt nežádoucích účinků nižší v porovnání s intravenózním podáním. Nežádoucí účinky uvádíme v sestupném pořadí podle frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100, < 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000, < 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace

Tak jako u ostatních vysoce účinných imunosupresiv jsou také při léčbě takrolimem pacienti často vystaveni zvýšenému riziku infekcí (virových, bakteriálních, mykotických, parazitárních). Průběh dříve vzniklých infekcí se může zhoršit. Mohou vzniknout jak generalizované, tak lokalizované infekce.

U pacientů léčených imunosupresivou včetně přípravku Prograf byly hlášeny případy nefropatie spojené s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojená s virem JC.

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

U pacientů léčených imunosupresivou je zvýšené riziko vzniku malignit. V souvislosti s léčbou takrolimem byly hlášeny benigní a maligní novotvary, včetně lymfoproliferativních poruch spojených s EBV a malignit kůže.

Poruchy krve a lymfatického systému

časté: anemie, leukopenie, trombocytopenie, leukocytóza, abnormální výsledky analýzy erytrocytů
méně časté: koagulopatie, abnormální výsledky vyšetření koagulace a krvácení, pancytopenie, neutropenie
vzácné: trombotická trombocytopenická purpura, hypoprotrombinemie, trombotická mikroangiopatie
není známo: čistá aplazie červené krevní řady, agranulocytóza, hemolytická anemie.

Poruchy imunitního systému

U pacientů, kteří užívají takrolimus, byly pozorovány alergické a anafylaktoidní reakce (viz bod 4.4).

Endokrinní poruchy

vzácné: hirsutismus.

Poruchy metabolismu a výživy

velmi časté: hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkalemie
časté: hypomagnesemie, hypofosfatemie, hypokalemie, hypokalcemie, hyponatremie, retence tekutin, hyperurikemie, snížená chuť k jídlu, metabolické acidózy, hyperlipidemie, hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie, abnormality jiných iontů
méně časté: dehydratace, hypoproteinemie, hyperfosfatemie, hypoglykemie.

Psychiatrické poruchy

velmi časté: insomnie
časté: příznaky úzkosti, zmatenost a dezorientace, deprese, depresivní nálada, poruchy nálady, noční můry, halucinace, duševní poruchy
méně časté: psychotické poruchy.

Poruchy nervového systému

velmi časté: tremor, bolest hlavy
časté: záchvaty, poruchy vědomí, parestezie a dysestezie, periferní neuropatie, závratě, zhoršené psaní, poruchy nervového systému
méně časté: kóma, krvácení do centrálního nervového systému a cévní mozkové příhody, paralýza a paréza, encefalopatie, poruchy řeči a používání jazyka, amnézie
vzácné: hypertonie
velmi vzácné: myastenie.

Poruchy oka

časté: rozmazané vidění, fotofobie, oční poruchy
méně časté: katarakta
vzácné: slepota
není známo: neuropatie zrakového nervu.

Poruchy ucha a labyrintu

časté: tinitus
méně časté: hypoakusie
vzácné: percepční hluchota
velmi vzácné: porucha sluchu.

Srdeční poruchy

- časté: ischemická choroba srdeční, tachykardie
méně časté: ventrikulární arytmie a zástava srdce, srdeční selhání, kardiomyopatie, ventrikulární hypertrofie, supraventrikulární arytmie, palpitace,
vzácné: perikardiální výpotek
velmi vzácné: *Torsades de pointes*.

Cévní poruchy:

- velmi časté: hypertenze
časté: krvácení, tromboembolické a ischemické příhody, periferní vaskulární poruchy, cévní hypotenzivní poruchy
méně časté: infarkt, hluboká žilní trombóza končetin, šok.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

- časté: dušnost, poruchy parenchymu plic, pleurální výpotek, faryngitida, kašel, nazální kongesce a záněty
méně časté: respirační selhání, poruchy respiračního traktu, astma
vzácné: syndrom akutní respirační tísně.

Gastrointestinální poruchy

- velmi časté: průjem, nauzea
časté: gastrointestinální zánětlivé stavy, gastrointestinální ulcerace a perforace, gastrointestinální krvácení, stomatitida a ulcerace, ascites, zvracení, gastrointestinální a abdominální bolest, dyspeptické příznaky, zácpa, flatulence, plynatost a distenze střev, řídká stolice, gastrointestinální příznaky
méně časté: paralytický ileus, akutní a chronická pankreatitida, refluxní choroba jícnu, porucha vyprazdňování žaludku
vzácné: subileus, pankreatická pseudocysta.

Poruchy jater a žlučových cest

- časté: cholestáza a ikterus, hepatocelulární poškození a hepatitida, cholangitida
vzácné: trombóza arteria hepatica, venookluzivní choroba jater
velmi vzácné: selhání jater, stenóza žlučovodu.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

- časté: pruritus, vyrážka, alopecie, akné, zvýšené pocení
méně časté: dermatitida, fotosenzitivita
vzácné: toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)
velmi vzácné: Stevens-Johnsonův syndrom.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

- časté: artralgie, svalové křeče, bolest v končetině, bolest zad
méně časté: kloubní onemocnění
vzácné: snížená pohyblivost.

Poruchy ledvin a močových cest

- velmi časté: porucha funkce ledvin
časté: renální selhání, akutní renální selhání, oligurie, renální tubulární nekróza, toxická nefropatie, močové abnormality, příznaky postižení močového měchýře a uretry
méně časté: anurie, hemolyticko-uremický syndrom
velmi vzácné: nefropatie, hemoragická cystitida.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

- méně časté: dysmenorea a děložní krvácení.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- časté: astenické stavy, febrilní stavy, edém, bolest a diskomfort, porucha percepce tělesné teploty

méně časté: víceorgánové selhání, onemocnění podobné chřipce, teplotní intolerance, pocit tlaku na hrudi, pocit roztřesenosti, abnormální pocit
vzácné: žízeň, pády, tíseň na hrudi, vředy
velmi vzácné: zmnožení tukové tkáně.

Vyšetření

časté: abnormality jaterních enzymů a funkce jater, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená tělesná hmotnost
méně časté: zvýšená sérová amyláza, abnormální EKG nálezy, abnormality při vyšetření srdeční frekvence a pulzu, snížená tělesná hmotnost, zvýšená hladina laktát-dehydrogenázy v krvi
velmi vzácné: abnormální echokardiogram, prodloužení intervalu QT na EKG.

Poranění, otravy a procedurální komplikace

časté: primární dysfunkce štěpu.

Byly pozorovány chyby v medikaci včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn různých forem takrolimu s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. V této souvislosti byla hlášena řada případů rejekce transplantátu (četnost nelze z dostupných údajů určit).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Bolest v končetinách byla popsána v řadě publikovaných kazuistik jako součást syndromu bolesti vyvolané inhibitory kalcineurinu (CIPS). Obvykle se jedná o bilaterální a symetrickou, těžkou a vzestupnou bolest v dolních končetinách a může být spojena se supratherapeutickými hladinami takrolimu. Tento syndrom může reagovat na snížení dávky takrolimu. V některých případech bylo nutné přejít na alternativní imunosupresi.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním jsou omezené. Bylo popsáno několik případů náhodného předávkování takrolimem s následujícími příznaky: tremor, bolest hlavy, nauzea a zvracení, infekce, kopřivka, letargie, zvýšené hladiny dusíku močoviny v krvi, zvýšené koncentrace sérového kreatininu a vzestup hladiny alaninaminotransferázy.

Při předávkování přípravkem Prograf neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud k němu dojde, je třeba provádět obecná podpůrná opatření a symptomatickou léčbu.

Vysoká molekulární hmotnost, nízká rozpustnost ve vodě a rozsáhlá vazba na erythrocyty a plazmatické bílkoviny je důvodem, proč se předpokládá, že takrolimus nebude dialyzovatelný. U ojedinělých pacientů s velmi vysokými plazmatickými hladinami byla při redukcí toxických koncentrací takrolimu efektivní hemofiltrace, eventuálně hemodiafiltrace. Při perorální intoxikaci je užitečný výplach žaludku a/nebo použití adsorbentů (jako je aktivní uhlí), pokud se použijí krátce po podání.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu, ATC kód: L04AD02

Mechanismus účinku a farmakodynamické působení

Předpokládá se, že účinek takrolimu na molekulární úrovni je zprostředkován vazbou na cytosolový protein (FKBP12), který je zodpovědný za nitrobuněčnou akumulaci sloučeniny. Komplex FKBP12 - takrolimus se specificky a kompetitivně váže na kalcineurin, čímž ho inhibuje. Tím dochází ke kalcium dependentní inhibici signálních drah T buněk, čímž se zamezí transkripci určité skupiny genů pro lymfokiny.

Takrolimus je silné imunosupresivum, jehož účinek byl ověřen v pokusech *in vitro* a *in vivo*.

Takrolimus zejména inhibuje tvorbu cytotoxických lymfocytů, které jsou hlavně zodpovědné za odhojení štěpů. Potlačuje aktivaci T-buněk a proliferaci B-buněk, která je závislá na T pomocných buňkách, a také tvorbu lymfokinů (jako např. interleukinu 2, interleukinu3 a γ -interferonu) a expresi receptorů interleukinu 2.

Výsledky uveřejněných údajů jiných primárních transplantací orgánů

Prograf se stal uznávaným způsobem léčby jako primární imunosupresivní léčivý přípravek po transplantaci plic, pankreatu a střeva. V uveřejněných prospektivních studiích byl účinek takrolimu jako primárního imunosupresiva sledován u přibližně 175 pacientů po transplantaci plic, 475 pacientů po transplantaci pankreatu a 630 pacientů po transplantaci střeva. Celkově lze říci, že bezpečnostní profil takrolimu v těchto uveřejněných studiích byl podobný jako v rozsáhlých studiích, kde byl takrolimus použit jako primární léčba u transplantaci jater, ledvin a srdce. Výsledky účinnosti v největších studiích každé indikace jsou shrnuty níže.

Transplantace plic

Předběžná analýza nedávné multicentrické studie se zabývala 110 pacienty, kteří podle náhodného výběru 1:1 dostávali buď takrolimus, nebo cyklosporin. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infuzí v dávce 0,01 až 0,03 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,05 až 0,3 mg/kg/den. V prvním roce po transplantaci byl hlášen nižší výskyt akutních rejekcí u pacientů léčených takrolimem oproti těm, kteří byli léčeni cyklosporinem (11,5 % proti 22,6 %), nižší výskyt chronických rejekcí a syndromu obliterující bronchiolitidy (2,86 % proti 8,57 %). Podíl jednoletého přežití pacientů byl 80,8 % u takrolimu a 83 % u cyklosporinové skupiny (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Další randomizovaná studie zahrnovala 66 pacientů léčených takrolimem oproti 67 pacientům léčeným cyklosporinem. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infuzí v dávce 0,025 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávce 0,15 mg/kg/den s následným přizpůsobením dávky cílovým hladinám v rovnovážném stavu v krvi v rozmezí 10 až 20 ng/ml. Jeden rok přežilo 83 % pacientů léčených takrolimem a 71 % těch, kteří byli léčeni cyklosporinem, dvouleté přežití bylo podle uvedeného pořadí 76 % a 66 %. Akutní rejekční příhody na 100 pacientů/dnů byly početně méně časté u skupiny s takrolimem (0,85 příhod), než u skupiny užívající cyklosporin (1,09 příhod). Obliterující bronchiolitida vznikla u 21,7 % pacientů léčených takrolimem a u 38,0 % pacientů cyklosporinové skupiny ($p=0,025$). Přejít na takrolimus byl potřebný u významně větší skupiny pacientů léčených cyklosporinem ($n=13$), než přechod takrolimem léčených pacientů na cyklosporin ($n=2$) ($p=0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995; 60:580).

V další dvoucentrické studii bylo náhodně vybráno 26 pacientů do takrolimové skupiny a 24 do cyklosporinové skupiny. Podávání takrolimu bylo zahájeno kontinuální intravenózní infuzí v dávce 0,05 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,1 až 0,3 mg/kg/den s následným přizpůsobováním dávky cílovým minimálním hladinám v rovnovážném stavu v krvi v rozmezí 12 až 15 ng/ml. Jeden rok přežilo 73,1 % pacientů léčených takrolimem a 79,2 % pacientů léčených cyklosporinem. Absence akutní rejekce po transplantaci plic byla vyšší ve skupině léčené takrolimem po 6 měsících (57,7 % proti 45,8 %) i po jednom roce (50 % proti 33,3 %) (Treede et al., *J Heart Lung Transplant* 2001;20:511).

Tyto tři studie vykazovaly podobné přežívání. Výskyt akutní rejekce byl ve všech třech studiích početně nižší u takrolimu a jedna ze studií zjistila významně nižší výskyt syndromu obliterující bronchiolitidy při léčbě takrolimem.

Transplantace pankreatu

Multicentrická studie zahrnovala 205 pacientů, kteří podstoupili současnou transplantaci pankreatu a ledvin, z nichž bylo metodou náhodného výběru 103 určeno k užívání takrolimu a 102 užívalo

cyklosporin. Počáteční perorální dávka takrolimu podle protokolu byla 0,2 mg/kg/den a později byla přizpůsobována tak, aby bylo dosaženo cílových minimálních hladin v rovnovážném stavu v krvi 8 až 15 ng/ml pátého dne a 5 až 10 ng/ml po šestém měsíci. Přežívání transplantovaného pankreatu jeden rok po operaci bylo významně vyšší u takrolimu 91,3%, než u cyklosporinu 74,5% ($p < 0,0005$), zatímco přežití ledvinového štěpu bylo v obou skupinách podobné. Celkem 34 pacientů bylo převedeno z léčby cyklosporinem na takrolimus, ale pouze 6 pacientů léčených takrolimem vyžadovalo převedení na alternativní terapii (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Transplantace střeva

Uveřejněná klinická studie z jednoho centra o použití takrolimu k primární léčbě po transplantaci střeva ukázala, že vypočítaná četnost přežití 155 pacientů (65 po transplantaci pouze střeva, 75 jater a střeva, 25 po multiviscerální transplantaci), kteří dostávali takrolimus a prednizon byla 75 % po jednom roce, 54 % po 5 letech a 42 % po 10 letech. V prvních letech byla počáteční perorální dávka takrolimu 0,3 mg/kg/den. Současně se vzrůstající zkušeností se v průběhu 11 let trvale zlepšovaly i výsledky. Zřejmě k tomu přispěla v této indikaci během let řada inovací, jako například technika pro časnou detekci infekce virem Epstein-Barr (EBV) a CMV, augmentace kostní dřeně, současné užívání daklizumabu, antagonisty interleukinu 2, nižší počáteční dávky takrolimu s cílovými minimálními hladinami v rovnovážném stavu 10 až 15 ng/ml, a nejnověji také ozarování alotransplantátu (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bylo prokázáno, že u člověka může docházet k absorpci takrolimu v celém zažívacím traktu.

Po perorálním podání přípravku Prograf tobolky je maximální koncentrace (C_{max}) takrolimu v krvi dosaženo přibližně za 1-3 hodiny. U některých pacientů se zdá, že je takrolimus vstřebáván kontinuálně po delší období, což má za následek poměrně plochý profil absorpce. Průměrná biologická dostupnost po perorálním podání takrolimu je v rozmezí 20 % - 25 %.

U většiny pacientů po transplantaci jater bylo po perorálním podání (0,30 mg/kg/den) dosaženo steady-state koncentrace takrolimu během 3 dnů.

U zdravých osob se prokázalo, že Prograf 0,5 mg, Prograf 1 mg a Prograf 5 mg tvrdé tobolky jsou bioekvivalentní, pokud jsou podávány v ekvivalentních dávkách.

Rychlost absorpce a množství absorbovaného takrolimu je největší nalačno. Přítomnost potravy snižuje jak rychlost absorpce, tak množství absorbovaného takrolimu. Tento vliv je zvláště významný u potravy s vysokým obsahem tuku, méně zřetelný je u potravy s vysokým obsahem sacharidů.

U stabilizovaných pacientů po transplantaci jater byla biologická dostupnost takrolimu po perorální aplikaci snížena, když byl podán po jídle se středním obsahem tuku (34 % energetické hodnoty).

Evidentní bylo snížení AUC (27%) a C_{max} (50%) a zvýšení t_{max} (173%) v plné krvi.

Ve studii se stabilizovanými pacienty po transplantaci ledvin, kterým byl podán Prograf okamžitě po standardní kontinentální snídani, byl účinek na biologickou dostupnost po perorálním podání méně zřetelný. Pokles v AUC (2 – 12 %) a C_{max} (15 – 38 %) a vzestup t_{max} (38 – 80 %) v plné krvi byly zřejmé.

Žluč neovlivňuje absorpci přípravku Prograf.

Existuje těsná korelace mezi AUC a minimálními hladinami v rovnovážném stavu v plné krvi.

Monitorování minimálních hladin v rovnovážném stavu v plné krvi je proto vhodným způsobem pro odhad systémové expozice.

Distribuce

Distribuce takrolimu po intravenózním podání má u člověka bifázický průběh. V systémovém oběhu se takrolimus silně váže na erytrocyty, což má za následek distribuční poměr koncentrací mezi plnou krví a plazmou 20:1. V plazmě se takrolimus silně váže (98,8 %) na plazmatické bílkoviny, hlavně na sérový albumin a α -1-kyselý glykoprotein.

Takrolimus je v těle do velké míry distribuován. Distribuční objem v rovnovážném stavu odvozený od plazmatické koncentrace je přibližně 1300 l (u zdravých subjektů). Odpovídajícím údajem v plné krvi je průměrně 47,6 l.

Takrolimus je látka s nízkou clearance. U zdravých subjektů byla celková tělesná clearance (TBC) stanovená z plné krve v průměru 2,25 l/hod. U dospělých pacientů po transplantaci jater, ledvin a

srdce byla naměřena clearance 4,1 l/hod., 6,7 l/hod. a 3,9 l/hod. podle uvedeného pořadí. U dětí po transplantaci jater je celková tělesná clearance dvakrát vyšší než u dospělých pacientů po transplantaci jater. Předpokládá se, že takové faktory jako nízký hematokrit a nízká hladina bílkovin, které mají za následek zvýšení podílu nevázané frakce takrolimu, nebo zvýšení metabolismu indukované kortikosteroidy mohou být odpovědné za vyšší clearance pozorované u příjemců transplantátů. Poločas takrolimu je dlouhý a variabilní. U zdravých jedinců je průměrný poločas stanovený v plné krvi přibližně 43 hodin. U dospělých pacientů po transplantaci jater je to průměrně 11,7 hodin, u dětí po transplantaci jater v průměru 12,4 hodin, v porovnání s 15,6 hodinami u dospělých pacientů po transplantaci ledvin. Zvýšené hodnoty clearance přispívají ke kratšímu poločasu pozorovanému u pacientů po transplantacích.

Biotransformace

Takrolimus je z velké části metabolizován v játrech, primárně cytochromem P450-3A4. Takrolimus je také ze značné části metabolizován ve střevní stěně. Bylo identifikováno několik metabolitů. Pouze u jednoho z nich byla *in vitro* prokázána imunosupresivní aktivita podobná takrolimu. Ostatní metabolity vykazovaly pouze malou nebo žádnou imunosupresivní aktivitu. V systémovém oběhu byl nalezen pouze jeden z neaktivních metabolitů v nízkých koncentracích. Metabolity tedy nepřispívají k farmakologické aktivitě takrolimu.

Eliminace

Po intravenózním i perorálním podání takrolimu značeného ¹⁴C se většina radioaktivity eliminovala stolicí. Přibližně 2 % se vyloučila močí. Méně než 1 % nezměněného takrolimu bylo detekováno v moči a stolicí, což ukazuje, že takrolimus je takřka úplně metabolizován před eliminací a že žluč má zásadní roli v procesu eliminace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve zkouškách toxicity na potkanech a paviánech byly nejvíce postiženými orgány ledviny a pankreas. U potkanů měl takrolimus toxické účinky na nervový systém a oči. U králíků byly po intravenózním podání takrolimu pozorovány reverzibilní kardiotoxické účinky.

U některých živočišných druhů se objevilo prodloužení QTc intervalu po intravenózním podání dávky od 0,1 do 1,0 mg/kg formou rychlé infuze /bolusové injekce. Maximální koncentrace v krvi, dosažené těmito dávkami, přesahovaly hodnotu 150 ng/ml, což je více než 6násobek průměrné maximální koncentrace naměřené při použití přípravku Prograf při transplantaci v klinické praxi.

U potkanů a králíků byla pozorována embryofetální toxicita, a to pouze v dávkách, které způsobily významné poškození mateřského organismu. U potkanů byly po podání toxických dávek postiženy samičí rozmnožovací funkce včetně porodu a potomstvo vykazovalo sníženou porodní hmotnost, životaschopnost a zhoršení růstu.

U potkanů byl zaznamenán nepříznivý účinek takrolimu na samčí plodnost projevující se sníženým množstvím a pohyblivostí spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prograf 0,5 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky:

hypromelosa,
sodná sůl kroskarmelosy,
monohydrát laktosy,
magnesium-stearát.

Obal tobolky:

želatina,
oxid titaničitý (E 171),
žlutý oxid železitý (E 172).

Potiskový inkoust: Šelak, sójový lecithin, simetikon, hyprolosa, červený oxid železitý (E 172).

Prograf 1 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky:

hypromelosa,
sodná sůl kroskarmelosy,
monohydrát laktosy,
magnesium-stearát.

Obal tobolky:

želatina,
oxid titaničitý (E 171).

Potiskový inkoust: Šelak, sójový lecithin, simetikon, hyprolosa, červený oxid železitý (E 172).

Prograf 5 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky:

hypromelosa,
sodná sůl kroskarmelosy,
monohydrát laktosy,
magnesium-stearát.

Obal tobolky:

želatina,
oxid titaničitý (E 171),
červený oxid železitý (E 172).

Potiskový inkoust: Šelak, oxid titaničitý (E 171) a propylenglykol.

6.2 Inkompatibility

Takrolimus není kompatibilní s PVC. Sondy, stříkačky nebo jiná zařízení, které se používají k přípravě suspenze z obsahu tobolky přípravku Prograf nesmí obsahovat PVC.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po otevření hliníkového sáčku: 1 rok.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Tvrdé tobolky se užívají ihned po vyjmutí z blistru.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr nebo PVC/PVDC/Al perforovaný blistr jednodávkový, 10 tobolek v blistru; 2, 3, 5, 6, 9 nebo 10 blisterů v Al sáčku obsahujícím vysoušedlo, krabička.

Prograf 0,5 mg tvrdé tobolky

20, 30, 50, 60 nebo 100 tvrdých tobolek v blistru.

20x1, 30x1, 50x1, 60x1 nebo 100x1 tvrdá tobolka v perforovaném jednodávkovém blistru.

Prograf 1 mg tvrdé tobolky

20, 30, 50, 60, 90 nebo 100 tvrdých tobolek v blistru.

20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1 nebo 100x1 tvrdá tobolka v perforovaném jednodávkovém blistru.

Prograf 5 mg tvrdé tobolky

30, 50, 60 nebo 100 tvrdých tobolek v blistru.

30x1, 50x1, 60x1 nebo 100x1 tvrdá tobolka v perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma s.r.o.
Rohanské nábřeží 678/29
186 00 Praha 8 - Karlín
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Prograf 0,5 mg tvrdé tobolky: 59/130/03-C

Prograf 1 mg tvrdé tobolky: 59/758/99-C

Prograf 5 mg tvrdé tobolky: 59/759/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Prograf 0,5mg tvrdé tobolky

Datum první registrace: 19. 3. 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 12. 2007

Prograf 1 mg tvrdé tobolky

Datum první registrace: 3. 11. 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 12. 2007

Prograf 5 mg tvrdé tobolky

Datum první registrace: 3.11.1999

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 12. 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 2 .2019