

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

PROGRAF  
0,5 mg kapsula, tvrda  
1 mg kapsula, tvrda  
5 mg kapsula, tvrda  
*takrolimus*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

PROGRAF 0,5 mg:  
jedna kapsula sadrži 0,5 mg takrolimusa (u obliku takrolimus monohidrata).  
Pomoćna supstanca sa poznatim učinkom: 62,85 mg laktoze monohidrata.  
Tinta za označavanje kapsule sadrži sojin lecitin u tragovima (0.48% ukupnog sastava tinte).

PROGRAF 1 mg:  
jedna kapsula sadrži 1 mg takrolimusa (u obliku takrolimus monohidrata).  
Pomoćna supstanca sa poznatim učinkom: 61,35 mg laktoze monohidrata.  
Tinta za označavanje kapsule sadrži sojin lecitin u tragovima (0.48% ukupnog sastava tinte).

PROGRAF 5 mg:  
jedna kapsula sadrži 5 mg takrolimusa (u obliku takrolimus monohidrata).  
Pomoćna supstanca sa poznatim učinkom: 123,60 mg laktoze monohidrata.

Popis pomoćnih supstanci je naveden u poglavlju 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrde

PROGRAF 0,5 mg: tvrde, neprovidne svijetložute želatinske kapsule punjene bijelim praškom. Na kapi kapsule crvenim slovima odštampana je oznaka "0,5 mg", a na tijelu kapsule "(f) 607" crvenom bojom.

PROGRAF 1 mg tvrde, neprovidne, želatinske kapsule, bijele boje punjene bijelim praškom. Na kapi kapsule crvenim slovima odštampana je oznaka "1 mg", a na tijelu kapsule "(f) 617" crvenom bojom.

PROGRAF 5 mg tvrde, neprovidne sivocrvene želatinske kapsule punjene bijelim praškom. Na kapi kapsule bijelim slovima odštampana je oznaka "5 mg", a na tijelu kapsule "(f) 657" bijelom bojom.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Profilaksa odbacivanja alogenih transplantata jetre, bubrega ili srca.  
Liječenje odbacivanja alogenih transplantata pri postojanju rezistencije na primjenu drugih imunosupresivnih lijekova.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Terapija lijekom Prograf zahtijeva pažljivo praćenje pacijenata od strane stručnog osoblja, kao i adekvatnu opremu. Samo ljekar specijalista koji ima iskustva u primjeni imunosupresivnih lijekova može da započne

liječenje odnosno izvrši izmjene immunosupresivne terapije kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija.

Nepažljiva ili nenamjerna zamjena, bez stručnog nadzora, formulacije sa trenutnim oslobađanjem formulacijom sa produženim oslobađanjem takrolimusa nije sigurna. Može dovesti do odbacivanja grafta ili povećanja učestalosti nuspojava uključujući umanjenu ili uvećanu immunosupresiju uslijed klinički značajnih razlika u sistemskoj izloženosti takrolimusu. Pacijenti treba da budu na terapiji jednom formulacijom takrolimusa i odgovarajućim dnevnim režimom doziranja. Pacijentima se zamjena jedne formulacije takrolimusa drugom ili zamjena režima doziranja mora izvršiti pod strogim nadzorom ljekara, specijaliste za transplantacije (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Nakon zamjene formulacija neophodan je terapijski monitoring lijeka, odnosno korigiranje režima doziranja, kako bi se osiguralo postojanje terapijske koncentracije lijeka u krvi.

### **Opće napomene**

Dolje navedene preporučene početne doze služe isključivo kao orijentacija. Doziranje lijeka Prograf je individualno i zavisi prvenstveno od kliničke procjene prihvatanja ili odbacivanja transplantata, što se vrši praćenjem koncentracije lijeka u krvi (vidjeti u daljem tekstu preporučene ciljne minimalne koncentracije lijeka u punoj krvi pacijenta). Ukoliko postoje jasni znaci odbacivanja transplantata, treba razmotriti izmjenu immunosupresivne terapije.

Prograf se primjenjuje intravenski (rastvor za injekcije) ili oralno (kapsule). Općenito, primjena može započeti oralno, u slučaju potrebe sadržaj kapsule može se suspendirati u vodi i primijeniti pomoću nazogastrične tube.

U inicijalnom postoperativnom periodu Prograf se primjenjuje uz druge immunosupresivne lijekove. Doze Prografa variraju zavisno od izabrane immunosupresivne terapije.

### **Doziranje**

#### **Preporučeno doziranje - transplantacija jetre**

##### Profilaksa odbacivanja alogenog transplantata - odrasli

Početna oralna doza lijeka Prograf je 0,10-0,20 mg/kg/dan, podijeljena u dvije doze (jutarnja i večernja). Sa primjenom lijeka treba započeti oko 12 sati od završetka operacije.

Ukoliko lijek ne može da se primijeni oralno uslijed općeg stanja pacijenta, daje se u vidu kontinuirane i.v. infuzije u trajanju od 24 sata u dozi od 0,01-0,05 mg/kg/dan.

##### Profilaksa odbacivanja alogenog transplantata - djeca

Početna oralna doza je 0,30 mg/kg/dan, podijeljena u dvije doze (jutarnja i večernja).

Ukoliko lijek ne može da se primijeni oralno uslijed općeg stanja pacijenta, daje se u vidu kontinuirane i.v. infuzije u trajanju od 24 sata u dozi od 0,05 mg/kg/dan.

##### Prilagođavanje doze u post-transplantacionom periodu - odrasli i djeca

U post-transplantacionom periodu doze lijeka Prograf najčešće treba da se smanje. U nekim slučajevima je moguće izostaviti istovremenu primjenu drugih immunosupresiva i nastaviti monoterapiju Prograf kapsulama. Poboljšanje stanja pacijenta u post-transplantacionom periodu može da promijeni farmakokinetiku takrolimusa i tada je neophodno da se doza prilagodi.

##### Terapija odbacivanja - odrasli i djeca

U terapiji epizoda odbacivanja transplantata primjenjuju se povećane doze lijeka Prograf uz dodatak kortikosteroida i kratkotrajnu primjenu mono-/poliklonalnih antitijela. Ukoliko se primijete znaci toksičnosti (npr. izražene nuspojave, vidjeti poglavlje 4.8) dozu lijeka Prograf treba smanjiti.

U slučaju konverzije na terapiju lijekom Prograf, liječenje treba započeti početnom oralnom dozom koja je ista kao kod primarne imunosupresije.

Za informaciju o konverziji sa ciklosporina na Prograf vidjeti poglavlje "Prilagođavanje doza kod specifičnih populacija pacijenata".

#### **Preporučeno doziranje - transplantacija bubrega**

##### Profilaksa odbacivanja alogenog transplantata - odrasli

Početna oralna doza lijeka Prograf je 0,20-0,30 mg/kg/dan, podijeljena u dvije doze (jutarnja i večernja). Sa primjenom lijeka treba započeti oko 24 sata od završetka operacije.

Ukoliko lijek ne može da se primijeni oralno uslijed kliničkog stanja pacijenta, daje se u vidu kontinuirane i.v. infuzije u trajanju od 24 sata u dozi od 0,05-0,10 mg/kg/dan.

##### Profilaksa odbacivanja alogenog transplantata - djeca

Početna oralna doza je 0,30 mg/kg/dan, podijeljena u dvije doze (jutarnja i večernja).

Ukoliko lijek ne može da se primijeni oralno uslijed općeg stanja pacijenta, daje se u vidu kontinuirane i.v. infuzije u trajanju od 24 sata u dozi od 0,075-0,100 mg/kg/dan.

##### Prilagođavanje doze u post-transplantacionom periodu - odrasli i djeca

U post-transplantacionom periodu doze lijeka Prograf najčešće treba da se smanje. U nekim slučajevima je moguće izostaviti istovremenu primjenu drugih imunosupresiva što dovodi do dvojne terapije utemeljene na lijeku Prograf. Poboljšanje stanja pacijenta u post-transplantacionom periodu može da promijeni farmakokinetiku takrolimusa i tada je neophodno da se doza prilagodi.

##### Terapija odbacivanja - odrasli i djeca

U terapiji epizoda odbacivanja transplantata primjenjuju se povećane doze lijeka Prograf uz dodatak kortikosteroida i kratkotrajnu primjenu mono-/poliklonskih antitijela. Ukoliko se primijete znaci toksičnosti (npr. izražene nuspojave, vidjeti poglavlje 4.8) dozu lijeka Prograf treba smanjiti.

U slučaju konverzije na terapiju lijekom Prograf, početna doza je ista kao kod primarne imunosupresije.

Za informaciju o konverziji sa ciklosporina na Prograf vidjeti poglavlje "Prilagođavanje doza kod specifičnih populacija pacijenata".

#### **Preporučeno doziranje - transplantacija srca**

##### Profilaksa odbacivanja alogenog transplantata - odrasli

Prograf se može primijeniti uz istovremenu indukciju antitijela (omogućava odložen početak terapije lijekom Prograf) ili bez indukcije antitijela kod klinički stabilnih pacijenata.

Nakon indukcije antitijela, početna oralna doza lijeka Prograf je 0,075 mg/kg/dan, podijeljena u dvije doze (jutarnja i večernja). Sa primjenom lijeka treba započeti u periodu od 5 dana od završetka operacije, čim se kliničko stanje pacijenta stabilizira. Ukoliko lijek ne može da se primijeni oralno uslijed kliničkog stanja pacijenta, daje se u vidu kontinuirane i.v. infuzije u trajanju od 24 sata u dozi od 0,01-0,02 mg/kg/dan.

U literaturi se može naći alternativni režim doziranja, gdje se takrolimus primjenjuje u roku od 12 sati po završetku transplantacije. Primjena lijeka na navedeni način je moguća samo kod pacijenata bez disfunkcije organa (npr. bez renalne disfunkcije), u početnoj oralnoj dozi od 2 mg do 4 mg dnevno, u kombinaciji sa mikofenolat mofetilom i kortikosteroidima ili u kombinaciji sa sirolimusom i kortikosteroidima.

##### Profilaksa odbacivanja alogenog transplantata - djeca

Kod pedijatrijskih pacijenata sa transplantacijom srca Prograf se može primijeniti uz istovremenu indukciju antitijela ili bez indukcije antitijela.

Kod pacijenata bez indukcije antitijela inicijalna primjena lijeka Prograf je intravenska u vidu kontinuirane i.v. infuzije u trajanju od 24 sata u preporučenoj dozi od 0,03-0,05 mg/kg/dan, kako bi se postigle koncentracije takrolimusa u krvi od 15 - 25 ng/ml. Oralnu primjenu lijeka treba započeti što je prije moguće. Prva oralna doza je 0,30 mg/kg/dan i primjenjuje se 8 do 12 sati po prestanku intravenske primjene lijeka.

Nakon indukcije antitijela, početna terapija lijekom Prograf je oralna. Preporučena početna doza je 0,10-0,30 mg/kg/dan, podijeljena u dvije doze (jutarnja i večernja).

#### Prilagođavanje doza u post-transplantacionom periodu - odrasli i djeca

U post-transplantacionom periodu doze lijeka Prograf najčešće treba da se smanje. Pобољшanje stanja pacijenta u post-transplantacionom periodu može da promijeni farmakokinetiku takrolimusa i tada je neophodno da se doza prilagodi.

#### Terapija odbacivanja - odrasli i djeca

U terapiji epizoda odbacivanja transplantata primjenjuju se povećane doze lijeka Prograf uz dodatak kortikosteroida i kratkotrajnu primjenu mono-/poliklonskih antitijela.

U slučaju konverzije odraslih pacijenata na terapiju lijekom Prograf, početna doza je 0,15 mg/kg/dan podijeljena u dvije doze (jutarnja i večernja). U slučaju konverzije pedijatrijskih pacijenata na terapiju lijekom Prograf, početna doza je 0,20 - 0,30 mg/kg/dan podijeljena u dvije doze (jutarnja i večernja).

Za informaciju o konverziji sa ciklosporina na Prograf vidjeti poglavlje "Prilagođavanje doza kod specifičnih populacija pacijenata".

#### **Preporučeno doziranje - terapija odbacivanja drugih transplantiranih organa**

Preporučeno doziranje nakon transplantacije pluća, pankreasa ili crijeva bazira se na ograničenim podacima iz prospektivnih kliničkih studija. Nakon transplantacije pluća Prograf se primjenjuje u početnoj oralnoj dozi od 0,10 - 0,15 mg/kg/dan, nakon transplantacije pankreasa u početnoj oralnoj dozi od 0,2 mg/kg/dan, a nakon intestinalne transplantacije u početnoj oralnoj dozi od 0,3 mg/kg/dan.

#### **Prilagođavanje doza kod specifičnih populacija pacijenata**

##### Pacijenti sa oboljenjem jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre neophodno je prilagođavanje doze kako bi se minimalni nivo lijeka u krvi održao u okviru preporučenih koncentracija.

##### Pacijenti sa oboljenjem bubrega

Oboljenje bubrega ne mijenja farmakokinetiku takrolimusa i nema potrebe za prilagođavanjem doze. Ipak, uzimajući u obzir nefrotoksični potencijal takrolimusa, neophodno je pažljivo praćenje funkcije bubrega (uključujući serijsko određivanje koncentracija kreatinina u serumu, klirens kreatinina i praćenje izlučivanja urina).

##### Pedijatrijska populacija

Da bi se postigao približno isti nivo lijeka u krvi kod djece su potrebne 1,5 - 2 puta veće doze nego kod odraslih.

##### Starije osobe

Nema podataka koji ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze takrolimusa kod starijih osoba.

##### Konverzija sa ciklosporina

Neophodan je oprez prilikom izmjene terapije sa ciklosporina na Prograf (vidjeti dio 4.4 i 4.5). Terapiju lijekom Prograf treba započeti nakon određivanja koncentracije ciklosporina u krvi i utvrđivanja kliničkog stanja pacijenta. Ukoliko je koncentracija ciklosporina u krvi velika, primjenu lijeka Prograf treba odložiti. U praksi, Prograf se primjenjuje 12 - 24 sati od prestanka primjene ciklosporina. Klirens ciklosporina može

da bude izmijenjen i zato treba nastaviti sa praćenjem koncentracije ciklosporina u krvi i nakon promjene terapije.

#### **Preporuke za određivanje minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi**

Doziranje lijeka Prograf je individualno i zavisi prvenstveno od kliničke procjene prihvatanja ili odbacivanja transplantata.

U cilju optimizacije doziranja, postoji nekoliko imunotest metoda za određivanje koncentracije takrolimusa u punoj krvi, uključujući i poluautomatski enzimski imunotest mikročestica (eng. MEIA "*microparticle enzyme immunoassay*"). Poređenje vrijednosti koncentracija iz literature sa vrijednostima dobijenim u kliničkoj praksi mora se vršiti veoma pažljivo, uz poznavanje specifičnosti metode određivanja. U suvremenoj kliničkoj praksi, koncentracije takrolimusa u punoj krvi prate se imunotest metodama.

Minimalne koncentracije takrolimusa u krvi prate se tokom ranog post-transplantacionog perioda. Kod oralne primjene lijeka, minimalne koncentracije u krvi određuju se oko 12 sati poslije primjene, neposredno prije primjene sljedeće doze. Učestalost određivanja zavisna je o kliničkim potrebama. Budući da Prograf ima mali klirens, od prilagođavanja doze do zapažanja promjena u krvi može proći i nekoliko dana. Minimalne koncentracije lijeka u punoj krvi trebalo bi određivati približno 2 puta nedjeljno tokom ranog post-transplantacionog perioda, a zatim periodično tokom terapije održavanja. Osim toga, minimalne koncentracije lijeka treba određivati u slučaju prilagođavanja doze, promjena u imunosupresivnom režimu ili poslije istovremene primjene lijekova koji mogu promijeniti koncentraciju takrolimusa u punoj krvi (vidjeti dio 4.5).

Rezultati kliničkih studija ukazuju da se većina pacijenata može uspješno liječiti pri minimalnim koncentracijama takrolimusa, nižim od 20 ng/ml. Prilikom interpretacije koncentracija takrolimusa u punoj krvi neophodno je uzeti u obzir kliničko stanje pacijenta.

U kliničkoj praksi uobičajena minimalna koncentracija takrolimusa u punoj krvi je u rasponu 5-20 ng/ml nakon transplantacije jetre ili 10-20 ng/ml u ranom post-transplantacionom periodu nakon transplantacije bubrega ili srca. Tokom terapije održavanja, koncentracija takrolimusa u punoj krvi treba da bude 5-15 ng/ml kod pacijenata sa transplantiranom jetrom, bubregom ili srcem.

#### Način primjene

Preporučeno je da se oralna dnevna doza podijeli u dvije doze (npr. jutarnja i večernja). Kapsulu progutati odmah po vađenju iz aluminijumskog blistera. Pacijente treba savjetovati da ne progutaju sredstvo za sušenje. Kapsule treba popiti uz tekućinu (najbolje vodu). Kapsule se uzimaju na prazan želudac, odnosno najmanje 1 sat prije ili 2-3 sata poslije obroka, kako bi se postigla maksimalna resorpcija (vidjeti poglavlje 5.2).

#### Trajanje terapije

Imunosupresija mora da bude kontinuirana kako bi se spriječilo odbacivanje alografta, shodno tome nema ograničenja trajanja terapije.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na takrolimus ili druge makrolide.

Preosjetljivost na bilo koji sastojak lijeka nabrajan u dijelu 6.1.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Prilikom nepažljivog ili nenamjernog prelaska sa oblika doziranja sa trenutnim na oblik doziranja sa produženim oslobađanjem takrolimusa bez stručnog nadzora, javljale su se medicinske greške. Ovo je dovelo do ozbiljnih nuspojava uključujući odbacivanje grafta ili drugih nuspojava koje mogu biti posljedica prekomjerne ili nedovoljne koncentracije takrolimusa. Pacijenti treba da budu na terapiji jednom formulacijom takrolimusa i odgovarajućim dnevnim režimom doziranja; pacijentima se zamjena jedne formulacije takrolimusa drugom ili promjena doze mora izvršiti pod strogim nadzorom ljekara, specijaliste za transplantacije (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

Tokom ranog post-transplantacionog perioda, pacijenta treba pažljivo pratiti i rutinski kontrolirati: krvni pritisak, EKG, neurološki status, funkciju vida, koncentraciju glukoze u stanju gladovanja, elektrolite (naročito kalijum), funkcionalne testove jetre i bubrega, hematološke parametre, testove koagulacije i određivanje proteina plazme. Ukoliko dođe do klinički značajnih promjena treba prilagoditi režim imunosupresivne terapije.

#### Supstance koje mogu ući u interakciju:

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

#### Inhibitori CYP3A4

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

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

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

#### Induktori CYP3A4

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

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

#### *P-glikoprotein*

Potrebno je oprez pri istovremenoj primjeni takrolimusa s lijekovima koji inhibiraju P-glikoprotein jer se mogu pojaviti povećani nivoi takrolimusa. Potrebno je pažljivo pratiti nivoe takrolimusa u punoj krvi i kliničko stanje pacijenta. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu takrolimusa (vidjeti 4.5).

#### Biljni pripravci

Tokom primjene lijeka Prograf treba izbjegavati biljne preparate koji sadrže kantaron (*Hypericum perforatum*) i ostale biljne preparate zbog mogućih interakcija koje bi dovele do smanjenja koncentracije takrolimusa u krvi i time do smanjenog kliničkog djelovanja takrolimusa ili do povećanja koncentracije takrolimusa u krvi i rizika od toksičnosti takrolimusa (vidjeti dio 4.5).

#### Druge interakcije

Treba izbjegavati kombinovanu primjenu ciklosporina i takrolimusa. Opres je potreban ukoliko se takrolimus primjenjuje kod pacijenata koji su prethodno primali ciklosporin (vidjeti dio 4.2 i 4.5).

Visoki unos kalija ili diuretike koji štede kalij potrebno je izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Određene kombinacije takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da imaju neurotoksične učinke mogu povisiti rizik za navedene učinke (vidjeti dio 4.5).

#### Cijepljenje

Imunosupresivi mogu uticati na odgovor na cijepljenje i cijepljenje tokom liječenja sa takrolimusom može biti manje učinkovito. Upotrebu živih atenuiranih cjepiva treba izbjegavati.

#### Nefrotoksičnost

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

#### Gastrointestinalni poremećaji

Kod pacijenata liječenih takrolimusom prijavljeni su slučajevi gastrointestinalnih perforacija. Obzirom da su gastrointestinalne perforacije medicinski značajan događaj koji može dovesti do životno ugrožavajućih ili ozbiljnih stanja, odmah nakon pojave znakova ili simptoma potrebno je razmotriti odgovarajuću terapiju.

Dodatno praćenje koncentracija takrolimusa u cirkulaciji preporučuje se kod pacijenata sa dijarejom, budući da mogu biti veoma izmijenjene u tom slučaju.

#### Srčani poremećaji

Ventrikularna hipertrofija ili hipertrofija septuma (opisane kao kardiomiopatije) prijavljivana je rijetko. U većini slučajeva je reverzibilna i najčešće se javljala kod djece kod koje je minimalna koncentracija lijeka neposredno prije sljedeće doze znatno viša od preporučenih maksimalnih koncentracija. Ostali faktori koji povećavaju rizik za nastanak kardiomiopatije su: postojeća oboljenja srca, primjena kortikosteroida, hipertenzija, disfunkcija jetre ili bubrega, infekcije, višak tekućine i edemi. Shodno tome, visoko rizični pacijenti, naročito mlađa djeca ili oni koji su na snažnoj imunosupresivnoj terapiji, moraju se pažljivo pratiti uz ehokardiografske ili EKG preglede, prije i posle transplantacije (u početku na 3 mjeseca, a zatim na 9-12 mjeseci). Ukoliko se primijete rezultati različiti od normalnih, smanjuje se doza lijeka Prograf ili se razmatra prelazak na drugi imunosupresivni lijek. Takrolimus može da produži QT interval i da izazove *Torsades de pointes*. Poseban oprez je neophodan kod pacijenata s faktorima rizika za produženje QT-a, uključujući pacijente koji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi imaju produženje QT-a, kongestivno zatajenje srca, bradiaritmije i poremećaje elektrolita. Potrebno je također oprez kod pacijenata sa poznatim ili sumnjom na kongenitalni sindrom produženog QT-intervalu ili kod pacijenata na kombiniranoj terapiji za koju se zna da produžuje QT interval, uzrokuje poremećaje elektrolita ili povećava izloženost takrolimusu (vidjeti dio 4.5).

#### Limfoproliferativni poremećaji i zloćudne bolesti

Kod pacijenata liječenih lijekom Prograf prijavljen je razvoj Epstein-Barr virusa (EBV) udružen sa limfoproliferativnim bolestima i drugim malignitetima, uključujući kožne karcinome i Kaposijev sarkom (vidjeti dio 4.8).

Pacijenti koji prelaze na liječenje lijekom Prograf, ne smiju da primaju istovremeno antilimfocitnu terapiju. Kod EBV-VCA seronegativne djece mlađe od 2 godine postoji veći rizik za razvoj limfoproliferativnih oboljenja. Zbog toga se kod ove populacije pacijenata mora utvrditi EBV-VCA serologija prije započinjanja primjene lijeka Prograf. Tokom liječenja neophodno je veoma pažljivo praćenje EBV-PCR. Pozitivan EBV-

PCR može perzistirati mjesecima i sam po sebi nije znak postojanja limfoproliferativnog oboljenja ili limfoma.

Kaposijev sarkom, uključujući slučajeve s agresivnim oblicima bolesti i smrtnim ishodom, prijavljen je kod pacijenata koji su primali takrolimus. U nekim slučajevima uočena je regresija Kaposijeva sarkoma nakon smanjenja intenziteta imunosupresije.

Kao i prilikom primjene drugih imunosupresivnih lijekova, zbog postojanja rizika za razvoj malignih promjena na koži, treba smanjiti izloženost pacijenta sunčevoj svjetlosti i UV-zračenju nošenjem zaštitne odjeće i upotrebom krema za sunčanje sa visokim zaštitnim faktorom.

Kao i kod primjene drugih imunosupresivnih lijekova, nije utvrđen rizik za razvoj sekundarnih karcinoma.

#### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Kod pacijenata na terapiji lijekom takrolimus prijavljivi su slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (eng. PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*). Ukoliko se kod pacijenata koji uzimaju takrolimus pojave simptomi koji ukazuju na PRES kao što su: glavobolja, izmijenjen mentalni status, konvulzije i poremećaj vida neophodno je sprovesti radiološku proceduru ispitivanja (npr. MRI). Ukoliko se dijagnosticira PRES, savjetuje se prekid terapije takrolimusom kao i adekvatna kontrola krvnog pritiska i napada. Najveći broj pacijenata se potpuno oporavi nakon preduzetih odgovarajućih mjera.

#### Poremećaji oka

Poremećaji oka, koji su ponekad uznapredovali do gubitka vida, su prijavljeni u pacijenta liječenih sa takrolimusom. Kod nekih slučajeva je prijavljeno povlačenje simptoma nakon prebacivanja na alternativni imunosupresiv. Pacijente treba savjetovati da prijave bilo kakve promjene u oštini vida, promjene u vidu boje, zamućen vid ili oštećenje vidnog polja, i u takvim slučajevima, preporučuje se brza procjena sa upućivanje pacijenta oftamologu po potrebi.

#### Infekcije uključujući oportunističke infekcije:

Kod pacijenata na terapiji imunosupresivima, uključujući Prograf postoji povećani rizik od pojave infekcija uključujući oportunističke infekcije (izazvanih bakterijama, gljivicama, virusima i protozoama) kao što su infekcije citomegalovirusom (CMV), BK virusna nefropatija i JC virusna progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). Pacijenti su takođe pod povišenim rizikom od infekcija sa virusnim hepatitisom (npr. reaktivacija hepatitisa B i C i *de novo* infekcija, kao i hepatitis E, koji mogu prerasti u hronična oboljenja). Ove infekcije su često povezane sa visokim ukupnim opterećenjem imunosupresivima i mogu dovesti do ozbiljnih ili fatalnih stanja, uključujući odbacivanje grafta, što ljekari moraju uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi u imunosupresivnih pacijenata sa poremećenom jetrenom ili renalnom funkcijom ili neurološkim simptomima. Prevencija i upravljanje simptomima bi trebalo biti u skladu sa odgovarajućim kliničkim vodičima.

#### Trombotička mikroangiopatija (TMA) (uključujući hemolitičko uremijski sindrom (HUS) i trombotičku trombocitopenijsku purpuru (TTP))

Dijagnozu TMA, uključujući trombotičku trombocitopeničnu purpuru (TTP) i hemolitičko uremijski sindrom (HUS), koji ponekad mogu dovesti do zatajenja bubrega ili smrtnog ishoda, treba razmotriti kod pacijenata koji imaju hemolitičku anemiju, trombocitopeniju, umor, fluktuirajuće neurološke manifestacije, oštećenje bubrega i groznicu. Ako se TMA dijagnosticira, potrebno je hitno liječenje, i potrebno je razmotriti prekidanje uzimanja takrolimusa od strane ordinirajućeg liječnika.

Istodobna primjena takrolimusa sa inhibitorom ciljane molekule rapamicina u sisavaca (eng. *mammalian target of rapamycin - mTOR*) (npr. sirolimus, everolimus) može povećati rizik od trombotičke mikroangiopatije (uključujući hemolitičko uremijski sindrom i trombotičku trombocitopenijsku purpuru).

#### Izolirana aplazija crvene krvne loze

Slučajevi izolirane aplazije crvene loze (PRCA) su bili zabilježeni u pacijenata liječenih takrolimusom.

Svi pacijenti su zabilježili rizične faktore za izoliranu aplaziju crvene loze kao što su parvovirus B19 infekcija, osnovna bolest ili istovremeno liječenje povezano sa PRCA-om.

#### Pomoćne supstance

Budući da Prograf sadrži laktozu, pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Tinta za označavanje Prograf kapsule sadrži sojin lecitin. U pacijenta koji su preosjetljivi na kikiriki ili soju, potrebno je procijeniti rizik i težinu reakcije preosjetljivosti u odnosu na korist primjene lijeka Prograf. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

#### Metaboličke interakcije

Metabolizam sistemski raspoloživog takrolimusa se vrši pomoću CYP3A4 enzima jetre. Postoje podaci i o metabolizmu u zidu crijeva pomoću CYP3A4 enzima. Istovremena primjena lijekova ili biljnih preparata za koje se zna da inhibiraju ili induciraju CYP3A4 enzime može uticati na metabolizam takrolimusa, odnosno povećati ili smanjiti koncentracije takrolimusa u krvi. Slijedom toga, prekid primjene takvih lijekova ili biljnih lijekovitih pripravaka može uticati na brzinu metabolizma takrolimusa i time na nivoe takrolimusa u krvi.

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

Prilikom istovremene primjene supstanci koje mogu promijeniti metabolizam CYP3A4, strogo se preporučuje pomno praćenje koncentracije takrolimusa u krvi pod nadzorom specijalista transplantacijske medicine, te praćenje funkcije grafta, produženje QT-a (s EKG-om), jednako kao i bubrežne funkcije i ostalih neželjenih djelovanja, uključujući neurotoksičnost, kako bi se po potrebi prilagodila ili prekinula doza takrolimusa radi održavanja slične nivoe izlaganja takrolimusu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Slijedom toga, pacijente treba pomno pratiti kada koriste takrolimus istovremeno s više supstanci koje utiču na CYP3A4 jer se učinci na izloženost takrolimusu mogu pojačati ili neutralizirati.

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

#### Lijekovi koji imaju učinke na takrolimus

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

Klasifikacija ili naziv lijeka/suspstance	Učinak interakcije među lijekovima	Preporuke koje se odnose na istovremenu primjenu
<p>Lijekovi s poznatim nefrotoksičnim ili neurotoksičnim učincima: aminoglikozidi, inhibitori giraze, vankomicin, sulfametoksazol + trimetoprim, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet</p>	<p>Mogu pojačati nefrotoksične ili neurotoksične učinke takrolimusa.</p>	<p>Potrebno je izbjegavati upotrebu takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da imaju nefrotoksični učinak. Kada se istovremena primjena ne može izbjeći, potrebno je pratiti bubrežnu funkciju i druge nuspojave i po potrebi prilagoditi dozu takrolimusa.</p>
<p>Jaki inhibitori CYP3A4: protugljivična sredstva (npr. ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol), makrolidni antibiotici (npr. telitromicin, troleandomicin, klaritromicin, jozamicin), inhibitori proteaze HIV-a (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), inhibitori proteaze HCV-a (npr. telaprevir, boceprevir, i kombinacija ombitasvira i paritaprevira s ritonaviro, primijenjena s dasabuvirom ili bez njega), nefazodon, farmakokinetički pojačivač kobicistat i inhibitori kinaze idelalisib, ceritinib. Opažene su i jake interakcije s makrolidnim antibiotikom eritromicinom.</p>	<p>Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. nefrotoksičnost, neurotoksičnost, produženi QT interval) što zahtijeva pomno praćenje [vidjeti dio 4.4]. Može doći do brzog i naglog povećanja nivoa takrolimusa, već u roku od 1 do 3 dana nakon istovremene primjene, usprkos promptnom smanjenju doze takrolimusa. Ukupna izloženost takrolimusu može porasti &gt; 5 puta. Kada se istovremeno primijene kombinacije s ritonaviro, izloženost takrolimusu može se povećati &gt;50 puta. Gotovo svi pacijenti mogu zahtijevati smanjenje doze takrolimusa, a može biti potreban i privremeni prekid primjene takrolimusa. Učinak na koncentracije takrolimusa u krvi može preostati nekoliko dana nakon dovršetka istovremene primjene.</p>	<p>Preporučuje se izbjegavanje istovremene primjene. Ako se ne može izbjeći istovremena primjena jakog inhibitora CYP3A4, razmotrite propuštanje doze takrolimusa na dan započinjanja primjene jakog inhibitora CYP3A4. Ponovno započnite primjenu takrolimusa naredni dan pri smanjenoj dozi na temelju koncentracija takrolimusa u krvi. Promjene u dozi takrolimusa i/ili učestalosti doziranja treba individualizirati i prilagoditi po potrebi na temelju najnižih koncentracija takrolimusa, koje treba procijeniti na početku, pratiti ih često (počevši unutar prvih nekoliko dana) i ponovno ih procijeniti prilikom dovršetka i nakon dovršetka primjene inhibitora CYP3A4. Nakon dovršetka, odgovarajuća doza i učestalost doziranja takrolimusa ovise o koncentracijama takrolimusa u krvi. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produženja QT intervala i drugih nuspojava.</p>

Klasifikacija ili naziv lijeka/suspstance	Učinak interakcije među lijekovima	Preporuke koje se odnose na istovremenu primjenu
Umjereni ili slabi inhibitori CYP3A4: protugljivična sredstva (npr. flukonazol, izavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidni antibiotici (npr. azitromicin), blokatori kalcijevih kanala (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, antivirusni lijekovi za HCV elbasvir/grazoprevir i glecaprevir/pibrentasvir, antivirusni lijekovi za CMV letermovir te inhibitori tirozin kinaze nilotinib, krizotinib, imatinib i (kineski) biljni lijekovi pripravci koji sadrže ekstrakte biljke Schisandra sphenanthera	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produženi QT interval) [vidjeti dio 4.4]. Može doći do brzog povećanja nivoa takrolimusa.	Potrebno je učestalo pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi, počevši unutar prvih par dana istovremene primjene. Smanjiti po potrebi dozu takrolimusa [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produženja QT intervala i drugih nuspojava.
Sljedeće su se supstance in vitro pokazale potencijalnim inhibitorima metabolizma takrolimusa: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produženi QT interval) [vidjeti dio 4.4].	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i smanjiti dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produženja QT intervala i drugih nuspojava.
Jaki induktori CYP3A4: rifampicin, fenitoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan, ili gospina trava/kantarion ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja [vidjeti dio 4.4]. Maksimalni učinak na koncentracije takrolimusa u krvi može se postignuti 1 - 2 sedmice nakon istovremene primjene. Učinak može preostati 1 - 2 sedmice nakon dovršetka liječenja.	Preporučuje se izbjegavanje istovremene primjene. Ako se ne može izbjeći, pacijenti mogu zahtijevati povećanje doze takrolimusa. Promjene u dozi takrolimusa treba individualizirati i prema potrebi prilagoditi na temelju najnižih koncentracija takrolimusa, koje treba procijeniti na početku, pratiti ih često (počevši unutar prvih nekoliko dana) i ponovno ih procijeniti prilikom dovršetka i nakon dovršetka primjene induktora CYP3A4. Nakon dovršetka primjene induktora CYP3A4, možda bude potrebno postupno prilagođavanje doze takrolimusa. Pažljivo pratiti funkciju grafta.

<b>Klasifikacija ili naziv lijeka/suspstance</b>	<b>Učinak interakcije među lijekovima</b>	<b>Preporuke koje se odnose na istovremenu primjenu</b>
Umjereni induktori CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin; slabi induktori CYP3A4: flukloksacilin	Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja [vidjeti dio 4.4].	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti funkciju grafta.
Kasprofungin	Može smanjiti najnižu koncentraciju takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja. Mehanizam interakcije nije potvrđen.	Pratiti minimalnu koncentraciju takrolimusa u punoj krvi i povećati dozu takrolimusa ako je potrebno (vidjeti dio 4.2). Pažljivo pratiti funkciju grafta.
Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina)	Zabilježeni su povećani nivoi takrolimusa u krvi pri istovremenoj primjeni takrolimusa s kanabidiolom. To može biti posljedica inhibicije intestinalnog P-glikoproteina, što dovodi do povećane bioraspodivnosti takrolimusa.	Potreban je oprez kod istovremene primjene takrolimusa i kanabidiola, uz pažljivo praćenje radi mogućih nuspojava. Pratiti koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa prema potrebi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Lijekovi s poznatim visokim afinitetom za proteine plazme, npr.: nesteroidni protuupalni lijekovi - NSAIL, peroralni antikoagulansi, peroralni antidijabetici	Takrolimus se velikim dijelom veže za proteine plazme. Treba uzeti u obzir moguće interakcije s drugim aktivnim suspstancama poznatim visokim afinitetom za proteine plazme.	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2].
Prokinetička sredstva: metoklopramid, cimetidin i magnezij-aluminij-hidroksid	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produženi QT interval).	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i smanjiti dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, produženje QT intervala uz pomoć EKG-a i pojavu drugih nuspojava.
Doze održavanja kortikosteroida	Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja [vidjeti dio 4.4].	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti funkciju grafta
Visoke doze prednizolona ili metilprednizolona	Mogu uticati na nivoje takrolimusa u krvi (povećati ili smanjiti) kada se primijene u liječenju akutnog odbacivanja.	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi.

Klasifikacija ili naziv lijeka/suspstancije	Učinak interakcije među lijekovima	Preporuke koje se odnose na istovremenu primjenu
Direktno djelujuće antivirusno liječenje (DAA)	Može uticati na farmakokinetiku takrolimusa promjenama u funkciji jetre tokom liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima, što je povezano s klirensom virusa hepatitisa. Može doći do smanjenja nivoa takrolimusa u krvi. Međutim, inhibirajući potencijal CYP3A4 određenih direktno djelujućih antivirusnih lijekova može neutralizirati taj učinak ili dovesti do povećanja nivoa takrolimusa u krvi.	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi kako bi se osigurala kontinuirana djelotvornost i sigurnost.

Istodobna primjena takrolimusa sa inhibitorom ciljane molekule rapamicina u sisavaca (eng. *mammalian target of rapamycin - mTOR*) (npr. sirolimus, everolimus) može povećati rizik od trombotičke mikroangiopatije (uključujući hemolitičko uremijski sindrom i trombotičku trombocitopenijsku purpuru) (vidjeti dio 4.4).

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

#### Utjecaj takrolimusa na metabolizam drugih lijekova

Takrolimus je inhibitor CYP3A4 izoenzima. Takrolimus može uticati na metabolizam istovremeno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 izoenzima.

Takrolimus produžava poluvrijeme eliminacije istovremeno primijenjenog ciklosporina. Može se razviti sinergističko/aditivno nefrotoksično djelovanje. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primjena ova dva lijeka, a pacijente koji su prije takrolimusa primali ciklosporin neophodno je pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Takrolimus povećava nivo fenitoina u krvi.

Takrolimus smanjuje klirens steroidnih kontraceptiva, produžava njihovo prisustvo u cirkulaciji, pa je neophodan oprez prilikom preduzimanja kontraceptivnih mjera.

Postoje ograničeni podaci o interakciji takrolimusa i statina. Raspoloživi podaci ukazuju da farmakokinetika statina uglavnom ostaje nepromijenjena prilikom istovremene primjene takrolimusa.

Kod životinja, takrolimus može da smanji klirens i produži poluvrijeme eliminacije pentobarbitala i antipirina (fenazona).

Mikofenolna kiselina. Preporučuje se oprez kod promjene kombinovane terapije sa ciklosporina, koji interferira sa enterohepatičkom recirkulacijom mikofenolne kiseline, na takrolimus, koji je lišen ovog učinka, jer bi ovo moglo rezultirati u promjeni izloženosti mikofenolne kiseline. Lijekovi koji interferiraju sa

enterohepatičkim ciklusom mikofenolne kiseline imaju potencijal da snize plazmatske nivoe i efikasnost mikofenolne kiseline. Preporučuje se terapijsko praćenje mikofenolne kiseline kada se prebaciju terapija sa ciklosporina na takrolimus i obratno.

Imunosupresivi mogu uticati na reakciju na cijepljenje zbog čega učinak cijepljenja tokom liječenja takrolimusom može biti manje efikasan, zato treba izbjegavati primjenu živih atenuiranih vakcina (vidjeti dio 4.4).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Podaci dobijeni od žena pokazuju da takrolimus prolazi placentu. Postoji rizik od hiperkalijemije kod novorođenčadi (npr. incidenca kod novorođenčadi od 7,2%, tj. 8 od 111) koja ima tendenciju spontane normalizacije. Liječenje takrolimusom može se razmotriti kod trudnica kada ne postoji sigurnija alternativa i kada procijenjena korist opravdava potencijalni rizik za fetus. U slučaju izloženosti in utero, preporučuje se praćenje novorođenčeta zbog mogućih nuspojava takrolimusa (posebno učinaka na bubrege).

##### *Rezultati neintervencijske studije sigurnosti nakon davanja odobrenja [EUPAS37025]*

Studija sigurnosti nakon odobrenja analizirala je 2905 trudnoća iz Međunarodnog registra transplantacijske trudnoće (TPRI), procjenjujući ishode kod žena liječenih takrolimusom (383 prijavljene prospektivno, uključujući 247 pacijenata s transplantiranim bubregom i 136 jetre), te onih na drugim imunosupresivima. Na temelju ograničenih podataka (289 prospektivno prijavljenih trudnoća s izloženošću takrolimusu u 1. tromjesečju), rezultati studije nisu ukazali na povećan rizik od većih malformacija. Veća prevalenca spontanog pobačaja primijećena je među ženama liječenim takrolimusom u poređenju s alternativnim imunosupresivima. Među bolesnicama s presađenim bubregom također je bila veća prevalenca preeklampsije kod žena liječenih takrolimusom. Međutim, općenito, nije bilo dovoljno dokaza za zaključak o riziku od ovih ishoda. Među bolesnicama s transplantiranim bubregom i jetrom koji su bili izloženi takrolimusu, 45% - 55% njihove živorođene djece bilo je prijevremeno, a 75% - 85% imalo je normalnu porođajnu težinu za gestacijsku dob. Slični rezultati primijećeni su za druge imunosupresive, iako su zaključci bili ometeni ograničenim dokazima.

Studijama na pacovima i kunićima dokazana je embriofetalna toksičnost takrolimusa primijenjenog u dozama toksičnim za ženku (vidjeti dio 5.3).

##### Dojenje

Podaci dobijeni ispitivanjem primjene lijeka kod ljudi potvrđuju prisutnost takrolimusa u majčinom mlijeku. Budući da se štetni efekti na dojenče ne mogu isključiti, za vrijeme primjene lijeka Prograf treba prekinuti sa dojenjem.

##### Plodnost

Opažen je negativni uticaj takrolimusa na mušku plodnost, u vidu smanjenja broja ili pokretljivosti spermija u pacova (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Takrolimus može izazvati vizuelne i neurološke smetnje. Ovaj efekat može biti pojačan ukoliko se lijek istovremeno uzima sa alkoholom.

#### **4.8. Nuspojave**

Profil nuspojava imunosupresivnih lijekova veoma je teško uspostaviti uslijed prirode postojećeg oboljenja i istovremene primjene više lijekova.

Mnoge od navedenih nuspojava su reverzibilne i/ili reagiraju na smanjenje doze. Oralna primjena povezana je sa manjom incidencijom nuspojava u odnosu na intravensku primjenu. Nuspojave su grupirane prema učestalosti na: veoma česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); manje česte

( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rijetke ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); veoma rijetke ( $< 1/10000$ ), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

#### Infekcije i infestacije

Kao i prilikom primjene drugih imunosupresiva, primjena takrolimusa praćena je povećanim rizikom za razvoj infekcija (virusnih, bakterijskih, gljivičnih, protozoalnih). Može doći do pogoršanja postojećih infekcija. Mogu se javiti i generalizirane i lokalne infekcije.

Prijavljeni su slučajevi infekcije citomegalovirusom (CMV), BK virusne nefropatije kao i JC virusne progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) kod pacijenata na terapiji imunosupresivima, uključujući Prograf.

#### Benigne i maligne neoplazme (uključujući ciste i polipe)

Kod pacijenata koji primaju imunosupresivnu terapiju postoji povećani rizik za nastanak maligniteta. Kod pacijenata liječenih takrolimusom prijavljeni su slučajevi nastanka benignih i malignih tumora, uključujući i razvoj limfoproliferativnih oboljenja izazvanih EB virusom, maligniteta kože i Kaposijev sarkom.

#### Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema

Česti: anemija, leukopenija, trombocitopenija, leukocitoza, odstupanje eritrocitnih parametara od normalnih.

Manje česti: poremećaj koagulacije, nalazi ispitivanja koagulacije i krvarenja koji odstupaju od normalnih, pancitopenija, neutropenija, trombotička mikroangiopatija.

Rijetki: trombotično trombocitopenijska purpura, hipoprotrombinemija,

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

#### Imunološki poremećaji

Alergijske i anafilaktičke reakcije prijavljene su kod pacijenata liječenih takrolimusom (vidjeti dio 4.4).

#### Endokrinološki poremećaji

Rijetki: hirzutizam.

#### Poremećaji metabolizma i ishrane

Veoma česti: hiperglikemija, hiperkalemija, dijabetes.

Česti: hipomagnezemija, hipofosfatemija, hipokalemija, hipokalcemija, hiponatremija, hipervolemija, hiperuricemija, smanjenje apetita, metabolička acidoza, hiperlipidemija, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, poremećaj elektrolita.

Manje česti: dehidracija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija, hipoglikemija.

#### Psihijatrijski poremećaji

Veoma česti: insomnija.

Česti: anksioznost, konfuzija i dezorijentacija, depresija, tuga, poremećaji raspoloženja, noćne more, halucinacije, mentalni poremećaji.

Manje česti: psihotični poremećaji.

#### Poremećaji nervnog sistema

Veoma česti: tremor, glavobolja.

Česti: konvulzije, poremećaj svijesti, parestezija i dizestezija, periferna neuropatija, vrtoglavica, poremećaj pisanja, poremećaj nervnog sistema.

Manje česti: koma, hemoragije u CNS-u, cerebrovaskularni insult, paraliza i pareza, encefalopatija, poremećaj govora i jezika, amnezija.

Rijetki: hipertenzija.

Veoma rijetki: mijastenija.

Nepoznatno: sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

#### Poremećaji na nivou oka

Česti: smanjena oštrina vida, fotofobija, poremećaji oka.  
Manje česti: katarakta.  
Rijetki: sljepilo.  
nepoznato: optička neuropatija

#### Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu

Česti: tinitus.  
Manje česti: hipoakuzija.  
Rijetki: senzoneuralni gubitak sluha.  
Veoma rijetki: oštećenje sluha.

#### Kardiološki poremećaji

Česti: ishemijska bolest srca, tahikardija.  
Manje česti: ventrikularne aritmije i zastoj srca, insuficijencija srca, kardiomiopatije, ventrikularna hipertrofija, supraventrikularne aritmije, palpitacije.  
Rijetki: perikardijalni izliv.  
Veoma rijetki: Torsade de pointes.

#### Vaskularni poremećaji

Veoma česti: hipertenzija.  
Česti: hemoragije, tromboembolija i ishemija, periferna vaskularna bolest, vaskularni hipotenzivni poremećaji.  
Manje česti: infarkt, tromboza dubokih vena, šok.

#### Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Česti: dispneja, bolest plućnog parenhima, pleuralni izlivi, faringitis, kašalj, nazalna kongestija, inflamacije.  
Manje česti: respiratorna insuficijencija, poremećaji respiratornog sistema, astma.  
Rijetki: akutni respiratorni distress sindrom.

#### Gastrointestinalni poremećaji

Veoma česti: dijareja, mučnina.  
Česti: inflamatorna oboljenja digestivnog sistema, gastrointestinalne ulceracije i perforacije, gastrointestinalne hemoragije, stomatitis i ulceracije, ascites, povraćanje, gastrointestinalni i abdominalni bol, znaci i simptomi dispepsije, opstipacija, flatulencija, nadutost i distenzija, mekana stolica, gastrointestinalni znaci i simptomi.  
Manje česti: paralitični ileus, akutni i kronični pankreatitis, gastroezofagealni refluks, otežano pražnjenje želuca.  
Rijetki: subileus, pseudocista pankreasa.

#### Hepatobilijarni poremećaji

Česti: holestaza i  
žutica, hepatocelularna nekroza i hepatitis, holangitis.  
Rijetki: tromboza hepatične arterije, venookluzivna bolest jetre.  
Veoma rijetki: insuficijencija jetre, stenoza žučnih puteva.

#### Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva

Česti: pruritus, osip, alopecija, akne, pojačano znojenje.  
Manje česti: dermatitis, preosetljivost na svjetlost.  
Rijetki: toksična epidermalna nekroliza (Lyell-ov sindrom).  
Veoma rijetki: Stevens-Johnson-ov sindrom.

#### Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva

Česti: artralgija, grčevi u mišićima, bol u ekstremitetu, bol u leđima.

Manje česti: oboljenja zglobova.  
Rijetki: smanjena pokretljivost

#### Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema

Veoma česti: oštećenje bubrega.

Česti: insuficijencija bubrega, akutna insuficijencija bubrega, oligurija, nekroza bubrežnih tubula, toksična nefropatija, poremećaj mokrenja, simptomi oboljenja mokraćne bešike i uretre.

Manje česti: anurija, hemolitički uremijski sindrom.

Veoma rijetki: nefropatija, hemoragijski cistitis.

#### Poremećaji reproduktivnog sistema i poremećaji na nivou dojki

Manje česti: dismenoreja i krvarenje iz maternice.

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Česti: astenija, povišena temperatura, edemi, bol i nelagodnost, poremećena percepcija tjelesne temperature.

Manje česti: sindrom multiorganske disfunkcije, stanja slična gripu, poremećaj termoregulacije, osjećaj pritiska u grudima, osjećaj nervoze, osjećaj drugačiji od normalnog.

Rijetki: žeđ, pad, stezanje u grudima, čir.

Veoma rijetki: uvećanje masnog tkiva.

#### Pretrage

Veoma česti: poremećaj nalaza funkcije jetre

Česti: povišen nivo alkalne fosfataze u krvi, povećanje tjelesne mase

Manje česti: povišen nivo amilaza u krvi, poremećaj EKG-a, poremećaj srčanog ritma i pulsa, smanjenje tjelesne mase, povišen nivo laktat dehidrogenaze u krvi

Veoma rijetki: odstupanje u nalazu ehokardiograma, elektrokardiogram produženog QT-a

#### Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije

Česti: primarna disfunkcija grafta.

Primijećene su medicinske greške uključujući i nepažljiv, nenamjeran ili prelazak sa oblika doziranja sa trenutnim na oblik doziranja sa produženim oslobađanjem takrolimusa bez stručnog nadzora. Prijavljeni su brojni slučajevi odbacivanja transplantata (učestalost se ne može procijeniti iz raspoloživih podataka).

#### Opis odabranih nuspojava

Bol u ekstremitetima opisana je u broju objavljenih slučajeva kao dio sindroma boli induciranim inhibitorima kalcineurina (eng. CIPS- *Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*). Obično se manifestira kao bilateralna i simetrična, ozbiljna, rastuća bol u donjim ekstremitetima i koja se može povezati sa supra-terapeutskim nivoima takrolimusa. Smanjenje doze takrolimusa može djelovati na sindrom. U nekim slučajevima, neophodna je bila promjena na alternativni imunosupresiv.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

Iskustvo sa predoziranjem je ograničeno. Prijavljeno je nekoliko slučajeva nenamjernog predoziranja. Simptomi su bili: tremor, glavobolja, mučnina i povraćanje, infekcije, urtikarija, letargija, povišenje ureje u krvi, kao i povišenje koncentracije kreatinina i alanin aminotransferaze u serumu.

Ne postoji specifični antidot za Prograf. U slučaju predoziranja, treba primijeniti opće mjere i simptomatsko liječenje.

Usljed velike molekulske mase takrolimusa, slabe rastvorljivosti u vodi i izraženog vezivanja za eritrocite i proteine plazme, pretpostavlja se da se ne može ukloniti dijalizom. U izoliranim slučajevima, kod pacijenata sa veoma visokim koncentracijama takrolimusa u plazmi, hemofiltracija ili hemodijafiltracija efikasno su uklonili lijek i snizili toksične koncentracije. Ispiranje želuca i/ili korištenje adsorbensa (npr. medicinski ugalj) mogu biti korisni ukoliko se primijene neposredno poslije oralne intoksikacije takrolimusom.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

**Farmakoterapijska skupina:** Imunosupresivi, Inhibitori kalcineurina

**ATC oznaka:** L04AD02

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički efekti

Smatra se da je učinak takrolimusa na molekulskom nivou posredovan vezivanjem za protein u citosolu FKBP12, što dovodi do intracelularne akumulacije jedinjenja. Kompleks FKBP12-takrolimus se specifično i kompetitivno vezuje i inhibira kalcineurin, dovodeći do kalcijum-zavisne inhibicije signalne transdukcije T-ćelija i tako sprečava transkripciju određene grupe gena za limfokine.

Takrolimus je veoma snažan imunosupresiv čija je aktivnost dokazana eksperimentima kako *in vitro* tako i *in vivo*.

Lijek inhibira stvaranje citotoksičnih limfocita, koji su najvećim dijelom odgovorni za odbacivanje grafta. Takrolimus suprimira aktivaciju T-ćelija i T-helper-zavisnu proliferaciju B-ćelija, formiranje limfokina (npr. interleukin-2, -3, i  $\gamma$ -interferon), kao i ekspresiju receptora za interleukin-2.

#### Objavljeni podaci vezani za druge primarne transplantacije

Primjena lijeka Prograf proširena je i na primarnu imunosupresiju nakon transplantacije pankreasa, pluća i intestinalne transplantacije. U objavljenim prospektivnim studijama ispitivana je primjena takrolimusa kao lijeka za primarnu imunosupresiju nakon transplantacije pluća kod 175 pacijenata, nakon transplantacije pankreasa kod 475 pacijenata i nakon intestinalnih transplantacija kod 630 pacijenata. Ukupni sigurnosni profil takrolimusa u objavljenim studijama skoro je podudaran onome prijavljenom nakon velikih studija gdje je takrolimus primjenjivan u primarnoj terapiji nakon transplantacije jetre, bubrega i srca.

Rezultati ispitivanja efikasnosti tokom najvećih studija u svakoj navedenoj indikaciji, sumirani su u sljedećem tekstu.

#### Transplantacija pluća

Dosadašnje analize nedavno završene multicentrične studije obuhvaćaju 110 pacijenata koji su randomizirano 1:1 primali ili takrolimus ili ciklosporin. Takrolimus je davan u vidu kontinuirane intravenske infuzije u početnoj dozi od 0,01 do 0,03 mg/kg/dan, a oralna doza iznosila je 0,05 do 0,3 mg/kg/dan. U toku prve godine nakon transplantacije prijavljen je manji broj slučajeva akutnog odbacivanja grafta kod grupe koja je primala takrolimus u odnosu na grupu koja je primala ciklosporin (11,5% vs 22,6%), kao i manja incidencija kroničnog odbacivanja, odnosno sindroma obliterantnog bronhiolitisa (2,86% vs 8,57%).

Jednogodišnja stopa preživljavanja pacijenata je 80,8% u takrolimus grupi i 83% u ciklosporin grupi (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Druga randomizirana studija uključila je 66 pacijenata koji su primali takrolimus i 67 pacijenata koji su primali ciklosporin. Takrolimus je davan u vidu kontinuirane intravenske infuzije u početnoj dozi od 0,025 mg/kg/dan, a oralna doza iznosila je 0,15 mg/kg/dan, sa naknadnim prilagođavanjem doze do ciljnih minimalnih koncentracija u krvi od 10 do 20 ng/ml. Jednogodišnji procenat preživljavanja pacijenata je 83% u takrolimus grupi i 71% u ciklosporin grupi, dok je dvogodišnji procenat preživljavanja iznosio 76% odnosno 66%. Broj epizoda akutnog odbacivanja na 100-pacijent-dana bio je manji u takrolimus grupi (0,85 epizoda) nego u ciklosporin grupi (1,09 epizoda). Obliterantni bronhiolitis razvio se kod 21,7% pacijenata u takrolimus grupi u odnosu na 38% pacijenata u ciklosporin grupi ( $p=0,025$ ). Kod značajno većeg broja pacijenata liječenih ciklosporinom ( $n=13$ ) bilo je neophodno promijeniti terapiju i uvesti takrolimus, nego što je bilo potrebno promijeniti terapiju pacijentima liječenim takrolimusom na ciklosporin ( $n=2$ ) ( $p=0,02$ ). (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

U dodatna dva centra randomizirano je 26 pacijenata da prima takrolimus i 24 pacijenta da prima ciklosporin.

Takrolimus je davan u vidu kontinuirane intravenske infuzije u početnoj dozi od 0,05 mg/kg/dan, a oralna doza iznosila je od 0,1 do 0,3 mg/kg/dan, sa naknadnim prilagođavanjem doze do ciljnih minimalnih koncentracija u krvi od 12 do 15 ng/ml. Jednogodišnja stopa preživljavanja pacijenata je 73,1% u takrolimus grupi i 79,2% u ciklosporin grupi. Odsustvo akutnog odbacivanja nakon 6 mjeseci bilo je izraženije u takrolimus grupi (57,7% vs 45,8%) i kao i godinu dana po transplantaciji (50% vs 33,3%). (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001; 20:511).

Rezultati tri studije pokazali su sličnu stopu preživljavanja. Incidenca akutnog odbacivanja brojčano je manja kod primjene takrolimusa u sve tri studije, a rezultati jedne studije ukazuju na znatno manji broj slučajeva obliterantnog bronhiolitisa kod pacijenata koji su primali takrolimus.

#### Transplantacija pankreasa

Multicentrična studija uključivala je 205 pacijenata kojima je izvršena istovremena transplantacija pankreasa i bubrega. Pacijenti su bili randomizirani da primaju takrolimus ( $n=103$ ) ili ciklosporin ( $n=102$ ). Početna oralna doza prema protokolu bila je 0,2 mg/kg/dan, sa naknadnim prilagođavanjem doze da bi se postigle ciljne minimalne koncentracije lijeka u krvi od 8 do 15 ng/ml do 5-og dana, odnosno 5 do 10 ng/ml poslije 6-og mjeseca. Jednogodišnje preživljavanje grafta pankreasa bilo je znatno veće u takrolimus grupi u odnosu na ciklosporin grupu: 91,3% vs 74,5% ( $p < 0,0005$ ), dok je preživljavanje grafta bubrega bilo slično u obje grupe. Kod ukupno 34 pacijenta izmijenjena je terapija od ciklosporina na takrolimus, dok je samo 6 pacijenata koji su primali takrolimus zahtijevalo alternativnu terapiju (Bechstein et al., Transplantation 2004; 77:1221).

#### Intestinalne transplantacije

Podaci iz publikacija vezanih za kliničko iskustvo u primjeni takrolimusa nakon intestinalne transplantacije potiču iz jednog centra i pokazuju da je statistički stopa preživljavanja kod 155 pacijenata (65-transplantacija crijeva, 75 - jetra i crijeva, i 25 multiorganska transplantacija) koji su primali takrolimus i prednizon, bio poslije prve godine 75%, za prvih 5 godina 54%, a za 10 godina 42%. U ranim godinama početna doza takrolimusa bila je 0,3 mg/kg/dan. Rezultati su se kontinuirano popravljali sa produžetkom primjene tokom 11 godina. Smatra se da je veliki broj inovacija, kao što su tehnika za rano otkrivanje Epstein-Barr (EBV) i CMV infekcija, augmentacija kostne srži, dopunska primjena antagonista interleukina-2 daklizumaba, sniženje početnih doza takrolimusa do postizanja ciljne minimalne koncentracije u krvi od 10 do 15 ng/ml, kao i najnovija, iradijacija alografta, tokom vremena doprinijeli boljim rezultatima u ovoj indikaciji (Elmagd et al., Ann Surg 2001; 234:404).

## **5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

### Resorpcija

Kod ljudi se takrolimus resorbira iz gastrointestinalnog trakta. Nakon oralne primjene maksimalna koncentracija ( $C_{max}$ ) takrolimusa u krvi dostiže se za oko 1-3 sata. Kod nekih pacijenata primijećena je kontinuirana resorpcija tokom produženog perioda, uz relativno ravnomjeran profil resorpcije. Srednje vrijednosti bioraspoloživosti oralno primijenjenog takrolimusa kreću se od 20% do 25%.

Kod većine pacijenata sa transplantiranom jetrom, nakon oralne primjene lijeka Prograf (0,30 mg/kg/dan), koncentracije lijeka Prograf u stanju ravnoteže (*steady-state*) postižu se u roku od 3 dana.

Kod zdravih osoba se pokazalo da su Prograf 0,5 mg kapsule, Prograf 1 mg kapsule i Prograf 5 mg kapsule bioekivalentne, poslije primjene jednakih doza.

Stopa i brzina resorpcije takrolimusa najveći su ako se uzima natašte. Prisustvo hrane smanjuje kako stopu tako i brzinu resorpcije takrolimusa, što je najviše izraženo nakon obroka sa puno masnoće. Uticaj ugljikohidrata je manje izražen.

Kod stabilnih pacijenata sa transplantiranom jetrom, biološka raspoloživost lijeka Prograf nakon oralne primjene je smanjena ukoliko je lijek uzet uz jelo koje sadrži umjerenu količinu masnoće (34%). Dolazi do smanjenja vrijednosti PIK (27%) i  $C_{max}$  (50%) i povećanja  $t_{max}$  (173%) u punoj krvi.

Kod stabilnih pacijenata sa transplantiranim bubregom, biološka raspoloživost lijeka Prograf primijenjenog odmah nakon standardnog kontinentalnog doručka nije bila značajnije izmijenjena. Primijećeno je smanjenje vrijednosti PIK (2 - 12%) i  $C_{max}$  (15 - 38%) i povećanje  $t_{max}$  (38-80%) u punoj krvi. Protok žuči ne utiče na resorpciju lijeka Prograf.

U stanju ravnoteže (*steady state*) postoji jaka korelacija između PIK i minimalnog nivoa lijeka u punoj krvi. Praćenjem minimalnog nivoa lijeka u punoj krvi dobija se dobra procjena sistemske izloženosti.

#### Distribucija i eliminacija

Kod ljudi, raspoloživost takrolimusa nakon intravenske primjene može se opisati kao dvofazna.

U sistemske cirkulaciji takrolimus se snažno vezuje za eritrocite, pa odnos koncentracija u punoj krvi i plazmi iznosi 20:1. Takrolimus se snažno vezuje za proteine plazme (>98,8%), uglavnom za serumske albumine i alfa-1-kiseli glikoprotein.

Takrolimus se u organizmu ekstenzivno distribuira. Volumen distribucije u stanju ravnoteže baziran na plazma koncentracijama iznosi oko 1300 l (zdrave osobe). Odgovarajuća vrijednost bazirana na koncentraciji u punoj krvi iznosi 47,6 l.

Takrolimus pripada grupi lijekova sa niskim klirensom. Kod zdravih ljudi prosječna vrijednost ukupnog klirensa preračunata iz koncentracije u punoj krvi je 2,25 l/h. Kod odraslih pacijenata sa transplantiranom jetrom, bubregom ili srcem vrijednosti su 4,1 l/h, 6,7 l/h odnosno 3,9 l/h. Djeca sa transplantiranom jetrom imaju vrijednosti TBC-a koje su oko dva puta veće od vrijednosti kod odraslih pacijenata sa transplantiranom jetrom. Faktori, kao što su niske vrijednosti hematokrita i proteina koje izazivaju povećanje nevezane frakcije lijeka, ili ubrzanje metabolizma izazvano primjenom kortikosteroida, mogu biti uzrok veće stope klirensa lijeka poslije transplantacije.

Poluvrijeme eliminacije takrolimusa je dugo i varijabilno. Kod zdravih osoba, prosječno poluvrijeme eliminacije u punoj krvi je oko 43 sata. Kod odraslih i djece sa transplantiranom jetrom, vrijednosti su oko 11,7 sati odnosno 12,4 sata, u poređenju sa 15,6 sati kod odraslih pacijenata sa transplantiranim bubregom. Kod pacijenata sa transplantatom, povećanje stope klirensa dovodi do skraćenja poluvremena eliminacije.

#### Metabolizam i biotransformacija

Takrolimus se u velikoj mjeri metabolizira u jetri, prvenstveno pomoću citokroma P450-3A4 (CYP3A4) i citokroma P450-3A5 (CYP3A5). Smatra se da se dijelom metabolizira i u zidu crijeva. Do sada je identificirano nekoliko metabolita, od kojih samo jedan ispoljava imunosupresivno djelovanje *in vitro* slično

takrolimusu. Ostali metaboliti ispoljavaju slabu ili nikakvu imunosupresivnu aktivnost. U sistemskoj cirkulaciji identificiran je samo jedan od inaktivnih metabolita u veoma niskoj koncentraciji. Zato, metaboliti ne doprinose farmakološkoj aktivnosti lijeka.

#### Eliminacija

Praćenjem eliminacije takrolimusa označenog sa <sup>14</sup>C izotopom nakon intravenske i oralne administracije, najveća radioaktivnost je primijećena u fecesu. Oko 2% ukupne radioaktivnosti se eliminira urinom. U urinu i fecesu je pronađeno manje od 1% nepromijenjenog takrolimusa, što ukazuje na to da se takrolimus skoro kompletno metabolizira prije eliminacije: osnovna eliminacija je putem žuči.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti lijeka**

Prilikom ispitivanja na pacovima i babunima, toksičnost lijeka prvenstveno se ispoljavala na nivou bubrega i pankreasa. Kod pacova su primijećeni toksični efekti na nivou čula vida i nervnog sistema. Kod zečeva je primjena takrolimusa, naročito intravenska, izazivala reverzibilne kardiotoksične efekte. Kada se takrolimus primjenjuje intravenski kao brza infuzija/bolus injekcija pri dozi od 0,1 do 1,0 mg/kg, u nekih životinjskih vrsta je uočeno QTc produženje. Vršna koncentracija u krvi postignuta s ovim dozama je bila viša od 150 ng/ml što je više nego 6 puta veće od srednjih vršnih koncentracija koje su uočene s lijekom Prograf u kliničkoj transplantaciji.

Embriofetalna toksičnost primijećena kod kunića i pacova, bila je ograničena na primjenu doza koje su pokazivale značajan toksični efekat na ženku. Kod pacova je bila oštećena ženska reproduktivna funkcija, uključujući porod, u toksičnim dozama, pri čemu su potomci pokazivali smanjenu porođajnu težinu, vijabilnost i rast.

Kod pacova je utvrđen negativan efekat takrolimusa na fertilitet mužjaka, u vidu smanjenja broja spermija i njihove pokretljivosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih supstanci**

#### **PROGRAF 0,5 mg kapsule, tvrde**

Sadržaj kapsule:

Hipromeloza, kroskarmeloza-natrijum; laktoza, monohidrat; magnezijum-stearat.

Sastav prazne kapsule:

Titan-dioksid (E171); željezo(III)-oksid, žuti (E172); želatin.

Boja na ovojnici kapsule:

Šelak; lecitin (soja); hidroksipropil celuloza; simetikon; željezo(III)-oksid, crveni (E172).

#### **PROGRAF 1 mg kapsule**

Sadržaj kapsule:

Hipromeloza, kroskarmeloza-natrijum; laktoza, monohidrat; magnezijum-stearat.

Sastav prazne kapsule:

Titan-dioksid (E171); želatin.

Boja na ovojnici kapsule:

Šelak; lecitin (soja); hidroksipropil celuloza; simetikon; željezo(III)-oksid, crveni (E172).

#### **PROGRAF 5 mg kapsule**

Sadržaj kapsule:

Hipromeloza, kroskarmeloza-natrijum; laktoza, monohidrat; magnezijum-stearat.

Sastav prazne kapsule:

Titan-dioksid (E171); željezo(III)-oksid, crveni (E172); želatin.

Boja na ovojnici kapsule:

Šelak; titan-dioksid (E171), propilenglikol

## **6.2. Inkompatibilnost**

Takrolimus nije kompatibilan sa PVC-om (polivinil-kloridom). Nazogastrična tuba kao i drugi pribor koji se koristi za pripremu ili primjenu Prograf kapsula ne smije biti od PVC.

## **6.3. Rok upotrebe**

PROGRAF 0,5 mg/ PROGRAF 1 mg/ PROGRAF 5mg

Blister u zaštitnoj aluminijumskoj foliji: 3 godine

Nakon otvaranja zaštitne aluminijumske folije: 12 mjeseci

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

PROGRAF 0,5 mg/PROGRAF 1 mg/PROGRAF 5mg

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

Blisteri se čuvaju u originalnom pakovanju u cilju zaštite od vlage.

Kapsule bi trebalo popiti odmah pošto se izvade iz blistera.

Nakon otvaranja aluminijumske folije, blistere čuvati na temperaturi do 30°C.

## **6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja spremnika**

PVC/PVDC/aluminijumski blister ili PVC/PVDC/aluminijumski perforirani blisteri sa jediničnim dozama. Tri ili šest blistera u zaštitnom aluminijumskom omotu sa desikantom.

U jednom blisteru ima 10 kapsula.

### **PROGRAF 0,5 mg kapsule**

3 blistera sa desikantom u aluminijumskoj foliji.

### **PROGRAF 1 mg kapsule**

6 blistera sa desikantom u aluminijumskoj foliji.

### **PROGRAF 5 mg kapsule**

3 blistera sa desikantom u aluminijumskoj foliji.

## **6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka**

Na temelju imunosupresivnih učinaka takrolimusa, tokom pripreme treba izbjegavati udisanje ili izravni kontakt s kožom ili sluznicom formulacija za injekciju, praška ili granula sadržanih u lijekovima s takrolimusom. Ako dođe do takvog kontakta, oprati kožu i isprati zahvaćeno oko ili oči. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima

## **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA**

### **Administrativno sjedište**

Astellas Ireland Co., Ltd.

Killorglin, Co. Kerry, V93 FC86, Irska

### **Proizvođač gotovog lijeka**

Astellas Ireland Co. Ltd.

Killorglin Co. Kerry, V93 FC86, Irska

### **Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

CLINRES FARMACIJA d.o.o.

Alipašina 29, Sarajevo

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Prograf, 30x0,5 mg, kapsula, tvrda: 04-07.3-2-6382/20 od 02.07.2021

Prograf, 60x1 mg, kapsula, tvrda: 04-07.3-2-6383/20 od 02.07.2021

Prograf, 30x5 mg kapsula, tvrda: 04-07.3-2-6384/20 od 02.07.2021

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA : 30.04.2025.**