

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

GECROL 1 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá kapsula lieku GECROL 1 mg obsahuje 1 mg takrolimu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna tvrdá kapsula lieku GECROL 1 mg obsahuje 108,6 mg bezvodnej laktózy.
Jedna tvrdá kapsula lieku GECROL 1 mg obsahuje 2,25 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdé kapsuly.

GECROL 1 mg tvrdé kapsuly: tvrdé kapsuly s viečkom a telom kapsuly bielej farby obsahujúce biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek GECROL je indikovaný deťom a dospelým na:
Profylaxiu odvrhnutia transplantátu u príjemcov alogénneho štepu pečene, obličiek alebo srdca.
Liečbu odvrhnutia alogénneho štepu rezistentného na liečbu inými imunosupresívnymi liekmi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba GECROLOM si vyžaduje starostlivé sledovanie personálom s požadovanou kvalifikáciou a vybavením.

Liek majú predpisovať a zmeny v imunosupresívnej liečbe vykonávať len lekári so skúsenosťami s imunosupresívnou liečbou a s manažmentom pacientov po transplantácii.

Neúmyselné, náhodné alebo neodkontrolované zámesty liekových foriem s obsahom takrolimu s okamžitým alebo predĺženým uvoľňovaním sú nebezpečné. Môže to viesť k odvrhnutiu štepu alebo k zvýšenému výskytu nežiaducich účinkov, zahrňujúcich nízku alebo nadmernú imunosupresiu, zapríčinenú klinicky relevantnými rozdielmi v systémovej expozícii takrolimu. Pacienti sa majú udržiavať na jednej liekovej forme s obsahom takrolimu s patričným denným dávkovacím režimom; zmeny liekovej formy alebo dávkovacieho režimu sa môžu vykonať len pod prísny dohľad odborníka na transplantáciu (pozri časť 4.4 a 4.8). Po zmene na akúkoľvek alternatívnu liekovú formu sa musí vykonať terapeutické monitorovanie lieku a vykonať úpravy v dávkovaní, aby sa zabezpečilo udržanie systémovej expozície takrolimu.

Všeobecné odporúčania

Počiatkové odporúčané dávkovania uvedené ďalej sú určené výhradne ako návod. Dávkovanie takrolimu má byť v prvom rade založené na individuálnom klinickom posúdení odvrhnutia a znášanlivosti u každého pacienta a podporené sledovaním hladiny v krvi (pozri nižšie „Doporučené cieľové minimálne koncentrácie v plnej krvi“). Ak sa objavia klinické príznaky odvrhnutia, má sa zvážiť zmena imunosupresívneho režimu.

Takrolimus sa môže podávať intravenózne alebo perorálne. Zvyčajne sa dávkovanie môže začať perorálne; v prípade potreby sa obsah kapsuly rozpustený vo vode podáva pomocou nazogastrickej sondy. Takrolimus sa zvyčajne podáva v kombinácii s inými imunosupresívnymi liečivami v počiatkovom pooperačnom období. Dávka GECROLu sa môže meniť v závislosti od zvoleného imunosupresívneho režimu.

Spôsob podávania

Odporúča sa, aby sa perorálna denná dávka podávala v dvoch rozdelených dávkach (napr. ráno a večer). Kapsuly sa musia užiť ihneď po vybratí z blistra. Pacienta je vhodné upozorniť aby neprehltol vysušiaciu látku. Kapsuly sa majú prehltnúť s tekutinou (najlepšie s vodou). Aby sa dosiahla maximálna absorpcia (pozri časť 5.2), kapsuly sa majú obvykle užívať na prázdny žalúdok alebo najmenej 1 hodinu pred alebo 2 až 3 hodiny po jedle.

Trvanie liečby

Na potlačenie odvrhnutia štepu sa musí udržiavať imunosupresia; preto nie je možné určiť dĺžku trvania perorálnej liečby.

Odporúčané dávkovanie – transplantácia pečene

Profylaxia odvrhnutia transplantátu – dospelí

Perorálna liečba takrolimom sa má začať dávkou 0,10 – 0,20 mg/kg/deň podanou v dvoch rozdelených dávkach (napr. ráno a večer). Podávanie sa má začať približne 12 hodín po ukončení operácie. Ak sa dávka pre klinický stav pacienta nemôže podať perorálne, má sa začať intravenózna liečba dávkou 0,01 – 0,05 mg/kg/deň ako kontinuálna 24-hodinová infúzia.

Profylaxia odvrhnutia transplantátu – deti

Začiatková perorálna dávka 0,30 mg/kg/deň sa má podať v dvoch rozdelených dávkach (napr. ráno a večer). Ak klinický stav pacienta neumožňuje perorálne podávanie, má sa podať úvodná intravenózna dávka 0,05 mg/kg/deň ako kontinuálna 24-hodinová infúzia.

Úprava dávkovania počas obdobia po transplantácii u dospelých a detí

Dávky takrolimu sa v období po transplantácii zvyčajne znižujú. V niektorých prípadoch je možné ukončiť súbežnú imunosupresívnu liečbu, čo vedie k monoterapii takrolimom.

Posttransplantačné zlepšenie stavu pacienta môže zmeniť farmakokinetiku takrolimu a môže vyžadovať ďalšie úpravy v dávkovaní.

Liečba odvrhnutia – dospelí a deti

Zvýšené dávky takrolimu, doplnková liečba kortikosteroidmi a zahájenie krátkodobej liečby mono/polyklonálnymi protilátkami, sa všetky používali na zvládnutie epizód odvrhnutia. Ak sa zaznamenajú príznaky toxicity (napr. zvýraznené nežiaduce účinky – pozri časť 4.8), môže sa vyžadovať zníženie dávky takrolimu.

Pri zmene na takrolimus sa má liečba začať počiatkovou perorálnou dávkou odporúčanou na primárnu imunosupresiu.

Informácie o zmene z cyklosporínu na GECROL, pozri nižšie v časti “Stanovenie dávky u špecifických populácií pacientov”.

Odporúčanie dávkovanie – transplantácia obličiek

Profylaxia odvrhnutia transplantátu – dospelí

Perorálna liečba takrolimom sa má začať dávkou 0,20 – 0,30 mg/kg/deň podanou v dvoch rozdelených dávkach (napr. ráno a večer). Podávanie sa má začať do 24 hodín po ukončení operácie.

Ak sa dávka pre klinický stav pacienta nemôže podať perorálne, má sa začať intravenózna liečba dávkou 0,05 – 0,10 mg/kg/deň ako kontinuálna 24-hodinová infúzia.

Profylaxia odvrhnutia transplantátu – deti

Počiatočná perorálna dávka 0,30 mg/kg/deň sa má podať v dvoch rozdelených dávkach (napr. ráno a večer). Ak klinický stav pacienta neumožňuje perorálne podávanie, má sa podať počiatočná intravenózna dávka 0,075 – 0,100 mg/kg/deň ako kontinuálna 24-hodinová infúzia.

Úprava dávkovania počas obdobia po transplantácii u dospelých a detí

Dávky takrolimu sa v období po transplantácii zvyčajne znižujú. V niektorých prípadoch je možné ukončiť súbežnú imunosupresívnu liečbu, čo vedie k duálnej terapii, ktorej základom je takrolimus. Posttransplantačné zlepšenie stavu pacienta môže zmeniť farmakokinetiku takrolimu a môže vyžadovať ďalšie úpravy dávkovania.

Liečba odvrhnutia – dospelí a deti

Zvýšené dávky takrolimu, doplnková liečba kortikosteroidmi a zahájenie krátkodobej liečby mono/polyklonálnymi protilátkami, sa všetky používali na zvládnutie epizód odvrhnutia. Ak sa zaznamenajú príznaky toxicity (napr. zvýraznené nežiaduce účinky – pozri časť 4.8), môže sa vyžadovať zníženie dávky GECROLU.

Pri zmene na takrolimus sa má liečba začať počiatočnou perorálnou dávkou odporúčanou na primárnu imunosupresiu.

Informácie o zmene z cyklosporínu na takrolimus, pozri nižšie v časti “Stanovenie dávky u špecifických populácií pacientov”.

Odporúčanie dávkovanie – transplantácia srdca

Profylaxia odvrhnutia transplantátu – dospelí

Takrolimus sa môže použiť s indukciou protilátkou (čo umožňuje oddialenie začiatku liečby takrolimom) alebo bez nej u klinicky stabilných pacientov.

Po indukcii protilátkou sa môže začať perorálna liečba takrolimom v dávke 0,075 mg/kg/deň podanej v dvoch rozdelených dávkach (napr. ráno a večer). Podanie sa má začať do 5 dní po ukončení operácie, ihneď ako je klinický stav pacienta stabilizovaný. Ak sa dávka pre klinický stav pacienta nemôže podať perorálne, má sa začať intravenózna liečba dávkou 0,01 – 0,02 mg/kg/deň ako kontinuálna 24-hodinová infúzia.

Bol publikovaný alternatívny postup, kde sa takrolimus podával perorálne do 12 hodín po transplantácii. Tento postup bol určený pre pacientov bez orgánovej dysfunkcie (napr. renálna dysfunkcia). V tomto prípade bola použitá počiatočná perorálna dávka takrolimu 2 až 4 mg na deň v kombinácii s mykofenolátmofetilom a kortikosteroidmi alebo v kombinácii so sirolimom a kortikosteroidmi.

Profylaxia odvrhnutia transplantátu – deti

Pri transplantácii srdca u pediatrických pacientov sa takrolimus používal s indukciou protilátkou alebo bez nej.

Ak sa u pacientov bez indukcie protilátkou liečba takrolimom začína intravenózne, odporúčaná počiatočná dávka je 0,03 – 0,05 mg/kg/deň ako kontinuálna 24-hodinová infúzia s cieľom dosiahnuť koncentráciu takrolimu v celom objeme krvi 15 - 25 ng/ml. Pacienti sa majú prestať na perorálnu liečbu tak rýchlo, ako je to klinicky možné. Prvá perorálna dávka 0,30 mg/kg/deň sa má podať 8 až 12 hodín po ukončení intravenózne liečby.

Ak sa po indukcii protilátkou liečba takrolimom začína perorálne, odporúčaná počiatočná dávka je 0,10 – 0,30 mg/kg/deň podávaná v dvoch rozdelených dávkach (napr. ráno a večer).

Úprava dávkovania počas obdobia po transplantácii u dospelých a detí

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

Liečba odvrhnutia – dospelí a deti

Zvýšené dávky takrolimu, doplnková liečba kortikosteroidmi a zahájenie krátkodobej liečby mono/polyklonálnymi protilátkami, sa všetky používali na zvládnutie epizód odvrhnutia.

U dospelých pacientov prestavených na takrolimus sa má počiatočná perorálna dávka 0,15 mg/kg/deň podávať v dvoch rozdelených dávkach (napr. ráno a večer).

U pediatrických pacientov prestavených na takrolimus sa má počiatočná perorálna dávka 0,20 – 0,30 mg/kg/deň podávať v dvoch rozdelených dávkach (napr. ráno a večer).

Informácie o zmene z cyklosporínu na GECROL, pozri nižšie v časti “Stanovenie dávky u špecifických populácií pacientov”.

Odporúčanie dávkovanie – liečba odvrhnutia, iné aloštedy

Odporúčania pre dávkovanie pri transplantácii pľúc, pankreasu a transplantácii čreva sú založené na obmedzených údajoch z klinického skúšania. U pacientov po transplantácii pľúc sa takrolimus použil v počiatočnej perorálnej dávke 0,10 - 0,15 mg/kg/deň, u pacientov po transplantácii pankreasu v počiatočnej perorálnej dávke 0,2 mg/kg/deň a po transplantácii čreva v počiatočnej perorálnej dávke 0,3 mg/kg/deň.

Úpravy dávkovania u špecifických populácií pacientov

Pacienti s poruchou pečene

U pacientov so závažnou poruchou činnosti pečene sa môže vyžadovať zníženie dávky kvôli udržaniu hladín takrolimu v krvi v odporúčanom cieľovom rozmedzí.

Pacienti s poruchou obličiek

Keďže renálna funkcia neovplyvňuje farmakokinetiku takrolimu, úprava dávky sa nevyžaduje. Avšak vzhľadom na nefrotoxický potenciál takrolimu, odporúča sa pozorné monitorovanie renálnej funkcie (vrátane koncentrácie kreatinínu v sére, výpočtu klírensu kreatinínu a sledovania vylučovania moču).

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov sa zvyčajne vyžadujú 1½ - 2-násobne vyššie dávky ako sú dávky pre dospelých na dosiahnutie podobných hladín v krvi.

Starší pacienti

V súčasnosti nie sú dostupné žiadne údaje, ktoré by naznačovali, že sa má dávka u starších ľudí upravovať.

Prechod z cyklosporínu

Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí sa prestavujú z liečby založenej na cyklosporíne na liečbu založenú na takrolime (pozri časť 4.4 a 4.5). Liečba takrolimom sa má začať po zhodnotení koncentrácií cyklosporínu v krvi a klinického stavu pacienta. Pri zvýšených hladinách cyklosporínu v krvi sa má podanie dávky odložiť. V praxi sa liečba takrolimom začala 12 - 24 hodín po ukončení podávania cyklosporínu. Po zmene sa má pokračovať v sledovaní hladiny cyklosporínu v krvi, pretože klírens cyklosporínu môže byť ovplyvnený.

Odporúčania na dosiahnutie cieľovej koncentrácie v krvi

Dávkovanie musí byť primárne založené na klinickom hodnotení odvrhnutia a znášanlivosti u každého jednotlivého pacienta.

Na optimalizáciu dávkovania je dostupných niekoľko imunologických testov pre stanovenie koncentrácie takrolimu v celom objeme krvi, vrátane poloautomatickej mikročasticovej enzýmovej imunoanalýzy (MEIA). Porovnania koncentrácií publikovaných v literatúre s individuálnymi hodnotami v klinickej praxi sa musia zhodnotiť pozorne a na základe znalosti použitej metódy.

V súčasnej klinickej praxi sa hladiny v celom objeme krvi monitorujú použitím imunoanalytických metód.

Minimálne terapeutické hladiny takrolimu v celkovom objeme krvi sa majú sledovať počas celého posttransplantačného obdobia. Pri perorálnom podávaní minimálne terapeutické hladiny v krvi sa majú stanoviť približne po 12 hodinách od jeho podania, tesne pred podaním nasledujúcej dávky. Frekvencia monitorovania hladiny v krvi má byť na základe klinických potrieb. Vzhľadom na to, že GECROL je liek s nízkym klírensom, úpravy v dávkovacom režime sa môžu prejaviť zmenami v krvných hladinách až po niekoľkých dňoch. Minimálne terapeutické hladiny v krvi sa počas skorého posttransplantačného obdobia majú sledovať približne dvakrát za týždeň, a potom pravidelne počas celej udržiavacej liečby. Minimálne terapeutické hladiny takrolimu v krvi sa majú sledovať aj po úprave dávky, zmenách imunosupresívneho režimu alebo počas súbežnej liečby s liečivami, ktoré môžu meniť koncentrácie takrolimu v celom objeme krvi (pozri časť 4.5).

Analýzy výsledkov klinických štúdií naznačujú, že väčšinu pacientov je možné úspešne liečiť, keď sa minimálne terapeutické hladiny takrolimu v celom objeme krvi udržiavajú pri hodnotách pod 20 ng/ml. Pri interpretácii hladín v celom objeme krvi je potrebné vziať do úvahy celkový klinický stav pacienta.

V klinickej praxi sa počas včasného posttransplantačného obdobia minimálne terapeutické hladiny takrolimu v celom objeme krvi obvykle pohybujú v rozsahu 5 – 20 ng /ml u recipientov transplantátu pečene a 10 – 20 ng/ml u pacientov s transplantovanou obličkou a srdcom. Následne počas udržiavacej liečby boli koncentrácie v krvi zvyčajne v rozmedzí 5 – 15 ng/ml u recipientov transplantátu pečene, obličiek a srdca.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V počiatočnej posttransplantačnej fáze sa majú rutinne sledovať nasledujúce parametre: krvný tlak, EKG, neurologický a vizuálny status, hladiny glukózy v krvi nalačno, elektrolyty (hlavne draslík), vyšetrenia na hodnotenie funkcie pečene a obličiek, hematologické parametre, hodnoty koagulácie a stanovenie hladín plazmatických proteínov. Pokiaľ sa zistia klinicky závažné zmeny, musí sa uvažovať o úprave imunosupresívneho režimu.

Boli zaznamenané chyby v liečbe, ktoré zahrňovali neúmyselné, náhodné alebo neodkontrolované zámery liekových foriem s obsahom takrolimu s okamžitým alebo predĺženým uvoľňovaním. Toto viedlo k vážnym nežiaducim účinkom, zahrňujúcim odmietnutie štepu alebo k iným vedľajším účinkom, ktoré mohli vzniknúť v dôsledku nízkej alebo vysokej expozície takrolimu. Pacienti sa majú udržiavať na jednej liekovej forme s obsahom takrolimu s patričným denným dávkovacím režimom; zmeny liekovej formy alebo dávkovacieho režimu sa môžu vykonať len pod prísny dohľad odborníka na transplantáciu (pozri časť 4.2 a 4.8).

Látky s potenciálom interakcie

Ak sa látky s potenciálom interakcie (pozri časť 4.5) – najmä silné inhibítory CYP3A4 (ako telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycín alebo klaritromycín) alebo induktory CYP3A4 (ako rifampicín, rifabutín) - kombinujú s takrolimom, majú sa sledovať hladiny takrolimu v krvi na úpravu dávky takrolimu tak, aby sa udržala rovnaká expozícia takrolimu.

Počas užívania GECROLu je potrebné sa vyhnúť užívaniu rastlinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) alebo iných rastlinných prípravkov kvôli riziku interakcií, ktoré vedú buď k poklesu koncentrácie takrolimu v krvi a k zníženiu klinického účinku takrolimu, alebo k zvýšeniu koncentrácií a riziku toxicity takrolimu (pozri časť 4.5).

Cyklosporín a takrolimus sa nemajú podávať súbežne a pri podávaní takrolimu pacientom, ktorí predtým užívali cyklosporín, sa má postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 4.5).

Je potrebné eliminovať zvýšený príjem draslíka alebo draslík šetriacich diuretík (pozri časť 4.5).

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

Očkovanie

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

Gastrointestinálne poruchy

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

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

Poruchy srdca

Zriedkavo sa pozorovala hypertrofia komory alebo hypertrofia septa, hlásené ako kardiomyopatie. Väčšina prípadov bola reverzibilná, vyskytli sa hlavne u detí, ktoré mali koncentrácie takrolimu v celom objeme krvi oveľa vyššie ako odporúčané maximálne hladiny. K iným faktorom, u ktorých sa pozorovalo, že zvyšujú riziko týchto klinických stavov, patria už existujúce ochorenie srdca, užívanie kortikosteroidov, hypertenzia, renálna a hepatálna dysfunkcia, infekcie, retencia tekutín a edém. Preto sa vysoko rizikovní pacienti, hlavne malé deti a pacienti, ktorí dostávajú vysoké dávky imunosupresív majú sledovať pomocou vyšetrení ako echokardiografia alebo EKG pred a po transplantácii (napr. na začiatku každé tri mesiace a potom v 9 – 12 mesačných intervaloch). Ak sa vyskytnú abnormality, musí sa zväziť zníženie dávky takrolimu alebo zmena liečby na iné imunosupresívum. Takrolimus môže predĺžiť QT-interval, ale o zapríčinení *Torsades de Pointes*. Opatrnosť je potrebná u pacientov s faktormi, ktoré zvyšujú riziko predĺženia QT intervalu, vrátane pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou predĺženého QT intervalu, kongestívnym srdcovým zlyhaním, bradyarytmiou a abnormalitami elektrolytov. Opatrnosť je tiež potrebná u pacientov s diagnózou alebo s podozrením na vrodené predĺženie QT intervalu alebo získané predĺženie QT intervalu alebo u pacientov, ktorí súčasne užívajú lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, vyvolávajú abnormality elektrolytov alebo je o nich známe, že zvyšujú expozíciu takrolimu (pozri časť 4.5).

Lymfoproliferatívne ochorenia a malignity

Pacienti liečení takrolimom hlásili vznik lymfoproliferatívnych ochorení spojených s Epsteinov-Barrovej vírusom (EBV) (pozri časť 4.8). Pacienti prestavení na terapiu takrolimom nesmú súbežne dostávať antilymfocytárnu liečbu. U veľmi malých (< 2 roky), EBV-VCA -negatívnych detí sa zaznamenalo zvýšené riziko vzniku lymfoproliferatívnych ochorení. Preto v tejto skupine pacientov sa ešte pred začiatkom liečby takrolimom musí zistiť sérologia EBV-VCA. Počas liečby sa odporúča starostlivé sledovanie s EBV-PCR. Pozitívne EBV-PCR môže pretrvávajú niekoľko mesiacov, čo nie je samo o sebe indikáciou lymfoproliferatívneho ochorenia alebo lymfómu.

Tak, ako pri iných imunosupresívach, pre potenciálne riziko vzniku malígnych zmien kože sa má obmedziť vystavovanie kože slnečnému a ultrafialovému žiareniu nosením ochranného oblečenia a používaním krému s vysokým ochranným faktorom.

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

Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)

U pacientov liečených takrolimom bol hlásený výskyt syndrómu posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES). Ak sa u pacientov užívajúcich takrolimus prejavujú príznaky poukazujúce na PRES ako bolesť hlavy, zmenený duševný stav, záchvaty a poruchy videnia, musí sa vykonať rádiologické vyšetrenie (napr. MRI). Ak sa diagnostikuje PRES, odporúča sa náležité sledovanie

krvného tlaku a okamžité vysadenie systémovo podávaného takrolimu. Pri vykonaní vhodných opatrení dôjde u väčšiny pacientov k úplnému zotaveniu.

Poruchy oka

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

Infekcie vrátane oportúnnych infekcií

U pacientov liečených imunosupresívami, vrátane takrolimu, hrozí zvýšené riziko infekcií vrátane oportúnnych infekcií (bakteriálne, hubové, vírusové a protozoálne), ako CMV infekcie, nefropatia spojená s BK vírusom a progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) spojená s JC vírusom. Pacienti sú tiež vystavení zvýšenému riziku infekcií spojených s vírusovou hepatítidou (napríklad reaktiváciou hepatitídy B a C a *de novo* infekcií, ako aj hepatitíde E, ktorá môže prejsť do chronickej formy). Tieto infekcie sú často spojené s vysokou celkovou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k vážnym alebo dokonca fatálnym stavom vrátane rejekcie štepu. Je potrebné, aby lekári vzali tieto skutočnosti do úvahy pri diferenciálnej diagnostike u imunosupresívnych pacientov so zhoršujúcou sa funkciou obličiek alebo pečene alebo u pacientov s neurologickými príznakmi. Prevencia a liečba majú byť v súlade s príslušnými klinickými pokynmi.

Nefrotoxicita

Takrolimus môže vyvolať poruchu funkcie obličiek u pacientov po transplantácii. Akútne poškodenie obličiek môže bez patričného zásahu prejsť do chronického postihnutia obličiek. Pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebné starostlivo sledovať, pretože môže byť potrebné znížiť dávku takrolimu. Riziko nefrotoxicity sa môže zvýšiť pri súčasnom podávaní s inými nefrotoxicými liekmi (pozri časť 4.5). Je nutné vyhnúť sa súčasnému podávaniu s liekmi, ktoré majú známe nefrotoxicé účinky. Ak je súčasné podávanie nevyhnutné, je potrebné starostlivo sledovať minimálnu hladinu takrolimu v krvi a pri výskyte nefrotoxicity zvážiť zníženie dávky.

Čistá aplázia červených krviniek

U pacientov liečených takrolimom boli hlásené prípady čistej aplázie červenej rady (PRCA). U všetkých týchto pacientov sa vyskytovali rizikové faktory PRCA, ako je infekcia parvovírom B19, pridružené ochorenie alebo súčasné podávanie liekov spojených s PRCA.

Pomocné látky

GECROL obsahuje laktózu. Osobitná pozornosť musí byť venovaná pacientom so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponskou deficienciou laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, tj. prakticky neobsahuje sodík.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolické interakcie

Systémovo dostupný takrolimus je metabolizovaný pečeňovým CYP3A4. Existuje tiež dôkaz o gastrointestinálnom metabolizme pomocou CYP3A4 v črevnej stene. Súbežné užívanie liekov a rastlinných prípravkov, o ktorých je známe, že inhibujú alebo indukujú CYP3A4, môže ovplyvniť metabolizmus takrolimu, a tak znížiť alebo zvýšiť jeho hladiny v krvi. Pri súbežnom užívaní akýchkoľvek látok, ktoré majú potenciál meniť metabolizmus CYP3A alebo inak ovplyvňovať krvné hladiny takrolimu, sa dôrazne odporúča dôkladne sledovať hladiny takrolimu v krvi rovnako ako aj predĺženie QT intervalu (na EKG), funkciu obličiek a iné nežiaduce účinky a v prípade potreby prerušiť podávanie alebo upraviť dávku takrolimu, aby sa zachovala podobná expozícia takrolimu (pozri časť 4.2 a 4.4).

Trieda alebo názov lieku/látky	Účinok liekovej interakcie	Odporúčenie ohľadom súčasného podávania
Stredne silné indukto CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazid, rifabutín, efavirenz, etravirín, nevirapín; slabé indukto CYP3A4: flukloxacilín	Môže znížiť minimálnu koncentráciu takrolimu v plnej krvi a zvýšiť riziko rejeckie [pozri bod 4.4].	Sledujte minimálne koncentrácie takrolimu v plnej krvi a v prípade potreby zvýšte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu štepu.

Inhibítory metabolizmu

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

Silné interakcie boli pozorované s antimykotikami ako ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol a isavukonazol, s makrolidovým antibiotikom erytromycínom, s inhibítormi HIV proteázy (napr. ritonavir, nelfinavir, saquinavir) alebo s inhibítormi HCV proteázy (napr. telaprevir, boceprevir a kombinácia ombitasviru a paritapreviru s ritonavírom, keď sa používa s dasabuvirom alebo bez neho), s farmakokinetickým zosilňovačom kobicistátom a inhibítormi tyrozínkinázy nilotinibom a imatinibom. Súbežné užívanie týchto liečiv si môže vyžadovať znížené dávky takrolimu u takmer všetkých pacientov.

Slabšie interakcie boli pozorované pri klotrimazole, klaritromycíne, jozamycíne, nifedipíne, nikardipíne, diltiazéme, verapamile, amiodaróne, danazole, etinylestradiole, omeprazole, nefazodóne a (čínskych) rastlinných prostriedkoch obsahujúcich extrakty z rastliny *Schisandra sphenanthera*.

In vitro bolo dokázané, že ako potenciálne inhibítory metabolizmu takrolimu sa javia nasledujúce liečivá: bromokriptín, kortizón, dapsón, ergotamín, gestodén, lidokaín, mefenytóin, mikonazol, midazolam, nilvadipín, noretisterón, guanidín, tamoxifén, troleandomycín.

Zaznamenalo sa, že grapefruitová šťava zvyšuje hladinu takrolimu v krvi, a preto je potrebné sa jej vyhnúť. Lansoprazol a cyklosporín môžu potenciálne inhibovať metabolizmus takrolimu sprostredkovaný cez CYP 3A4 a tak zvyšovať koncentrácie takrolimu v celkovom objeme krvi.

Indukto metabolizmu

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

Silné interakcie boli pozorované s rifampicínom, fenytoínom alebo ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*), čo môže vyžadovať zvýšené dávky takrolimu skoro u všetkých pacientov. Boli pozorované aj klinicky významné interakcie s fenobarbitalom. Udržiavacie dávky kortikosteroidov preukázali, že znižujú hladiny takrolimu v krvi.

Vysoké dávky prednizolónu alebo metylprednizolónu podávané pri liečbe akútnej rejeckie majú potenciál zvyšovať alebo znižovať hladiny takrolimu v krvi.

Karbamazepín, metamizol a izoniazid majú potenciál znížiť koncentrácie takrolimu.

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

Účinok takrolimu na metabolizmus iných liekov

Takrolimus je známy CYP3A4 inhibítor, a preto súbežné užívanie takrolimu s liekmi, o ktorých je známe, že sú metabolizované prostredníctvom CYP3A4, môže ovplyvniť metabolizmus týchto liekov. Polčas cyklosporínu je predĺžený, ak sa súbežne podáva takrolimus. Navyše, môžu sa objaviť synergické/aditívne nefrotoxické účinky. Z týchto dôvodov sa neodporúča kombinované podávanie cyklosporínu a takrolimu a má sa postupovať obozretne pri podávaní takrolimu pacientom, ktorým už bol podaný cyklosporín (pozri časť 4.2 a 4.4).

Bolo preukázané, že takrolimus zvyšuje hladinu fenytoínu v krvi.

Vzhľadom na to, že takrolimus môže znižovať klírens kontraceptív na báze steroidov, čo vedie k zvýšenej expozícii hormónom, osobitná pozornosť sa preto musí venovať rozhodnutiu o užívaní kontraceptív.

K dispozícii sú len obmedzené vedomosti o interakcii medzi takrolimom a statínmi. Údaje, ktoré sú k dispozícii, ukazujú, že farmakokinetika statínov sa z veľkej časti nemení pri súbežnom podaní s takrolimom.

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

Ostatné interakcie, ktoré viedli ku klinicky škodlivým účinkom

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

Zvýšená nefrotoxicita bolo pozorovaná po podaní amfotericínu B a ibuprofenu v spojení s takrolimom.

Keďže liečba takrolimom môže byť spojená s hyperkaliémiou alebo môže zvýšiť už existujúcu hyperkaliémiu, má sa predísť vysokému príjmu draslíka alebo draslík šetriacich diuretík (napr. amilorid, triamterén alebo spironolaktón) (pozri časť 4.4). Je potrebná opatrnosť pri súčasnom podávaní takrolimu s inými liekmi zvyšujúcimi hladinu draslíka ako trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), pretože o trimetoprim je známe, že účinkuje ako diuretikum šetriace draslík rovnako ako amilorid. Odporúča sa dôsledná kontrola hladiny draslíka.

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

Kyselina mykofenolová

S opatrnosťou treba postupovať pri zmene kombinovanej liečby z cyklosporínu, ktorý narúša enterohepatálnu recirkuláciu kyseliny mykofenolovej, na takrolimus, ktorý takýto účinok nemá, nakoľko to môže viesť k zmenám v expozícii kyseliny mykofenolovej. Lieky, ktoré narúšajú enterohepatálny obeh kyseliny mykofenolovej, môžu znižovať jej plazmatickú hladinu a jej účinnosť. Pri prechode z cyklosporínu na takrolimus alebo naopak, môže byť vhodné terapeutické monitorovanie kyseliny mykofenolovej.

Ďalšie interakcie potenciálne vedúce k zvýšeniu hladiny takrolimu v krvi

Takrolimus je silno viazaný na plazmatické proteíny. Je treba uvážiť možné interakcie s inými prípravkami, o ktorých je známe, že majú vysokú afinitu k plazmatickým proteínom (napr. nesteroidné antiflogistiká, perorálne antikoagulanciá alebo perorálne antidiabetiká).

Ďalšie potenciálne interakcie, ktoré môžu zvýšiť systémovú expozíciu takrolimu, zahŕňajú prokinetické činidlo metoklopramid, cimetidín a hydroxid horečnato-hlinitý.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje získané na ľuďoch dokazujú, že takrolimus môže prechádzať placentou. Obmedzené údaje získané od príjemcov transplantovaných orgánov nepreukazujú zvýšené riziko nežiaducich účinkov na priebeh a ukončenie gravidity pri liečbe takrolimom v porovnaní s inými imunosupresívnymi liekmi. I napriek tomu boli hlásené prípady spontánneho potratu.

V súčasnosti nie sú dostupné žiadne ďalšie relevantné epidemiologické údaje. Liečba takrolimom sa môže zväziť u gravidných žien, ak neexistuje žiadna bezpečnejšia alternatíva a ak očakávaný prínos vyváži potenciálne riziko pre plod. V prípade *in utero* expozície liečivom sa odporúča monitorovanie novorodenca kvôli možným nežiaducim účinkom takrolimu (obzvlášť účinky na obličky).

Existuje riziko predčasného pôrodu (< 37. týždeň), ako aj hyperkaliémia u novorodencov, hoci táto sa upraví na fyziologické hodnoty spontánne.

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

Dojčenie

Údaje získané na ľuďoch dokazujú, že takrolimus prestupuje do materského mlieka. Keďže škodlivé účinky na novorodenca sa nedajú vylúčiť, ženy nemajú dojčiť, pokiaľ užívajú GECROL.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Takrolimus môže spôsobiť poruchy videnia a neurologické poruchy. Tento účinok sa môže zosilniť, ak sa GECROL podáva v kombinácii s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

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

Mnohé nežiaduce účinky uvedené nižšie sú reverzibilné a/alebo odpovedajú na zníženie dávky. Zdá sa, že perorálne podávanie je spojené s nižšou incidenciou nežiaducich účinkov ako podávanie intravenózne. Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie v zostupnom poradí podľa frekvencie výskytu:

veľmi časté ($\geq 1/10$);

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$);

menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$);

zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$);

veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$);

neznáme (z dostupných údajov).

Infekcie a nákazy

Ako je známe aj u iných silných imunosupresívnych liečiv, pacienti užívajúci takrolimus sú často vystavení zvýšenému riziku infekcií (vírusových, bakteriálnych, hubových, protozoálnych). Priebeh už existujúcich infekcií sa môže zhoršiť. Môžu sa vyskytnúť generalizované a lokálne infekcie.

U pacientov liečených imunosupresívmi, vrátane takrolimu, boli hlásené prípady infekcií CMV, neuropatie spojené s BK vírusom, ako aj progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) spojená s JC vírusom.

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Pacienti užívajúci imunosupresívnu liečbu sú vystavení zvýšenému riziku vzniku malígnych novotvarov. V súvislosti s liečbou takrolimom boli hlásené benígne ako aj malígne nádory vrátane EBV-pridružených lymfoproliferatívnych porúch a kožných malígnych novotvarov.

MedDRA Triedy orgánových systémov	Frekvencie	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	anémia, leukopénia, trombocytopénia, leukocytóza, abnormálne výsledky vyšetrení červených krviniek
	Menej časté	koagulopatia, abnormálne výsledky vyšetrení koagulácie a krvácania, pancytopénia, neutropénia

	Zriedkavé	trombotická trombocytopenická purpura, hypoprotrombinémia, trombotická mikroangiopatia
	Neznáme	čistá aplázia červeného radu, agranulocytóza, hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému		U pacientov užívajúcich takrolimus boli pozorované alergické a anafylaktoidné reakcie (pozri časť 4.4).
Endokrinné poruchy	Zriedkavé	hirzutizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkaliémia
	Časté	hypomagneziémia, hypofosfatémia, hypokaliémia, hypokalciiémia, hyponatriémia, nadmerné zavodnenie, hyperurikémia, znížená chuť do jedla, metabolická acidóza, hyperlipidémia, hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia, iné abnormality elektrolytov
	Menej časté	dehydratácia, hypoproteinémi, hyperfosfatémia, hypoglykémia
Psychické poruchy	Veľmi časté	nespavosť
	Časté	prejavy úzkosti, zmätenosť a dezorientácia, depresia, depresívna nálada, poruchy nálady a znepokojenie, nočné mory, halucinácie, duševné poruchy
	Menej časté	psychotické poruchy
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	bolesti hlavy, triaška
	Časté	záchvaty, poruchy vedomia, parestézia a dyzestézia, periférna neuropatia, závraty, zhoršenie písania, poruchy nervového systému
	Menej časté	kóma, hemorágia centrálného nervového systému a cerebrovaskulárne príhody, paralýza a paréza, encefalopatia, abnormality v používaní reči a jazyka, amnézia
	Zriedkavé	hypertónia
	Veľmi zriedkavé	Myasténia
Poruchy oka	Časté	rozmazané videnie, fotofóbia, poruchy oka
	Menej časté	katarakta
	Zriedkavé	slepota
	Neznáme	neuropatia zrakového nervu
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	tinitus
	Menej časté	hypoakúzia
	Zriedkavé	neurosenzorická hluchota

	Veľmi zriedkavé	poruchy sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	ischemické poruchy koronárnej artérie, tachykardia
	Menej časté	ventrikulárne arytmie a zástava srdca, srdcové zlyhanie, kardiomyopatia, ventrikulárna hypertrofia, supraventrikulárne arytmie, palpitácie
	Zriedkavé	perikardiálna efúzia
	Veľmi zriedkavé	<i>Torsades de Pointes</i>
Poruchy ciev	Veľmi časté	hypertenzia
	Časté	krvácanie, tromboembolické a ischemické príhody, periférne cievne poruchy, hypotenzné cievne poruchy
	Menej časté	infarkt, trombóza hĺbkových žíl končatín, šok
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	dyspnoe, poruchy pľúcneho parenchýmu, pleurálna efúzia, faryngitída, kašeľ, prekrvenie nosa a zápal
	Menej časté	respiračné zlyhanie, poruchy dýchacej sústavy, astma
	Zriedkavé	akútny respiračný distress syndróm
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	hnačka, nauzea
	Časté	zápal gastrointestinálneho traktu, vredy a perforácie gastrointestinálneho traktu, krvácania do gastrointestinálneho traktu, stomatitída a ulcerácia, ascites, vracanie, bolesti gastrointestinálneho traktu a brušnej dutiny, dyspeptické príznaky a symptómy, zápcha, plynatosť, meteorizmus a distenzia, riedka stolica, gastrointestinálne príznaky a symptómy
	Menej časté	paralytický ileus, akútna a chronická pankreatitída, ochorenie gastroezofagálneho reflexu, poruchy vyprázdňovania žalúdka
	Zriedkavé	neúplný ileus, pankreatické pseudocysty
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	cholestáza a žltáčka, poškodenie pečeneových buniek a žltáčka, cholangitída
	Zriedkavé	trombóza artérie pečene, venookluzívne ochorenie pečene
	Veľmi zriedkavé	zlyhanie pečene, stenóza žlčovodu

Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	pruritus, vyrážka, alopecia, akné, zvýšené potenie
	Menej časté	dermatitída, fotosenzitivita
	Zriedkavé	toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm)
	Veľmi zriedkavé	Stevens-Johnsonov syndróm
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	artralgia, svalové kŕče, bolesti končatín, bolesti chrbta
	Menej časté	poruchy kĺbov
	Zriedkavé	znížená pohyblivosť
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	poškodenie činnosti obličiek
	Časté	zlyhanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, oligúria, tubulárna nekróza obličiek, toxická nefropatia, abnormality močových ciest, príznaky ochorenia močového mechúra a močovodu
	Menej časté	anúria, hemolytický uremický syndróm
	Veľmi zriedkavé	nefropatia, hemoragická cystitída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Veľmi zriedkavé	bolestivá menštruácia a krvácanie z uteru
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	astenické stavy, horúčkovité stavy, edém, bolesť a pocit nepohodlia, narušené vnímanie telesnej teploty
	Menej časté	multiorgánové zlyhanie, ochorenie podobné chrípke, teplotná neznášanlivosť, pocit tlaku na hrudi, pocit nervozity, neobvyklé pocity,
	Zriedkavé	smäd, pády, zvieranie hrudníka, vredy
	Veľmi zriedkavé	zvýšenie objemu tukového tkaniva
<u>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</u>	Časté	abnormálne výsledky testov pečenejých enzýmov a funkcií, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, nárast hmotnosti
	Menej časté	zvýšená amyláza v krvi, abnormálne výsledky vyšetrenia EKG, abnormálne výsledky vyšetrenia srdcového rytmu a tepu, zníženie hmotnosti, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi
	Veľmi zriedkavé	abnormálny echokardiogram, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	primárna dysfunkcia transplantačného štepu.

Vyskytli sa prípady chybnjej medikácie, vrátane náhodnej, neúmyselnej alebo nekontrolovanej zámény liekovej formy takrolimu s okamžitým uvoľňovaním za liekovú formu takrolimu s predĺženým uvoľňovaním. Boli hlásené viaceré prípady rejeckie súvisiace s touto záménou (z dostupných údajov nie je možné stanoviť frekvenciu).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním sú obmedzené. Bolo hlásených niekoľko prípadov náhodného predávkovania; príznaky zahrňovali tras, bolesť hlavy, nauzeu a vracanie, infekcie, žihľavku, letargiu, zvýšenú koncentráciu močovínového dusíka v krvi, zvýšenú koncentráciu kreatinínu v sére a zvýšené hladiny alanínaminotransferázy.

Špecifické antidotum pri liečbe GECROLOm nie je dostupné. Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, musia sa vykonať všeobecné podporné opatrenia a symptomatická liečba.

Na základe vysokej molekulovej hmotnosti, zlej rozpustnosti vo vode a silnej väzby na proteíny erytrocytov a plazmatické proteíny sa dá očakávať, že sa takrolimus nebude dialyzovať.

U jednotlivých pacientov s veľmi vysokými plazmatickými hladinami je na zníženie toxických koncentrácií účinná hemofiltrácia alebo diafiltrácia. V prípade perorálnej intoxikácie môže pomôcť výplach žalúdka a/alebo použitie adsorbentov (ako je aktívne uhlie), ak sa vykonajú krátko po užití.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory kalcineurínu, ATC kód: L04AD02.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Predpokladá sa, že účinky takrolimu na molekulovej úrovni sprostredkuje väzba na cytozolový proteín (FKBP12), ktorý je zodpovedný za vnútrobunkovú akumuláciu zlúčeniny. Komplex FKBP12-takrolimus sa špecificky a kompetitívne viaže na kalcineurín, čo vedie k inhibícii signálu na transdukčnej dráhe T-buniek, ktorá je závislá od vápnika, čím bráni transkripcii určitého setu génov lymfokínu.

Takrolimus je silne účinné imunosupresívne liečivo a jeho aktivita sa dokázala v *in vitro* a *in vivo* experimentoch.

Takrolimus inhibuje predovšetkým tvorbu cytotoxických lymfocytov, ktoré sú prevažne zodpovedné za odmietnutie štetu. Takrolimus potláča aktiváciu T-buniek a T-pomocných-buniek závislých od proliferácie B-buniek, ako aj tvorbu lymfokínov (ako sú interleukíny-2, -3 a γ -interferón) a expresiu receptora interleukínu-2.

Výsledky publikovaných údajov o iných primárnych transplantáciách orgánov

Takrolimus sa stal uznávaným spôsobom liečby ako primárne imunosupresívny liek po transplantácii pankreasu, pľúc a čreva. V prospektívnych publikovaných štúdiách bol takrolimus sledovaný ako primárne imunosupresívum približne u 175 pacientov po transplantácii pľúc, u 475 pacientov po transplantácii pankreasu a u 630 pacientov po intestinálnej transplantácii. Súhrnne, bezpečnostný profil takrolimu v týchto publikovaných štúdiách sa javil podobne tomu, ktorý bol zaznamenaný vo veľkých štúdiách, kde bol takrolimus použitý v primárnej liečbe po transplantácii pečene, obličiek a srdca. Výsledky účinnosti najväčších štúdií v každej indikácii sú sumarizované ďalej.

Transplantácia pľúc

Predbežná analýza nedávnej multicentrickej štúdie sa zaoberala 110 pacientmi, ktorí boli randomizovaní v pomere 1:1 na takrolimus alebo na cyklosporín. Terapia takrolimom sa začínala ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,01 až 0,03 mg/kg/deň a perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,05 až 0,3 mg/kg/deň. V prvom roku po transplantácii sa zaznamenal nižší výskyt akútnych rejekčných epizód u pacientov liečených takrolimom voči pacientom liečeným cyklosporínom (11,5 % verus 22,6 %) a nižší výskyt chronickej rejekcie, syndrómu bronchiolitis obliterans (2,86 % verus 8,57 %). Miera prežívania pacientov po jednom roku bola 80,8 % v skupine s takrolimom a 83 % v skupine s cyklosporínom (Treede a spol., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

V inej randomizovanej štúdií bolo 66 pacientov liečených takrolimom voči 67 pacientom liečených cyklosporínom. Takrolimus sa začal podávať ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,025 mg/kg/deň a perorálne bol takrolimus podávaný v dávke 0,15 mg/kg/deň s následným nastavením dávky na cieľovú hladinu na konci dávkového intervalu v rozmedzí 10 až 20 ng/ml. Miera prežívania pacientov po jednom bola 83 % pacientov v skupine s takrolimom a 71 % pacientov v skupine s cyklosporínom, miera prežívania po dvoch bola 76 % voči 66 %. Akútnych rejekčných epizód na 100 patientských dní bolo numericky menej v skupine s takrolimom (0,85 epizód) ako v skupine s cyklosporínom (1,09 epizód). Obliteratívna bronchiolitída sa vyvinula u 21,7 % pacientov v skupine s takrolimom v porovnaní s 38,0 % pacientov v skupine s cyklosporínom ($p = 0,025$). Signifikantne viac pacientov liečených cyklosporínom ($n = 13$) vyžadovalo zmenu na takrolimus ako pacientov liečených takrolimom na cyklosporín ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

V ďalšej štúdií v dvoch centrách bolo randomizovaných 26 pacientov v takrolimovej voči 24 pacientom v cyklosporínovej skupine. Takrolimus sa začal podávať ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,05 mg/kg/deň a perorálne bol takrolimus podávaný v dávke 0,1 až 0,3 mg/kg/deň s následným nastavením na cieľovú hladinu na konci dávkového intervalu 12 až 15 ng/ml. Miera prežívania po jednom roku bola 73,1 % v skupine s takrolimom voči 79,2 % v skupine s cyklosporínom. Bez akútnej rejekcie bolo viac pacientov v skupine s takrolimom po 6 mesiacoch (57,7 % verus 45,8 %) a po jednom roku po transplantácii pľúc (50 % verus 33,3 %). (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

V troch štúdiách bola miera prežívania podobná. Výskyt akútnej rejekcie bol numericky nižší s takrolimom vo všetkých troch štúdiách a v jednej štúdií zaznamenali signifikantne nižší výskyt syndrómu bronchiolitis obliterans s takrolimom.

Transplantácia pankreasu

V multicentrickej štúdií sa zúčastnilo 205 pacientov so simultánne transplantovaným pankreasom a obličkou, ktorí boli randomizovaní na takrolimus ($n=103$) alebo na cyklosporín ($n=102$). Počiatočná perorálna dávka takrolimu podľa protokolu bola 0,2 mg/kg/deň s následným nastavením dávky na cieľové hladiny na konci dávkového intervalu 8 až 15 ng/ml od 5. dňa a 5 až 10 ng/ml po 6. mesiaci. Miera prežívania pankreasu bola po 1 roku signifikantne vyššia s takrolimom: 91,3 % verus 74,5 % s cyklosporínom ($p < 0,0005$), kým miera prežívania obličkového štepu bola v oboch skupinách podobná. Celkovo bola u 34 pacientov zmenená liečba z cyklosporínu na takrolimus, kým len 6 takrolimových pacientov vyžadovalo alternatívnu liečbu (Bechstein et al., Transplantation 2004; 77:1221).

Transplantácia čreva

Informácie publikované z jedného centra týkajúce sa užívania takrolimu na primárnu liečbu po transplantácii čriev ukázali, že zo 155 pacientov (65 črevá samotné, 75 pečeň a črevá a 25 multiviscerálne), ktorí dostávali takrolimus a prednizón, bola miera prežívania po 1 roku 75 %, 54 % po 5 rokoch a 42 % po 10 rokoch. V prvých rokoch po transplantácii bola počiatočná perorálna dávka takrolimu 0,3 mg/kg/deň. Výsledky sa kontinuálne zlepšovali s narastajúcimi skúsenosťami počas 11 rokov.

Predpokladá sa, že množstvo inovácií, napr. techniky na skorú detekciu Epstein-Barr (EBV) a CMV infekcií, augmentácia kostnej drene, doplnkové používanie antagonistu interleukínu-2 daclizumabu, nižšie počiatočné dávky takrolimu s cieľovými hladinami na konci dávkového intervalu 10 až 15 ng/ml a najnovšie ožarovanie štepu, prispieva k zlepšeniu výsledkov v tejto indikácii v priebehu času (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001; 234:404).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U ľudí sa preukázalo, že takrolimus je schopný absorbovať sa cez gastrointestinálny trakt. Po perorálnom podaní kapsúl takrolimu sa dosiahne maximum koncentrácie (C_{max}) takrolimu v krvi približne za 1 – 3 hodiny. Zdá, že u niektorých pacientov sa takrolimus absorbuje kontinuálne počas dlhšej doby, čo má za následok relatívne plochý absorpčný profil. Priemerná hodnota biologickej dostupnosti po perorálnom podaní takrolimu je v rozsahu 20 % - 25 %.

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

U zdravých jedincov bolo preukázané, že GECROL 0,5 mg, GECROL 1 mg a GECROL 5 mg tvrdé kapsuly sú bioekvivalentné, keď sa podávali v ekvivalentnej dávke.

Rýchlosť absorpcie a množstvo absorbovaného takrolimu je najväčšie nalačno. Prítomnosť potravy znižuje mieru aj rozsah absorpcie takrolimu, pričom tento účinok je najzreteľnejší po prijatí jedla s vysokým obsahom tuku. Účinok po konzumácii jedla s vysokým obsahom cukrov je menej efektívny.

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

V štúdiu stabilizovaných pacientov s transplantátom obličiek, ktorým bol podaný takrolimus okamžite po skonzumovaní štandardných kontinentálnych raňajok, bol účinok na perorálnu biologickú dostupnosť menej výrazný. Bolo evidentné zníženie AUC (2 až 12 %) a C_{max} (15 až 38 %) a zvýšenie t_{max} (38 % až 80 %) v celom objeme krvi.

Vylučovanie žlče neovplyvňuje absorpciu takrolimu.

Medzi hladinami AUC a minimálnymi terapeutickými hladinami v celkovom objeme krvi v rovnovážnom stave je výrazná korelácia. Monitorovanie terapeutických hladín na konci dávkového intervalu v celkovom objeme krvi preto poskytuje dobrý odhad systémovej expozície.

Distribúcia

Distribúcia takrolimu sa po intravenóznei infúzii u ľudí môže hodnotiť ako dvojfázová. V systémovej cirkulácii sa takrolimus viaže silne na erytrocyty v distribučnom pomere koncentrácie v celkovom objeme krvi/plazme približne 20:1.

V plazme sa takrolimus značne (> 98,8 %) viaže na plazmatické proteíny, hlavne na sérový albumín a α -1-kyslý glykoproteín. Takrolimus sa rozsiahle distribuuje v tele. Distribučný objem v rovnovážnom stave založený na plazmatických koncentráciách je približne 1 300 l (zdraví jedinci). Zodpovedajúce údaje založené na celkovom objeme krvi sú priemerne 47,6 l.

Takrolimus je liečivo s nízkym klírensom. U zdravých jedincov priemerný telesný klírens (TBC) stanovený z koncentrácií v krvi bol 2,25 l/h. U dospelých pacientov s transplantovanou pečeňou, obličkou a srdcom sa zistili hladiny 4,1 l/h, 6,7 l/h, resp. 3,9 l/h. Pediatrickí recipienti pečene mali TBC približne dvojnásobné v porovnaní s dospelými pacientmi s transplantovanou pečeňou. Predpokladá sa, že také faktory ako nízky hematokrit a hladiny proteínov, ktorých dôsledkom je zvýšenie neviazanej frakcie takrolimu alebo kortikosteroidmi indukované zvýšenie metabolizmu, sa považujú zodpovednými za vyšší klírens pozorovaný po transplantácii.

Polčas takrolimu je dlhý a premenlivý. U zdravých jedincov je stredný polčas v celkovom objeme krvi približne 43 hodín. U dospelých a pediatrických pacientov s transplantátom pečene je stredný polčas priemerne 11,7 hodiny, resp. 12,4 hodiny v porovnaní s 15,6 hodiny u dospelých recipientov transplantátu obličky. Zvýšené hodnoty klírnsu prispievajú ku kratšiemu polčasu pozorovanému u recipientov transplantátu.

Biotransformácia

Takrolimus sa prevažne metabolizuje v pečeni, hlavne cytochrómom P450-3A4. Takrolimus sa taktiež značne metabolizuje v stene čreva. Je identifikovaných viacero metabolitov. Len u jedného z nich sa preukázala *in vitro* imunosupresívna aktivita podobná takrolimu. Ďalšie metabolity majú len slabú alebo žiadnu imunosupresívnu aktivitu. V systémovom obehu je prítomný len jeden z inaktívnych metabolitov v nízkej koncentrácii. Vzhľadom na to sa metabolity nepodieľajú na farmakologickej aktivite takrolimu.

Eliminácia

Po intravenóznom a perorálnom podaní ¹⁴C-značeného takrolimu bola väčšina rádioaktivity eliminovaná stolicou. Približne 2 % rádioaktivity boli eliminované močom. Menej ako 1 % nezmeneného takrolimu bolo detegované v moči a stolici, čo indikuje, že takrolimus sa pred elimináciou takmer úplne metabolizuje: žlč je hlavnou cestou vylučovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Obličky a pankreas sú orgány, ktoré boli primárne postihnuté pri štúdiách toxicity vykonaných na potkanoch a paviánoch. U potkanov takrolimus spôsobil toxický účinok na nervový systém a oči. Reverzibilné kardiotoxické účinky boli pozorované u králikov po intravenóznom podaní takrolimu. U niektorých druhov zvierat bolo pozorované predĺženie QTc, keď bol takrolimus podaný intravenózne, formou rýchlej infúzie/bolusovej injekcie v dávke od 0,1 do 1,0 mg/kg. Maximálne koncentrácie v krvi sa dosiahli pri dávkach, ktoré boli vyššie ako 150 nanogramov/ml, čo zodpovedá 6-násobku priemerných maximálnych koncentrácií takrolimu pozorovaných v klinickom použití pri transplantáciách.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

Povidón K-30 (E1201)

Sodná soľ kroskarmelózy (E468)

Bezvodá laktóza

Magnéziumstearát

Obal kapsuly:

GECROL 1 mg tvrdé kapsuly:
Oxid titaničitý (E 171)
Želatína

6.2 Inkompatibility

Takrolimus je inkompatibilný s PVC. Sondy, injekčné striekačky a ostatný materiál, ktorý sa používa na prípravu alebo podanie suspenzie obsahu kapsúl GECROLU nesmú obsahovať PVC.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po otvorení hliníkového obalu: 1 rok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. Tvrdé kapsuly majú byť použité ihneď po vybratí z blistra.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVdC - hliníkové blistre

10 kapsúl v blistri. Škatuľa obsahuje 3, 5, 6, 9 alebo 10 blistrov vložených do obalu s vysušovadlom.

Veľkosť balenia: 30, 50, 60, 90 a 100 tvrdých kapsúl.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

HEATON k.s.
Na Pankráci 14
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

GECROL 1 mg: 59/0826/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23.novembra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21.decembra 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Jún 2022