

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Prograf 5 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml Prografu 5 mg/ml infúzneho koncentrátu obsahuje 5 mg takrolimu.

Pomocné látky so známym účinkom: hydrogenricinomakrogol 200 mg a bezvodý etanol 638 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Koncentrát je bezfarebná číra tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Profylaxia rejekcie transplantátu príjemcov štepu pečene, obličiek a srdca.

Liečba rejekcie štepu rezistentného na liečbu inými imunosupresívnymi liekmi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Všeobecné odporúčania

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

Dávkovanie

Odporučené dávkovanie – transplantácia pečene

Profylaxia rejekcie transplantátu – dospelí

Perorálna terapia Prografom sa má začať podaním dávky 0,10 – 0,20 mg/kg/deň rozdelenej na dve časti (napr. ráno a večer). Podávanie sa má začať približne 12 hodín od ukončenia operácie.

Ak klinický stav pacienta neumožňuje podať dávku perorálne, liečba sa má začať intravenózne v dávke 0,01 – 0,05 mg/kg/deň formou kontinuálnej 24-hodinovej infúzie.

Profylaxia rejekcie transplantátu - deti

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

Úprava dávkovania počas obdobia po transplantácii u dospelých a detí

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

Liečba rejekcie – dospelí a deti

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

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

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

Odporúčané dávkovanie – transplantácia obličiek

Profylaxia rejekcie transplantátu – dospelí

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

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

Profylaxia rejekcie transplantátu – deti

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

Úprava dávkovania počas obdobia po transplantácii u dospelých a detí

Dávky Prografu sa v období po transplantácii znižujú. V niektorých prípadoch je možné ukončiť súbežnú imunosupresívnu liečbu a prejsť na duálnu liečbu, ktorej základom je Prograf.

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

Liečba rejekcie – dospelí a deti

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

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

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

Odporúčané dávkovanie – transplantácia srdca

Profylaxia rejekcie transplantátu – dospelí

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

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

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

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

Profylaxia rejekcie transplantátu – deti

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

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

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

Úprava dávkovania počas obdobia po transplantácii u dospelých a detí

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

Liečba rejekcie – dospelí a deti

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

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

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

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

Odporúčané dávkovanie – liečba rejekcie, iné aloštepky

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

Stanovenie dávky u osobitných skupín pacientov

Pacienti s poruchou pečene

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

Pacienti s poruchou obličiek

Renálna funkcia neovplyvňuje farmakokinetiku takrolimu preto sa nevyžaduje úprava dávky. Vzhľadom na to, že takrolimus má nefrotoxický potenciál, odporúča sa pozorné monitorovanie

renálnej funkcie (vrátane koncentrácie kreatinínu v sére, výpočtu klírensu kreatinínu a sledovania množstva vytvoreného moču).

Pediatrická populácia

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

Starší pacienti

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

Prechod z cyklosporínu

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

Odporúčania na dosiahnutie cieľenej koncentrácie v krvi

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

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

V súčasnej klinickej praxi sa hladiny v plnej krvi monitorujú použitím imunometód.

Hladina takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu sa má sledovať počas celého posttransplantačného obdobia. Ak sa takrolimus podáva perorálne, jeho hladina sa má stanoviť približne po 12 hodinách, tesne pred podaním nasledujúcej dávky. Frekvencia monitorovania hladín v krvi má byť založená na klinických potrebách. Vzhľadom na to, že Prograf je liekom s nízkym klírensom, po úprave dávkovacieho režimu môže trvať aj niekoľko dní, kým sa prejaví zmeny v hladinách v krvi. Hladiny liečiva na konci dávkovacieho intervalu sa v skorom posttransplantačnom období majú sledovať približne dvakrát za týždeň, neskôr pravidelne počas celej udržiavacej liečby. Hladiny takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu sa majú sledovať aj po úprave dávky, zmenách imunosupresívneho režimu alebo počas súbežnej liečby s liečivami, ktoré môžu meniť koncentráciu takrolimu v krvi (pozri časť 4.5).

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

V klinickej praxi sa obvykle vo včasnom posttransplantačnom období hladiny takrolimu v krvi pohybujú v rozsahu 5 – 20 ng /ml u recipientov transplantátu pečene a 10 – 20 ng/ml u pacientov s transplantovanou obličkou a srdcom. Počas následnej udržiavacej liečby bývajú koncentrácie v krvi v rozmedzí 5 – 15 ng/ml u recipientov transplantátu pečene, obličiek a srdca.

Spôsob podávania

Koncentrát sa môže použiť na intravenóznú infúziu iba po nariadení vhodným médiom.

Koncentrácia infúzneho roztoku má byť v rozpätí 0,004 – 0,100 mg/ml.

Celkový objem podanej infúzie počas 24 hodín má byť v rozpätí 20 - 500 ml.

Zriedený roztok sa nemá podávať bolusovo (pozri časť 6.6).

Trvanie liečby

Pacienti majú prejsť z intravenózne liečby na perorálnu tak rýchlo, ako to umožňujú individuálne podmienky. Intravenózna liečba by nemala trvať dlhšie ako 7 dní.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo a iné makrolidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1., hlavne hydrogenciclinomakrogol alebo štrukturálne príbuzné zlúčeniny.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas počiatočného posttransplantačného obdobia sa musia rutinne sledovať nasledujúce parametre: krvný tlak, EKG, neurologické a zrakové funkcie, hladina krvného cukru nalačno, elektrolyty (hlavne draslík), testy na hodnotenie funkcií pečene a obličiek, hematologické a koagulačné parametre, plazmatické proteíny. Pokiaľ by sa zistili klinicky závažné zmeny, musí sa uvažovať o úprave imunosupresívneho režimu.

Látky s potenciálom interakcie

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

Inhibitory CYP3A4

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

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

Induktory CYP3A4

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

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

P-glykoproteín

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

Rastlinné prípravky

Pri užívaní Prografu sa má vyhnúť používaniu rastlinných prípravkov, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) alebo iných rastlinných prípravkov pre riziko interakcií, ktoré vedú buď k poklesu koncentrácie takrolimu v krvi a k zníženiu klinického účinku takrolimu, alebo k zvýšeniu koncentrácií takrolimu v krvi a riziku toxicity takrolimu (pozri časť 4.5).

Iné interakcie

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

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

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

Očkovanie

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

Nefrotoxicita

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

Gastrointestinálne poruchy

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

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

Poruchy srdca

Veľmi zriedkavo sa vyskytla hypertrofia komory alebo hypertrofia septa, hodnotené ako kardiomyopatie. Vo väčšine prípadov boli reverzibilné, vyskytli sa hlavne u detí, pri podstatne vyššej hladine takrolimu v krvi ako sú odporúčené maximálne hladiny. K iným faktorom, u ktorých sa pozorovalo zvýšenie rizika týchto klinických stavov, patria existujúce ochorenie srdca, používanie kortikosteroidov, hypertenzia, renálna a hepatálna dysfunkcia, infekcie, objemové preťaženie a edémy. Z tohto dôvodu majú byť vysoko riziková pacienti, hlavne malé deti a pacienti liečení silnými imunosupresívami, sledovaní echokardiograficky alebo pomocou EKG, a to pred transplantáciou a po nej (napr. na začiatku každé tri mesiace, neskôr po 9 – 12-mesiach). Pokiaľ by sa vyvinuli abnormality, musí sa uvažovať o znížení dávky Prografu alebo zmene na liečbu iným imunosupresívom. Takrolimus môže predĺžiť QT interval a môže spôsobiť *Torsades de pointes*. Opatrnosť je potrebná u pacientov s faktormi, ktoré zvyšujú riziko predĺženia QT intervalu, vrátane pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou predĺženého QT intervalu, kongestívnym srdcovým zlyhaním, bradyarytmiou a abnormalitami elektrolytov. Opatrnosť je tiež potrebná u pacientov s diagnózou alebo s podozrením na vrodené predĺženie QT intervalu alebo získané predĺženie QT intervalu alebo u pacientov, ktorí súčasne užívajú lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, vyvolávajú abnormality elektrolytov alebo je o nich známe, že zvyšujú expozíciu takrolimu (pozri

časť 4.5).

Lymfoproliferatívne ochorenia a malignity

U pacientov liečených Prografom sa zaznamenal vznik lymfoproliferatívnych porúch spojených s Epsteinov-Barrovej vírusom (EBV) a ďalších malignít vrátane rakoviny kože a Kaposiho sarkómu (pozri časť 4.8).

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

U pacientov liečených takrolimom bol hlásený Kaposiho sarkóm vrátane prípadov s agresívnymi formami ochorenia a fatálnymi následkami. V niektorých prípadoch sa po znížení intenzity imunosupresie pozorovala regresia Kaposiho sarkómu.

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.

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

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

Poruchy oka

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

Infekcie vrátane oportúnnych infekcií

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

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

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

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

Čistá aplázia červených krviniek

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

Pomocné látky

Prograf 5 mg/ml infúzny koncentrát obsahuje hydrogenricinomakrogol, v súvislosti s ktorým boli hlásené anafylaktické reakcie. Preto je potrebná opatrnosť u pacientov, ktorým boli predtým aplikované lieky obsahujúce deriváty hydrogenricinomakrogolu buď intravenóznou injekciou alebo infúziou a u pacientov s alergickou predispozíciou. Riziko anafylaxie možno znížiť pomalým podaním infúzie rekonštituovaného Prografu 5 mg/ml infúzneho koncentráту alebo predchádzajúcim podaním antihistaminík. Pacient má byť prísne sledovaný počas prvých 30 minút podania infúzie, pre možnosť vzniku anafylaktoidnej reakcie. Tento liek obsahuje 638 mg alkoholu (etanol) v 5 mg/ml infúzneho koncentrátu, čo zodpovedá 16 ml piva alebo 7 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

Pokiaľ by sa rekonštituovaný Prograf 5 mg/ml infúzny koncentrát náhodne podal arteriálne alebo perivazálne, môže v mieste podania vzniknúť podráždenie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolické interakcie

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

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

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

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

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

Lieky, ktoré majú účinky na takrolimus

Trieda alebo názov lieku/liečiva	Účinok na vzájomné liekové interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Grapefruit alebo grapefruitový džús	Môže zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) [pozri časť 4.4].	Vyhýbajte sa konzumácii grapefruitov alebo grapefruitového džúsu.
Cyklosporín	Môže zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu. Okrem toho sa môžu vyskytnúť synergické/dodatočné nefrotoxické účinky.	Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu cyklosporínu a takrolimu [pozri časť 4.4].
Lieky so známymi nefrotoxickými alebo neurotoxickými účinkami: aminoglykozidy, inhibítory gyrázy, vankomycín, sulfametoxazol + trimetoprim, NSAIDs, ganciklovir, acyklovir, amfotericín B, ibuprofén, cidofovir, foskarnet	Môžu zvýšiť nefrotoxické alebo neurotoxické účinky takrolimu.	Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu takrolimu s liekmi so známymi nefrotoxickými účinkami. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, sledujte funkciu obličiek a ostatné vedľajšie účinky a v prípade potreby upravte dávku takrolimu.
Silné inhibítory CYP3A4: antitykotiká (napr. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidové antibiotiká (napr. telitromycín, troleandomycín, klaritromycín, josamycín), inhibítory HIV proteázy (napr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), inhibítory HCV proteázy (napr. telaprevir, boceprevir a kombinácia ombitasviru a paritapreviru s ritonavírom, pri užívaní s dasabuvirom alebo bez neho), nefazodón, zosilňovač farmakokinetiky kobicistát a inhibítory kinázy idelalisib, ceritinib. Boli pozorované aj silné interakcie s makrolidovým antibiotikom erytromycínom.	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. nefrotoxicita, neurotoxicita, predĺženie QT intervalu), čo si vyžaduje dôkladné sledovanie [pozri časť 4.4]. Môžu sa vyskytnúť prípady rýchleho a prudkého zvýšenia hladín takrolimu, už 1 – 3 dni po súbežnom podaní, aj napriek okamžitému zníženiu dávky takrolimu. Celková expozícia takrolimu sa môže zvýšiť viac ako 5-násobne. V prípade podávania v kombinácii s ritonavírom sa expozícia takrolimu môže zvýšiť viac ako 50-násobne. U takmer všetkých pacientov môže byť potrebné zníženie dávky takrolimu, môže byť nevyhnutné aj dočasné prerušenie podávania takrolimu. Účinok	Odporúča sa vyhnúť sa súbežnému užívaniu. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému užívaniu silného inhibítora CYP3A4, zvážte vynechanie dávky takrolimu v deň začatia užívania silného inhibítora CYP3A4. Takrolimus začnite znova podávať nasledujúci deň v zníženej dávke na základe koncentrácií takrolimu v krvi. Zmeny dávky a/alebo dávkovacej frekvencie takrolimu sa majú prispôbovať individuálne a upravovať podľa potreby na základe koncentrácie takrolimu na konci dávkovacieho intervalu, ktorá sa má vyšetriť na začiatku liečby, sledovať pravidelne počas liečby (už v prvých dňoch liečby) a znovu vyšetriť po skončení podávania inhibítora CYP3A4. Po skončení podávania sa má

Trieda alebo názov lieku/liečiva	Účinok na vzájomné liekové interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
	na koncentrácie takrolimu v krvi môže pretrvávajúť niekoľko dní po skončení súbežného podávania.	správna dávka a dávkovacia frekvencia takrolimu riadiť koncentraciami takrolimu v krvi. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.
Mierne alebo slabé inhibítory CYP3A4: antivykotiká (napr. flukonazol, isavuconazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidové antibiotiká (napr. azitromycín), blokátory kalciového kanála (napr. nifedipín, nikardipín, diltiazem, verapamil), amiodarón, danazol, etinylestradiol, lanzoprazol, omeprazol, HCV antivirotiká elbasvir/grazoprevir a glecaprevir/pibrentasvir, CMV antivirotiká (letermovir) a inhibítory tyrozínkinázy (nilotinib, krizotinib, imatinib) a (čínske) rastlinné prípravky obsahujúce extrakty <i>Schisandra sphenanthera</i>	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) [pozri časť 4.4]. Môže sa vyskytnúť rýchle zvýšenie hladín takrolimu.	Pravidelne sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu, začnite už niekoľko dní od začiatku súbežného podávania. V prípade potreby znížte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.
<i>In vitro</i> sa nasledujúce liečivá ukázali ako potenciálne inhibítory metabolizmu takrolimu: bromkriptín, kortizón, dapsón, ergotamín, gestodén, lidokaín, mefenytoín, midazolam, nilvadipín, noretisterón, chinidín, tamoxifén	Môžu hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) [pozri časť 4.4].	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby znížte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.
Silné induktory CYP3A4: rifampicín, fenytoín, karbamazepín, apalutamid, enzalutamid, mitotán alebo ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Môžu znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu [pozri časť 4.4]. Maximálny účinok na koncentrácie takrolimu v krvi je možné dosiahnuť 1 – 2 týždne po súbežnom podávaní. Účinok môže pretrvávajúť 1 – 2 týždne po dokončení liečby.	Odporúča sa vyhnúť súbežnému užívaniu. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému užívaniu, u pacientov môže byť potrebné zvýšenie dávky takrolimu. Zmeny dávky takrolimu sa majú prispôbovať individuálne a upravovať podľa potreby na základe koncentrácie takrolimu na konci dávkovacieho intervalu, ktorá sa má stanoviť na začiatku, sledovať pravidelne počas súbežného podávania (už v prvých dňoch) a znovu stanoviť po dokončení

Trieda alebo názov lieku/liečiva	Účinok na vzájomné liekové interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
		súbežného užívania induktora CYP3A4. Po skončení užívania induktora CYP3A4 sa môže vyžadovať postupné zvýšenie dávky takrolimu. Dôkladne sledujte funkciu štetu.
Mierne induktory CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazid, rifabutín, efavirenz, etravirín, nevirapín; slabé induktory CYP3A4: flukloxacilín	Môžu znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu [pozri časť 4.4].	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby zvýšte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu štetu.
Kaspofungín	Môže znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu. Mechanizmus interakcie nebol potvrdený.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby zvýšte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu štetu.
Kanabidiol (inhibitor P-gp)	Pri súbežnom podávaní takrolimu s kanabidiolom boli hlásené zvýšené koncentrácie takrolimu v krvi. Môže to byť spôsobené inhibíciou črevného P-glykoproteínu, čo vedie k zvýšenej biologickej dostupnosti takrolimu.	Takrolimus a kanabidiol sa majú súbežne podávať s opatnosťou, pričom je potrebné starostlivo monitorovať vedľajšie účinky. Monitorujte minimálne koncentrácie takrolimu v plnej krvi a v prípade potreby upravte dávku takrolimu [pozri časti 4.2 a 4.4].
Lieky, o ktorých je známe, že majú vysokú afinitu na plazmatické proteíny, napr.: neselektívne nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs), perorálne podávané antikoagulanty alebo perorálne podávané antidiabetiká	Takrolimus sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny. Je nutné zvážiť možné interakcie s inými liečivami, o ktorých je známe, že majú vysokú afinitu na plazmatické proteíny.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby upravte dávku takrolimu [pozri časť 4.2].
Prokinetiká: metoklopramid, cimetidín a hydroxid horečnato-hlinitý	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu).	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby znížte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.
Udržiavacie dávky kortikosteroidov	Môžu znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby zvýšte

Trieda alebo názov lieku/liečiva	Účinok na vzájomné liekové interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
	transplantovaného orgánu [pozri časť 4.4].	dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu štetu.
Vysoká dávka prednizolónu alebo metylprednizolónu	Môže mať vplyv na hladiny takrolimu v krvi (zvýšenie alebo zníženie) pri podávaní na liečbu akútneho odmietnutia transplantovaného orgánu.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby upravte dávku takrolimu.
Liečba priamo pôsobiacimi antivirotikami (DAA)	Môže mať vplyv na farmakokinetiku takrolimu vo forme zmien funkcie pečene počas liečby DAA, ktorá súvisí s klírensom vírusu hepatitídy. Môže sa vyskytnúť zníženie hladín takrolimu v krvi. Potenciál inhibície CYP3A4 niektorých DAA však môže potláčať tento účinok alebo viesť k zvýšeniu hladín takrolimu v krvi.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby upravte dávku takrolimu, aby sa zaistila nepretržitá účinnosť a bezpečnosť.

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

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

Účinok takrolimu na metabolizmus iných liekov

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

Dokázalo sa, že takrolimus zvyšuje hladinu fenytoínu v krvi.

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

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

Kyselina mykofenolová

S 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.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje od žien ukazujú, že takrolimus prechádza cez placentu. Existuje riziko vzniku hyperkaliémie u novorodencov (napr. výskyt u novorodencov je 7,2 %, t. j. 8 zo 111), ktorá má tendenciu spontánne sa normalizovať. Liečbu takrolimom možno zvážiť u tehotných žien, ak neexistuje žiadna bezpečnejšia alternatíva, a ak očakávaný prínos vyváži potenciálne riziko pre plod. V prípade vystavenia plodu (*in utero*) pôsobeniu liečiva sa odporúča monitoring novorodenca pre prípad eventuálnych nežiaducich účinkov takrolimu (obzvlášť účinky na obličky).

Výsledky z neintervenčnej postregistračnej štúdie bezpečnosti [EUPAS37025]

Postregistračná štúdia bezpečnosti analyzovala 2 905 gravidít z medzinárodného registra tehotenstiev u transplantovaných pacientok (Transplant Pregnancy Registry International, TPRI) a hodnotila výsledky u žien liečených takrolimom (383 hlásených prospektívne vrátane 247 pacientok s transplantáciou obličiek a 136 pacientok s transplantáciou pečene) a žien liečených inými imunosupresívami. Na základe obmedzených údajov (289 prospektívne hlásených gravidít s expozíciou takrolimu v 1. trimestri) výsledky štúdie nenaznačujú zvýšené riziko závažných malformácií. U žien liečených takrolimom bola pozorovaná vyššia prevalencia spontánneho potratu v porovnaní s alternatívnymi imunosupresívami. U pacientok s transplantáciou obličiek bola tiež vyššia prevalencia preeklampsie u žien liečených takrolimom. Celkovo však nebol dostatok dôkazov na vyvodenie záveru o riziku týchto výsledkov. U pacientok s transplantáciou obličiek a pečene vystavených takrolimu bolo 45 % až 55 % zo živonarodených detí predčasne narodených, pričom 75 % až 85 % malo normálnu pôrodnú hmotnosť vzhľadom na ich gestačný vek. Podobné výsledky boli pozorované pri iných imunosupresívach, hoci na vyvodenie záverov boli obmedzené dôkazy.

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

Dojčenie

Údaje získané na ľuďoch dokazujú, že takrolimus prechádza do materského mlieka. Škodlivý vplyv na novorodenca sa nemôže vylúčiť, ženy nemajú užívať Prograf počas laktácie.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

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

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

Infekcie a nákazy

Ako je známe aj u iných imunosupresívnych látok, pacienti, ktorým je podávaný takrolimus, sú často vystavení zvýšenému riziku infekcií (vírusových, bakteriálnych, mykotických, protozoálnych). Priebeh už existujúcich infekcií sa môže zhoršiť. Môžu sa vyskytnúť generalizované ako aj lokálne infekcie. Prípady CMV infekcie, nefropatie spojenej s BK vírusom, rovnako ako prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) spojenej s JC vírusom, boli hlásené u pacientov liečených imunosupresívami, vrátane lieku Prograf.

Benígne a malígne nádory (vrátane cýst a polypov)

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy imunitného systému

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

Poruchy endokrinného systému

zriedkavé:	hirsutizmus
------------	-------------

Poruchy metabolizmu a výživy

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

Psychiatrické poruchy

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

časté: rozmazané videnie, fotofóbia, poruchy oka
menej časté: katarakta
zriedkavé: slepota
neznáme: neuropatia zrakového nervu

Poruchy ucha a labyrintu

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

Poruchy ciev

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

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

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

Poruchy gastrointestinálneho traktu

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

Poruchy pečene a žlčových ciest

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

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

zriedkavé: znížená pohyblivosť

Poruchy obličiek a močových ciest

veľmi časté: poškodenie funkcie obličiek

časté: zlyhanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, oligúria, tubulárna nekróza obličiek, toxická nefropatia, abnormality moču, príznaky ochorenia močového mechúra a močovodu

menej časté: anúria, hemolyticko-uremický syndróm

veľmi zriedkavé: nefropatia, hemoragická cystitída

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

veľmi zriedkavé: bolestivá menštruácia a uterinné krvácanie

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

časté: astenické stavy, horúčkovité stavy, edém, bolesť a dyskomfort, narušené vnímanie telesnej teploty

menej časté: zlyhanie mnohých orgánov, ochorenia podobné chrípke, teplotná neznášanlivosť, pocit tlaku na hrudi, pocit nervozity, neobvyklé pocity zriedkavé: smäd, pády, zvieranie hrudníka, vredy

veľmi zriedkavé: zvýšenie objemu tukového tkaniva

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

veľmi časté: abnormálne výsledky testov pečeňových funkcií

časté: zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, nárast hmotnosti

menej časté: zvýšená amyláza v krvi, abnormálne výsledky vyšetrenia EKG, abnormálne výsledky vyšetrenia srdcového rytmu a tepu, zníženie hmotnosti, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi

veľmi zriedkavé: abnormálny echokardiogram, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme

Úrazy, otravy a komplikácie

časté: primárna dysfunkcia transplantáčného štepu

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním sú obmedzené. Popísaných je niekoľko prípadov náhodného predávkovania s príznakmi, ktoré zahŕňajú tras, bolesť hlavy, nauzeu a vracanie, infekcie, žihľavku, letargiu, zvýšenú koncentráciu močoviny v krvi, zvýšenú koncentráciu kreatinínu v sére a zvýšené hladiny alanínaminotransferázy.

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

Na základe vysokej molekulovej hmotnosti, ťažkej rozpustnosti vo vode a rozsiahlej väzby na proteíny erytrocytov a plazmy sa dá očakávať, že takrolimus nebude dialyzovateľný. V jednotlivých prípadoch

s veľmi vysokou plazmatickou hladinou je na zníženie toxických koncentrácií účinná hemofiltrácia alebo diafiltrácia. Pri perorálnej intoxikácii môže byť prospešný výplach žalúdka a/alebo použitie adsorbentov (ako je aktívne uhlie), ak sa použijú krátko po užití.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory kalcineurínu, ATC kód: L04AD02.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

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

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

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

Výsledky z publikovaných údajov z iných primárnych orgánových transplantácií

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

Transplantácia pľúc

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

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

V ďalšej štúdii bolo v dvoch centrách randomizovaných 26 pacientov do skupiny s takrolimom voči 24 pacientom v skupine s cyklosporínom. Takrolimus sa začal podávať vo forme kontinuálnej

intravenózne infúzie v dávke 0,05 mg/kg/deň, perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,1 až 0,3 mg/kg/deň s následným nastavením na cieľovú hladinu na konci dávkovacieho intervalu v rozmedzí 12 až 15 ng/ml. Po jednom roku preživalo 73,1 % pacientov v skupine s takrolimom voči 79,2 % v skupine s cyklosporínom. V skupine s takrolimom bolo bez akútnej rejekcie po 6 mesiacoch (57,7 % verzus 45,8 %) a po jednom roku po transplantácii pľúc (50 % verzus 33,3 %) viacej pacientov (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Tieto tri štúdie preukázali podobnú mieru prežívania. Výskyt akútnej rejekcie bol numericky nižší u takrolimu vo všetkých troch štúdiách a v jednej z nich zaznamenali v súvislosti s takrolimom signifikantne nižší výskyt syndrómu bronchiolitis obliterans.

Transplantácia pankreasu

Na multicentrickej štúdii sa zúčastnilo 205 pacientov so simultánnou transplantáciou pankreasu a obličky, a ktorí boli randomizovaní na takrolimus (n = 103) alebo na cyklosporín (n=102). Počiatočná perorálna dávka takrolimu podľa protokolu bola 0,2 mg/kg/deň s následným nastavením dávky na hladinu na konci dávkovacieho intervalu v rozmedzí 8 až 15 ng/ml od 5. dňa a 5 až 10 ng/ml po šiestom mesiaci. Prežívanie pankreasu bolo signifikantne vyššie u takrolimu: 91,3 % verzus 74,5 % u cyklosporínu (p < 0,0005), kým prežívanie obličkového štepu bolo v oboch skupinách podobné. Celkom bola u 34 pacientov zmenená liečba z cyklosporínu na takrolimus, kým len 6 pacientov užívajúcich takrolimus vyžadovalo alternatívnu liečbu (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Transplantácia čriev

Informácie publikované z jedného centra týkajúce sa používania takrolimu na primárnu liečbu po transplantácii čriev ukázali, že zo 155 pacientov (65 črevá samotné, 75 pečeň a črevá a 25 multiviscerálne), ktorí boli liečení takrolimom a prednizónom, preživalo 75 % po 1 roku, 54 % po 5 rokoch a 42 % po 10 rokoch. V prvých rokoch po transplantácii bola počiatočná perorálna dávka takrolimu 0,3 mg/kg/deň. Výsledky sa kontinuálne zlepšovali so zvyšujúcimi sa skúsenosťami počas 11 rokov. Predpokladá sa, že množstvo inovácií, napr. techniky na skorú detekciu Epstein-Barr (EBV) a CMV infekcií, posilnenie kostnej drene, doplnkové používanie daklizumabu (antagonista interleukínu-2), nižšie počiatočné dávky takrolimu s hladinami liečiva na konci dávkovacieho intervalu v rozmedzí 10 až 15 ng/ml a najnovšie aj ožarovanie štepu, prispieva v priebehu času k zlepšeniu výsledkov v tejto indikácii (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

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

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

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

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

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

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

Vylučovanie žlče neovplyvňuje absorpciu Prografu.

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

Distribúcia a eliminácia

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

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

Takrolimus je látka s nízkym klírensom. U zdravých jedincov priemerný telesný klírens (TBC) odhadnutý z koncentrácií v plnej krvi bol 2,25 l/h. U dospelých pacientov s transplantovanou pečeňou, obličkou a srdcom sa zistili hodnoty 4,1 l/h, 6,7 l/h a 3,9 l/h, podľa uvedeného poradia. Pediatricí recipienti pečene mali TBC približne dvojnásobné v porovnaní s dospelými pacientmi s transplantovanou pečeňou. Nízky hematokrit a nízka hladina proteínov, ktorých dôsledkom je zvýšenie neviazanej frakcie takrolimu alebo kortikosteroidmi indukované zvýšenie metabolizmu sa považujú za faktory, zodpovedné za vyšší klírens pozorovaný po transplantácii.

Polčas takrolimu je dlhý a premenlivý. U zdravých jedincov je stredný polčas v plnej krvi približne 43 hodín. U dospelých a pediatrických pacientov s transplantátom pečene je priemerne 11,7 hodiny, resp. 12,4 hodiny v porovnaní s 15,6 hodinami u dospelých recipientov transplantátu obličky. Zvýšený klírens prispieva ku kratšiemu polčasu pozorovanému u recipientov transplantátu.

Metabolizmus a biotransformácia

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

Eliminácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Embryofetálna toxicita bola pozorovaná u potkanov a králikov a bola limitovaná dávkami, ktoré majú významnú toxicitu pre matku. U potkanov boli pri toxických dávkach narušené reprodukčné funkcie samíc, vrátane pôrodu a potomstvo malo nižšiu pôrodnú hmotnosť, životaschopnosť a rast.

Bol pozorovaný negatívny efekt takrolimu na fertilitu samcov vo forme zníženého počtu a pohyblivosti spermií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydrogenricinomakrogol
bezvodý etanol

6.2 Inkompatibility

Pri riedení sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Takrolimus sa absorbuje PVC plastmi. Sondy, striekačky a všetky ostatné pomôcky, ktoré sa používajú na prípravu a aplikáciu infúzneho koncentrátu Prograf 5 mg/ml, nemajú obsahovať PVC.

Takrolimus je nestabilný v alkalickom prostredí. Je potrebné vyhnúť sa kombinácii rekonstituovaného infúzneho koncentrátu Prograf 5 mg/ml s inými liekmi, ktorých roztoky sú výrazne alkalického charakteru.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Chemická a fyzikálna stabilita lieku pripraveného na použitie je dokázaná pre 24 hodín pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa pripravený liek nepoužije ihneď, používateľ zodpovedá za čas a podmienky jeho uchovávania pred použitím, ktoré by obvykle nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri 2-8 °C v prípade, že riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných sterilných podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte ampulky v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C .

Podmienky uchovávania po zriedení lieku , pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 ml infúzneho koncentrátu v 2 ml, priehľadných sklenených ampulkách typ I Ph. Eur..

Každá skladačka obsahuje 10 ampuliek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Infúzny koncentrát Prograf 5 mg/ml sa nesmie podávať nezriedený.

Infúzny koncentrát Prograf 5 mg/ml sa má riediť v 5 % roztoku (h/o) glukózy alebo vo fyziologickom roztoku v polyetylénových, polypropylénových alebo sklenených obaloch, ale nie v PVC obaloch (pozri časť 6.2). Majú sa použiť len priehľadné a bezfarebné roztoky.

Koncentrácia infúzneho roztoku má byť v rozpätí 0,004-0,100 mg/ml.

Celkový objem podanej infúzie počas 24 hodín má byť v rozpätí 20-500 ml.

Zriedený roztok sa nemá podávať bolusovo.

Všetok nepoužitý infúzny koncentrát v otvorenej ampulke alebo nepoužitý rekonštituovaný roztok sa majú okamžite zlikvidovať, v súlade s miestnymi požiadavkami, tak aby sa predišlo kontaminácii.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0119/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. mája 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. júla 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025