

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Advagraf™, 0,5 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde
Advagraf™, 1 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde
Advagraf™, 3 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde
Advagraf™, 5 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

INN: takrolimus

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Advagraf, 0,5 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde:

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg takrolimusa (u obliku takrolimus, monohidrata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

laktoza 51,09mg.

Jedna kapsula sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg).

Mastilo koje se koristi za obeležavanje kapsula sadrži lecitin iz soje u tragovima (0,48% od ukupne količine mastila).

Advagraf, 1 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde:

Jedna kapsula sadrži 1 mg takrolimusa (u obliku takrolimus, monohidrata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

laktoza 102,17 mg.

Jedna kapsula sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg).

Mastilo koje se koristi za obeležavanje kapsula sadrži lecitin iz soje u tragovima (0,48% od ukupne količine mastila).

Advagraf, 3 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde:

Jedna kapsula sadrži 3 mg takrolimusa (u obliku takrolimus, monohidrata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

laktoza 306,52 mg.

Jedna kapsula sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg).

Mastilo koje se koristi za obeležavanje kapsula sadrži lecitin iz soje u tragovima (0,48% od ukupne količine mastila).

Advagraf, 5 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde:

Jedna kapsula sadrži 5 mg takrolimusa (u obliku takrolimus, monohidrata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

laktoza 510,9 mg.

Jedna kapsula sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg).

Mastilo koje se koristi za obeležavanje kapsula sadrži lecitin iz soje u tragovima (0,48% od ukupne količine mastila).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda.

Advagraf, 0,5 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde:

Beli prašak u tvrdim kapsulama, narandžastog tela i svetložute kape; na telu kapsule je crvenom bojom odštampan „znak proizvođača” i „647”, a na kapi oznaka „0.5 mg”.

Advagraf, 1 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde:

Beli prašak u tvrdim kapsulama, narandžastog tela i bele kape; na telu kapsule je crvenom bojom odštampan „znak proizvođača” i „677”, a na kapi oznaka „1 mg”.

Advagraf, 3 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde:

Beli prašak u tvrdim kapsulama narandžaste boje; na telu kapsule je crvenom bojom odštampan „znak proizvođača” i „637”, a na kapi oznaka „3 mg”.

Advagraf, 5 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde:

Beli prašak u tvrdim kapsulama, sivkasto crvene kape i narandžastog tela; na telu kapsule je crvenom bojom odštampan „znak proizvođača” i „687”, a na kapi oznaka „5 mg”.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Profilaksa odbacivanja alogenih transplantata bubrega ili jetre kod odraslih pacijenata.

Lečenje odbacivanja alogenih transplantata pri postojanju rezistencije na druge imunosupresivne lekove, kod odraslih pacijenata.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Advagraf predstavlja formulaciju takrolimusa koja se oralno primenjuje jednom dnevno. Terapija lekom Advagraf zahteva pažljivo praćenje pacijenata od strane odgovarajuće obučanih i opremljenih zdravstvenih radnika. Samo lekar specijalista koji ima iskustva u primeni imunosupresivnih lekova može da započne lečenje, odnosno izvrši izmene imunosupresivne terapije kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija.

Različite formulacije takrolimusa za oralnu primenu ne smeju biti međusobno zamenjene bez stručnog nadzora.

Nepažljiva, nenamerna ili zamena bez stručnog nadzora između različitih formulacija takrolimusa za oralnu primenu sa različitim karakteristikama oslobađanja nije bezbedna. Može dovesti do odbacivanja grafta ili povećati učestalost pojave neželjenih reakcija uključujući umanjenu ili uvećanu imunosupresiju usled klinički značajnih razlika u sistemskoj izloženosti takrolimusu. Pacijenti treba da budu na terapiji jednom formulacijom takrolimusa u skladu sa odgovarajućim dnevnim režimom doziranja; promene formulacije ili režima doziranja treba sprovoditi samo pod strogim nadzorom lekara, specijaliste za transplantacije (videti odeljke 4.4 i 4.8). Posle prevođenja na bilo koju drugu formulaciju, mora se pratiti koncentracija leka u krvi i prilagoditi doza kako bi se osiguralo održavanje potrebne sistemske izloženosti takrolimusu.

Doziranje

Preporučene početne doze, navedene u nastavku, služe isključivo kao smernice. U inicijalnom postoperativnom periodu lek Advagraf se rutinski primenjuje uz druge imunosupresivne lekove. Doza leka Advagraf može varirati zavisno od izabrane imunosupresivne terapije. Doziranje leka Advagraf treba prvenstveno da se zasniva na kliničkoj proceni odbacivanja transplantata, i podnošljivosti leka, za svakog pacijenta posebno, potpomognuto praćenjem koncentracije leka u krvi (videti u daljem tekstu „Praćenje leka tokom terapije”). Ukoliko postoje jasni znaci odbacivanja transplantata, treba razmotriti izmene u imunosupresivnoj terapiji.

Vrednost PIK₋₀₂₄ takrolimusa kod leka Advagraf u poređenju sa kapsulama sa trenutnim oslobađanjem takrolimusa (lek Prograf) pri ekvivalentnim dozama bila je prvog dana 30%, odnosno 50% manji kod *de novo* pacijenata sa transplantacijom bubrega i jetre. Do četvrtog dana, sistemska izloženost procenjena na osnovu koncentracije takrolimusa pred narednu dozu bila je slična kod pacijenata posle transplantacije bubrega i jetre, za obe formulacije. Preporučuje se pažljivo i često praćenje koncentracije takrolimusa pred narednu dozu tokom prve dve nedelje primene leka Advagraf (od transplantacije), kako bi se obezbedila odgovarajuća izloženost leku tokom post-transplantacionog perioda. Budući da takrolimus ima mali klirens,

nakon prilagođavanja režima doziranja leka Advagraf može proći i nekoliko dana pre nego što se postigne stanje ravnoteže.

Da bi se sprečilo odbacivanje grafta, mora se održati imunosupresija; zato se ne može preporučiti ograničeno trajanje oralne terapije.

Profilaksa odbacivanja transplantata bubrega

Terapiju lekom Advagraf treba započeti sa dozom od 0,2-0,3 mg/kg/dan, primenjenom jednom dnevno, ujutru. Sa primenom leka treba započeti u okviru 24 sata od završetka operacije.

Doze leka Advagraf se obično smanjuju u post-transplantacionom periodu. U pojedinim slučajevima moguće je obustaviti kombinovanu imunosupresivnu terapiju, i nastaviti sa monoterapijom lekom Advagraf. Promena stanja pacijenta posle transplantacije može dovesti do promena u farmakokinetici takrolimusa, što može stvoriti potrebu za daljim prilagođavanjem doze.

Profilaksa odbacivanja transplantata jetre

Terapiju lekom Advagraf treba započeti sa dozom od 0,1-0,2 mg/kg/dan, primenjenom jednom dnevno, ujutru. Sa primenom leka treba započeti u okviru 12-18 sati od završetka operacije.

Doze leka Advagraf se obično smanjuju u post-transplantacionom periodu. U pojedinim slučajevima moguće je obustaviti kombinovanu imunosupresivnu terapiju, i nastaviti sa monoterapijom lekom Advagraf. Promena stanja pacijenta posle transplantacije može dovesti do promena u farmakokinetici takrolimusa, što može stvoriti potrebu za daljim prilagođavanjem doze.

Promena terapije sa leka Prograf na lek Advagraf

Kod pacijenata sa alogenim transplantatima koji su na terapiji održavanja lekom Prograf, dva puta dnevno, a moraju da pređu na lek Advagraf, jednom dnevno, odnos ukupne dnevne doze mora ostati 1:1 (mg:mg). Lek Advagraf treba primeniti ujutru.

Kod stabilnih pacijenata koji su sa terapije lekom Prograf, kapsula (dva puta dnevno) prešli na terapiju lekom Advagraf (jednom dnevno) u odnosu ukupnih dnevnih doza 1:1 (mg:mg), sistemska izloženost takrolimusu (PIK₀₋₂₄) kod leka Advagraf bila je približno 10% manja nego za lek Prograf. Odnos između koncentracija takrolimusa pred narednu dozu (C₂₄) i sistemske izloženosti (PIK₀₋₂₄) za lek Advagraf bio je sličan kao za lek Prograf. Pri prelasku sa terapije leka Prograf, kapsula na terapiju lekom Advagraf, pre, kao i tokom prve dve nedelje posle promene terapije, treba meriti koncentraciju takrolimusa pred narednu dozu. Posle konverzije, treba pratiti koncentracije takrolimusa pred narednu dozu i, ukoliko je potrebno, prilagoditi dozu da bi se održala slična sistemska izloženost. Prilagođavanje doze se vrši da bi se obezbedilo održavanje slične sistemske izloženosti.

Promena terapije sa ciklosporina na takrolimus

Neophodan je oprez prilikom prevođenja pacijenata sa terapije zasnovane na ciklosporinu na terapiju zasnovanu na takrolimusu (videti odeljke 4.4 i 4.5). Kombinovana primena ciklosporina i takrolimusa se ne preporučuje. Terapiju lekom Advagraf treba započeti nakon određivanja koncentracije ciklosporina u krvi i uvida u kliničko stanje pacijenta. Ukoliko su koncentracije ciklosporina u krvi veliki, primenu leka Advagraf treba odložiti. U praksi, terapija zasnovana na takrolimusu se uvodi 12 – 24 sata nakon prestanka primene ciklosporina. Praćenje koncentracije ciklosporina u krvi treba nastaviti i posle prevođenja, pošto klirens ciklosporina može biti izmenjen.

Terapija odbacivanja alografta

U terapiji epizoda odbacivanja transplantata primenjuju se povećane doze takrolimusa uz dodatak kortikosteroida i uvođenje kratkih ciklusa mono-/poliklonskih antitela. Ukoliko se pojave znaci toksičnosti, kao što su teške neželjene reakcije (videti odeljak 4.8), moguće je da treba smanjiti dozu leka Advagraf.

Terapija odbacivanja alografta nakon transplantacije bubrega ili jetre

Pri prelasku sa drugih imunosupresiva na lek Advagraf jednom dnevno, terapiju treba započeti početnom oralnom dozom koja se preporučuje za profilaksu odbacivanja transplantata kod transplantacije bubrega i jetre.

Terapija odbacivanja alografta nakon transplantacije srca

Kod odraslih pacijenata koji su prebačeni na lek Advagraf, početnu oralnu dozu od 0,15 mg/kg/dan treba primenjivati jednom dnevno i to ujutru.

Terapija odbacivanja alografta nakon transplantacije drugih alogernih transplantata

Iako nema kliničkih iskustava sa primenom leka Advagraf kod transplantacije pluća, pankreasa ili creva, lek Prograf je primenjivan kod pacijenata nakon transplantacije pluća u inicijalnoj oralnoj dozi od 0,10-0,15 mg/kg/dan, kod pacijenata nakon transplantacije pankreasa u inicijalnoj oralnoj dozi od 0,2 mg/kg/dan i nakon transplantacije creva u inicijalnoj oralnoj dozi od 0,3 mg/kg/dan.

Praćenje leka tokom terapije

Doziranje treba da bude zasnovano primarno na kliničkoj proceni odbacivanja i podnošljivosti leka kod svakog pojedinačnog pacijenta potpomognuto praćenjem koncentracije takrolimusa pred narednu dozu u punoj krvi.

U cilju optimizacije doziranja, dostupno je nekoliko imunoloških testova za određivanje koncentracije takrolimusa u punoj krvi. Poređenje vrednosti koncentracija objavljenih u literaturi sa pojedinim vrednostima dobijenim u kliničkoj praksi treba da se vrši veoma pažljivo, uz poznavanje metode koja je korišćena za određivanje. U sadašnjoj kliničkoj praksi, koncentracija takrolimusa u punoj krvi prate se pomoću imunoloških testova. Odnos između koncentracije takrolimusa pred narednu dozu (C_{24}) i sistemske izloženosti (PIK_{0-24}) je sličan kod obe formulacije takrolimusa, leka Advagraf i leka Prograf.

Koncentracije takrolimusa pred narednu dozu u krvi prate se tokom post-transplantacionog perioda. Koncentracije takrolimusa pred narednu dozu u krvi određuju se približno 24 sata posle primene leka Advagraf, neposredno pre primene sledeće doze. Preporučuje se često praćenje koncentracije leka pred narednu dozu, tokom prve dve nedelje nakon transplantacije, a posle toga periodično praćenje tokom terapije održavanja. Koncentracije takrolimusa pred narednu dozu u krvi treba takođe pažljivo pratiti i nakon prevođenja pacijenta sa terapije leka Prograf na terapiju lekom Advagraf, zatim kod prilagođavanja doze, promene imunosupresivne terapije, ili u slučaju istovremene primene lekova koji mogu da promene koncentracije takrolimusa u punoj krvi (videti odeljak 4.5). Učestalost praćenja koncentracije u krvi treba da bude zasnovano na kliničkim potrebama. S obzirom nato da takrolimus ima mali klirens, od prilagođavanja doze leka Advagraf do postizanja željenog stanja ravnoteže može da prođe i nekoliko dana.

Rezultati kliničkog ispitivanja ukazuju da većina pacijenata može uspešno da se leči pri koncentracijama takrolimusa pred narednu dozu u krvi manjim od 20 nanograma/mL. Prilikom interpretacije koncentracije u punoj krvi, neophodno je uzeti u obzir kliničko stanje pacijenta. U kliničkoj praksi, uobičajene koncentracije pred narednu dozu u punoj krvi su u rasponu 5-20 nanograma/mL nakon transplantacije jetre i 10-20 nanograma/mL u ranom post-transplantacionom periodu nakon transplantacije bubrega i srca. Tokom terapije održavanja, koncentracije u krvi bile su uglavnom u rasponu 5-15 nanograma/mL kod pacijenata sa transplantacijom jetre, bubrega i srca.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre neophodno je smanjenje doze kako bi se koncentracije leka u krvi održale u okviru preporučenog ciljnog raspona.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da na farmakokinetiku takrolimusa ne utiče funkcija bubrega (videti odeljak 5.2), dozu nije potrebno prilagođavati. Ipak, uzimajući u obzir nefrotoksični potencijal takrolimusa, preporučuje se pažljivo praćenje funkcije bubrega (uključujući serijsko određivanje koncentracije kreatinina u serumu, izračunavanje klirensa kreatinina i praćenje izlučivanja urina).

Rasa

U poređenju sa belom rasom, pacijentima crne rase mogu biti potrebne veće doze takrolimusa da bi postigli slične koncentracije pred narednu dozu.

Pol

Nema dokaza o tome da su potrebne različite doze kod pacijenata muškog i ženskog pola da bi se postigli slične koncentracije pred narednu dozu.

Stariji pacijenti

Trenutno nisu dostupni dokazi koji ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze kod starijih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Advagraf kod dece mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene. Dostupni su ograničeni podaci, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primene

Lek Advagraf predstavlja formulaciju takrolimusa koja se oralno primenjuje jednom dnevno. Preporučuje se da se oralna dnevna doza leka Advagraf primenjuje jednom dnevno, ujutru. Lek Advagraf, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde treba progutati odmah po vađenju iz blistera. Pacijente treba upozoriti da ne progutaju desikant (sredstvo za skupljanje vlage). Kapsule treba da se progutaju cele sa tečnošću (najbolje vodom). Lek Advagraf se obično uzima na prazan želudac, odnosno najmanje 1 sat pre ili 2 do 3 sata posle obroka, kako bi se postigla maksimalna resorpcija (videti odeljak 5.2). Ukoliko se zaboravi jutarnja doza, dozu treba uzeti što je pre moguće istog dana. Ne treba uzimati duplu dozu sledećeg jutra.

Kod pacijenata koji ne mogu da uzimaju lekove oralnim putem u ranom post-transplantacionom periodu, terapija takrolimusom se može inicirati intravenskim putem u slučaju dostupnog leka na tržištu Republike Srbije.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na takrolimus ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
Preosetljivost na druge makrolide.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primećene su medicinske greške, uključujući slučajne, nenamerne ili bez medicinskog nadzora, koje su se odnosile na zamenu formulacije takrolimusa sa trenutnim i formulacije sa produženim oslobađanjem. Ovakve greške dovode do ozbiljnih neželjenih reakcija, uključujući odbacivanje grafta ili do drugih neželjenih reakcija koje mogu biti posledica nedovoljne ili prekomerne izloženosti takrolimusu. Pacijenti treba da primaju uvek istu formulaciju takrolimusa, uz odgovarajući dnevni režim doziranja; zamena jedne formulacije takrolimusa drugom ili promena doziranja, mogu se izvršiti isključivo pod strogim nadzorom lekara, specijaliste transplantacione medicine (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Lek Advagraf se ne preporučuje za primenu kod dece mlađe od 18 godina, zbog ograničenih podataka o bezbednosti i/ili efikasnosti leka.

Nema još uvek dostupnih podataka o primeni leka Advagraf formulacije sa produženim oslobađanjem u terapiji odbacivanja alografta kod odraslih pacijenata koji su rezistentni na druge imunosupresive.

Nema još uvek dostupnih podataka o primeni leka Advagraf u profilaksi odbacivanja transplantata kod odraslih pacijenata sa alogenim transplantatom srca.

Tokom početnog post-transplantacionog perioda, treba pažljivo pratiti i rutinski kontrolisati sledeće parametre: krvni pritisak, EKG, neurološki status, funkciju vida, koncentraciju glukoze u krvi natašte, koncentraciju elektrolita (naročito kalijum), rezultate testova funkcije jetre i bubrega, hematološke parametre, vrednosti koagulacije i određivanje proteina plazme. Ukoliko se primete klinički značajne promene, treba razmotriti prilagođavanje režima imunosupresivne terapije.

Ukoliko se supstance sa potencijalom za stupanje u interakcije (videti odeljak 4.5), a posebno snažni inhibitori CYP3A4 (kao što su telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromicin ili klaritromicin) ili induktori CYP3A4 (kao što su rifampicin, rifabutin) istovremeno primenjuju sa takrolimusom, treba pratiti koncentraciju takrolimusa u krvi zbog prilagođavanja odgovarajuće doze takrolimusa, u cilju održavanja slične izloženosti takrolimusu.

Tokom primene leka Advagraf treba izbegavati biljne lekove koji sadrže kantaron (*Hypericum perforatum*) ili ostale biljne lekove, usled rizika od interakcija koje dovode do smanjenja koncentracije takrolimusa u krvi i smanjenja kliničkih dejstava takrolimusa, ili povećanja koncentracije takrolimusa u krvi i rizika od pojave toksičnosti takrolimusa (videti odeljak 4.5).

Treba izbegavati kombinovanu primenu ciklosporina i takrolimusa i potreban je oprez, ukoliko se takrolimus primenjuje kod pacijenata koji su prethodno primali ciklosporin (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Treba izbegavati unos većih količina kalijuma ili primenu diuretika koji štede kalijum (videti odeljak 4.5).

Ukoliko se takrolimus uzima u kombinaciji sa pojedinim lekovima za koje je poznato da ispoljavaju nefrotoksične ili neurotoksične uticaje, rizik od ovih uticaja može biti povećan (videti odeljak 4.5).

Imunosupresivni lekovi mogu da utiču na imunološki odgovor na primenjenu vakcinu i vakcinacija tokom primene takrolimusa može biti manje efikasna. Treba izbegavati primenu živih atenuiranih vakcina.

Gastrointestinalni poremećaji

Prijavljena je gastrointestinalna perforacija kod pacijenata koji su lečeni takrolimusom. Kako je gastrointestinalna perforacija medicinski značajan događaj koji može da dovede do životno-ugrožavajućih ili ozbiljnih stanja, odgovarajuća terapija treba odmah da se primeni nakon pojave sumnjivih simptoma ili znakova.

Kod pacijenata sa dijarejom preporučuje se dodatno praćenje koncentracija takrolimusa u krvi, s obzirom na to da se koncentracije takrolimusa u krvi mogu značajno promeniti tokom epizoda dijareje.

Kardiološki poremećaji

Ventrikularna hipertrofija ili hipertrofija septuma, prijavljeni kao kardiomiopatija, primećeni su veoma retko kod pacijenata lečenih lekom Prograf i mogu takođe nastati kod primene leka Advagraf. U većini slučajeva bili su reverzibilni, javljali su se kod koncentracija takrolimusa pred narednu dozu u krvi znatno većih od preporučenih maksimalnih vrednosti. Ostali faktori za koje je primećeno da povećavaju rizik od pojave ovih kliničkih stanja, uključuju i već postojeće oboljenje srca, primenu kortikosteroida, hipertenziju, poremećaj funkcije bubrega ili jetre, infekcije, zadržavanje tečnosti i pojavu edema. Shodno tome, visoko rizični pacijenti koji su na jakoj imunosupresivnoj terapiji, moraju se pratiti primenom ehokardiografskih procedura ili EKG pregleda, pre i posle transplantacije (npr. u početku na svaka 3 meseca, a zatim na svakih 9-12 meseci). Ukoliko se razviju poremećaji, treba razmotriti smanjenje doze leka Advagraf ili prelazak na drugi imunosupresivni lek. Takrolimus može da produži QT- interval i da prouzrokuje *Torsades de Pointes*. Potreban je oprez kod pacijenata sa faktorima rizika za produženje QT-intervalu, uključujući pacijente sa produženjem QT-intervalu u ličnoj ili porodičnoj istoriji bolesti, sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, bradiaritmijama i poremećajem elektrolita. Opres je takođe neophodan i kod pacijenata sa dijagnostifikovanim ili suspektnim kongenitalnim ili stečenim sindromom produženog QT-intervalu ili kod pacijenata na istovremenoj terapiji lekovima za koje je poznato da produžavaju QT-interval, izazivaju poremećaj elektrolita ili povećavaju izloženost takrolimusu (videti odeljak 4.5).

Limfoproliferativni poremećaji i maligniteti

Kod pacijenata lečenih takrolimusom prijavljeni su limfoproliferativni poremećaji uzrokovani *Epstein-Barr* virusom-EBV (videti odeljak 4.8). Istovremena primena kombinacije imunosupresiva, kao što su antilimfocitna antitela (npr. baziliksimumab, daklizumab) dovodi do povećanog rizika nastanka limfoproliferativnih poremećaja uzrokovanih EBV-om. Kod pacijenata sa negativnim nalazom EBV-virusnog kapsidnog antigena (eng. *Viral Capsid Antigen*, VCA) prijavljeno je postojanje većeg rizika za razvoj limfoproliferativnih poremećaja. Zbog toga se kod ove grupe pacijenata mora potvrditi serološki nalaz

EBV-VCA pre započinjanja primene leka Advagraf. Tokom terapije, preporučuje se pažljivo praćenje pomoću PCR-a na EBV. Pozitivan nalaz PCR-a na EBV može trajati mesecima i sam po sebi nije znak postojanja limfoproliferativnog oboljenja ili limfoma.

Kao i kod drugih jakih imunosupresivnih lekova, rizik od nastanka sekundarnog kancera nije poznat (videti odeljak 4.8).

Kao i tokom uzimanja drugih imunosupresivnih lekova, zbog postojanja rizika za razvoj malignih promena na koži, treba smanjiti izlaganje sunčevoj svetlosti i UV-zračenju nošenjem zaštitne odeće i upotrebom zaštitnog sredstva za sunčanje sa visokim zaštitnim faktorom.

Infekcije uključujući oportunističke infekcije

Kod pacijenata lečenih imunosupresivima, uključujući i lek Advagraf, postoji povećani rizik od pojave infekcija, uključujući oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne) poput nefropatije povezane sa BK virusom i progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane sa JC virusom. Takođe, pacijenti su izloženi povećanom riziku od infekcija virusom hepatitisa (na primer, reaktivacija i *de novo* infekcija virusom hepatitisa B i C, kao i infekcija virusom hepatitisa E, koja može postati hronična). Ove infekcije često su povezane sa velikim ukupnim opterećenjem imunosupresivima i mogu dovesti do ozbiljnih stanja, pa i smrtnog ishoda, što lekari moraju uzeti u obzir prilikom postavljanja diferencijalne dijagnoze kod pacijenata koji primaju imunosupresive sa sve slabijom funkcijom jetre ili bubrega, ili prisutnim neurološkim simptomima. Prevencija i praćenje treba da budu u skladu sa odgovarajućim kliničkim smernicama.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Kod pacijenata lečenih takrolimusom prijavljivana je razvoj sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Ukoliko se kod pacijenata koji uzimaju takrolimus pojave simptomi koji ukazuju na PRES kao što su glavobolja, promenjen mentalni status, konvulzije i poremećaj vida, neophodno je napraviti radiološki pregled (npr. MRI). Ukoliko se dijagnostikuje PRES, savetuje se odgovarajuća kontrola krvnog pritiska i konvulzija, kao odmah prekinuti sistemsku primenu takrolimusu. Većina se pacijenata potpuno oporavi nakon što se preduzmu odgovarajuće mere.

Poremećaji oka

Kod pacijenata na terapiji takrolimusom prijavljeni su poremećaji oka, koji su ponekad uznapredovali do gubitka vida. U nekim slučajevima, prijavljeno je povlačenje poremećaja nakon prelaska na drugu imunosupresivnu terapiju. Pacijente treba savetovati da prijave promene oštine vida, promene u boji vida, zamagljen vid, ili poremećaje vidnog polja. U ovim slučajevima preporučuje se brza procena i prema potrebi uputiti pacijenta oftalmologu.

Izolovana aplazija crvene krvne loze

Prijavljeni su slučajevi izolovane aplazije crvene krvne loze (eng. *pure red cell aplasia*, PRCA) kod pacijenata lečenih takrolimusom. Kod svih ovih pacijenata prijavljeni su faktori rizika za pojavu PRCA, kao što su infekcija parvovirusom B19, postojanje osnovnog oboljenja ili istovremena primena lekova povezanih sa pojavom PRCA.

Posebne populacije

Postoji ograničeno iskustvo kod pacijenata koji nisu bele rase, kao i kod pacijenata kod kojih postoji povećan imunološki rizik (npr. ponovna transplantacija, dokaz panela reaktivnih antitela, PRA).

Smanjenje doze može biti neophodno kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

Pomoćne supstance

Budući da lek Advagraf sadrži laktozu, pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Mastilo za obeležavanje Advagraf kapsula sadrži lecitin iz soje. U slučaju alergije na kikirikijevo ili sojino ulje ne koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Sistemski raspoloživ takrolimus metaboliše se posredstvom enzima jetre CYP3A4. Takođe, postoje dokazi i o presistenskom (gastrointestinalnom) metabolizmu u zidu creva posredstvom CYP3A4. Istovremena primena supstanci za koje se zna da inhibiraju ili indukuju CYP3A4 enzime može uticati na metabolizam takrolimusa i na taj način povećati ili smanjiti koncentraciju takrolimusa u krvi.

Zato se izrazito preporučuje pažljivo praćenje koncentracije takrolimusa u krvi, kao i praćenje produžavanja QT-intervalu (na osnovu EKG-a), funkcije bubrega i ostalih neželjenih dejstava, kad god se istovremeno primenjuju supstance koje mogu promeniti njegov metabolizam putem CYP3A4 ili na neki drugi način uticati na koncentraciju takrolimusa u krvi, kao i da se prekine primena ili prilagodi doziranje takrolimusa kako bi se održala slična koncentracija izlaganja takrolimusu (videti odeljke 4.2 i 4.4).

CYP3A4 inhibitori koji mogu povećati koncentraciju takrolimusa u krvi

Klinički se pokazalo da sledeći lekovi povećavaju koncentraciju takrolimusa u krvi:

Primećeno je da postoje snažne interakcije prilikom istovremene primene takrolimusa sa antimikoticima, kao što su ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol i izavukonazol, sa makrolidnim antibiotikom eritromicinom, inhibitorima HIV-proteaze (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), inhibitorima HCV-proteaze (npr. telaprevir, boceprevir i kombinacija ombitasvira i paritaprevira sa ritonavirovom, primenjena sa ili bez dasabuvirovom), ili antivirotikom za terapiju CMV infekcija letermovirom, farmakokinetičkim pojačivačem kobicistatom, i inhibitorima tirozin kinaze nilotinibom i imatinibom. Istovremena primena ovih lekova može zahtevati smanjenje doza takrolimusa kod skoro svih pacijenata. Farmakokinetička ispitivanja su pokazala da do povećanja koncentracije u krvi obično dolazi usled povećanja oralne bioraspoloživosti takrolimusa, zbog inhibicije gastrointestinalnog metabolizma. Uticaj na klirens jetre manje je izražen.

Slabije interakcije primećene su pri istovremenoj primeni sa klotrimazolom, klaritromicinom, josamicinom, nifedipinom, nikardipinom, diltiazemom, verapamilom, amjodaronom, danazolom, etinil-estradiolom, omeprazolom, nefazodonom i biljnim lekom iz Kine koji sadrži ekstrakt *Schisandra sphenanthera*.

In vitro, inhibitorno dejstvo na metabolizam takrolimusa pokazale su sledeće supstance: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretisteron, hinidin, tamoksifen, (triacetil) oleandomicin.

Sok od grejpfruta treba izbegavati jer je prijavljeno da povećava koncentraciju takrolimusa u krvi.

Lansoprazol i ciklosporin mogu potencijalno dovesti do inhibicije CYP3A4-posredovanog metabolizma takrolimusa i tako povećati koncentracije takrolimusa u punoj krvi.

Druge interakcije koje mogu povećati koncentraciju takrolimusa u krvi

Takrolimus se u velikom stepenu vezuje za proteine plazme. Postoji mogućnost interakcija sa drugim lekovima za koje se zna da imaju veliki afinitet vezivanja za proteine plazme (npr. NSAIL, antikoagulansi za oralnu primenu ili antidijabetici za oralnu primenu).

Druge potencijalne interakcije koje mogu povećati sistemska izloženost takrolimusu, uključuju primenu prokinetičkih lekova (kao što su metoklopramid i cisaprid), cimetidin i magnezijum-aluminijum-hidroksid.

Induktori CYP3A4 koji mogu smanjiti koncentraciju takrolimusa u krvi.

Klinički se pokazalo da sledeći lekovi smanjuju koncentraciju takrolimusa u krvi:

Primećene su snažne interakcije pri istovremenoj primeni rifampicina, fenitoina, kantariona (*Hypericum perforatum*), što kod većine pacijenata može zahtevati povećanje doza takrolimusa. Klinički značajne interakcije primećene su takođe i sa fenobarbitalom. Pokazano je da kortikosteroidi u dozama održavanja, smanjuju koncentracije takrolimusa u krvi.

Velike doze prednizolona ili metilprednizolona primenjene u terapiji akutnog odbacivanja transplantata, mogu da povećaju ili da smanje koncentracije takrolimusa u krvi.

Karbamazepin, metamizol i izoniazid mogu da smanje koncentracije takrolimusa.

Uticaj takrolimusa na metabolizam drugih lekova

Poznato je da takrolimus spada u inhibitore CYP3A4 i zbog toga može da utiče na metabolizam istovremeno primenjenih lekova koji se metabolišu posredstvom CYP3A4.

Takrolimus produžava poluvreme eliminacije istovremeno primenjenog ciklosporina. Dodatno, mogu se razviti i sinergistički/aditivni nefrotoksični uticaji. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena ciklosporina i takrolimusa, a potreban je oprez kada se primenjuje takrolimus kod pacijenta koji su prethodno uzimali ciklosporin (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Pokazano je da takrolimus povećava koncentraciju fenitoina u krvi.

Takrolimus može smanjiti klirens steroidnih kontraceptiva, dovodeći do produženja njihovom izlaganju, pa je neophodan poseban oprez prilikom odlučivanja o vrsti kontraceptivnih mera koje će se primeniti.

Interakcije između takrolimusa i statina nisu dovoljno poznate. Klinički podaci ukazuju da prilikom istovremene primene takrolimusa, farmakokinetika statina uglavnom nije promenjena.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da takrolimus može potencijalno da smanji klirens i produži poluvreme eliminacije fentobarbitala i antipirina.

Mikofenolna kiselina. Potreban je oprez kada se u kombinovanoj terapiji prelazi sa ciklosporina, koji utiče na enterohepatičku recirkulaciju mikofenolne kiseline, na takrolimus, koji nema takav uticaj, jer ovo može dovesti do promene u izloženosti mikofenolnoj kiselini. Lekovi koji utiču na enterohepatični ciklus mikofenolne kiseline mogu smanjiti koncentraciju u plazmi i efikasnost mikofenolatne kiseline. Pri prelasku sa ciklosporina na takrolimus i obrnuto, može biti potrebno terapijsko praćenje mikofenolne kiseline.

Druge interakcije koje dovode do klinički štetnih uticaja

Istovremena primena takrolimusa sa lekovima za koje se zna da poseduju nefrotoksični ili neurotoksični uticaj može dovesti do potenciranja toksičnosti (npr. aminoglikozidi, inhibitori giraze, vankomicin, kotrimoksazol, NSAID, ganciklovir ili aciklovir).

Povećana nefrotoksičnost primećena je pri istovremenoj primeni takrolimusa sa amfotericinom B i ibuprofenom.

Pošto primena takrolimusa može biti povezana sa hiperkalemijom, ili može potencirati već postojeću hiperkalemiju, potrebno je izbegavati unos velikih količina kalijuma ili diuretika koji štede kalijum (npr. amilorid, triamteren ili spironolakton) (videti odeljak 4.4).

Imunosupresivni lekovi mogu uticati na odgovor na primenjenu vakcinu i vakcinacija u toku terapije takrolimusom može biti manje efikasna. Primenu živih atenuiranih vakcina treba izbegavati (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

U ispitivanjima kod ljudi, pokazano je da takrolimus prolazi kroz placentu. Ograničeni podaci kod primaoca transplantata pokazuju da rizik od pojave neželjenih reakcija na tok i ishod trudnoće pri primeni takrolimusa nije veći nego pri primeni drugih imunosupresivnih lekova. Međutim, prijavljeni su slučajevi spontanog abortusa. Za sada, nema dostupnih drugih relevantnih epidemioloških podataka. Primenu takrolimusa kod trudnica treba razmotriti, ukoliko nema bezbednije druge terapije i kada očekivana korist od njegove primene opravdava potencijalni rizik po razvoj fetusa. U slučaju izloženosti *in utero*, preporučuje se praćenje novorođenčeta radi uočavanja neželjenih događaja takrolimusa (posebno, uticaja na bubrege). Postoji rizik od prevremenog porođaja (pre 37. nedelje) (incidenca je 66 na 123 novorođenih, tj. 53,7%; međutim, podaci su pokazali da je većina novorođenčadi imala normalnu telesnu masu za njihov gestacioni uzrast), kao i za razvoj hiperkalemije kod novorođenčeta (incidenca je 8 od 111 novorođenčadi, tj. 7,2%), koja se spontano normalizuje.

Ispitivanja na pacovima i kunićima pokazala su da takrolimus uzrokuje embriofetalnu toksičnost pri dozama koje su pokazale toksičnost i za majku (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Podaci dobijeni ispitivanjem takrolimusa kod ljudi, potvrđuju izlučivanje takrolimusa u majčino mleko. Budući da se štetni uticaji kod novorođenčeta ne mogu isključiti, žene ne treba da doje za vreme primene leka Advagraf.

Plodnost

Primećeni su negativni uticaji takrolimusa na plodnost mužjaka pacova, u vidu smanjenja broja spermatozoida i prokretljivosti (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Takrolimus može izazvati poremećaje vida i neurološke poremećaje. Ovaj uticaj može biti pojačan ukoliko se takrolimus istovremeno uzima sa alkoholom.

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja takrolimusa (leka Advagraf) na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Profil neželjenih reakcija imunosupresivnih lekova često je teško uspostaviti usled prirode postojećeg oboljenja i istovremene primene više lekova.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije (koje su se javljale kod >10% pacijenata) su tremor, oštećenje funkcije bubrega, hiperglikemična stanja, dijabetes melitus, hiperkalemija, infekcije, hipertenzija i nesаница.

Učestalost neželjenih reakcija definisane su na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe, neželjena dejstva su predstavljena po opadajućoj ozbiljnosti reakcije.

Infekcije i infestacije

Kao i pri primeni drugih jekih imunosupresivnih lekova, pacijenti koji primaju takrolimus su češće izloženi povećanom riziku od nastanka infekcija (virusnih, bakterijskih, gljivičnih, protozoalnih). Može doći do pogoršanja postojećih infekcija. Mogu se nastati kako generalizovane, tako i lokalne infekcije.

Kod pacijenata na terapiji imunosupresivnim lekovima, uključujući lek Advagraf prijavljeni su slučajevi nefropatije povezane sa BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane sa JC virusom.

Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)

Kod pacijenata koji primaju imunosupresivnu terapiju postoji povećani rizik od razvoja maligniteta. Prijavljeni su slučajevi benignih i malignih neoplazmi povezanih sa primenom takrolimusa, uključujući i razvoj limfoproliferativnih oboljenja povezanih sa EBV, kao i maligniteta kože.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

često: anemija, trombocitopenija, leukopenija, nalazi ispitivanja vrednosti eritrocita koji odstupaju od normalnih, leukocitoza

povremeno: koagulopatije, pancitopenija, neutropenija, nalazi ispitivanja koagulacije i krvarenja koji odstupaju od normalnih

retko: trombotička trombocitopenijska purpura, hipoprotrombinemija, trombotička mikroangiopatija

nepoznato: izolovana aplazija crvene krvne loze (PRCA), agranulocitoza, hemolitička anemija

Poremećaji imunskog sistema

Alergijske i anafilaktoidne reakcije prijavljene su kod pacijenata lečenih takrolimusom (videti odeljak 4.4).

Endokrini poremećaji

retko: hirzutizam

Poremećaji metabolizma i ishrane

veoma često: dijabetes melitus, hiperglikemija, hiperkalemija

često: metabolička acidoza, ostali poremećaji elektrolita, hiponatremija, hipervolemija, hiperurikemija, hipomagnezija, hipokalemija, hipokalcemija, smanjenje apetita, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hipofosfatemija

povremeno: dehidracija, hipoglikemija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija

Psijatrijski poremećaji

veoma često: insomnija

često: konfuzija i dezorijentacija, depresija, anksioznost, halucinacije, mentalni poremećaji, depresivno raspoloženje, poremećaji raspoloženja i uznemirenost, noćne more

povremeno: psihotični poremećaji

Poremećaji nervnog sistema

veoma često: glavobolja, tremor

često: poremećaji nervnog sistema, konvulzije, poremećaj svesti, periferne neuropatije, ošamućenost, parestezije i dizestezije, poremećaj pisanja

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

retko: hipertenzija

veoma retko: mijastenija

Poremećaji oka

često: poremećaji oka, zamućen vid, fotofobija

povremeno: katarakta

retko: slepilo

nepoznato: optička neuropatija

Poremećaji uha i labirinta

često: tinitus

povremeno: hipoakuzija

retko: senzorneuralni gubitak sluha

veoma retko: oštećenje sluha

Kardiološki poremećaji

često: ishemijska bolest koronarnih arterija, tahikardija

povremeno: insuficijencija srca, ventrikularne aritmije i zastoj srca, supraventrikularne aritmije, kardiomiopatije, ventrikularna hipertrofija, palpitacije

retko: perikardijalni izliv

veoma retko: *Torsades de Pointes*

Vaskularni poremećaji

veoma često: hipertenzija

često: tromboembolijski i ishemijski događaji, vaskularni hipotenzivni poremećaji, hemoragija, periferni vaskularni poremećaji

povremeno: tromboza dubokih vena, šok, infarkt

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

često: bolest plućnog parenhima, dispnea, pleuralni izliv, kašalj, faringitis, nazalna kongestija i inflamacije

povremeno: respiratorna insuficijencija, poremećaji respiratornog sistema, astma

retko: akutni respiratorni distress sindrom

Gastrointestinalni poremećaji

veoma često: dijareja, mučnina

često: gastrointestinalni znaci i simptomi, povraćanje, gastrointestinalni i abdominalni bolovi, inflamatorna gastrointestinalna stanja, gastrointestinalne hemoragije, gastrointestinalne ulceracije i perforacije, ascites, stomatitis i ulceracije, konstipacija, znaci i simptomi dispepsije, flatulencija nadutost i distenzija, mekana stolica

povremeno: akutni i hronični pankreatitis, paralitični ileus, gastroezofagealna refluksna bolest, oslabljeno pražnjenje želuca

retko: pseudocista pankreasa, subileus

Hepatobilijarni poremećaji

često: poremećaji žučnih puteva, hepatocelularna nekroza i hepatitis, holestaza i žutica,

retko: venookluzivna bolest jetre, tromboza hepatičke arterije

veoma retko: insuficijencija jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

često: osip, pruritus, alopecija, akne, pojačano znojenje

povremeno: dermatitis, preosetljivost na svetlost

retko: toksična epidermalna nekroliza (*Lyell-ov sindrom*)

veoma retko: *Stevens Johnson-ov sindrom*

Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog tkiva

često: artralgija, bol u leđima, grčevi u mišićima, bol u ekstremitetima

povremeno: oboljenja zglobova

retko: smanjena pokretljivost

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

veoma često: oštećenje funkcije bubrega

često: insuficijencija bubrega, akutna insuficijencija bubrega, toksična nefropatija, renalna tubularna nekroza, poremećaj mokrenja, oligurija, simptomi oboljenja mokraćne bešike i uretre

povremeno: hemolitički uremijski sindrom, anurija

veoma retko: nefropatija, hemoragijski cistitis

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

povremeno: dismenoreja i krvarenje iz materice

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

često: febrilni poremećaji, bol i nelagodnost, astenija, edem, poremećaji percepcije telesne temperature

povremeno: stanje slično gripu, osećaj nervoze, osećaj lošeg stanja, sindrom multiorganske disfunkcije, osećaj pritiska u grudima, poremećaj termoregulacije

retko: pad, ulkus, stezanje u grudima, žeđ

veoma retko: uvećanje masnog tkiva

nepoznato: febrilna neutropenija

Ispitivanja

veoma često: nalazi ispitivanja enzima jetre i funkcije jetre koji odstupaju od normalnih

često: povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi, povećanje telesne mase

povremeno: povećanje vrednosti amilaze u krvi, nalazi EKG-a koji odstupaju od normalnih, poremećen rad srca i puls, smanjenje telesne mase, povećana vrednost laktat dehidrogenaze u krvi

veoma retko: nalaz ehokardiograma koji odstupa od normalnog, elektrokardiogram sa produženim QT intervalom

Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije

često: primarna disfunkcija grafta

Primećene su medicinske greške, uključujući slučajne, nenamerne ili bez medicinskog nadzora, koje su se odnosile na zamenu formulacije sa trenutnim oslobađanjem sa formulacijom sa produženim oslobađanjem takrolimusa. Kao posledica toga, prijavljeni su brojni slučajevi odbacivanja transplantata (čija se učestalost ne može proceniti iz raspoloživih podataka).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Bol u ekstremitetu je opisan u nekoliko objavljenih slučajeva kao deo sindroma bola indukovanog inhibitorom kalcineurina (engl. *Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*-CIPS). Ovaj obično bilateralan i simetričan, težak, uzlazni bol u donjim ekstremitetima može biti povezan sa koncentracijama leka takrolimus u krvi većim od terapijskih. Smanjenjem doze leka takrolimus može se uticati na sindrom. U nekim slučajevima je potrebno primeniti drugu imunosupresivnu terapiju.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iskustvo sa predoziranjem je ograničeno. Prijavljeno je nekoliko slučajeva nenamernog predoziranja; simptomi su bili: tremor, glavobolja, mučnina i povraćanje, infekcije, urtikarija, letargija, povišene vrednosti azota iz uree u krvi, kao i povišenje koncentracije kreatinina i nivoa alanin aminotransferaze u serumu. Nije dostupan specifični antidot za takrolimus. U slučaju predoziranja, treba primeniti opšte mere i simptomatsku terapiju.

Usled velike molekulske mase, slabe rastvorljivosti u vodi i izraženog vezivanja za eritrocite i proteine plazme, pretpostavlja se da se takrolimus ne može ukloniti dijalizom. U izolovanim slučajevima, kod pacijenata sa veoma visokim koncentracijama u plazmi, hemofiltracijom ili hemodijafiltracijom efikasno su smanjene toksične koncentracije. Ispiranje želuca i/ili korišćenje adsorbensa (kao što je medicinski ugalj) mogu biti korisni ukoliko se primene neposredno posle oralne intoksikacije takrolimusom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivna sredstva, inhibitori kalcineurina

ATC šifra: L04AD02

Mehanizam dejstva

Smatra se da su uticaji takrolimusa na molekulskom nivou posredovani njegovim vezivanjem za protein u citozolu (FKBP12), koji je odgovoran za intracelularnu akumulaciju jedinjenja. Kompleks FKBP12-takrolimus se specifično i kompetitivno vezuje i inhibiše kalcineurin, dovodeći do kalcijum-zavisne inhibicije puteva transdukcije signala u T-ćelijama i tako sprečava transkripciju određene grupe gena za citokine.

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

Takrolimus posebno inhibira stvaranje citotoksičnih limfocita, koji su najvećim delom odgovorni za odbacivanje grafta. Takrolimus suprimira aktivaciju T-ćelija i proliferaciju B-ćelija zavisnu od T-helper ćelija, kao i formiranje limfokina (kao što su interleukin-2, -3 i gama-interferon), kao i ekspresiju receptora za interleukin-2.

Rezultati kliničkih ispitivanja sprovedenih sa takrolimusom (lek Advagraf) koji se primenjuje jednom dnevno.

Transplantacija jetre

Efikasnost i bezbednost lekova Advagraf i Prograf u kombinaciji sa kortikosteroidima je poređena kod 471 *de novo* primalaca transplantata jetre. Učestalost biopsijom potvrđenog akutnog odbacivanja u toku prve 24 nedelje nakon transplantacije bila je 32,6% u grupi koja je primala lek Advagraf (N=237) i 29,3% u grupi koja je primala lek Prograf (N=234). Razlika u lečenju (lek Advagraf – lek Prograf) bila je 3,3% (95% interval poverenja [-5,7%; 12,3%]). Stope preživljavanja pacijenata od 12 meseci su bile 89,2% kod leka Advagraf i 90,8% kod leka Prograf; u grupi koja je primala lek Advagraf bilo je 25 smrtnih slučajeva (14 žena, 11 muškaraca), a u grupi koja je primala lek Prograf 24 smrtna slučaja (5 žena, 19 muškaraca). Stope preživljavanja grafta od 12 meseci su bile 85,3% kod leka Advagraf i 85,6% kod leka Prograf.

Transplantacija bubrega

Efikasnost i bezbednost lekova Advagraf i Prograf u kombinaciji sa mikofenolat miofetilom (MMF) i kortikosteroidima je poređena kod 667 *de novo* primalaca transplantata bubrega. Učestalost biopsijom potvrđenog akutnog odbacivanja u toku prve 24 nedelje nakon transplantacije bila je 18,6% u grupi koja je primala lek Advagraf (N=331) i 14,93% u grupi koja je primala lek Prograf (N=336). Razlika u lečenju (lek Advagraf–lek Prograf) bila je 3,8% (95% interval poverenja [-2,1%; 9,6%]). Stope preživljavanja pacijenata od 12 meseci su bile 96,9% kod leka Advagraf i 97,5% kod leka Prograf; u grupi koja je primala lek Advagraf bilo je 10 smrtnih slučajeva (3 žene, 7 muškaraca), a u grupi koja je primala lek Prograf 8 smrtnih slučajeva (3 žene, 5 muškaraca). Stope preživljavanja grafta od 12 meseci su bile 91,5% kod leka Advagraf i 92,8% kod leka Prograf.

Efikasnost i bezbednost lekova Prograf, ciklosporin i Advagraf, u kombinaciji sa indukcijom baziliksimumab antitelom, MMF i kortikosteroidima je poređena kod 638 *de novo* primalaca transplantata bubrega. Incidenca neuspeha nakon 12 meseci (koja se definiše kao broj smrtnih slučajeva, gubitka grafta, biopsijom potvrđeno akutno odbacivanje ili prekid praćenja) bila je 14,0% u grupi koja je primala lek Advagraf (N=214), 15,1% u grupi koja je primala lek Prograf (N=212) i 17,0% u grupi koja je primala ciklosporin (N=212). Razlika u terapiji je bila -3,0% (lek Advagraf-ciklosporin) (95,2% interval poverenja [-9,9%; 4,0%]) kod leka Advagraf u odnosu na ciklosporin i -1,9% (lek Prograf-ciklosporin) (95,2% interval poverenja [-8,9%, 5,2%]) kod leka Prograf u odnosu na ciklosporin. Stope preživljavanja pacijenata od 12 meseci su bile 98,6% kod leka Advagraf; 95,7% kod leka Prograf i 97,6% kod ciklosporina; u grupi koja je primala lek Advagraf bilo je 3 smrtna slučaja (sva 3 muškarca), u grupi koja je primala lek Prograf 10 smrtnih slučajeva (3 žene, 7 muškaraca), a u grupi koja je primala ciklosporin 6 smrtnih slučajeva (3 žene, 3 muškarca). Stope preživljavanja grafta od 12 meseci su bile 96,7% kod leka Advagraf, 92,9% kod leka Prograf i 95,7% kod ciklosporina.

Klinička efikasnost i bezbednost primene leka Prograf kapsula dva puta dnevno u primarnoj transplantaciji organa

U prospektivnim ispitivanjima ispitivana je oralna primena leka Prograf kao primarnog imunosupresiva, nakon transplantacije pluća kod približno 175 pacijenata, nakon transplantacije pankreasa kod 475 pacijenata i nakon transplantacije creva kod 630 pacijenata. Sveukupno, bezbednosni profil leka Prograf, pri oralnoj primeni, u ovim objavljenim ispitivanjima bio je sličan onome prijavljenom u velikim ispitivanjima u kojima je lek Prograf primenjivan kao primarna terapija nakon transplantacije jetre, bubrega i srca. Rezultati efikasnosti najvećih ispitivanja u svakoj od indikacija, sažeti su u sledećem tekstu.

Transplantacija pluća

Periodične analize nedavno sprovedenog multicentričnog ispitivanja u kome je oralno primenjivan lek Prograf razmatrale su 110 pacijenata koji su randomizovani 1:1 da primaju ili takrolimus ili ciklosporin. Terapija takrolimusom je započeta kontinuiranim intravenskom infuzijom u dozi od 0,01 do 0,03 mg/kg/dan,

a oralno takrolimus je primenjen u dozi od 0,05 do 0,3 mg/kg/dan. U toku prve godine nakon transplantacije prijavljen je manji broj slučajeva akutnog odbacivanja grafta u grupi koja je primala takrolimus u odnosu na grupu koja je primala ciklosporin (11,5% nasuprot 22,6%), kao i manja incidenca hroničnog odbacivanja, odnosno sindroma obliterantnog bronhiolitisa (2,86% nasuprot 8,57%). Jednogodišnja stopa preživljavanja pacijenata iznosila je 80,8% u takrolimus grupi i 83% u ciklosporin grupi.

Drugo randomizovano ispitivanje uključivalo je 66 pacijenata koji su primali takrolimus i 67 pacijenata koji su primali ciklosporin. Terapija takrolimusom je započeta kontinuiranom intravenskom infuzijom u dozi od 0,025 mg/kg/dan, a oralno takrolimus je primenjen u dozi od 0,15 mg/kg/dan, sa naknadnim prilagođavanjem doze radi postizanja ciljnih koncentracija pred narednu dozu od 10 do 20 nanograma/mL. Jednogodišnji procenat preživljavanja pacijenata je bio 83% u grupi koja je primala takrolimus i 71% u grupi koja je primala ciklosporin, dok je dvogodišnji procenat preživljavanja iznosio 76%, odnosno 66%. Broj epizoda akutnog odbacivanja na 100 pacijent-dana bio je manji u grupi koja je primala takrolimus (0,85 epizoda) nego u grupi koja je primala ciklosporin (1,09 epizoda). Obliterantni bronhiolitis razvio se kod 21,7% pacijenata u grupi koja je primala takrolimus u odnosu na 38% pacijenata u grupi koja je primala ciklosporin ($p = 0,025$). Kod značajno većeg broja pacijenata lečenih ciklosporinom ($n = 13$) bilo je neophodno promeniti terapiju i uvesti takrolimus, nego što je bilo potrebno promeniti terapiju pacijenatima lečenim takrolimusom na ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$). (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995; 60:580).

U još jednom dodatnom ispitivanju koje je sprovedeno u dva centra, randomizovano je 26 pacijenata da prima takrolimus i 24 pacijenta da prima ciklosporin. Terapija takrolimusom je započeta kontinuiranom intravenskom infuzijom u dozi od 0,05 mg/kg/dan, a oralno takrolimus je primenjen u dozi od 0,1 do 0,3 mg/kg/dan, sa naknadnim prilagođavanjem doze radi postizanja ciljnih koncentracija pred narednu dozu od 12 do 15 nanograma/mL. Jednogodišnja stopa preživljavanja pacijenata bila je 73,1% u grupi koja je primala takrolimus i 79,2% u grupi koja je primala ciklosporin. Odsustvo akutnog odbacivanja nakon 6 meseci bilo je veće u grupi koja je primala takrolimus (57,7% nasuprot 45,8%), kao i godinu dana po transplantaciji pluća (50% nasuprot 33,3%).

Rezultati tri ispitivanja pokazali su sličan stepen preživljavanja. Incidenca akutnog odbacivanja brojučano je manja kod primene takrolimusa u sva tri ispitivanja, a rezultati jednog ispitivanja ukazuju na znatno manji broj slučajeva sindroma obliterantnog bronhiolitisa kod pacijenata koji su primali takrolimus.

Transplantacija pankreasa

Multicentrično ispitivanje oralno primenjenog leka Prograf uključivalo je 205 pacijenata kojima je izvršena istovremena transplantacija pankreasa i bubrega, a koji su bili randomizovani da primaju takrolimus ($n = 103$) ili ciklosporin ($n = 102$). Početna oralna doza takrolimusa prema protokolu bila je 0,2 mg/kg/dan, sa naknadnim prilagođavanjem doze da bi se postigle ciljne koncentracije pred narednu dozu od 8 do 15 nanograma/mL do 5-og dana, odnosno 5 do 10 nanograma/mL posle 6-og meseca. Jednogodišnje preživljavanje grafta pankreasa bilo je znatno veće u grupi koja je primala takrolimus u odnosu na grupi koja je primala ciklosporin: 91,3% naspram 74,5% ($p < 0,0005$), dok je preživljavanje grafta bubrega bilo slično u obe grupe. Kod ukupno 34 pacijenta izmenjena je terapija sa ciklosporina na takrolimus, dok je samo 6 pacijenata koji su primali takrolimus zahtevalo drugu terapiju.

Transplantacija creva

Objavljeno kliničko iskustvo iz jednog centra, o upotrebi leka Prograf, oralno, kao primarne terapije nakon transplantacije creva, pokazalo je da je statistička stopa preživljavanja kod 155 pacijenata (65 – transplantacija creva, 75 – jetra i creva i 25 transplantacija više visceralnih organa) koji su primali takrolimus i prednizon, posle prve godine iznosila 75%, posle prvih 5 godina 54%, a posle 10 godina 42%. U prvim godinama početna oralna doza takrolimusa bila je 0,3 mg/kg/dan. Rezultati su se kontinuirano popravljali sa povećanjem iskustva tokom primene od 11 godina. Brojne inovacije, kao što su tehnike za rano otkrivanje Epstein-Barr (EBV) i CMV infekcija, augmentacija koštane srži, dopunska primena antagonist interleukina-2 daklizumaba, smanjenje početnih doza takrolimusa do postizanja ciljnih koncentracija pred narednu dozu od 10 do 15 nanograma/mL kao i najnovija, iradijacija alografta, smatra se da su tokom vremena doprinele da se dobiju bolji rezultati na ovom polju.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Kod ljudi je pokazano da se takrolimus resorbuje duž celog gastrointestinalnog trakta. Raspoloživi takrolimus se generalno brzo resorbuje. Lek Advagraf je formulacija takrolimusa sa produženim oslobađanjem koja daje produžen profil resorpcije posle oralne primene, sa prosečnim vremenom do postizanja maksimalnih koncentracija (C_{max}) u krvi od približno 2 sata (t_{max}).

Resorpcija varira i prosečna oralna bioraspoloživost takrolimusa (dobijena primenom formulacije leka Prograf) kreće se u rasponu od 20% do 25% (individualni kod odraslih pacijenata 6%-43%). Oralna bioraspoloživost leka Advagraf bila je smanjena kada se primenjivao posle jela. I brzina i stepen resorpcije leka Advagraf su bili smanjeni kada se primenjivao sa hranom.

Protok žuči ne utiče na resorpciju takrolimusa i zato se terapija lekom Advagraf može započeti oralnom primenom.

U stanju ravnoteže postoji jaka korelacija između vrednosti PIK i koncentracija leka pred narednu dozu u punoj krvi za lek Advagraf. Praćenjem koncentracije leka pred narednu dozu u punoj krvi dobija se dobra procena sistemske izloženosti.

Distribucija

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

U sistemske cirkulaciji, takrolimus se snažno vezuje za eritrocite, što dovodi do odnosa raspodele između koncentracija u punoj krvi i plazmi od približno 20:1. U plazmi, takrolimus se snažno vezuje za proteine plazme (> 98,8%), uglavnom za albumin u serumu i alfa-1-kiseli glikoprotein.

Takrolimus se u velikoj meri distribuira u organizmu. Volumen distribucije u stanju ravnoteže baziran na plazma koncentracijama iznosi približno 1300 L (zdrave osobe). Odgovarajuća vrednost bazirana na koncentraciji u punoj krvi iznosi u proseku 47,6 L.

Metabolizam

Takrolimus se u velikoj meri metaboliše u jetri, prvenstveno pomoću citohroma P450-3A4. Smatra se da se takođe delom metaboliše i u zidu creva. Do sada je identifikovano nekoliko metabolita. Za samo jedan od njih je pokazano da *in vitro* ispoljava imunosupresivno dejstvo slično takrolimusu. Ostali metaboliti ispoljavaju slabu ili nikakvu imunosupresivnu aktivnost. U sistemske cirkulaciji identifikovan je samo jedan od inaktivnih metabolita u maloj koncentraciji. Zato, metaboliti ne doprinose farmakološkoj aktivnosti takrolimusa.

Eliminacija

Takrolimus pripada grupi lekova sa niskim klirensom. Kod zdravih ispitanika, prosečna vrednost klirensa u celom telu (engl. *total body clearance*, TBC) preračunata iz koncentracije u punoj krvi bila je 2,25 L/sat.

Kod odraslih pacijenata sa transplantiranom jetrom, bubregom i srcem izmerene vrednosti su 4,1 L/sat, 6,7 L/sat odnosno 3,9 L/sat. Faktori, kao što su niske vrednosti hematokrita i proteina, koji izazivaju povećanje slobodne frakcije takrolimusa, ili ubrzanje metabolizma indukovano primenom kortikosteroida, smatra se da su uzrok većeg klirensa leka posle transplantacije.

Poluvreme eliminacije takrolimusa je dugo i promenljivo. Kod zdravih osoba, prosečno poluvreme eliminacije u punoj krvi je približno 43 sata.

Nakon intravenske i oralne primene takrolimusa obeleženog sa ^{14}C , najveća radioaktivnost je elimisana u fecesu. Približno 2% radioaktivnosti se eliminiše urinom. U urinu i fecesu je pronađeno manje od 1% nepromenjenog takrolimusa, što ukazuje na to da se takrolimus skoro kompletno metaboliše pre eliminacije: osnovni put eliminacije je putem žuči.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Prilikom ispitivanja na pacovima i babunima, pokazano je da se toksičnost leka prvenstveno ispoljava na bubrezima i pankreasu. Kod pacova, takrolimus je prouzrokovao toksične uticaje na nervnom sistemu, kao i na čulu vida. Kod kunića posle intravenske primene takrolimusa, uočeni su reverzibilni kardiotoksični uticaji.

Kada je takrolimus primenjen intravenski kao brza infuzija/bolus injekcija u dozi od 0,1 do 1,0 mg/kg, uočeno je produženje QT c intervala kod određenih životinjskih vrsta. Maksimalne koncentracije u krvi

postignute sa ovim dozama su bile iznad 150 nanograma/mL, što je više nego 6 puta veće od srednjih maksimalnih koncentracija zabeleženih pri primeni leka Advagraf u kliničkoj transplantaciji.

Embriofetalna toksičnost primećena je kod pacova i kunića i bila je ograničena na primenu doza koje su izazivale značajnu toksičnost kod skotnih ženki. Kod pacova, pri primeni toksičnih doza bile su oštećene reproduktivne funkcije kod ženki, uključujući rađanje, a kod mladunčadi uočeni su smanjena masa na rođenju, preživljavanje i rast.

Kod pacova je utvrđen negativan uticaj takrolimusa na plodnost mužjaka, u vidu smanjenja broja spermatozoida i njihove pokretljivosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

Hipromeloza;
Etilceluloza;
Laktoza, monohidrat;
Magnezijum-stearat.

Omotač kapsule:

Titan-dioksid (E171);
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
Natrijum-laurilsulfat;
Želatin.

Mastilo (Opacode S-1-15083), sastav:

Šelak;
Lecitin iz soje;
Simetikon;
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
Hidroksipropilceluloza.

6.2. Inkompatibilnost

Takrolimus nije kompatibilan sa PVC-om (polivinil-hloridom). Nazogastrična tuba, špricevi, kao i drugi pribor koji se koristi za pripremu ili primenu suspenzije sadržaja leka Advagraf kapsula ne smeju sadržati PVC.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre otvaranja zaštitne aluminijske kesice: 3 godine
Nakon otvaranja aluminijske kesice: 1 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Advagraf, 0,5 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde:

Unutrašnje pakovanje leka je blister (PVC/PVDC/aluminijski) sa 10 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih upakovanih u aluminijsku kesicu sa desikantom (silika gel).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi aluminijska kesica sa 3 blistera od po 10 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih (ukupno 30 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih) i Uputstvo za lek.

Advagraf, 1 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde:

Unutrašnje pakovanje leka je blister (PVC/PVDC/aluminijumski) sa 10 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih upakovan u aluminijumsku kesicu sa desikantom (silika gel).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi aluminijumska kesica sa 3 blistera od po 10 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih (ukupno 30 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih) i Uputstvo za lek.

Advagraf, 3 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde:

Unutrašnje pakovanje leka je blister (PVC/PVDC/aluminijumski) sa 10 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih upakovan u aluminijumsku kesicu sa desikantom (silika gel).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi aluminijumska kesica sa 3 blistera od po 10 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih (ukupno 30 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih) i Uputstvo za lek.

Advagraf, 5 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde:

3 blistera sa desikantom u aluminijumskoj kesici.

Unutrašnje pakovanje leka je blister (PVC/PVDC/aluminijumski) sa 10 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih upakovan u aluminijumsku kesicu sa desikantom (silika gel).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi aluminijumska kesica sa 3 blistera od po 10 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih (ukupno 30 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTELLAS PHARMA BEOGRAD, Strahinjica Bana 39, Beograd-Stari Grad

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Advagraf, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg):

515-01-01995-20-001

Advagraf, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg):

515-01-01996-20-001

Advagraf, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg):

515-01-01997-20-001

Advagraf, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg):

515-01-01998-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 18.10.2010.

Datum poslednje obnove dozvole: 12.01.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2021.