

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, <PREDLAGATELJEV>, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
V DRŽAVAH ČLANICAH TER NORVEŠKA IN ISLANDIJA**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u><Izmišljeno ime></u> <u><Ime></u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Avstrija	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Avstrija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba
Avstrija	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Avstrija	Prograf	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Avstrija	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Avstrija	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Avstrija	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Avstrija	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Belgija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Nemčija	Prograft	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Belgija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Nemčija	Prograft	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Belgija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Nemčija	Prograft	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Belgija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Nemčija	Prograft	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba

Ciper	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Ciper	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Ciper	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Ciper	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Ciper	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Ciper	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba
Češka	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Češka	Prograf	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Češka	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Češka	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Češka	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Češka	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Češka	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Češka	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba

Nemčija	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Nemčija	Prograf	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Nemčija	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Nemčija	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Nemčija	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Nemčija	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Nemčija	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Nemčija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba
Danska	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danska	Prograf	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Danska	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danska	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Danska	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danska	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Danska	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danska	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba
Grčija	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grčija	Prograf	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba

Grčija	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grčija	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Grčija	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grčija	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Grčija	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grčija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba
Španija	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Španija	Prograf	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Španija	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Španija	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Španija	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Španija	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Španija	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Španija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba
Finska	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danska	Prograf	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba

Finska	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danska	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Finska	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danska	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Finska	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danska	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba
Francija	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francija	Prograf	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francija	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francija	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba
Madžarska	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemčija	Prograf	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Madžarska	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemčija	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Madžarska	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemčija	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba

Madžarska	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemčija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba
Irska	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irska	Prograf	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Irska	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irska	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Irska	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irska	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Irska	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irska	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba
Italija	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italija	Prograf	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Italija	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italija	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Italija	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italija	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Italija	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba

Luksemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemčija	Prograft	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Luksemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemčija	Prograft	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Luksemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemčija	Prograft	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Luksemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemčija	Prograft	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba
Nizozemska	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nizozemska	Prograft	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Nizozemska	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nizozemska	Prograft	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Nizozemska	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nizozemska	Prograft	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Nizozemska	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nizozemska	Prograft	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba
Norveška	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danska	Prograf	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Norveška	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danska	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba

Norveška	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danska	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Norveška	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danska	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba
Poljska	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemčija	Prograf	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Poljska	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemčija	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Poljska	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemčija	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Poljska	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemčija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba
Portugalska	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalska	Prograf	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Portugalska	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalska	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Portugalska	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalska	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba

Portugalska	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalska	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba
Slovaška	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemčija	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Slovaška	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemčija	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Slovaška	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemčija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba
Slovenija	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovenija	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Slovenija	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovenija	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Švedska	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danska	Prograf	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Švedska	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danska	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Švedska	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danska	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Švedska	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danska	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba

Združeno kraljestvo	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Združeno kraljestvo	Prograf	0,5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Združeno kraljestvo	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Združeno kraljestvo	Prograf	1 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Združeno kraljestvo	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Združeno kraljestvo	Prograf	5 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Združeno kraljestvo	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Združeno kraljestvo	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje	Intravenska uporaba

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, PREDSTAVLJENI S STRANI EVROPSKE AGENCIJE ZA
ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENE OCENE ZDRAVILA PROGRAF / PROGRAFT TRDE KAPSULE IN KONCENTRAT ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE

Ker originalni proizvod Prograf in z njim povezana imena nima istega Povzetka glavnih značilnosti zdravila (SPC) v vseh državah članicah EU in ker se posamezne nacionalne odločitve medsebojno razlikujejo, se je pojavila potreba po usklajitvi Povzetka glavnih značilnosti zdravila Prograf in z njim povezanih imen po celotni Evropi.

Družba Fujisawa GmbH je v imenu vseh imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom (glejte Dodatek I) vložila zahtevek za usklajevanje v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES, kot je bila spremenjena, za svoje proizvode Prograf in z njim povezana imena 0,5, 1 in 5 mg trde kapsule (peroralna uporaba) ter Prograf in z njim povezana imena 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje (intravenska uporaba).

V ta arbitražni postopek niso zajeti vidiki v zvezi s kakovostjo zdravila. Vendar pa so bili obravnavani naslednji vidiki učinkovitosti in varnosti:

- Vidiki učinkovitosti

Presaditev ledvic:

Učinkovitost takrolimusa pri presaditvi ledvic je bila preučevana v številnih raziskavah in različnih shemah, zaradi česar danes velja za dobro uveljavljeno možnost zdravljenja, in sicer tako za doseganje primarne imunosupresije kot tudi za rešilno zdravljenje.

Različna preskušanja so zajela manjše število otrok, vendar pa obstaja tudi ena randomizirana, kontrolirana (v primerjavi z mikroemulzijo ciklosporina ter v kombinaciji s kortikosteroidi in azioprinom) šestmesečna pediatrična študija. Pomanjkljivost v indikaciji za zdravljenje ledvic pri pediatričnih bolnikih pa je odsotnost dolgoročnih podatkov. To vprašanje bo potrebno rešiti z zahtevo po spremljanju zdravljenja.

Presaditev srca pri odraslih:

Takrolimus se je uveljavil kot alternativa za ciklosporin pri imunosupresivni terapiji po presaditvi srca. Do tega je prišlo predvsem na podlagi dolgoletnih izkušenj z zdravilom v različnih centrih v Evropi in ZDA. Podatki iz »Registra Mednarodnega združenja za presaditve srca in pljuč (ISHLT)« potrjujejo ugotovitve osrednje raziskave, ki jo je izvedel imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v zvezi z primarno presaditvijo srca, kakor tudi rezultate iz nabora manjših, enocentričnih, odprtih randomiziranih/nerandomiziranih raziskav. Na podlagi teh podatkov je učinkovitost takrolimusa dobro potrjena.

Dokazano je bilo, da shema zdravljenja s takrolimusom pri zdravljenju akutne zavrtnitve bodisi bistveno zniža stopnjo zavrtnitvene reakcije, ugotovljeno na podlagi histološke biopsije endomiokarda, bodisi odpravi zavrntev. Večina podatkov, ki podpira to indikacijo, je v skladu s pričakovanji retrospektivna. Vendar pa je pri scenariju, pri katerem je verjeten rezultat ponovna presaditev ali smrt, upravičeno bolj liberalno stališče v povezavi s to indikacijo.

Presaditev srca pri pediatričnih bolnikih:

Podatki o presaditvah srca pri otrocih so skromni, kar je posledica majhnega števila letno izvedenih presaditev. Zato letno poročilo ISHLT nudi pomembne dodatne informacije o uporabi zdravila pri presaditvi srca pri otrocih. Kot kažejo objavljeni podatki in letno poročilo ISHLT, lahko takrolimus nadomesti ciklosporin v okviru primarnega imunosupresivnega zdravljenja.

Dokazano je bilo, da shema zdravljenja s takrolimusom pri zdravljenju akutne zavrnitve bodisi bistveno zniža stopnjo zavrnitvene reakcije, ugotovljeno na podlagi histološke biopsije endomiokarda, bodisi odpravi zavrnitev. Večina podatkov, ki podpirajo to indikacijo, je v skladu s pričakovanji retrospektivna. Vendar pa je pri scenariju, pri katerem je verjeten rezultat ponovna presaditev ali smrt, upravičeno bolj liberalno stališče v povezavi s to indikacijo.

Presaditev jeter:

Obstajajo dosledni dokazi iz številnih majhnih in srednje velikih kliničnih preskušanj, ki kažejo, da je takrolimus, uporabljen v kombinacijami z drugimi učinkovinami, učinkovit vzdrževalni imunosupresiv. Na podlagi neposrednih primerjav s ciklosporinom se zdi, da ima manjšo prednost z vidika učinkovitosti. To trditev podpira tudi večje število bolnikov, ki so morali nujno preiti z zdravljenja s ciklosporinom na zdravljenje s takrolimusom, v primerjavi s številom tistih, ki so potrebovali zamenjavo v obratni smeri. Kaže, da bi bilo primerno sprejeti *de facto* stanje, namreč da se takrolimus uporablja v primarni terapiji in v nujnih reševalnih situacijah kot imunosupresiv pri presaditvah jeter, ter podeliti ustrezno terapevtsko indikacijo.

Drugi alotransplantati (pljuča, pankreas in črevesje)

Podana so priporočila za odmerjanje pri zdravljenju zavrnitve, ki zadevajo »druge alotransplantate«. Ta priporočila za odmerjanje pri presaditvah pljuč, pankreasa in črevesa temeljijo na omejenih podatkih iz prospektivnih kliničnih preskušanj.

V Povzetek glavnih značilnosti zdravila je bilo vključenih več dopolnitev, zlasti tistih, ki zadevajo klinične indikacije (4.1) ter poglavje o odmerjanju in načinu uporabe (4.2).

Poleg tega so bile v poglavja o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih za uporabo (4.4), medsebojnem delovanju z drugimi zdravili in drugih oblikah interakcij (4.5) ter v poglavje o farmakokinetičnih lastnostih (5.2) vključene ugotovitve o klinični farmakologiji.

- Varnostni vidiki

Baza podatkov o varnosti takrolimusa je fragmentarna in nezanesljiva. Klinična preskušanja, izvedena v zvezi z indikacijami, ki ne zadevajo presaditve ledvic in jeter, so precej majhnega obsega in kaže, da so bile v večji meri vzpodbujena s strani preiskovalcev in ne toliko s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Celo preskušanja v zvezi s presaditvami ledvic in jeter so bile le zmernega obsega.

Omeniti je potrebno verjetno večjo nagnjenost takrolimusa in ciklosporina k povzročanju netolerance na glukozo ter klinično izraženega diabetesa mellitusa.

Posledice dolgotrajne imunosupresije, okužbe in tvorbe tumorjev, se s časom povečujejo, vendar pa to vprašanje ni bilo obravnavano. Podani so bili le anekdotični opisi izoliranih primerov bolnikov ali manjšega števila bolnikov z različnimi presajenimi organi. Dolgoročni varnostni profil takrolimusa ni bil sistematično raziskan.

V različna poglavja Povzetka glavnih značilnosti zdravila je bilo vključenih več dopolnitev. Poglavje o kontraindikacijah (4.3) je ostalo nespremenjeno. Sprememba je bila vključena v poglavje o nosečnosti in dojenju (4.6), da bi tako povečali njegovo jasnost ter ga uskladili s smernico o povzetku glavnih značilnosti zdravila. Neskladnosti med poglavjema 4.6 (Nosečnost in dojenje) ter 5.3 (Predklinični podatki o varnosti) so bile odpravljene, vključenih je bilo tudi več podatkov o moški plodnosti. Poglavje o neželenih učinkih (4.8) je bilo usklajeno s smernico o povzetku glavnih značilnosti zdravila. Klasifikacija in terminologija sta bili dopolnjeni v skladu s klasifikacijo organov v sistemu MedDRA.

Razmerje med koristmi in tveganji

Na podlagi dokumentacije, ki jo je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ter znanstvene razprave znotraj Odbora je CHMP menil, da je razmerje med tveganji in koristmi za zdravilo Prograf in z njim povezana imena ugodno za uporabo pri:

- profilaksi zavrnitve presadka pri prejemnikih alotransplantata jeter, ledvic ali srca;
- zdravljenju zavrnitve alotransplantata, odporne proti terapiji z drugimi imunosupresivi.

Razhajanja, ugotovljena na začetku napotitvenega postopka, so bila odpravljena.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILO ZA UPORABO

Ker

- je bil namen napotitve uskladitev Povzetkov glavnih značilnosti zdravila,
- je so bili Povzetek glavnih značilnosti zdravila, Označevanje in Navodilo za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, ocenjeni na podlagi posredovane dokumentacije in znanstvene razprave znotraj Odbora,

je CHMP priporočil dopolnitev dovoljenj za promet z zdravilom, za katera so Povzetek glavnih značilnosti zdravila, Označevanje in Navodilo za uporabo podani v Dodatku III Mnenja CHMP za zdravilo Prograf in z njim povezana imena (glejte Dodatek I).

DODATEK III
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 0,5 mg trde kapsule

Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 1 mg trde kapsule

Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg trde kapsule

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

[Izpolni država članica]

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

[Izpolni država članica]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Profilaksa zavrnitve presadka pri prejemnikih alotransplantata jeter, ledvic ali srca.

Zdravljenje zavrnitve alotransplantata, odporne proti terapiji z drugimi imunosupresivi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s <(Lastniško) ime zdravila> mora natančno nadzorovati ustrezno usposobljeno in opremljeno osebje. Samo zdravniki, izkušeni v imunosupresivnem zdravljenju in vodenju bolnikov s presadki, smejo predpisovati to zdravilo in spreminjati imunosupresivno zdravljenje.

Splošne opombe

Spodaj navedeni priporočeni začetni odmerki so namenjeni le kot smernice. Odmerjanje <(Lastniško) ime zdravila> mora temeljiti predvsem na klinični oceni zavrnitve in prenašanja pri vsakem bolniku posebej; v dodatno pomoč je spremljanje koncentracije v krvi (za priporočene ciljne najnižje koncentracije v polni krvi glejte v nadaljevanju). Če so opazni klinični znaki zavrnitve, je treba razmisliti o spremembi imunosupresivne sheme.

<(Lastniško) ime zdravila> je mogoče uporabljati intravensko ali peroralno. Na splošno se lahko odmerjanje začne peroralno; če je potrebno, je mogoče v vodi suspendirano vsebino kapsule aplicirati po nazogastrični sondi.

V začetnem obdobju po operaciji se <(Lastniško) ime zdravila> rutinsko uporablja skupaj z drugimi imunosupresivi. Odmerek <(Lastniško) ime zdravila> se lahko razlikuje glede na izbrano imunosupresivno shemo.

Postopek uporabe

Peroralni dnevni odmerek je priporočljivo uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Bolnik mora kapsule zaužiti takoj, ko jih vzame iz pretisnega omota. Pogoltniti jih mora s tekočino (najbolje z vodo).

Da bi dosegli največjo absorpcijo, je kapsule praviloma treba vzeti na prazen želodec ali vsaj 1 uro pred jedjo oz. 2 do 3 ure po jedi (glejte poglavje 5.2).

Trajanje odmerjanja

Za zavrtje zavrnitve presadka je treba imunosupresijo vzdrževati, zato trajanja peroralnega zdravljenja ni mogoče omejiti.

Priporočila za odmerjanje – presaditev jeter

Profilaksa zavrnitve presadka – odrasli

Peroralno zdravljenje s <(Lastniško) ime zdravila> je treba začeti z odmerkom od 0,10 do 0,20 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Začeti se mora približno 12 ur po koncu operacije.

Če peroralna uporaba zaradi bolnikovega kliničnega stanja ni mogoča, je treba zdravljenje začeti intravensko z 0,01 do 0,05 mg/kg/dan v stalni 24-urni infuziji.

Profilaksa zavrnitve presadka – otroci

Začetni peroralni odmerek 0,30 mg/kg/dan je treba uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Če bolnikovo klinično stanje preprečuje peroralno uporabo, je treba začetni intravenski odmerek 0,05 mg/kg/dan uporabiti v stalni 24-urni infuziji.

Prilagoditev odmerka med obdobjem po presaditvi pri odraslih in otrocih

Odmerki <(Lastniško) ime zdravila> se med obdobjem po presaditvi ponavadi zmanjšajo. Včasih je mogoče sočasno imunosupresivno terapijo opustiti, kar pomeni prehod na monoterapijo s <(Lastniško) ime zdravila>. Potransplantacijsko izboljšanje bolnikovega stanja lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in potrebne utegnejo biti dodatne prilagoditve odmerka.

Zdravljenje zavrnitve – odrasli in otroci

Za obvladanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke <(Lastniško) ime zdravila>, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in uvedbo kratkih ciklusov mono-/poliklonskih protiteles. Če se pojavijo znaki toksičnosti (npr. izrazite neželene reakcije – glejte poglavje 4.8), utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka <(Lastniško) ime zdravila>.

Za prehod na <(Lastniško) ime zdravila> je treba zdravljenje začeti z začetnim peroralnim odmerkom, priporočenim za primarno imunosupresijo.

Za informacije o prehodu s ciklosporina na <(Lastniško) ime zdravila> glejte v nadaljevanju, "Prilagoditve odmerjanja pri specifičnih populacijah bolnikov".

Priporočila za odmerjanje – presaditev ledvice

Profilaksa zavrnitve presadka – odrasli

Peroralno zdravljenje s <(Lastniško) ime zdravila> je treba začeti z odmerkom od 0,20 do 0,30 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Začeti se mora v 24 urah po koncu operacije.

Če peroralna uporaba zaradi bolnikovega kliničnega stanja ni mogoča, je treba zdravljenje začeti intravensko z 0,05 do 0,10 mg/kg/dan v stalni 24-urni infuziji.

Profilaksa zavrnitve presadka – otroci

Začetni peroralni odmerek 0,30 mg/kg/dan je treba uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Če bolnikovo klinično stanje preprečuje peroralno uporabo, je treba začetni intravenski odmerek od 0,075 do 0,100 mg/kg/dan uporabiti v stalni 24-urni infuziji.

Prilagoditev odmerka med obdobjem po presaditvi pri odraslih in otrocih

Odmerki <(Lastniško) ime zdravila> se med obdobjem po presaditvi ponavadi zmanjšajo. Včasih je mogoče sočasno imunosupresivno terapijo opustiti, kar pomeni prehod na dvojno terapijo s <(Lastniško) ime zdravila>. Potransplantacijsko izboljšanje bolnikovega stanja lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in potrebne utegnejo biti dodatne prilagoditve odmerka.

Zdravljenje zavrnitve – odrasli in otroci

Za obvladanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke <(Lastniško) ime zdravila>, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in uvedbo kratkih ciklusov mono-/poliklonskih protiteles. Če se pojavijo znaki toksičnosti (npr. izrazite neželene reakcije – glejte poglavje 4.8), utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka <(Lastniško) ime zdravila>.

Za prehod na <(Lastniško) ime zdravila> je treba zdravljenje začeti z začetnim peroralnim odmerkom, priporočenim za primarno imunosupresijo.

Za informacije o prehodu s ciklosporina na <(Lastniško) ime zdravila> glejte v nadaljevanju, "Prilagoditve odmerjanja pri specifičnih populacijah bolnikov".

Priporočila za odmerjanje – presaditev srca

Profilaksa zavrnitve presadka – odrasli

<Invented name> je mogoče uporabiti z indukcijo protiteles (kar omogoča odlog začetka zdravljenja z <Invented name>), ali pa pri klinično stabilnih bolnikih brez indukcije protiteles.

Po indukciji s protitelesi je treba peroralno zdravljenje s <(Lastniško) ime zdravila> začeti z 0,075 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Zdravljenje se mora začeti v 5 dneh po opravljeni operaciji, čim se bolnikovo stanje stabilizira. Če peroralna uporaba zaradi bolnikovega kliničnega stanja ni mogoča, je treba zdravljenje začeti intravensko z 0,01 do 0,02 mg/kg/dan v stalni 24-urni infuziji.

Poročali so o alternativnem načinu, pri katerem so peroralni takrolimus uporabili v 12 urah po presaditvi. Ta način je pridržan za bolnike brez motene funkcije organov (npr. motenega delovanja ledvic). V takšnem primeru so uporabili začetni peroralni odmerek takrolimusa od 2 do 4 mg na dan v kombinaciji z mofetilmikofenolatom in kortikosteroidi ali v kombinaciji s sirolimusom in kortikosteroidi.

Profilaksa zavrnitve presadka – otroci

Pri pediatričnih bolnikih so <(Lastniško) ime zdravila> po presaditvi srca uporabljali z indukcijo s protitelesi in brez nje.

Pri bolnikih brez indukcije s protitelesi je treba zdravljenje s <(Lastniško) ime zdravila> začeti intravensko. Priporočeni začetni odmerek je od 0,03 do 0,05 mg/kg/dan v stalni 24-urni infuziji s ciljem, da je dosežena koncentracija takrolimusa v polni krvi od 15 do 25 ng/ml. Bolnik mora preiti na peroralno terapijo, čim je to klinično izvedljivo. Prvi odmerek peroralne terapije mora biti 0,30 mg/kg/dan in mora biti uporabljen od 8 do 12 ur po prekinitvi intravenskega zdravljenja.

Če se terapija s <(Lastniško) ime zdravila> začne peroralno po indukciji s protitelesi, je priporočeni začetni odmerek od 0,10 do 0,30 mg/kg/dan, apliciran v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer).

Prilagoditev odmerka med obdobjem po presaditvi pri odraslih in otrocih

Odmerki <(Lastniško) ime zdravila> se med obdobjem po presaditvi ponavadi zmanjšajo.

Potransplantacijsko izboljšanje bolnikovega stanja lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in potrebne utegnejo biti dodatne prilagoditve odmerka.

Zdravljenje zavrnitve – odrasli in otroci

Za obvladanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke <(Lastniško) ime zdravila>, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in uvedbo kratkih ciklusov mono-/poliklonskih protiteles.

Pri odraslih bolnikih, ki preidejo na <(Lastniško) ime zdravila>, je treba začetni peroralni odmerek 0,15 mg/kg/dan uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer).

Pri pediatričnih bolnikih, ki preidejo na <(Lastniško) ime zdravila>, je treba začetni peroralni odmerek od 0,20 do 0,30 mg/kg/dan uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer).

Za informacije o prehodu s ciklosporina na <(Lastniško) ime zdravila> glejte v nadaljevanju, "Prilagoditve odmerjanja pri specifičnih populacijah bolnikov".

Priporočila za odmerjanje – zdravljenje zavrnitve, drugi alotransplantati

Priporočeni odmerki pri presaditvah pljuč, pankreasa in črevesa temeljijo na omejenih podatkih prospektivnih kliničnih preskušanj. Pri bolnikih po presaditvi pljuč so <(Lastniško) ime zdravila> uporabljali v začetnem peroralnem odmerku od 0,10 do 0,15 mg/kg/dan, po presaditvi pankreasa v začetnem peroralnem odmerku 0,2 mg/kg/dan in po presaditvi črevesa v začetnem peroralnem odmerku 0,3 mg/kg/dan.

Prilagoditve odmerjanja pri specifičnih populacijah bolnikov

Bolniki z okvaro jeter

Za ohranitev najmanjše koncentracije v krvi znotraj priporočenega ciljnega območja utegne biti pri bolnikih s hudo okvaro jeter potrebno zmanjšanje odmerka.

Bolniki z okvaro ledvic

Delovanje ledvic ne vpliva na farmakokinetiko takrolimusa, zato prilagoditev odmerka načeloma ni potrebna. Toda zaradi nefrotoksičnega potenciala takrolimusa je priporočljivo skrbno nadzirati delovanje ledvic (vključno z rednim določanjem koncentracije kreatinina v serumu, izračunavanjem očistka kreatinina in nadziranjem izločanja urina).

Pediatrični bolniki

Pri pediatričnih bolnikih so za doseganje podobnih koncentracij v krvi kot pri odraslih na splošno potrebni 1,5- do 2-krat večji odmerki, kot so odmerki za odrasle.

Starejši bolniki

Trenutno ni dokazov, da bi bila pri starejših bolnikih potrebna prilagoditev odmerjanja.

Prehod s ciklosporina

Pri prehodu s ciklosporinskega zdravljenja na zdravljenje s <(Lastniško) ime zdravila> je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Zdravljenje s <(Lastniško) ime zdravila> je treba začeti upoštevaje koncentracijo ciklosporina v krvi in bolnikovo klinično stanje. Če je koncentracija ciklosporina v krvi zvišana, je treba uporabo odložiti. V praksi so zdravljenje s <(Lastniško) ime zdravila> začeli od 12 do 24 ur po prekinitvi ciklosporina. Koncentracijo ciklosporina v krvi je treba nadzirati tudi še po prehodu, ker se očistek ciklosporina lahko upočasni.

Priporočila za ciljno najnižjo koncentracijo v polni krvi

Odmerjanje mora v prvi vrsti temeljiti na klinični oceni zavrnitve in prenašanju vsakega posameznega bolnika.

Kot pomoč za optimizacijo odmerjanja je na voljo več imunskih preskusov za določanje koncentracije takrolimusa v polni krvi, vključno s semiavtomatičnim encimskim imunskim preskusom z mikrodelci (MEIA). V literaturi objavljene koncentracije ter individualne vrednosti v klinični praksi je treba primerjati previdno in ob poznavanju uporabljene metode.

V klinični praksi se za nadziranje koncentracije v polni krvi trenutno uporabljajo metode imunskega preizkusa.

V obdobju po presaditvi je treba nadzirati najmanjšo koncentracijo takrolimusa v krvi. Med peroralno uporabo je treba vzorce za določitev najmanjše koncentracije vzeti približno 12 ur po uporabi zdravila, tik pred naslednjim odmerkom. Pogostnost nadziranja koncentracije v krvi mora temeljiti na kliničnih potrebah. <(Lastniško) ime zdravila> je zdravilo z majhnim očistkom, zato lahko po prilagoditvi odmerne sheme mine več dni, preden se koncentracija v krvi spremeni. Najmanjšo koncentracijo je treba med zgodnjim obdobjem po presaditvi nadzirati približno dvakrat na teden in potem redno med vzdrževalnim zdravljenjem. Najmanjšo koncentracijo takrolimusa v krvi je treba nadzirati tudi po prilagoditvi odmerka, spremembah imunosupresijske sheme in po sočasni uporabi snovi, ki lahko spremenijo koncentracijo takrolimusa v polni krvi (glejte poglavje 4.5).

Klinično-raziskovalna analiza kaže, da je mogoče večino bolnikov uspešno voditi, če je najmanjša koncentracija takrolimusa v krvi vzdrževana pod 20 ng/ml. Pri tolmačenju koncentracije v polni krvi je treba upoštevati bolnikovo klinično stanje.

V klinični praksi so bile najmanjše koncentracije v polni krvi v zgodnjem obdobju po presaditvi pri prejemnikih jeter na splošno od 5 do 20 ng/ml in pri prejemnikih ledvice ali srca od 10 do 20 ng/ml. Pozneje, med vzdrževalnim zdravljenjem, so bile koncentracije v krvi pri prejemnikih jeter, ledvic ali srca na splošno od 5 do 15 ng/ml.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za takrolimus ali druge makrolide.

Preobčutljivost za katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V začetnem obdobju po presaditvi je treba rutinsko nadzirati naslednje parametre: krvni tlak, EKG, nevrološko stanje in stanje vida, koncentracijo glukoze na tešče, elektrolite (zlasti kalij), teste delovanja jeter in ledvic, hematološke parametre, koagulacijske vrednosti in koncentracijo beljakovin v plazmi. Če se pojavijo klinično pomembne spremembe, je treba razmisliti o prilagoditvi imunosupresivne sheme.

Med jemanem <(Lastniško) ime zdravila> bolniki ne smejo uporabljati zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), in drugih zeliščnih pripravkov. Obstaja namreč nevarnost za medsebojno delovanje, ki zmanjša koncentracijo takrolimusa v krvi in oslabi njegov klinični učinek (glejte poglavje 4.5, Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Ker se lahko koncentracija takrolimusa v krvi med obdobji driske močno spremeni, je med takšnimi obdobji priporočljivo dodatno nadziranje koncentracije takrolimusa.

Kombinirani uporabi ciklosporina in takrolimusa se je treba izogniti; pri bolnikih, ki so prej dobivali ciklosporin, je treba takrolimus uporabiti previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

V redkih primerih so opažali ventrikularno hipertrofijo ali hipertrofijo septuma, opisani kot kardiomiopatije. Večina primerov je bila reverzibilna in pojavili so se v prvi vrsti pri otrocih, ki so imeli najmanjšo koncentracijo takrolimusa v krvi veliko večjo, kot je priporočena najvišja raven. Drugi dejavniki, za katere je ugotovljeno, da povečujejo tveganje za te klinične motnje, so obstoječa bolezen srca, jemanje kortikosteroidov, hipertenzija, moteno delovanje ledvic ali jeter, okužbe, preobremenitev s tekočino in edemi. Glede na to je treba zelo ogrožene bolnike, zlasti mlade otroke in tiste, ki prejemajo precejšnjo imunosupresijo, nadzorovati s preiskavami, kot sta ehokardiografija ali EKG, in sicer pred presaditvijo in po njej (npr. uvodoma po 3 mesecih in potem pri 9 – 12 mesecih). Če se pojavijo nenormalnosti, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka <(Lastniško) ime zdravila> ali o prehodu na drugo imunosupresivno zdravilo. Takrolimus lahko podaljša interval QT, vendar za zdaj ni prepričljivih dokazov, da bi povzročal *torsades de pointes*. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo ugotovljen prirojeni sindrom dolgega QT, ali pa obstaja sum, da imajo ta sindrom.

Med zdravljenjem s <(Lastniško) ime zdravila> je opisan pojav z EBV povezanih limfoproliferativnih bolezni. Bolniki, ki preidejo na zdravljenje s <(Lastniško) ime zdravila>, sočasno ne smejo dobivati antilimfocitnega zdravljenja. Opisano je, da limfoproliferativne bolezni bolj ogrožajo zelo mlade (< 2 leti), EBV-VCA-negativne otroke. Pri takšnih bolnikih je zato treba pred začetkom zdravljenja s <(Lastniško) ime zdravila> opraviti serologijo glede EBV-VCA. Med zdravljenjem je potrebno natančno nadziranje z EBV-PCR. Pozitivna EBV-PCR lahko traja še mesece in sama po sebi ne nakazuje limfoproliferativne bolezni ali limfoma.

Enako kot pri drugih imunosupresivnih sredstvih obstaja potencialno tveganje za maligne kožne spremembe, zato je treba izpostavljenost sončni in ultravijolični svetlobi omejiti: bolnik naj nosi oblačila, ki varujejo, in naj uporablja sredstvo za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem. Tako kot pri drugih močnih imunosupresivih tudi pri tem zdravilu tveganje za sekundarnega raka ni znano (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnovne interakcije

Presnova sistemsko razpoložljivega takrolimusa poteka z jetrnim CYP3A4. Obstajajo tudi dokazi o gastrointestinalni presnovi s CYP3A4 v črevesni steni. Sočasna uporaba zdravil ali zeliščnih pripravkov, ki zavirajo ali inducirajo CYP3A4, lahko vpliva na presnovo takrolimusa in poveča ali zmanjša njegovo koncentracijo v krvi. Zato je koncentracijo takrolimusa v krvi priporočljivo nadzirati, kadarkoli sočasno uporabljate učinkovine, ki lahko spremenijo presnovo CYP3A, in odmerek takrolimusa ustrezno prilagoditi, da bi izpostavljenost takrolimusu ohranili približno enako (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Inhibitorji presnove

Klinično je ugotovljeno, da koncentracijo takrolimusa v krvi povečujejo naslednje snovi: Močne interakcije so opažali z antimikotiki, kot so ketokonazol, flukonazol, itrakonazol in vorikonazol, makrolidnim antibiotikom eritromicinom in zaviralci proteaz HIV (npr. ritonavirjem). Sočasna uporaba teh učinkovin pri skoraj vseh bolnikih zahteva zmanjšanje odmerka takrolimusa. Šibkejšie interakcije so opažali s klotrimazolom, klaritromicinom, josamicinom, nifedipinom, nikardipinom, diltiazemom, verapamilom, danazolom, etinilestradiolom, omeprazolom in nefazodonom.

In vitro so se kot možni zaviralci presnove takrolimusa izkazale naslednje snovi: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoksifen, (triacetil)oleandomicin.

Opisano je, da grenivkin sok zveča koncentracijo takrolimusa v krvi, zato se mu morajo bolniki izogibati.

Induktorji presnove

Klinično je ugotovljeno, da koncentracijo takrolimusa v krvi zmanjšujejo naslednje snovi: Močne interakcije so opažali z rifampicinom, fenitoinom ali šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ki zahtevajo večje odmerke takrolimusa pri skoraj vseh bolnikih. Klinično pomembne interakcije so opažali tudi s fenobarbitalom.

Dokazano je, da vzdrževalni odmerki kortikosteroidov zmanjšajo koncentracijo takrolimusa v krvi. Veliki odmerki prednizolona ali metilprednizolona, uporabljeni za zdravljenje akutne zavrtnitve, lahko koncentracijo takrolimusa v krvi zvišajo ali znižajo. Karbamazepin, metamizol in izoniazid lahko znižajo koncentracijo takrolimusa.

Vpliv takrolimusa na presnovo drugih zdravil

Takrolimus je znan zaviralec CYP3A4, zato lahko njegova sočasna uporaba z zdravili, ki se presnavljajo s CYP3A4, vpliva na presnovo takšnih zdravil.

Ob sočasni uporabi takrolimusa se razpolovni čas ciklosporina podaljša. Poleg tega se lahko pojavijo sinergistični/aditivni nefrotoksični učinki. Zato kombinirana uporaba ciklosporina in takrolimusa ni priporočljiva; pri bolnikih, ki so prej dobivali ciklosporin, je treba takrolimus uporabiti previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dokazano je, da takrolimus zvišuje koncentracijo fenitoina v krvi.

Takrolimus lahko zmanjša očistek steroidnih kontraceptivov in tako povzroči večjo izpostavljenost hormonom. Zato je pri odločanju za kontracepcijsko zaščito potrebna posebna previdnost.

Znanje o interakcijah med takrolimusom in statini je omejeno. Podatki, ki so na voljo, kažejo, da sočasna uporaba takrolimusa v glavnem ne spremeni farmakokinetike statinov.

Pri živalih dobljeni podatki kažejo, da bi takrolimus lahko zmanjšal očistek in podaljšal razpolovni čas pentobarbitala in antipirina.

Druge interakcije, ki so povzročile klinično škodljive učinke

Te učinke lahko poveča sočasna uporaba takrolimusa in zdravil z nefrotoksičnimi ali nevrotoksičnimi učinki (kot so npr. aminoglikozidi, zaviralci giraze, vankomicin, kotrimoksazol, nesteroidni antirevmatiki, ganciklovir ali aciklovir).

Večjo nefrotoksičnost so opazili po uporabi amfotericina B in ibuprofena s takrolimusom.

Zdravljenje s takrolimusom lahko spremlja hiperkaliemija; to zdravljenje lahko tudi poveča že obstoječo hiperkaliemijo. Zato se je treba izogibati uživanju obilice kalija in uporabi diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. amilorid, triamteren ali spironolakton).

Imunosupresivi lahko poslabšajo odziv na cepljenje in cepljenje je med zdravljenjem s takrolimusom lahko manj učinkovito. Izogniti se je treba uporabi živih oslabljenih cepiv.

Vezava na beljakovine

Takrolimus se izdatno veže na beljakovine v plazmi. Upoštevati je treba možnost medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, ki imajo veliko afiniteto za beljakovine v plazmi (npr. nesteroidna protivnetna zdravila, peroralni antikoagulantni ali peroralni antidiabetiki).

4.6 Nosečnost in dojenje

Podatki pri ljudeh kažejo, da takrolimus prehaja skozi placento. Omejeni podatki prejemnic presajenih organov ne kažejo, da bi med zdravljenjem s takrolimusom obstajalo večje tveganje za neželene učinke na potek in izid nosečnosti v primerjavi z drugimi imunosupresivnimi zdravili. Doslej ni na voljo drugih pomembnih epidemioloških podatkov. Ker je terapija potrebna, pride takrolimus v poštev tudi pri nosečnicah, če ni varnejše alternative in če pričakovana korist opravičuje možno tveganje za plod. V primeru izpostavljenosti *in utero* je novorojenčka priporočljivo nadzirati glede možnih neželenih učinkov takrolimusa (zlasti učinki na ledvice). Obstaja tveganje za prezgoden porod (< 37 tednov) in za hiperkaliemijo pri novorojenčku, ki pa se normalizira sama od sebe.

Pri podganah in kuncih je takrolimus povzročil embriofetalne toksične učinke v odmerkih, ki so imeli toksične učinke pri samicah-materah (glejte poglavje 5.3). Pri podganah je takrolimus prizadel plodnost samcev (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Podatki pri ljudeh kažejo, da se takrolimus izloča v materinem mleku. Ker ni mogoče izključiti zelo škodljivih učinkov na novorojenčka, ženske med uporabo <(Lastniško) ime zdravila> ne smejo dojeti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Takrolimus lahko povzroči motnje vida in nevrološke motnje. Ta učinek se lahko stopnjuje, če je <(Lastniško) ime zdravila> uporabljen skupaj z alkoholom.

4.8 Neželeni učinki

Značilnosti v zvezi z neželenimi reakcijami na zdravilo je pri imunosupresivih pogosto težko ugotoviti zaradi osnovne bolezni in sočasne uporabe več zdravil.

Številne spodaj navedene neželene reakcije na zdravilo so reverzibilne in/ali se odzovejo na zmanjšanje odmerka. Kaže, da peroralno uporabo spremlja manjša incidenca neželenih reakcij kot intravensko. Neželene reakcije na zdravilo so našteje spodaj v padajočem zaporedju pogostnosti pojavljanja: zelo pogoste (> 1/10), pogoste (> 1/100, < 1/10), občasne (> 1/1.000, < 1/100), redke (> 1/10.000, < 1/1.000), zelo redke (< 1/10.000, vključno s posameznimi primeri).

Infekcijske in parazitske bolezni

Tako kot med zdravljenjem z drugimi močnimi imunosupresivi bolnike tudi med zdravljenjem s takrolimusom pogosto bolj ogrožajo okužbe (virusne, bakterijske, glivične, praživalske). Potek obstoječih okužb se lahko poslabša. Pojavijo se lahko generalizirane in lokalizirane okužbe.

Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme

Bolnike, ki prejemajo imunosupresive, bolj ogroža pojav malignomov. V povezavi z zdravljenjem s takrolimusom so poročali o benignih in malignih neoplazmah, vključno z limfoproliferativnimi boleznimi, povezanimi z EBV, in kožnimi malignomi.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti: anemija, levkopenija, trombocitopenija, levkocitoza, nepravilnosti analiz eritrocitov
občasni: koagulopatije, nepravilnosti analiz koagulacije in krvavitve, pancitopenija, nevtropenija
redki: trombotična trombocitopenična purpura, hipoprotrombinemija

Bolezni imunskega sistema

Pri bolnikih, ki so dobivali takrolimus, so opisane alergijske in anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.4).

Bolezni endokrinega sistema

redki: hirzutizem

Presnovne in prehranske motnje

zelo pogosti: hiperglikemična stanja, diabetes mellitus, hiperkaliemija
pogosti: hipomagneziemija, hipofosfatemija, hipokaliemija, hipokalcemija, hiponatriemija, preobremenitev s tekočino, hiperurikemija, zmanjšanje apetita, anoreksija, metabolična acidoza, hiperlipidemija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, druge nepravilnosti elektrolitov
občasni: dehidracija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija, hipoglikemija

Psihiatrične motnje

zelo pogosti: nespečnost
pogosti: simptomi anksioznosti, zmedenost in dezorientiranost, depresija, potrnost, motnje razpoloženja, nočne more, halucinacije, duševne motnje
občasni: psihotična motnja

Bolezni živčevja

zelo pogosti: tremor, glavobol
pogosti: konvulzije, motnje zavesti, parestezije in dizestezije, periferne nevropatije, omotica, moteno pisanje, bolezni živčevja
občasni: koma, krvavitve v osrednje živčevje in cerebrovaskularni incidenti, paraliza in pareza, encefalopatija, nenormalnosti govora in jezika, amnezija

redki: hipertoniija
zelo redki: miastenija

Očesne bolezni

pogosti: zamegljen vid, fotofobija, očesne bolezni
občasni: katarakta
redki: slepota

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

pogosti: tinitus
občasni: hipakuza
redki: nevrosenzorična naglušnost
zelo redki: okvara sluha

Srčne bolezni

pogosti: ishemična koronarna bolezen, tahikardija
občasni: ventrikularne aritmije in zastoji srca, srčno popuščanje, kardiomiopatije, hipertrofija prekatov, supraventrikularne aritmije, palpitacije, nepravilnosti na EKG, nepravilnosti srčne frekvence in ritma
redki: perikardialni izliv
zelo redki: ehokardiografske nepravilnosti

Žilne bolezni

zelo pogosti: hipertenzija
pogosti: krvavitev, tromboembolični in ishemični dogodki, bolezen perifernih žil, žilne hipotenzivne motnje
občasni: infarkt, globoka venska tromboza v udih, šok

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti: dispneja, parenhimske bolezni pljuč, plevralni izliv, faringitis, kašelj, zamašenost nosu in vnetja
občasni: dihalna odpoved, bolezni dihal, astma
redki: akutni respiratorni distresni sindrom

Bolezni prebavil

zelo pogosti: driska, navzeja
pogosti: vnetja v prebavilih, razjede in perforacije v prebavilih, krvavitve v prebavilih, stomatitis in razjede, ascites, bruhanje, bolečine v prebavilih in trebuhu, dispeptični znaki in simptomi, zaprtje, flatulenca, napenjanje in napihnjenost, mehko blato, prebavni znaki in simptomi
občasni: paralični ileus, peritonitis, akutni in kronični pankreatitis, zvišanje amilaze v krvi, gastroezofagealna refluksna bolezen, okvarjeno praznjenje želodca
redki: subileus, pankreatična psevdocista

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogosti: nepravilnosti jetrnih encimov in delovanja jeter, holestaza in zlatenica, okvara jetrnih celic in hepatitis, holangitis
redki: tromboza jetrne arterije, venookluzivna bolezen jeter
zelo redki: odpoved jeter, stenoza žolčevoda

Bolezni kože in podkožja

pogosti: srbenje, izpuščaji, alopecije, akne, močnejše znojenje
občasni: dermatitis, fotosenzibilnost
redki: toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)
zelo redki: Stevens-Johnsonov sindrom

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: artralgija, mišični krči, bolečine v okončini, bolečine v hrbtu
občasni: sklepne motnje

Bolezni sečil

zelo pogosti: okvara ledvic
pogosti: odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic, oligurija, nekroza ledvičnih tubulov, toksična nefropatija, nepravilnosti v sečilih, simptomi s strani mehurja in sečnice
občasni: anurija, hemolitično-uremični sindrom
zelo redki: nefropatija, hemoragični cistitis

Motnje reprodukcije in dojk

občasni: dismenoreja in krvavitev iz maternice

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: astenična stanja, febrilne motnje, edemi, bolečine in nelagodje, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, povečanje telesne mase, moteno zaznavanje telesne temperature
občasni: odpoved več organov, gripi podobna bolezen, neprenašanje temperature, občutek tiščanja v prsih, občutek živčnosti, nenormalno počutje, zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi, zmanjšanje telesne mase
redki: žeja, padec, tiščanje v prsih, zmanjšanje gibljivosti, razjeda
zelo redki: povečanje maščobnega tkiva

Poškodbe, zastrupitve in postopkovni zapleti

pogosti: primarna disfunkcija presadka

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem je malo. Poročali so o več primerih naključnega prevelikega odmerjanja. Med simptomi so bili tremor, glavobol, navzeja in bruhanje, okužbe, urtikarija, letargija, zvišanje sečnine v krvi, povečanje koncentracije kreatinina v serumu in zvišanje ravni alanin-aminotransferaze.

Specifičnega antidota za <(Lastniško) ime zdravila> ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba uporabiti splošne podpirne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

Glede na veliko molekularno maso, slabo vodotopnost in izdatno vezavo na eritrocite in beljakovine v plazmi je mogoče pričakovati, da se takrolimus ne bo dializiral. Pri posameznih bolnikih z zelo veliko koncentracijo v plazmi sta toksične koncentracije učinkovito zmanjšali hemofiltracija ali hemodiafiltracija. Pri peroralni intoksikaciji lahko pomaga izpiranje želodca in/ali uporaba adsorbentov (npr. aktivnega oglja), če je uporabljeno kmalu po zaužitju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, Oznaka ATC: L04A A05

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Kaže, da učinek takrolimusa na molekularni ravni posreduje vezava na citosolno beljakovino (FKBP12), ki je odgovorna za njegovo znotrajcelično kopičenje. Kompleks FKBP12-takrolimus se specifično in kompetitivno veže na kalcinevrin in ga zavre. To povzroči od kalcija odvisno zavrtje poti prenosa signalov v celicah T in tako prepreči transkripcijo posebne skupine limfokinskih genov.

Takrolimus je izredno močan imunosupresiv in njegovo delovanje je dokazano v poskusih *in vitro* in *in vivo*.

Takrolimus še posebej zavira nastajanje citotoksičnih limfocitov, ki so predvsem odgovorni za zavrnitev presadkov. Takrolimus zavira aktivacijo celic T in od celic T pomagalk odvisno proliferacijo celic B, pa

tudi nastajanje limfokinov (npr. interleukina-2, -3 in γ -interferona) ter izraženje receptorja za interleukin-2.

Rezultati iz objavljenih podatkov pri drugih primarnih presaditvah organov

<(Lastniško) ime zdravila> se je uveljavil kot primarna imunosupresivna terapija po presaditvi pankreasa, pljuč in črevesa. V prospektivnih objavljenih študijah so takrolimus raziskovali kot primarni imunosupresiv pri približno 175 bolnikih po presaditvi pljuč, 475 bolnikih po presaditvi pankreasa in 630 bolnikih po presaditvi črevesa. V celoti so bile varnostne značilnosti takrolimusa v teh objavljenih študijah podobne tistemu, kar je znano iz velikih študij, v katerih so takrolimus uporabljali kot primarno zdravljenje po presaditvi jeter, ledvic in srca. Rezultati o učinkovitosti iz največjih študij za vsako indikacijo so povzeti spodaj.

Presaditev pljuč

Vmesna analiza novejših multicentričnih študij obravnava 110 bolnikov, ki so bili v razmerju 1:1 randomizirani na takrolimus ali ciklosporin. Takrolimus je bil uveden kot stalna intravenska infuzija v odmerku od 0,01 to 0,03 mg/kg/dan, peroralni takrolimus pa je bil uporabljen v odmerku od 0,05 do 0,3 mg/kg/dan. V prvem letu po presaditvi so imeli prejemniki takrolimusa manjšo incidenco akutnih zavrnitvenih epizod (11,5 %) in kronične zavrnitve, sindroma obliteracijskega bronhiolitisa (2,86 %), kot prejemniki ciklosporina, pri katerih sta bila ta deleža 22,6 % oz. 8,57 %. Enoletno preživetje bolnikov je bilo v skupini s takrolimusom 80,8 % in v skupini s ciklosporinom 83 % (Treede et al., 3rd ICI San Diego, ZDA, 2004; Izvleček 22).

Druga randomizirana študija je primerjala 66 bolnikov na takrolimusu s 67 bolniki na ciklosporinu. Takrolimus je bil uveden kot stalna intravenska infuzija v odmerku 0,025 mg/kg/dan, peroralni takrolimus pa je bil uporabljen v odmerku 0,15 mg/kg/dan z nadaljnjimi prilagoditvami odmerka, da je bila dosežena ciljna najnižja koncentracija od 10 do 20 ng/ml. Enoletno preživetje v skupini s takrolimusom je bilo 83 % in v skupini s ciklosporinom 71 %, dveletno pa v prvi 76 % in v drugi 66 %. Številčno je bilo akutnih zavrnitvenih epizod na 100 bolnik-dni v skupini s takrolimusom manj (0,85 epizode) kot v skupini s ciklosporinom (1,09 epizode). Obliteracijski bronhiolitis se je pojavil pri 21,7 % bolnikov v skupini s takrolimusom in pri 38,0 % bolnikov v skupini s ciklosporinom ($p = 0,025$). S ciklosporina na takrolimus je moralo preiti statistično značilno več bolnikov ($n = 13$) kot s takrolimusa na ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

V dodatni študiji v dveh centrih so 26 bolnikov randomizirali na takrolimus in 24 na ciklosporin. Takrolimus je bil uveden kot stalna intravenska infuzija v odmerku 0,05 mg/kg/dan, peroralni takrolimus pa je bil uporabljen v odmerku od 0,1 do 0,3 mg/kg/dan z nadaljnjimi prilagoditvami odmerka, da je bila dosežena ciljna najnižja koncentracija od 12 do 15 ng/ml. Enoletno preživetje v skupini s takrolimusom je bilo 73,1 % in v skupini s ciklosporinom 79,2 %, Delež bolnikov brez akutne zavrnitve je bil v skupini s takrolimusom večji po 6 mesecih (57, % v prim. s 45,8 %) in po 1 letu po presaditvi pljuč (50 % v prim. s 33,3 %) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511). Te tri študije so pokazale podobne deleže preživetja. Incidenca akutnih zavrnitev je bila v vseh treh študijah številčno manjša s takrolimusom in v eni od teh študij so poročali o značilno manjši incidenci obliteracijskega bronhiolitisa s takrolimusom.

Presaditev pankreasa

Multicentrična študija je zajela 205 bolnikov, pri katerih je bila hkrati narejena presaditev pankreasa in ledvice; bolnike so randomizirali na takrolimus ($n = 103$) ali na ciklosporin ($n = 102$). Uvodni peroralni odmerek takrolimusa po protokolu je bil 0,2 mg/kg/dan z nadaljnjimi prilagoditvami odmerka tako, da je bila do 5. dne dosežena ciljna najmanjša koncentracija od 8 do 15 ng/ml in po 6. mesecu od 5 do 10 ng/ml. Preživetje pankreasa je bilo po 1 letu značilno boljše s takrolimusom: 91,3 % v primerjavi s 74,5 % pri ciklosporinu ($p < 0,0005$); preživetje ledvičnega presadka je bilo v obeh skupinah podobno. V celoti je 34 bolnikov prešlo s ciklosporina na takrolimus, le 6 bolnikov na takrolimusu pa je potrebovalo drugo terapijo (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Presaditev črevesa

Objavljene klinične izkušnje enega samega centra o uporabi takrolimusa pri primarnem zdravljenju po presaditvi črevesa kažejo, da je bilo aktuarsko preživetje 155 bolnikov (65 samo črevo, 75 jetra in črevo, 25 multivisceralno), ki so dobivali takrolimus in prednizon, po 1 letu 75 %, po 5 letih 54 % in po 10 letih 42 %. V zgodnjih letih je bil začetni peroralni odmerek takrolimusa 0,3 mg/kg/dan. Rezultati so se v teku 11 let s povečevanjem izkušenj nenehno izboljševali. Domnevno so k izboljšanju rezultatov skozi čas pri tej indikaciji pripomogle različne inovacije, npr. postopki za zgodnje odkrivanje okužb z virusom Epstein-Barr (EBV) in CMV, prirast kostnega mozga, dodatna uporaba antagonista

interlevkina-2 daklizumaba, nižji začetni odmerki takrolimusa s ciljno najnižjo koncentracijo od 10 do 15 ng/ml in, v najnovjšem času, obsevanje alotransplantata (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri človeku je dokazano, da se takrolimus absorbira skozi celotna prebavila. Po peroralni uporabi kapsul <(Lastniško) ime zdravila> doseže takrolimus največjo koncentracijo (C_{max}) v krvi v približno 1 do 3 urah. Pri nekaterih bolnikih se takrolimus stalno absorbira skozi daljše obdobje, tako da je absorpcijski profil razmeroma sploščen. Povprečna biološka uporabnost peroralno uporabljenega takrolimusa je od 20 do 25 %.

Po peroralni uporabi (0,30 mg/kg/dan) pri bolnikih s presajenimi jetri je večina bolnikov dosegla koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja <(Lastniško) ime zdravila> v 3 dneh.

Pri zdravih preiskovancih so 0,5-mg, 1-mg in 5-mg trde kapsule <(Lastniško) ime zdravila> dokazano bioekvivalentne, če so uporabljene v ekvivalentnih odmerkih.

Hitrost in stopnja absorpcije takrolimusa sta največji na tešče. Prisotnost hrane zmanjša hitrost in stopnjo absorpcije takrolimusa; ta učinek je najizrazitejši po zelo mastnih obrokih. Učinek obrokov, v katerih je veliko ogljikovih hidratov, je manj izrazit.

Pri stabilnih bolnikih s presajenimi jetri se je biološka uporabnost peroralno uporabljenega <(Lastniško) ime zdravila> zmanjšala, če je bil zaužit po obroku z zmerno vsebnostjo maščob (34 % kalorij). Opazni sta bili zmanjšani AUC (27 %) in C_{max} (50 %) ter povečanje t_{max} (173 %) v polni krvi.

V študiji stabilnih bolnikov po presaditvi ledvice, ki so zaužili <Invented name> tik po običajnem zajtrku, je bil učinek na peroralno biološko uporabnost manj izrazit. Opazni sta bili zmanjšani AUC (od 2 do 12 %) in C_{max} (od 15 do 38 %) ter zvečanje t_{max} (od 38 do 80 %) v polni krvi.

Tok žolča ne vpliva na absorpcijo <(Lastniško) ime zdravila>.

Obstaja močna korelacija med AUC in najmanjšo koncentracijo v polni krvi v ravnotežnem stanju.

Kontroliranje najmanjše koncentracije v polni krvi zato omogoča dobro oceno sistemske izpostavljenosti.

Porazdelitev in izločanje

Dispozicijo takrolimusa po intravenski infuziji pri človeku je mogoče opisati kot dvofazno.

V sistemskem obtoku se takrolimus močno veže na eritrocite, zato je porazdelitveno razmerje med koncentracijo v polni krvi in plazmi približno 20:1. V plazmi je takrolimus v veliki meri (> 98,8 %) vezano na plazemske beljakovine, predvsem na serumski albumin in α -1-kisli glikoprotein.

Takrolimus se izdatno razporedi po telesu. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je glede na koncentracijo v plazmi približno 1.300 litrov (zdravi preiskovanci). Ustrezni podatek na podlagi polne krvi je povprečno 47,6 l.

Takrolimus je učinkovina z majhnim očistkom. Pri zdravih preiskovancih je iz koncentracije v polni krvi ocenjeni povprečni celotni telesni očistek (CTO) 2,25 l/uro. Pri odraslih bolnikih s presajenimi jetri so ugotovili vrednost 4,1 l/uro, ledvicami 6,7 l/uro in srcem 3,9 l/uro. Pediatrični prejemniki jeter imajo CTO približno dvakrat tolikšen kot odrasli bolniki s presajenimi jetri. Za hitrejši očistek po presaditvi so verjetno odgovorni dejavniki, kot sta nizek hematokrit in majhna koncentracija beljakovin, zaradi česar se poveča delež nevezanega takrolimusa, in s kortikosteroidi izzvano povečanje presnove.

Razpolovni čas takrolimusa je dolg in variabilen. Pri zdravih preiskovancih je povprečni razpolovni čas v polni krvi približno 43 ur. Pri odraslih oz. pediatričnih bolnikih s presajenimi jetri je povprečno 11,7 ure oz. 12,4 ure, pri odraslih prejemnikih presajene ledvice pa 15,6 ure. Hitrejši očistek pripomore h krajšemu razpolovnemu času, opaženem pri prejemnikih presadkov.

Presnova in biotransformacija

Takrolimus se v veliki meri presnovi v jetrih, predvsem s citokromom P450-3A4. V precejšnji meri se presnovi tudi v črevesni steni. Ugotovili so več presnovkov. Le za enega od njih so *in vitro* ugotovili, da deluje podobno imunosupresijsko kot takrolimus. Ostali presnovki imajo le šibko imunosupresijsko delovanje ali ga sploh nimajo. V sistemskem obtoku je v majhni koncentraciji prisoten le eden od neaktivnih presnovkov. Presnovki torej ne prispevajo k farmakološkemu delovanju takrolimusa.

Izločanje

Po intravenski in peroralni uporabi s ^{14}C označenega takrolimusa se je večina radioaktivnosti izločila v blatu. Približno 2 % radioaktivnosti sta se izločila v urinu. V urinu in blatu so našli manj kot 1 % nespremenjenega takrolimusa, kar kaže, da se takrolimus pred izločanjem skoraj povsem presnovi; glavna pot izločanja je žolč.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ledvice in pankreas sta bila primarna organa, prizadeta v študijah toksičnosti pri podganah in opicah. Pri podganah je takrolimus povzročil toksične učinke na živčevju in očeh. Pri kuncih so po intravenski uporabi takrolimusa opazili reverzibilne kardiotoksične učinke.

Embriofetalne toksične učinke so opazili pri podganah in kuncih; omejeni so bili na odmerke, ki so povzročili izrazite toksične učinke pri samicah-materah. Pri podganah je bila reprodukcijska funkcija samic, vključno s kotenjem, okvarjena pri toksičnih odmerkih, pri mladičih pa so ugotovili manjšo telesno maso ob skotitvi, manjšo viabilnost in počasnejšo rast.

Pri podganah so opazili negativen vpliv takrolimusa na moško plodnost; kazal se je z zmanjšanjem števila in gibljivosti semenčic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

[Izpolni država članica]

6.2 Inkompatibilnosti

[Izpolni država članica]

6.3 Rok uporabnosti

[Izpolni država članica]

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

[Izpolni država članica]

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

[Izpolni država članica]

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

[Izpolni država članica]

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. IME ZDRAVILA

Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

[Izpolni država članica]

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

[Izpolni država članica]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Profilaksa zavrnitve presadka pri prejemnikih alotransplantata jeter, ledvic ali srca.

Zdravljenje zavrnitve alotransplantata, odporne proti terapiji z drugimi imunosupresivi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s <(Lastniško) ime zdravila> mora natančno nadzorovati ustrezno usposobljeno in opremljeno osebje. Samo zdravniki, izkušeni v imunosupresivnem zdravljenju in vodenju bolnikov s presadki, smejo predpisovati to zdravilo in spreminjati imunosupresivno zdravljenje.

Splošne opombe

Spodaj navedeni priporočeni začetni odmerki so namenjeni le kot smernice. Odmerjanje <(Lastniško) ime zdravila> mora temeljiti predvsem na klinični oceni zavrnitve in prenašanja pri vsakem bolniku posebej; v dodatno pomoč je spremljanje koncentracije v krvi (za priporočene ciljne najnižje koncentracije v polni krvi glejte v nadaljevanju). Če so opazni klinični znaki zavrnitve, je treba razmisliti o spremembi imunosupresivne sheme.

<(Lastniško) ime zdravila> je mogoče uporabljati intravensko ali peroralno. Na splošno se lahko odmerjanje začne peroralno; če je potrebno, je mogoče v vodi suspendirano vsebino kapsule aplicirati po nazogastrični sondi.

V začetnem obdobju po operaciji se <(Lastniško) ime zdravila> rutinsko uporablja skupaj z drugimi imunosupresivi. Odmerek <(Lastniško) ime zdravila> se lahko razlikuje glede na izbrano imunosupresivno shemo.

Postopek uporabe

Koncentrat smete uporabiti za intravensko infundiranje, šele ko je razredčen s primernim vehiklom (glejte poglavje 6.6).

Trajanje odmerjanja

Bolnik mora preiti z intravenskega na peroralno zdravilo, čim to dopuščajo individualne okoliščine. Intravensko zdravljenje ne sme trajati več kot 7 dni.

Priporočila za odmerjanje – presaditev jeter

Profilaksa zavrnitve presadka – odrasli

Peroralno zdravljenje s <(Lastniško) ime zdravila> je treba začeti z odmerkom od 0,10 do 0,20 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Začeti se mora približno 12 ur po koncu operacije.

Če peroralna uporaba zaradi bolnikovega kliničnega stanja ni mogoča, je treba zdravljenje začeti intravensko z 0,01 do 0,05 mg/kg/dan v stalni 24-urni infuziji.

Profilaksa zavrnitve presadka – otroci

Začetni peroralni odmerek 0,30 mg/kg/dan je treba uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Če bolnikovo klinično stanje preprečuje peroralno uporabo, je treba začetni intravenski odmerek 0,05 mg/kg/dan uporabiti v stalni 24-urni infuziji.

Prilagoditev odmerka med obdobjem po presaditvi pri odraslih in otrocih

Odmerki <(Lastniško) ime zdravila> se med obdobjem po presaditvi ponavadi zmanjšajo. Včasih je mogoče sočasno imunosupresivno terapijo opustiti, kar pomeni prehod na monoterapijo s <(Lastniško) ime zdravila>. Potransplantacijsko izboljšanje bolnikovega stanja lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in potrebne utegnejo biti dodatne prilagoditve odmerka.

Zdravljenje zavrnitve – odrasli in otroci

Za obvladanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke <(Lastniško) ime zdravila>, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in uvedbo kratkih ciklusov mono-/poliklonskih protiteles. Če se pojavijo znaki toksičnosti (npr. izrazite neželene reakcije – glejte poglavje 4.8), utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka <(Lastniško) ime zdravila>.

Za prehod na <(Lastniško) ime zdravila> je treba zdravljenje začeti z začetnim peroralnim odmerkom, priporočenim za primarno imunosupresijo.

Za informacije o prehodu s ciklosporina na <(Lastniško) ime zdravila> glejte v nadaljevanju, "Prilagoditve odmerjanja pri specifičnih populacijah bolnikov".

Priporočila za odmerjanje – presaditev ledvice

Profilaksa zavrnitve presadka – odrasli

Peroralno zdravljenje s <(Lastniško) ime zdravila> je treba začeti z odmerkom od 0,20 do 0,30 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Začeti se mora v 24 urah po koncu operacije.

Če peroralna uporaba zaradi bolnikovega kliničnega stanja ni mogoča, je treba zdravljenje začeti intravensko z 0,05 do 0,10 mg/kg/dan v stalni 24-urni infuziji.

Profilaksa zavrnitve presadka – otroci

Začetni peroralni odmerek 0,30 mg/kg/dan je treba uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Če bolnikovo klinično stanje preprečuje peroralno uporabo, je treba začetni intravenski odmerek od 0,075 do 0,100 mg/kg/dan uporabiti v stalni 24-urni infuziji.

Prilagoditev odmerka med obdobjem po presaditvi pri odraslih in otrocih

Odmerki <(Lastniško) ime zdravila> se med obdobjem po presaditvi ponavadi zmanjšajo. Včasih je mogoče sočasno imunosupresivno terapijo opustiti, kar pomeni prehod na dvojno terapijo s <(Lastniško) ime zdravila>. Potransplantacijsko izboljšanje bolnikovega stanja lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in potrebne utegnejo biti dodatne prilagoditve odmerka.

Zdravljenje zavrnitve – odrasli in otroci

Za obvladanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke <(Lastniško) ime zdravila>, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in uvedbo kratkih ciklusov mono-/poliklonskih protiteles. Če se pojavijo znaki toksičnosti (npr. izrazite neželene reakcije – glejte poglavje 4.8), utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka <(Lastniško) ime zdravila>.

Za prehod na <(Lastniško) ime zdravila> je treba zdravljenje začeti z začetnim peroralnim odmerkom, priporočenim za primarno imunosupresijo.

Za informacije o prehodu s ciklosporina na <(Lastniško) ime zdravila> glejte v nadaljevanju, "Prilagoditve odmerjanja pri specifičnih populacijah bolnikov".

Priporočila za odmerjanje – presaditev srca

Profilaksa zavrnitve presadka – odrasli

<(Lastniško) ime zdravila> je mogoče uporabiti z indukcijo protiteles (kar omogoča odlog začetka zdravljenja z <(Lastniško) ime zdravila>), ali pa pri klinično stabilnih bolnikih brez indukcije protiteles. Po indukciji s protitelesi je treba peroralno zdravljenje s <(Lastniško) ime zdravila> začeti z 0,075 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Zdravljenje se mora začeti v 5 dneh po opravljeni operaciji, čim se bolnikovo stanje stabilizira. Če peroralna uporaba zaradi bolnikovega

kliničnega stanja ni mogoča, je treba zdravljenje začeti intravensko z 0,01 do 0,02 mg/kg/dan v stalni 24-urni infuziji.

Poročali so o alternativnem načinu, pri katerem so peroralni takrolimus uporabili v 12 urah po presaditvi. Ta način je pridržan za bolnike brez motene funkcije organov (npr. motenega delovanja ledvic). V takšnem primeru so uporabili začetni peroralni odmerek takrolimusa od 2 do 4 mg na dan v kombinaciji z mofetilmikofenolatom in kortikosteroidi ali v kombinaciji s sirolimusom in kortikosteroidi.

Profilaksa zavrnitve presadka – otroci

Pri pediatričnih bolnikih so <(Lastniško) ime zdravila> po presaditvi srca uporabljali z indukcijo s protitelesi in brez nje.

Pri bolnikih brez indukcije s protitelesi je treba zdravljenje s <(Lastniško) ime zdravila> začeti intravensko. Priporočeni začetni odmerek je od 0,03 do 0,05 mg/kg/dan v stalni 24-urni infuziji s ciljem, da je dosežena koncentracija takrolimusa v polni krvi od 15 do 25 ng/ml. Bolnik mora preiti na peroralno terapijo, čim je to klinično izvedljivo. Prvi odmerek peroralne terapije mora biti 0,30 mg/kg/dan in mora biti uporabljen od 8 do 12 ur po prekinitvi intravenskega zdravljenja.

Če se terapija s <(Lastniško) ime zdravila> začne peroralno po indukciji s protitelesi, je priporočeni začetni odmerek od 0,10 do 0,30 mg/kg/dan, apliciran v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer).

Prilagoditev odmerka med obdobjem po presaditvi pri odraslih in otrocih

Odmerki <(Lastniško) ime zdravila> se med obdobjem po presaditvi ponavadi zmanjšajo.

Potransplantacijsko izboljšanje bolnikovega stanja lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in potrebne utegnejo biti dodatne prilagoditve odmerka.

Zdravljenje zavrnitve – odrasli in otroci

Za obvladanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke <(Lastniško) ime zdravila>, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in uvedbo kratkih ciklov mono-/poliklonskih protiteles.

Pri odraslih bolnikih, ki preidejo na <(Lastniško) ime zdravila>, je treba začetni peroralni odmerek 0,15 mg/kg/dan uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer).

Pri pediatričnih bolnikih, ki preidejo na <(Lastniško) ime zdravila>, je treba začetni peroralni odmerek od 0,20 do 0,30 mg/kg/dan uporabiti v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer).

Za informacije o prehodu s ciklosporina na <(Lastniško) ime zdravila> glejte v nadaljevanju, "Prilagoditve odmerjanja pri specifičnih populacijah bolnikov".

Priporočila za odmerjanje – zdravljenje zavrnitve, drugi alotransplantati

Priporočeni odmerki pri presaditvah pljuč, pankreasa in črevesa temeljijo na omejenih podatkih prospektivnih kliničnih preskušanj. Pri bolnikih po presaditvi pljuč so <(Lastniško) ime zdravila> uporabljali v začetnem peroralnem odmerku od 0,10 do 0,15 mg/kg/dan, po presaditvi pankreasa v začetnem peroralnem odmerku 0,2 mg/kg/dan in po presaditvi črevesa v začetnem peroralnem odmerku 0,3 mg/kg/dan.

Prilagoditve odmerjanja pri specifičnih populacijah bolnikov

Bolniki z okvaro jeter

Za ohranitev najmanjše koncentracije v krvi znotraj priporočenega ciljnega območja utegne biti pri bolnikih s hudo okvaro jeter potrebno zmanjšanje odmerka.

Bolniki z okvaro ledvic

Delovanje ledvic ne vpliva na farmakokinetiko takrolimusa, zato prilagoditev odmerka načeloma ni potrebna. Toda zaradi nefrotoksičnega potenciala takrolimusa je priporočljivo skrbno nadzirati delovanje ledvic (vključno z rednim določanjem koncentracije kreatinina v serumu, izračunavanjem očistka kreatinina in nadziranjem izločanja urina).

Pediatrični bolniki

Pri pediatričnih bolnikih so za doseganje podobnih koncentracij v krvi kot pri odraslih na splošno potrebni 1,5- do 2-krat večji odmerki, kot so odmerki za odrasle.

Starejši bolniki

Trenutno ni dokazov, da bi bila pri starejših bolnikih potrebna prilagoditev odmerjanja.

Prehod s ciklosporina

Pri prehodu s ciklosporinskega zdravljenja na zdravljenje s <(Lastniško) ime zdravila> je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Zdravljenje s <(Lastniško) ime zdravila> je treba začeti upoštevaje koncentracijo ciklosporina v krvi in bolnikovo klinično stanje. Če je koncentracija ciklosporina v krvi zvišana, je treba uporabo odložiti. V praksi so zdravljenje s <(Lastniško) ime

zdravila> začnjeni od 12 do 24 ur po prekinitvi ciklosporina. Koncentracijo ciklosporina v krvi je treba nadzirati tudi še po prehodu, ker se očistek ciklosporina lahko upočasni.

Priporočila za ciljno najnižjo koncentracijo v polni krvi

Odmerjanje mora v prvi vrsti temeljiti na klinični oceni zavrnitve in prenašanju vsakega posameznega bolnika.

Kot pomoč za optimizacijo odmerjanja je na voljo več imunskih preskusov za določanje koncentracije takrolimusa v polni krvi, vključno s semiavtomatičnim encimskim imunskim preskusom z mikrodelci (MEIA). V literaturi objavljene koncentracije ter individualne vrednosti v klinični praksi je treba primerjati previdno in ob poznavanju uporabljene metode.

V klinični praksi se za nadziranje koncentracije v polni krvi trenutno uporabljajo metode imunskega preizkusa.

V obdobju po presaditvi je treba nadzirati najmanjšo koncentracijo takrolimusa v krvi. Med peroralno uporabo je treba vzorce za določitev najmanjše koncentracije vzeti približno 12 ur po uporabi zdravila, tik pred naslednjim odmerkom. Pogostnost nadziranja koncentracije v krvi mora temeljiti na kliničnih potrebah. <(Lastniško) ime zdravila> je zdravilo z majhnim očistkom, zato lahko po prilagoditvi odmerne sheme mine več dni, preden se koncentracija v krvi spremeni. Najmanjšo koncentracijo je treba med zgodnjim obdobjem po presaditvi nadzirati približno dvakrat na teden in potem redno med vzdrževalnim zdravljenjem. Najmanjšo koncentracijo takrolimusa v krvi je treba nadzirati tudi po prilagoditvi odmerka, spremembah imunosupresijske sheme in po sočasni uporabi snovi, ki lahko spremenijo koncentracijo takrolimusa v polni krvi (glejte poglavje 4.5).

Klinično-raziskovalna analiza kaže, da je mogoče večino bolnikov uspešno voditi, če je najmanjša koncentracija takrolimusa v krvi vzdrževana pod 20 ng/ml. Pri tolmačenju koncentracije v polni krvi je treba upoštevati bolnikovo klinično stanje.

V klinični praksi so bile najmanjše koncentracije v polni krvi v zgodnjem obdobju po presaditvi pri prejemnikih jeter na splošno od 5 do 20 ng/ml in pri prejemnikih ledvice ali srca od 10 do 20 ng/ml. Pozneje, med vzdrževalnim zdravljenjem, so bile koncentracije v krvi pri prejemnikih jeter, ledvic ali srca na splošno od 5 do 15 ng/ml.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za takrolimus ali druge makrolide.

Preobčutljivost za katerokoli pomožno snov <Izvrši država članica - zlasti pri polioksietilen hidrogeniranem ricinusovem olju ali strukturno podobnih snoveh.>

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V začetnem obdobju po presaditvi je treba rutinsko nadzirati naslednje parametre: krvni tlak, EKG, nevrološko stanje in stanje vida, koncentracijo glukoze na tešče, elektrolite (zlasti kalij), teste delovanja jeter in ledvic, hematološke parametre, koagulacijske vrednosti in koncentracijo beljakovin v plazmi. Če se pojavijo klinično pomembne spremembe, je treba razmisliti o prilagoditvi imunosupresivne sheme. Med jemanem <(Lastniško) ime zdravila> bolniki ne smejo uporabljati zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), in drugih zeliščnih pripravkov. Obstaja namreč nevarnost za medsebojno delovanje, ki zmanjša koncentracijo takrolimusa v krvi in oslabi njegov klinični učinek (glejte poglavje 4.5, Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Ker se lahko koncentracija takrolimusa v krvi med obdobji driske močno spremeni, je med takšnimi obdobji priporočljivo dodatno nadziranje koncentracije takrolimusa.

Kombinirani uporabi ciklosporina in takrolimusa se je treba izogniti; pri bolnikih, ki so prej dobivali ciklosporin, je treba takrolimus uporabiti previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

V redkih primerih so opazili ventrikularno hipertrofijo ali hipertrofijo septuma, opisani kot kardiomiopatije. Večina primerov je bila reverzibilna in pojavili so se v prvi vrsti pri otrocih, ki so imeli najmanjšo koncentracijo takrolimusa v krvi veliko večjo, kot je priporočena najvišja raven. Drugi dejavniki, za katere je ugotovljeno, da povečujejo tveganje za te klinične motnje, so obstoječa bolezen srca, jemanje kortikosteroidov, hipertenzija, moteno delovanje ledvic ali jeter, okužbe, preobremenitev s

tekočino in edemi. Glede na to je treba zelo ogrožene bolnike, zlasti mlade otroke in tiste, ki prejemajo precejšnje imunosupresijo, nadzorovati s preiskavami, kot sta ehokardiografija ali EKG, in sicer pred presaditvijo in po njej (npr. uvodoma po 3 mesecih in potem pri 9 – 12 mesecih). Če se pojavijo nenormalnosti, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka <(Lastniško) ime zdravila> ali o prehodu na drugo imunosupresivno zdravilo. Takrolimus lahko podaljša interval QT, vendar za zdaj ni prepričljivih dokazov, da bi povzročal *torsades de pointes*. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo ugotovljen prirojeni sindrom dolgega QT, ali pa obstaja sum, da imajo ta sindrom.

Med zdravljenjem s <(Lastniško) ime zdravila> je opisan pojav z EBV povezanih limfoproliferativnih bolezni. Bolniki, ki preidejo na zdravljenje s <(Lastniško) ime zdravila>, sočasno ne smejo dobivati antilimfocitnega zdravljenja. Opisano je, da limfoproliferativne bolezni bolj ogrožajo zelo mlade (< 2 leti), EBV-VCA-negativne otroke. Pri takšnih bolnikih je zato treba pred začetkom zdravljenja s <(Lastniško) ime zdravila> opraviti serologijo glede EBV-VCA. Med zdravljenjem je potrebno natančno nadziranje z EBV-PCR. Pozitivna EBV-PCR lahko traja še mesece in sama po sebi ne nakazuje limfoproliferativne bolezni ali limfoma.

Enako kot pri drugih imunosupresivnih sredstvih obstaja potencialno tveganje za maligne kožne spremembe, zato je treba izpostavljenost sončni in ultravijolični svetlobi omejiti: bolnik naj nosi oblačila, ki varujejo, in naj uporablja sredstvo za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem. Tako kot pri drugih močnih imunosupresivih tudi pri tem zdravilu tveganje za sekundarnega raka ni znano (glejte poglavje 4.8).

Če je pripravljeni <(Lastniško) ime zdravila> 5 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje po nesreči apliciran arterijsko ali perivazalno, lahko povzroči draženje na mestu injiciranja.

[Izvrši država članica]

<<(Lastniško ime)> 5 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje polioksietilen hidrogenirano ricinusovo olje, za katero je opisano, da povzroča anafilaktoidne reakcije. Zato je potrebna previdnost pri bolnikih, ki so kdaj dobili derivate polioksietilen ricinusovega olja v intravenski injekciji ali infuziji, in pri bolnikih z nagnjenostjo k alergijam. Tveganje za anafilaksijo je mogoče zmanjšati s počasnim infundiranjem rekonstituiranega <(Lastniško ime)> 5 mg/1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje ali s predhodno uporabo antihistaminika.

Upoštevati je treba vsebnost etanola (638 mg na ml) v koncentratu za raztopino za infundiranje <(Lastniško ime)> 5 mg/1 ml.>

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnovne interakcije

Presnova sistemsko razpoložljivega takrolimusa poteka z jetrnim CYP3A4. Obstajajo tudi dokazi o gastrointestinalni presnovi s CYP3A4 v črevesni steni. Sočasna uporaba zdravil ali zeliščnih pripravkov, ki zavirajo ali inducirajo CYP3A4, lahko vpliva na presnovo takrolimusa in poveča ali zmanjša njegovo koncentracijo v krvi. Zato je koncentracijo takrolimusa v krvi priporočljivo nadzirati, kadarkoli sočasno uporabljate učinkovine, ki lahko spremenijo presnovo CYP3A, in odmerek takrolimusa ustrezno prilagoditi, da bi izpostavljenost takrolimusu ohranili približno enako (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Inhibitorji presnove

Klinično je ugotovljeno, da koncentracijo takrolimusa v krvi povečujejo naslednje snovi:

Močne interakcije so opažali z antimikotiki, kot so ketokonazol, flukonazol, itrakonazol in vorikonazol, makrolidnim antibiotikom eritromicinom in zaviralci proteaz HIV (npr. ritonavirjem). Sočasna uporaba teh učinkovin pri skoraj vseh bolnikih zahteva zmanjšanje odmerka takrolimusa.

Šibkejšie interakcije so opažali s klotrimazolom, klaritromicinom, josamicinom, nifedipinom, nikardipinom, diltiazemom, verapamilom, danazolom, etinilestradiolom, omeprazolom in nefazodonom.

In vitro so se kot možni zaviralci presnove takrolimusa izkazale naslednje snovi: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoksifen, (triacetil)oleandomicin.

Opisano je, da grenivkin sok zveča koncentracijo takrolimusa v krvi, zato se mu morajo bolniki izogibati.

Induktorji presnove

Klinično je ugotovljeno, da koncentracijo takrolimusa v krvi zmanjšujejo naslednje snovi:

Močne interakcije so opažali z rifampicinom, fenitoinom ali šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ki zahtevajo večje odmerke takrolimusa pri skoraj vseh bolnikih. Klinično pomembne interakcije so opažali tudi s fenobarbitalom.

Dokazano je, da vzdrževalni odmerki kortikosteroidov zmanjšajo koncentracijo takrolimusa v krvi. Veliki odmerki prednizolona ali metilprednizolona, uporabljeni za zdravljenje akutne zavrtnitve, lahko koncentracijo takrolimusa v krvi zvišajo ali znižajo.

Karbamazepin, metamizol in izoniazid lahko znižajo koncentracijo takrolimusa.

Vpliv takrolimusa na presnovo drugih zdravil

Takrolimus je znan zaviralec CYP3A4, zato lahko njegova sočasna uporaba z zdravili, ki se presnavljajo s CYP3A4, vpliva na presnovo takšnih zdravil.

Ob sočasni uporabi takrolimusa se razpolovni čas ciklosporina podaljša. Poleg tega se lahko pojavijo sinergistični/aditivni nefrotoksični učinki. Zato kombinirana uporaba ciklosporina in takrolimusa ni priporočljiva; pri bolnikih, ki so prej dobivali ciklosporin, je treba takrolimus uporabiti previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dokazano je, da takrolimus zvišuje koncentracijo fenitoina v krvi.

Takrolimus lahko zmanjša očistek steroidnih kontraceptivov in tako povzroči večjo izpostavljenost hormonom. Zato je pri odločanju za kontracepcijsko zaščito potrebna posebna previdnost.

Znanje o interakcijah med takrolimusom in statini je omejeno. Podatki, ki so na voljo, kažejo, da sočasna uporaba takrolimusa v glavnem ne spremeni farmakokinetike statinov.

Pri živalih dobljeni podatki kažejo, da bi takrolimus lahko zmanjšal očistek in podaljšal razpolovni čas pentobarbitala in antipirina.

Druge interakcije, ki so povzročile klinično škodljive učinke

Te učinke lahko poveča sočasna uporaba takrolimusa in zdravil z nefrotoksičnimi ali nevrotoksičnimi učinki (kot so npr. aminoglikozidi, zaviralci giraze, vankomicin, kotrimoksazol, nesteroidni antirevmatiki, ganciklovir ali aciklovir).

Večjo nefrotoksičnost so opažali po uporabi amfotericina B in ibuprofena s takrolimusom.

Zdravljenje s takrolimusom lahko spremlja hiperkaliemija; to zdravljenje lahko tudi poveča že obstoječo hiperkaliemijo. Zato se je treba izogibati uživanju obilice kalija in uporabi diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. amilorid, triamteren ali spironolakton).

Imunosupresivi lahko poslabšajo odziv na cepljenje in cepljenje je med zdravljenjem s takrolimusom lahko manj učinkovito. Izogniti se je treba uporabi živih oslabljenih cepiv.

Vezava na beljakovine

Takrolimus se izdatno veže na beljakovine v plazmi. Upoštevati je treba možnost medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, ki imajo veliko afiniteto za beljakovine v plazmi (npr. nesteroidna protivnetna zdravila, peroralni antikoagulantni ali peroralni antidiabetiki).

4.6 Nosečnost in dojenje

Podatki pri ljudeh kažejo, da takrolimus prehaja skozi placento. Omejeni podatki prejemnic presajenih organov ne kažejo, da bi med zdravljenjem s takrolimusom obstajalo večje tveganje za neželene učinke na potek in izid nosečnosti v primerjavi z drugimi imunosupresivnimi zdravili. Doslej ni na voljo drugih pomembnih epidemioloških podatkov. Ker je terapija potrebna, pride takrolimus v poštev tudi pri nosečnicah, če ni varnejše alternative in če pričakovana korist opravičuje možno tveganje za plod. V primeru izpostavljenosti *in utero* je novorojenčka priporočljivo nadzirati glede možnih neželenih učinkov takrolimusa (zlasti učinki na ledvice). Obstaja tveganje za prezgoden porod (< 37 tednov) in za hiperkaliemijo pri novorojenčku, ki pa se normalizira sama od sebe.

Pri podganah in kuncih je takrolimus povzročil embriofetalne toksične učinke v odmerkih, ki so imeli toksične učinke pri samicah-materah (glejte poglavje 5.3). Pri podganah je takrolimus prizadel plodnost samcev (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Podatki pri ljudeh kažejo, da se takrolimus izloča v materinem mleku. Ker ni mogoče izključiti zelo škodljivih učinkov na novorojenčka, ženske med uporabo <(Lastniško) ime zdravila> ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Značilnosti v zvezi z neželenimi reakcijami na zdravilo je pri imunosupresivih pogosto težko ugotoviti zaradi osnovne bolezni in sočasne uporabe več zdravil.

Številne spodaj navedene neželene reakcije na zdravilo so reverzibilne in/ali se odzovejo na zmanjšanje odmerka. Kaže, da peroralno uporabo spremlja manjša incidenca neželenih reakcij kot intravensko. Neželene reakcije na zdravilo so našteje spodaj v padajočem zaporedju pogostnosti pojavljanja: zelo pogoste ($> 1/10$), pogoste ($> 1/100$, $< 1/10$), občasne ($> 1/1.000$, $< 1/100$), redke ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redke ($< 1/10.000$, vključno s posameznimi primeri).

Infekcijske in parazitske bolezni

Tako kot med zdravljenjem z drugimi močnimi imunosupresivi bolnike tudi med zdravljenjem s takrolimusom pogosto bolj ogrožajo okužbe (virusne, bakterijske, glivične, praživalske). Potek obstoječih okužb se lahko poslabša. Pojavijo se lahko generalizirane in lokalizirane okužbe.

Benigne, maligne, in neopredeljene neoplazme

Bolnike, ki prejemajo imunosupresive, bolj ogroža pojav malignomov. V povezavi z zdravljenjem s takrolimusom so poročali o benignih in malignih neoplazmah, vključno z limfoproliferativnimi boleznimi, povezanimi z EBV, in kožnimi malignomi.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti: anemija, levkopenija, trombocitopenija, levkocitoza, nepravilnosti analiz eritrocitov
občasni: koagulopatije, nepravilnosti analiz koagulacije in krvavitve, pancitopenija, nevtropenija
redki: trombotična trombocitopenična purpura, hipoprotrombinemija

Bolezni imunskega sistema

Pri bolnikih, ki so dobivali takrolimus, so opisane alergijske in anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.4).

Bolezni endokrinega sistema

redki: hirzutizem

Presnovne in prehranske motnje

zelo pogosti: hiperglikemična stanja, diabetes mellitus, hiperkaliemija
pogosti: hipomagneziemija, hipofosfatemija, hipokaliemija, hipokalcemija, hiponatriemija, preobremenitev s tekočino, hiperurikemija, zmanjšanje apetita, anoreksija, metabolična acidoza, hiperlipidemija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, druge nepravilnosti elektrolitov
občasni: dehidracija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija, hipoglikemija

Psihiatrične motnje

zelo pogosti: nespečnost
pogosti: simptomi anksioznosti, zmedenost in dezorientiranost, depresija, potrtnost, motnje razpoloženja, nočne more, halucinacije, duševne motnje
občasni: psihotična motnja

Bolezni živčevja

zelo pogosti: tremor, glavobol

pogosti:	konvulzije, motnje zavesti, parestezije in dizestezije, periferne nevropatije, omotica, moteno pisanje, boleznj živčevja
občasni:	koma, krvavitve v osrednje živčevje in cerebrovaskularni incidenti, paraliza in pareza, encefalopatija, nenormalnosti govora in jezika, amnezija
redki:	hipertonija
zelo redki:	miastenija

Očesne bolezni

pogosti:	zamegljen vid, fotofobija, očesne bolezni
občasni:	katarakta
redki:	slepota

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

pogosti:	tinitus
občasni:	hipakuza
redki:	nevrosenzorična naglušnost
zelo redki:	okvara sluha

Srčne bolezni

pogosti:	ishemična koronarna bolezen, tahikardija
občasni:	ventrikularne aritmije in zastoji srca, srčno popuščanje, kardiomiopatije, hipertrofija prekatov, supraventrikularne aritmije, palpitanje, nepravilnosti na EKG, nepravilnosti srčne frekvence in ritma
redki:	perikardialni izliv
zelo redki:	ehokardiografske nepravilnosti

Žilne bolezni

zelo pogosti:	hipertenzija
pogosti:	krvavitev, tromboembolični in ishemični dogodki, bolezen perifernih žil, žilne hipotenzivne motnje
občasni:	infarkt, globoka venska tromboza v udih, šok

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti:	dispneja, parenhimske bolezni pljuč, plevralni izliv, faringitis, kašelj, zamašenost nosu in vnetja
občasni:	dihalna odpoved, bolezni dihal, astma
redki:	akutni respiratorni distresni sindrom

Bolezni prebavil

zelo pogosti:	driska, navzeja
pogosti:	vnetja v prebavilih, razjede in perforacije v prebavilih, krvavitve v prebavilih, stomatitis in razjede, ascites, bruhanje, bolečine v prebavilih in trebuhu, dispeptični znaki in simptomi, zaprtje, flatulenca, napenjanje in napihnjenost, mehko blato, prebavni znaki in simptomi
občasni:	paralitični ileus, peritonitis, akutni in kronični pankreatitis, zvišanje amilaze v krvi, gastroezofagealna refluksna bolezen, okvarjeno praznjenje želodca
redki:	subileus, pankreatična psevdocišta

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogosti:	nepravilnosti jetrnih encimov in delovanja jeter, holestaza in zlatenica, okvara jetrnih celic in hepatitis, holangitis
redki:	tromboza jetrne arterije, venookluzivna bolezen jeter
zelo redki:	odpoved jeter, stenoza žolčevoda

Bolezni kože in podkožja

pogosti:	srbenje, izpuščaji, alopecije, akne, močnejše znojenje
občasni:	dermatitis, fotosenzibilnost

redki: toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)
zelo redki: Stevens-Johnsonov sindrom

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: artralgiya, mišični krči, bolečine v okončini, bolečine v hrbtu
občasni: sklepne motnje

Bolezni sečil

zelo pogosti: okvara ledvic
pogosti: odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic, oligurija, nekroza ledvičnih tubulov, toksična nefropatija, nepravilnosti v sečilih, simptomi s strani mehurja in sečnice
občasni: anurija, hemolitično-uremični sindrom
zelo redki: nefropatija, hemoragični cistitis

Motnje reprodukcije in dojk

občasni: dismenoreja in krvavitev iz maternice

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: astenična stanja, febrilne motnje, edemi, bolečine in nelagodje, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, povečanje telesne mase, moteno zaznavanje telesne temperature
občasni: odpoved več organov, gripi podobna bolezen, neprenašanje temperature, občutek tiščanja v prsih, občutek živčnosti, nenormalno počutje, zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi, zmanjšanje telesne mase
redki: žeja, padec, tiščanje v prsih, zmanjšanje gibljivosti, razjeda
zelo redki: povečanje maščobnega tkiva

Poškodbe, zastrupitve in postopkovni zapleti

pogosti: primarna disfunkcija presadka

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem je malo. Poročali so o več primerih naključnega prevelikega odmerjanja. Med simptomi so bili tremor, glavobol, navzeja in bruhanje, okužbe, urtikarija, letargija, zvišanje sečnine v krvi, povečanje koncentracije kreatinina v serumu in zvišanje ravni alanin-aminotransferaze.

Specifičnega antidota za <(Lastniško) ime zdravila> ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba uporabiti splošne podpirne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

Glede na veliko molekularno maso, slabo vodotopnost in izdatno vezavo na eritrocite in beljakovine v plazmi je mogoče pričakovati, da se takrolimus ne bo dializiral. Pri posameznih bolnikih z zelo veliko koncentracijo v plazmi sta toksične koncentracije učinkovito zmanjšali hemofiltracija ali hemodiafiltracija. Pri peroralni intoksikaciji lahko pomaga izpiranje želodca in/ali uporaba adsorbentov (npr. aktivnega oglja), če je uporabljeno kmalu po zaužitju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, Oznaka ATC: L04A A05

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Kaže, da učinek takrolimusa na molekularni ravni posreduje vezava na citosolno beljakovino (FKBP12), ki je odgovorna za njegovo znotrajcelično kopičenje. Kompleks FKBP12-takrolimus se specifično in kompetitivno veže na kalcinevrin in ga zavre. To povzroči od kalcija odvisno zavrtje poti prenosa signalov v celicah T in tako prepreči transkripcijo posebne skupine limfokinskih genov.

Takrolimus je izredno močan imunosupresiv in njegovo delovanje je dokazano v poskusih *in vitro* in *in vivo*.

Takrolimus še posebej zavira nastajanje citotoksičnih limfocitov, ki so predvsem odgovorni za zavrnitev presadkov. Takrolimus zavira aktivacijo celic T in od celic T pomagalk odvisno proliferacijo celic B, pa tudi nastajanje limfokinov (npr. interleukina-2, -3 in γ -interferona) ter izražanje receptorja za interleukin-2.

Rezultati iz objavljenih podatkov pri drugih primarnih presaditvah organov

<(Lastniško) ime zdravila> se je uveljavil kot primarna imunosupresivna terapija po presaditvi pankreasa, pljuč in črevesa. V prospektivnih objavljenih študijah so takrolimus raziskovali kot primarni imunosupresiv pri približno 175 bolnikih po presaditvi pljuč, 475 bolnikih po presaditvi pankreasa in 630 bolnikih po presaditvi črevesa. V celoti so bile varnostne značilnosti takrolimusa v teh objavljenih študijah podobne tistemu, kar je znano iz velikih študij, v katerih so takrolimus uporabljali kot primarno zdravljenje po presaditvi jeter, ledvic in srca. Rezultati o učinkovitosti iz največjih študij za vsako indikacijo so povzeti spodaj.

Presaditev pljuč

Vmesna analiza novejše multicentrične študije obravnava 110 bolnikov, ki so bili v razmerju 1:1 randomizirani na takrolimus ali ciklosporin. Takrolimus je bil uveden kot stalna intravenska infuzija v odmerku od 0,01 to 0,03 mg/kg/dan, peroralni takrolimus pa je bil uporabljen v odmerku od 0,05 to 0,3 mg/kg/dan. V prvem letu po presaditvi so imeli prejemniki takrolimusa manjšo incidenco akutnih zavrnitvenih epizod (11,5 %) in kronične zavrnitve, sindroma obliteracijskega bronhiolitisa (2,86 %), kot prejemniki ciklosporina, pri katerih sta bila ta deleža 22,6 % oz. 8,57 %. Enoletno preživetje bolnikov je bilo v skupini s takrolimusom 80,8 % in v skupini s ciklosporinom 83 % (Treede et al., 3rd ICI San Diego, ZDA, 2004; Izvleček 22).

Druga randomizirana študija je primerjala 66 bolnikov na takrolimusu s 67 bolniki na ciklosporinu. Takrolimus je bil uveden kot stalna intravenska infuzija v odmerku 0,025 mg/kg/dan, peroralni takrolimus pa je bil uporabljen v odmerku 0,15 mg/kg/dan z nadaljnjimi prilagoditvami odmerka, da je bila dosežena ciljna najnižja koncentracija od 10 do 20 ng/ml. Enoletno preživetje v skupini s takrolimusom je bilo 83 % in v skupini s ciklosporinom 71 %, dveletno pa v prvi 76 % in v drugi 66 %. Številčno je bilo akutnih zavrnitvenih epizod na 100 bolnik-dni v skupini s takrolimusom manj (0,85 epizode) kot v skupini s ciklosporinom (1,09 epizode). Obliteracijski bronhiolitis se je pojavil pri 21,7 % bolnikov v skupini s takrolimusom in pri 38,0 % bolnikov v skupini s ciklosporinom ($p = 0,025$). S ciklosporina na takrolimus je moralo preiti statistično značilno več bolnikov ($n = 13$) kot s takrolimusa na ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

V dodatni študiji v dveh centrih so 26 bolnikov randomizirali na takrolimus in 24 na ciklosporin. Takrolimus je bil uveden kot stalna intravenska infuzija v odmerku 0,05 mg/kg/dan, peroralni takrolimus pa je bil uporabljen v odmerku od 0,1 do 0,3 mg/kg/dan z nadaljnjimi prilagoditvami odmerka, da je bila dosežena ciljna najnižja koncentracija od 12 do 15 ng/ml. Enoletno preživetje v skupini s takrolimusom je bilo 73,1 % in v skupini s ciklosporinom 79,2 %, Delež bolnikov brez akutne zavrnitve je bil v skupini s takrolimusom večji po 6 mesecih (57,7 % v prim. s 45,8 %) in po 1 letu po presaditvi pljuč (50 % v prim. s 33,3 %) (Treede et al., *J Heart Lung Transplant* 2001;20:511).

Te tri študije so pokazale podobne deleže preživetja. Incidenca akutnih zavrnitev je bila v vseh treh študijah številčno manjša s takrolimusom in v eni od teh študij so poročali o značilno manjši incidenci obliteracijskega bronhiolitisa s takrolimusom.

Presaditev pankreasa

Multicentrična študija je zajela 205 bolnikov, pri katerih je bila hkrati narejena presaditev pankreasa in ledvice; bolnike so randomizirali na takrolimus ($n = 103$) ali na ciklosporin ($n = 102$). Uvodni peroralni odmerek takrolimusa po protokolu je bil 0,2 mg/kg/dan z nadaljnjimi prilagoditvami odmerka tako, da je bila do 5. dne dosežena ciljna najmanjša koncentracija od 8 do 15 ng/ml in po 6. mesecu od 5 do 10 ng/ml. Preživetje pankreasa je bilo po 1 letu značilno boljše s takrolimusom: 91,3 % v primerjavi s 74,5 % pri ciklosporinu ($p < 0,0005$); preživetje ledvičnega presadka je bilo v obeh skupinah podobno. V celoti je 34 bolnikov prešlo s ciklosporina na takrolimus, le 6 bolnikov na takrolimusu pa je potrebovalo drugo terapijo (Bechstein et al., *Transplantation* 2004;77:1221).

Presaditev črevesa

Objavljene klinične izkušnje enega samega centra o uporabi takrolimusa pri primarnem zdravljenju po presaditvi črevesa kažejo, da je bilo aktuarsko preživetje 155 bolnikov (65 samo črevo, 75 jetra in črevo, 25 multivisceralno), ki so dobivali takrolimus in prednizon, po 1 letu 75 %, po 5 letih 54 % in po

10 letih 42 %. V zgodnjih letih je bil začetni peroralni odmerek takrolimusa 0,3 mg/kg/dan. Rezultati so se v teku 11 let s povečevanjem izkušenj nenehno izboljševali. Domnevno so k izboljšanju rezultatov skozi čas pri tej indikaciji pripomogle različne inovacije, npr. postopki za zgodnje odkrivanje okužb z virusom Epstein-Barr (EBV) in CMV, prirast kostnega mozga, dodatna uporaba antagonista interleukina-2 daklizumaba, nižji začetni odmerki takrolimusa s ciljno najnižjo koncentracijo od 10 do 15 ng/ml in, v najnovjšem času, obsevanje alotransplantata (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri človeku je dokazano, da se takrolimus absorbira skozi celotna prebavila. Po peroralni uporabi kapsul <(Lastniško) ime zdravila> doseže takrolimus največjo koncentracijo (C_{max}) v krvi v približno 1 do 3 urah. Pri nekaterih bolnikih se takrolimus stalno absorbira skozi daljše obdobje, tako da je absorpcijski profil razmeroma sploščen. Povprečna biološka uporabnost peroralno uporabljenega takrolimusa je od 20 do 25 %.

Po peroralni uporabi (0,30 mg/kg/dan) pri bolnikih s presajenimi jetri je večina bolnikov dosegla koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja <(Lastniško) ime zdravila> v 3 dneh.

Pri zdravih preiskovancih so 0,5-mg, 1-mg in 5-mg trde kapsule <(Lastniško) ime zdravila> dokazano bioekvivalentne, če so uporabljene v ekvivalentnih odmerkih.

Hitrost in stopnja absorpcije takrolimusa sta največji na tešče. Prisotnost hrane zmanjša hitrost in stopnjo absorpcije takrolimusa; ta učinek je najizrazitejši po zelo mastnih obrokih. Učinek obrokov, v katerih je veliko ogljikovih hidratov, je manj izrazit.

Pri stabilnih bolnikih s presajenimi jetri se je biološka uporabnost peroralno uporabljenega <(Lastniško) ime zdravila> zmanjšala, če je bil zaužit po obroku z zmerno vsebnostjo maščob (34 % kalorij). Opazni sta bili zmanjšani AUC (27 %) in C_{max} (50 %) ter povečanje t_{max} (173 %) v polni krvi.

V študiji stabilnih bolnikov po presaditvi ledvice, ki so zaužili <(Lastniško) ime zdravila> tik po običajnem zajtrku, je bil učinek na peroralno biološko uporabnost manj izrazit. Opazni sta bili zmanjšani AUC (od 2 do 12 %) in C_{max} (od 15 do 38 %) ter zvečanje t_{max} (od 38 do 80 %) v polni krvi. Tok žolča ne vpliva na absorpcijo <(Lastniško) ime zdravila>.

Obstaja močna korelacija med AUC in najmanjšo koncentracijo v polni krvi v ravnotežnem stanju. Kontroliranje najmanjše koncentracije v polni krvi zato omogoča dobro oceno sistemske izpostavljenosti.

Porazdelitev in izločanje

Dispozicijo takrolimusa po intravenski infuziji pri človeku je mogoče opisati kot dvofazno.

V sistemskem obtoku se takrolimus močno veže na eritrocite, zato je porazdelitveno razmerje med koncentracijo v polni krvi in plazmi približno 20:1. V plazmi je takrolimus v veliki meri (> 98,8 %) vezano na plazemske beljakovine, predvsem na serumski albumin in α -1-kisli glikoprotein.

Takrolimus se izdatno razporedi po telesu. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je glede na koncentracijo v plazmi približno 1.300 litrov (zdravi preiskovanci). Ustrezni podatek na podlagi polne krvi je povprečno 47,6 l.

Takrolimus je učinkovina z majhnim očistkom. Pri zdravih preiskovancih je iz koncentracije v polni krvi ocenjeni povprečni celotni telesni očistek (CTO) 2,25 l/uro. Pri odraslih bolnikih s presajenimi jetri so ugotovili vrednost 4,1 l/uro, ledvicami 6,7 l/uro in srcem 3,9 l/uro. Pediatrični prejemniki jeter imajo CTO približno dvakrat tolikšen kot odrasli bolniki s presajenimi jetri. Za hitrejši očistek po presaditvi so verjetno odgovorni dejavniki, kot sta nizek hematokrit in majhna koncentracija beljakovin, zaradi česar se poveča delež nevezanega takrolimusa, in s kortikosteroidi izzvano povečanje presnove.

Razpolovni čas takrolimusa je dolg in variabilen. Pri zdravih preiskovancih je povprečni razpolovni čas v polni krvi približno 43 ur. Pri odraslih oz. pediatričnih bolnikih s presajenimi jetri je povprečno 11,7 ure oz. 12,4 ure, pri odraslih prejemnikih presajene ledvice pa 15,6 ure. Hitrejši očistek pripomore h krajšemu razpolovnemu času, opaženem pri prejemnikih presadkov.

Presnova in biotransformacija

Takrolimus se v veliki meri presnovi v jetrih, predvsem s citokromom P450-3A4. V precejšnji meri se presnovi tudi v črevesni steni. Ugotovili so več presnovkov. Le za enega od njih so *in vitro* ugotovili, da deluje podobno imunosupresijsko kot takrolimus. Ostali presnovki imajo le šibko imunosupresijsko

delovanje ali ga sploh nimajo. V sistemskem obtoku je v majhni koncentraciji prisoten le eden od neaktivnih presnovkov. Presnovki torej ne prispevajo k farmakološkemu delovanju takrolimusa.

Izločanje

Po intravenski in peroralni uporabi s ^{14}C označenega takrolimusa se je večina radioaktivnosti izločila v blatu. Približno 2 % radioaktivnosti sta se izločila v urinu. V urinu in blatu so našli manj kot 1 % nespremenjenega takrolimusa, kar kaže, da se takrolimus pred izločanjem skoraj povsem presnovi; glavna pot izločanja je žolč.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ledvice in pankreas sta bila primarna organa, prizadeta v študijah toksičnosti pri podganah in opicah. Pri podganah je takrolimus povzročil toksične učinke na živčevju in očeh. Pri kuncih so po intravenski uporabi takrolimusa opazili reverzibilne kardiotoksične učinke.

Embriofetalne toksične učinke so opazili pri podganah in kuncih; omejeni so bili na odmerke, ki so povzročili izrazite toksične učinke pri samicah-materah. Pri podganah je bila reprodukcijska funkcija samic, vključno s kotenjem, okvarjena pri toksičnih odmerkih, pri mladičih pa so ugotovili manjšo telesno maso ob skotitvi, manjšo viabilnost in počasnejšo rast.

Pri podganah so opazili negativen vpliv takrolimusa na moško plodnost; kazal se je z zmanjšanjem števila in gibljivosti semenčic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

[Izpolni država članica]

6.2 Inkompatibilnosti

[Izpolni država članica]

6.3 Rok uporabnosti

[Izpolni država članica]

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

[Izpolni država članica]

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

[Izpolni država članica]

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

[Izpolni država članica]

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 0,5 mg KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 0,5 mg trde kapsule
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
Takrolimus

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

[Izpolni država članica]

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

[Izpolni država članica]

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

[Izpolni država članica]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

[Izpolni država članica]

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

[Izpolni država članica]

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija: {številka}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT 0,5 mg KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 0,5 mg trde kapsule

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

Takrolimus

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija: {številka}

5. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
ALUMINIJASTI OVITEK 0,5 mg KAPSULE**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 0,5 mg trde kapsule
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
Takrolimus
Peroralna uporaba.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija: {številka}

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

[Izpolni država članica]

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA 1 mg KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 1 mg trde kapsule
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
Takrolimus

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

[Izpolni država članica]

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

[Izpolni država članica]

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

[Izpolni država članica]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

[Izpolni država članica]

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

[Izpolni država članica]

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija: {številka}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT 1 mg KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 1 mg trde kapsule
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
Takrolimus

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija: {številka}

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
ALUMINIJASTI OVITEK 1 mg KAPSULE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 1 mg trde kapsule
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
Takrolimus
Peroralna uporaba.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija: {številka}

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

[Izpolni država članica]

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA 5 mg KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg trde kapsule
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
Takrolimus

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

[Izpolni država članica]

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

[Izpolni država članica]

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

[Izpolni država članica]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

[Izpolni država članica]

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

[Izpolni država članica]

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija: {številka}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT 5 mg KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg trde kapsule
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
Takrolimus

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija: {številka}

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
ALUMINIJASTI OVITEK 5 mg KAPSULE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg trde kapsule
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
Takrolimus
Peroralna uporaba.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija: {številka}

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

[Izpolni država članica]

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA 5 mg/ml KONCENTRAT ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
Takrolimus

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

[Izpolni država članica]

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

[Izpolni država članica]

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

[Izpolni država članica]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba.
[Pot uporabe zdravila izpolni država članica]
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}
Po pripravi: [Izpolni država članica]

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

[Izpolni država članica]

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH

ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

[Izpolni država članica]

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska številka: {številka}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA AMPULE 5 mg/ml KONCENTRAT ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
Takrolimus
Intravenska uporaba.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija: {številka}

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

[Izpolni država članica]

6. DRUGI PODATKI

[Izpolni država članica]

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 0,5 mg trde kapsule
Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 1 mg trde kapsule
Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg trde kapsule
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
Takrolimus

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo <(Lastniško) ime zdravila> in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo <(Lastniško) ime zdravila>
3. Kako jemati zdravilo <(Lastniško) ime zdravila>
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila <(Lastniško) ime zdravila>
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO <(LASTNIŠKO) IME ZDRAVILA> IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

<(Lastniško) ime zdravila> spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo imunosupresivi. Po presaditvi organa (npr. jeter, ledvic, srca) telo poskuša zavrniti novi organ. <(Lastniško) ime zdravila> uporabljamo za obvladovanje telesnega imunskega odziva, kar omogoči, da telo sprejme presajeni organ.

<(Lastniško) ime zdravila> se pogosto uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili, ki prav tako zavirajo imunski sistem.

<(Lastniško) ime zdravila> lahko dobite tudi zaradi dogajajoče se zavrnitve presajenih jeter, srca ali drugega organa, če zdravila, ki ste jih jemali pred tem, niso obvladala imunskega odziva po presaditvi.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO <(LASTNIŠKO) IME ZDRAVILA>

Ne jemljite zdravila <(Lastniško) ime zdravila>

- Če ste alergični na (preobčutljivi za) takrolimus ali katerikoli pomožno snov zdravila <(Lastniško) ime zdravila>.
- Če ste alergični na (preobčutljivi za) katerikoli antibiotik iz podskupine makrolidnih antibiotikov.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila <(Lastniško) ime zdravila>

- <(Lastniško) ime zdravila> boste morali jemati vsak dan, dokler potrebujete imunosupresijo za preprečitev zavrnitve presajenega organa. Redno morate biti v stiku s svojim zdravnikom.
- Med jemanjem <(Lastniško) ime zdravila> vam bo zdravnik od časa do časa naredil različne preiskave (vključno s preiskavami krvi, urina, vida, delovanja srca in nevrološkimi preiskavami). To je povsem običajno in bo zdravniku pomagalo, da izbere odmere zdravila <(Lastniško) ime zdravila>, ki bo za vas najprimernejši.

- Ne jemljite nobenih zdravil rastlinskega izvora, npr. šentjanževke (*Hypericum perforatum*), in nobenih drugih izdelkov rastlinskega izvora, ker lahko vplivajo na učinkovitost in odmerek <(Lastniško) ime zdravila>, ki ga morate dobivati. Če ste v dvomih, se pred uporabo kateregakoli izdelka ali zdravila rastlinskega izvoraposvetujte z zdravnikom.
- Če imate težave z jetri ali ste kdaj imeli kakšno bolezen, ki bi lahko vplivala na jetra, morate to povedati zdravniku, ker lahko vpliva na vaš odmerek zdravila <(Lastniško) ime zdravila>.
- Če imate drisko, ki traja več kot en dan, morate to povedati zdravniku, kajti potrebna utegne biti prilagoditev odmerka <(Lastniško) ime zdravila>, ki ga dobivate.
- Imunosupresivno zdravljenje je povezano z možnim tveganjem za maligne spremembe na koži. Da boste omejili izpostavljenost sončni svetlobi in ultravijoličnim žarkom, morate nositi ustrezna zaščitna oblačila in uporabljati sredstvo za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.
- Če morate opraviti kakšno cepljenje, o tem predhodno obvestite svojega zdravnika. Zdravnik vam bo svetoval, kako je najbolje ravnati.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta (vključno z izdelki rastlinskega izvora).

Druga zdravila, ki jih jemljete, lahko vplivajo na koncentracijo zdravila <(Lastniško) ime zdravila> v krvi, pa tudi jemanje zdravila <(Lastniško) ime zdravila> lahko vpliva na koncentracijo drugih zdravil v krvi, zato utegne biti potrebno povečanje ali zmanjšanje odmerka <(Lastniško) ime zdravila>. Še zlasti morate zdravniku povedati, če jemljete ali ste v zadnjem času jemali zdravila, ki vsebujejo zdravilne učinkovine, kot so:

- protiglivična zdravila in antibiotiki, zlasti t. i. makrolidni antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb, npr. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol, klotrimazol, eritromicin, klaritromicin, josamicin in rifampicin
- zaviralci proteaz HIV, npr. ritonavir
- protiulkusna učinkovina omeprazol
- hormonska zdravljenja z etinilestradiolom (npr. kontracepcijske tablete) ali danazol
- zdravila za visok krvni tlak ali težave s srcem, npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem in verapamil
- zdravila, ki jih imenujemo "statini" in se uporabljajo za zdravljenje zvišanega holesterola in trigliceridov
- antiepileptično zdravilo fenitoin ali fenobarbital
- kortikosteroida prednizolon in metilprednizolon
- antidepresiv nefazodon
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Zdravila <(Lastniško) ime zdravila> ne smete jemati skupaj s ciklosporinom.

Zdravnik mora tudi vedeti, če med jemanjem <(Lastniško) ime zdravila> jemljete dodatke kalija, diuretike, ki ohranjajo kalij (npr. amilorid, triamteren ali spironolakton), določena zdravila proti bolečinam (t. i. nesteroidna protivnetna zdravila, npr. ibuprofen), antikoagulanse ali peroralna zdravila za diabetes.

Če so ibuprofen, amfotericin B ali protivirusna zdravila (npr. aciklovir) uporabljeni hkrati z <(Lastniško) ime zdravila>, lahko poslabšajo težave z ledvicami ali živčevjem.

Jemanje zdravila <(Lastniško) ime zdravila> skupaj s hrano in pijačo

Praviloma morate <(Lastniško) ime zdravila> vzeti na prazen želodec oz. vsaj 1 uro pred jedjo ali 2 do 3 ure po jedi. Med jemanjem zdravila <(Lastniško) ime zdravila> se morate izogibati uživanju grenivk in pitju grenivkinega soka.

Nosečnost in dojenje

Če nameravate zanositi ali mislite, da ste noseči, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

<(Lastniško) ime zdravila> se izloča v materinem mleku. Zato med prejetjem zdravila <(Lastniško) ime zdravila> ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste po uporabi <(Lastniško) ime zdravila> omotični, zaspani ali imate nejasen vid, ne upravljajte vozil ali strojev. Ti učinki so pogostejši, če je <(Lastniško) ime zdravila> uporabljen hkrati z alkoholom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO <(LASTNIŠKO) IME ZDRAVILA>

Pri jemanju zdravila <(Lastniško) ime zdravila> natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Začetni odmerek za preprečitev zavrnitve presajenega organa bo določil zdravnik na podlagi vaše telesne mase. Začetni odmerki tik po presaditvi so praviloma

od 0,075 do 0,30 mg na kg telesne mase na dan,

odvisno od presajenega organa.

Vaš odmerek je odvisen od vašega splošnega stanja in od tega, katera druga imunosupresivna zdravila jemljete. Zdravnik vam bo redno naročil preiskave krvi, da bo določil pravi odmerek in da ga bo od časa do časa prilagodil. Ko se bo vaše stanje ustalilo, bo zdravnik odmerek zdravila <(Lastniško) ime zdravila> ponavadi zmanjšal. Zdravnik vam bo natančno povedal, koliko kapsul morate jemati in kako pogosto.

<(Lastniško) ime zdravila> se zaužije dvakrat na dan, ponavadi zjutraj in zvečer. Kapsule morate zaužiti cele, s kozarcem vode. Pazite, da ne zaužijete sušila, ki je v folijskem ovitku.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila <(Lastniško) ime zdravila>, kot bi smeli

Če ste po nesreči vzeli preveč zdravila <(Lastniško) ime zdravila>, takoj pojdite k svojemu zdravniku ali v nujno ambulanto najbližje bolnišnice.

Če ste pozabili vzeti zdravilo <(Lastniško) ime zdravila>

Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljene odmerke.

Če ste pozabili vzeti kapsule <(Lastniško) ime zdravila>, počakajte, da bo čas za naslednji odmerek, in potem nadaljujte kot prej.

Če ste prenehali jemati <(Lastniško) ime zdravila>

Prekinitev zdravljenja z <(Lastniško) ime zdravila> lahko poveča tveganje za zavrnitev presajenega organa. Ne prekinjajte zdravljenja, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo <(Lastniško) ime zdravila> neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni neželeni učinki so naštetih po naslednjih skupinah:

Zelo pogosti neželeni učinki se pojavijo pri več kot enem od desetih bolnikov.

Pogosti neželeni učinki se pojavijo pri manj kot enem od desetih, a pri več kot enem od sto bolnikov.

Občasni neželeni učinki se pojavijo pri manj kot enem od sto, a pri več kot enem od tisoč bolnikov.

Redki neželeni učinki se pojavijo pri manj kot enem od tisoč, a pri več kot enem od deset tisoč bolnikov.

Zelo redki neželeni učinki se pojavijo pri manj kot enem od deset tisoč bolnikov.

<(Lastniško) ime zdravila> zavira obrambni mehanizem telesa in tako prepreči zavrnitev presajenega organa. Zaradi tega telo ne more premagovati okužb tako dobro kot ponavadi in zgori se lahko, da ste med jemanjem <(Lastniško) ime zdravila> bolj nagnjeni k okužbam kot običajno.

Poročali so o hudih učinkih, vključno z alergijskimi in anafilaktičnimi reakcijami. Po zdravljenju z <(Lastniško) ime zdravila> name so poročali o benignih in malignih tumorjih kot posledici imunosupresije.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti: zmanjšanje števila krvnih celic (trombocitov, rdečih ali belih krvnih celic), povečanje števila belih krvnih celic, spremembe števila rdečih krvnih celic
občasni: spremembe v strjevanju krvi, zmanjšanje števila vseh krvnih celic
redki: drobne krvavitve v kožo kot posledica krvnih strdkov

Presnovne in prehranske motnje

zelo pogosti: zvišan krvni sladkor, diabetes mellitus, zvišanje kalija v krvi
pogosti: znižanje magnezija, fosfata, kalija, kalcija ali natrija v krvi, preobremenitev s tekočino, zvišanje sečne kisline ali maščob v krvi, zmanjšan apetit, povečana kislost krvi, druge spremembe elektrolitov v krvi
občasni: dehidracija, znižanje beljakovin ali sladkorja v krvi, zvišanje fosfata v krvi

Psihiatrične motnje

zelo pogosti: težave s spanjem
pogosti: simptomi tesnobe, zmedenost in dezorientiranost, depresija, motnje razpoloženja, nočne more, halucinacije, duševne motnje

Bolezni živčevja

zelo pogosti: tresenje, glavobol
pogosti: napadi krčev, motnje zavesti, mravljinca in omrtvelost (včasih boleča) dlani in stopal, omotica, okrnjena zmožnost za pisanje, bolezni živčevja
občasni: koma, krvavitev v možgane, možganska kap, paraliza, bolezni možganov, nepravilnosti govora in jezika, težave s spominom
redki: povečana togost mišic
zelo redki: šibkost mišic

Očesne bolezni

pogosti: zamegljen vid, večja občutljivost za svetlobo, očesne bolezni
občasni: motnost očesne leče
redki: slepota

Ušesne bolezni

pogosti: zvonjenje v ušesih
občasni: okvara sluha
redki: gluhost

Srčne bolezni

pogosti: zmanjšan pretok krvi skozi srčne žile, hitrejši srčni utrip
občasni: nereden srčni utrip, zastoj srca, zmanjšana črpalna sposobnost srca, bolezen srčne mišice, povečanje srčne mišice, močnejši srčni utrip, nenormalen EKG, nenormalna hitrost bitja srca in srčni utrip
redki: kopičenje tekočine okrog srca
zelo redki: ehokardiografske nepravilnosti

Žilne bolezni

zelo pogosti: zvišan krvni tlak
pogosti: krvavitve, delna ali popolna zapora žil, znižan krvni tlak
občasni: krvni strdek v veni okončine, šok

Bolezni dihal

pogosti:	težko dihanje, spremembe v pljučnem tkivu, kopičenje tekočine okrog pljuč, vnetje žrela, kašelj, gripi podobni simptomi
občasni:	težave z dihanjem, boleznih dihal, astma
redki:	akutno težko dihanje

Bolezni prebavil

zelo pogosti:	driska, slabost v želodcu
pogosti:	vnetje ali razjede, ki povzročajo bolečine v trebuhu ali drisko, krvavitve v želodec, vnetje ali razjede v ustih, nabiranje tekočine v trebuhu, bruhanje, bolečine v trebuhu, prebavne težave, zaprtje, vetrovi, napenjanje, mehko blato, težave z želodcem
občasni:	zapora črevesa, zvišana raven encima amilaze v krvi, pritekanje želodčne vsebine v žrelo, upočasnjeno praznjenje želodca
redki:	nastanek ciste v trebušni slinavki

Bolezni jeter in žolčnika

pogosti:	spremembe v jetrnih encimih in delovanju jeter, porumenelost kože zaradi jetrnih motenj, okvara jetrnega tkiva in vnetje jeter
redki:	težave s pretokom krvi v jetrih
zelo redki:	odpoved jeter, zožitev žolčevoda

Bolezni kože

pogosti:	srbenje, izpuščaji, izpadanje las, akne, močnejše znojenje
občasni:	dermatitis, pekoč občutek na sončni svetlobi
redki:	resna bolezen z mehurji na koži, v ustih, na očeh in spolovilih, močnejša poraščenost

Bolezni kosti in sklepov

pogosti:	bolečine v sklepih, udih ali hrbtu, mišični krči
občasni:	boleznih sklepov

Bolezni sečil in reprodukcijskih organov

zelo pogosti:	težave z ledvicami
pogosti:	nezadostno delovanje ledvic, zmanjšano nastajanje urina, motnje uriniranja ali boleče uriniranje
občasni:	nezmožnost za uriniranje, boleče menstruacije in nenormalne menstruacijske krvavitve
zelo redki:	boleče uriniranje s krvjo v urinu

Bolezni, ki prizadenejo telo v celoti

pogosti:	splošna šibkost, zvišana telesna temperatura, kopičenje tekočine v telesu, bolečine in nelagodje, zvišanje encima alkalne fosfataze v krvi, povečanje telesne mase, moteno občutenje temperature
občasni:	odpoved nekaterih organov, gripi podobna bolezen, večja občutljivost za vročino in mraz, občutek pritiska v prsih, živčnost ali nenormalno počutje, povečanje encima laktat-dehidrogenaze v krvi, hujšanje
redki:	žeja, padec, občutek tiščanja v prsih, zmanjšana gibljivost, razjeda
zelo redki:	povečanje maščobnega tkiva

Bolezni presajenega organa

pogosti:	nezadostno delovanje presajenega organa
----------	---

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA <(LASTNIŠKO) IME ZDRAVILA>

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila <(Lastniško) ime zdravila> ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake {oznaka, ki se uporablja za datum izteka roka uporabnosti [Izpolni država članica]}. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

[Izpolni država članica]

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo <(Lastniško) ime zdravila>

[Izpolni država članica]

Izgled zdravila <(Lastniško) ime zdravila> in vsebina pakiranja

[Izpolni država članica]

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[Izpolni država članica]

To zdravilo ima dovoljenje za promet v državah članicah EGP z naslednjim imenom:

Prograf:

Avstrija, Ciper, Češka republika, Danska, Nemčija, Grčija, Španija, Finska, Francija, Madžarska, Irska, Italija, Norveška, Poljska, Portugalska, Slovaška, Slovenija, Švedska, Velika Britanija.

Prograft:

Belgija, Luksemburg, Nizozemska.

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}.

NAVODILO ZA UPORABO

Prograf in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

Takrolimus

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo <(Lastniško) ime zdravila> in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo <(Lastniško) ime zdravila>
3. Kako uporabljati zdravilo <(Lastniško) ime zdravila>
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila <(Lastniško) ime zdravila>
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO <(LASTNIŠKO) IME ZDRAVILA> IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

<(Lastniško) ime zdravila> spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo imunosupresivi. Po presaditvi organa (npr. jeter, ledvic, srca) telo poskuša zavrniti novi organ. <(Lastniško) ime zdravila> uporabljamo za obvladovanje telesnega imunskega odziva, kar omogoči, da telo sprejme presajeni organ.

<(Lastniško) ime zdravila> se pogosto uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili, ki prav tako zavirajo imunski sistem.

<(Lastniško) ime zdravila> lahko dobite tudi zaradi dogajajoče se zavrnitve presajenih jeter, srca ali drugega organa, če zdravila, ki ste jih jemali pred tem, niso obvladala imunskega odziva po presaditvi.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO <(LASTNIŠKO) IME ZDRAVILA>

Ne uporabljajte zdravila <(Lastniško) ime zdravila>

- Če ste alergični na (preobčutljivi za) takrolimus ali katerikoli antibiotik iz podskupine makrolidnih antibiotikov.
- Če ste alergični na (preobčutljivi za) katerokoli pomožno snov zdravila <Izvrši država članica - zlasti pri polioksietilen hidrogeniranem ricinusovem olju in strukturno podobnih snoveh>.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila <(Lastniško) ime zdravila>

- Medtem, ko boste dobivali <(Lastniško) ime zdravila>, vam bo zdravnik od časa do časa naredil različne preiskave (vključno s preiskavami krvi, urina, vida, delovanja srca in nevrološkimi preiskavami). To je povsem običajno in bo zdravniku pomagalo, da izbere odmerek zdravila <(Lastniško) ime zdravila>, ki bo za vas najprimernejši.
- Ne jemljite nobenih zdravil rastlinskega izvora, npr. šentjanževke (*Hypericum perforatum*), in nobenih drugih izdelkov rastlinskega izvora ker lahko vplivajo na učinkovitost in odmerek

<(Lastniško) ime zdravila>, ki ga morate dobivati. Če ste v dvomih, se pred uporabo katerokoli izdelka ali zdravila rastlinskega izvora posvetujte z zdravnikom.

- Če imate težave z jetri ali ste kdaj imeli kakšno bolezen, ki bi lahko vplivala na jetra, morate to povedati zdravniku, ker lahko vpliva na vaš odmerek zdravila <(Lastniško) ime zdravila>.
- Če imate drisko, ki traja več kot en dan, morate to povedati zdravniku, kajti potrebna utegne biti prilagoditev odmerka <(Lastniško) ime zdravila>, ki ga dobivate.
- Imunosupresivno zdravljenje je povezano z možnim tveganjem za maligne spremembe na koži. Da boste omejili izpostavljenost sončni svetlobi in ultravijoličnim žarkom, morate nositi ustrezna zaščitna oblačila in uporabljati sredstvo za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.
- Če morate opraviti kakšno cepljenje, o tem predhodno obvestite svojega zdravnika. Zdravnik vam bo svetoval, kako je najbolje ravnati.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta (vključno z izdelki rastlinskega izvora).

Druga zdravila, ki jih jemljete, lahko vplivajo na koncentracijo zdravila <(Lastniško) ime zdravila> v krvi, pa tudi uporaba zdravila <(Lastniško) ime zdravila> lahko vpliva na koncentracijo drugih zdravil v krvi, zato utegne biti potrebno povečanje ali zmanjšanje odmerka <(Lastniško) ime zdravila>. Še zlasti morate zdravniku povedati, če jemljete ali ste v zadnjem času jemali zdravila, ki vsebujejo zdravilne učinkovine, kot so:

- protiglivična zdravila in antibiotiki, zlasti t. i. makrolidni antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb, npr. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol, klotrimazol, eritromicin, klaritromicin, josamicin in rifampicin
- zaviralci proteaz HIV, npr. ritonavir
- protiulkusna učinkovina omeprazol
- hormonska zdravljenja z etinilestradiolom (npr. kontracepcijske tablete) ali danazol
- zdravila za visok krvni tlak ali težave s srcem, npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem in verapamil
- zdravila, ki jih imenujemo "statini" in se uporabljajo za zdravljenje zvišanega holesterola in trigliceridov
- antiepileptično zdravilo fenitoin ali fenobarbital
- kortikosteroida prednizolon in metilprednizolon
- antidepresiv nefazodon
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Zdravila <(Lastniško) ime zdravila> se ne sme uporabljati skupaj s ciklosporinom.

Zdravnik mora tudi vedeti, če med dobivanjem <(Lastniško) ime zdravila> jemljete dodatke kalija, diuretike, ki ohranjajo kalij (npr. amilorid, triamteren ali spironolakton), določena zdravila proti bolečinam (t. i. nesteroidna protivnetna zdravila, npr. ibuprofen), antikoagulanse ali peroralna zdravila za diabetes.

Če so ibuprofen, amfotericin B ali protivirusna zdravila (npr. aciklovir) uporabljeni hkrati z <(Lastniško) ime zdravila>, lahko poslabšajo težave z ledvicami ali živčevjem.

Uporaba zdravila <(Lastniško) ime zdravila> skupaj s hrano in pijačo

Med uporabo zdravila <(Lastniško) ime zdravila> se morate izogibati uživanju grenivk in pitju grenivkinega soka .

Nosečnost in dojenje

Če nameravate nositi ali mislite, da ste noseči, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

<(Lastniško) ime zdravila> se izloča v materinem mleku. Zato med prejetjem zdravila <(Lastniško) ime zdravila> ne smete dojiti.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila <(Lastniško) ime zdravila>

- <(Lastniško) ime zdravila> vsebuje polioksietilen hidrogenirano ricinusovo olje, ki lahko pri majhnem številu bolnikov povzroči hudo alergijsko reakcijo. Če ste kdaj prej imeli takšne težave, morate o tem obvestiti zdravnika.
- Upoštevati je treba vsebnost alkohola (638 mg na ml) v koncentratu za raztopino za infundiranje <(Lastniško) ime zdravila> 5 mg/ml.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO <(LASTNIŠKO) IME ZDRAVILA>

Začetni odmerek za preprečitev zavrnitve presajenega organa bo določil zdravnik na podlagi vaše telesne mase. Začetni intravenski odmerki tik po presaditvi so na splošno

od 0,01 do 0,10 mg na kg telesne mase na dan,

odvisno od presajenega organa.

<(Lastniško) ime zdravila> se sme uporabiti za intravensko infundiranje šele po razredčenju.

<(Lastniško) ime zdravila> boste dobili kot stalno 24-urno infuzijo, nikoli kot hitro vbrizgano injekcijo.

Če <(Lastniško) ime zdravila> ni infundiran neposredno v veno, lahko povzroči blago draženje.

Zdravljenje z <(Lastniško) ime zdravila> ne sme trajati več kot 7 dni. Potem vam bo zdravnik namesto tega predpisal kapsule <(Lastniško) ime zdravila>.

Vaš odmerek je odvisen od vašega splošnega stanja in od tega, katera druga imunosupresivna zdravila jemljete. Zdravnik vam bo redno naročil preiskave krvi, da bo določil pravi odmerek in da ga bo od časa do časa prilagodil.

Če ste dobili večji odmerek zdravila <(Lastniško) ime zdravila>, kot bi smeli

Če ste dobili preveč zdravila <(Lastniško) ime zdravila>, bo zdravnik prilagodil naslednji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo <(Lastniško) ime zdravila>

Prekinitev zdravljenja z <(Lastniško) ime zdravila> lahko poveča tveganje za zavrnitev presajenega organa. Ne prekinjajte zdravljenja, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo <(Lastniško) ime zdravila> neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni neželeni učinki so naštetih po naslednjih skupinah:

Zelo pogosti neželeni učinki se pojavijo pri več kot enem od desetih bolnikov.

Pogosti neželeni učinki se pojavijo pri manj kot enem od desetih, a pri več kot enem od sto bolnikov.

Občasni neželeni učinki se pojavijo pri manj kot enem od sto, a pri več kot enem od tisoč bolnikov.

Redki neželeni učinki se pojavijo pri manj kot enem od tisoč, a pri več kot enem od deset tisoč bolnikov.

Zelo redki neželeni učinki se pojavijo pri manj kot enem od deset tisoč bolnikov.

<(Lastniško) ime zdravila> zavira obrambni mehanizem telesa in tako prepreči zavrnitev presajenega organa. Zaradi tega telo ne more premagovati okužb tako dobro kot ponavadi. Zato se lahko zgodi, da ste med jemanjem <(Lastniško) ime zdravila> bolj nagnjeni k okužbam kot običajno.

Poročali so o hudih učinkih, vključno z alergijskimi in anafilaktičnimi reakcijami. Po zdravljenju z <(Lastniško) ime zdravila> name so poročali o benignih in malignih tumorjih kot posledici imunosupresije.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti:	zmanjšanje števila krvnih celic (trombocitov, rdečih ali belih krvnih celic), povečanje števila belih krvnih celic, spremembe števila rdečih krvnih celic
občasni:	spmembe v strjevanju krvi, zmanjšanje števila vseh krvnih celic
redki:	drobne krvavitve v kožo kot posledica krvnih strdkov

Presnovne in prehranske motnje

zelo pogosti:	zvišan krvni sladkor, diabetes mellitus, zvišanje kalija v krvi
pogosti:	znižanje magnezija, fosfata, kalija, kalcija ali natrija v krvi, preobremenitev s tekočino, zvišanje sečne kisline ali maščob v krvi, zmanjšan apetit, povečana kislost krvi, druge spremembe elektrolitov v krvi
občasni:	dehidracija, znižanje beljakovin ali sladkorja v krvi, zvišanje fosfata v krvi

Psihiatrične motnje

zelo pogosti:	težave s spanjem
pogosti:	simptomi tesnobe, zmedenost in dezorientiranost, depresija, motnje razpoloženja, nočne more, halucinacije, duševne motnje

Bolezni živčevja

zelo pogosti:	tresenje, glavobol
pogosti:	napadi krčev, motnje zavesti, mravljinca in omrtvelost (včasih boleča) dlani in stopal, omotica, okrnjena zmožnost za pisanje, bolezni živčevja
občasni:	koma, krvavitev v možgane, možganska kap, paraliza, bolezni možganov, nepravilnosti govora in jezika, težave s spominom
redki:	povečana togost mišic
zelo redki:	šibkost mišic

Očesne bolezni

pogosti:	zamegljen vid, večja občutljivost za svetlobo, očesne bolezni
občasni:	motnost očesne leče
redki:	slepota

Ušesne bolezni

pogosti:	zvonjenje v ušesih
občasni:	okvara sluha
redki:	gluhost

Srčne bolezni

pogosti:	zmanjšan pretok krvi skozi srčne žile, hitrejši srčni utrip
občasni:	nereden srčni utrip, zastoj srca, zmanjšana črpalna sposobnost srca, bolezen srčne mišice, povečanje srčne mišice, močnejši srčni utrip, nenormalen EKG, nenormalna hitrost bitja srca in srčni utrip
redki:	kopičenje tekočine okrog srca
zelo redki:	ehokardiografske nepravilnosti

Žilne bolezni

zelo pogosti:	zvišan krvni tlak
pogosti:	krvavitve, delna ali popolna zapora žil, znižan krvni tlak
občasni:	krvni strdek v veni okončine, šok

Bolezni dihal

pogosti:	težko dihanje, spremembe v pljučnem tkivu, kopičenje tekočine okrog pljuč, vnetje žrela, kašelj, gripi podobni simptomi
občasni:	težave z dihanjem, bolezni dihal, astma
redki:	akutno težko dihanje

Bolezni prebavil

zelo pogosti:	driska, slabost v želodcu
pogosti:	vnetje ali razjede, ki povzročajo bolečine v trebuhu ali drisko, krvavitev v želodec, vnetje ali razjede v ustih, nabiranje tekočine v trebuhu, bruhanje, bolečine v trebuhu, prebavne težave, zaprtje, vetrovi, napenjanje, mehko blato, težave z želodcem
občasni:	zapora črevesa, zvišana raven encima amilaze v krvi, pritekanje želodčne vsebine v žrelo, upočasnjeno praznjenje želodca
redki:	nastanek ciste v trebušni slinavki

Bolezni jeter in žolčnika

pogosti:	spremembe v jetrnih encimih in delovanju jeter, porumenelost kože zaradi jetrnih motenj, okvara jetrnega tkiva in vnetje jeter
redki:	težave s pretokom krvi v jetrih
zelo redki:	odpoved jeter, zožitev žolčevoda

Bolezni kože

pogosti:	srbenje, izpuščaji, izpadanje las, akne, močnejše znojenje
občasni:	dermatitis, pekoč občutek na sončni svetlobi
redki:	resna bolezen z mehurji na koži, v ustih, na očeh in spolovilih, močnejša poraščenost

Bolezni kosti in sklepov

pogosti:	bolečine v sklepih, udih ali hrbtu, mišični krči
občasni:	boleznimi sklepov

Bolezni sečil in reprodukcijskih organov

zelo pogosti:	težave z ledvicami
pogosti:	nezadostno delovanje ledvic, zmanjšano nastajanje urina, motnje uriniranja ali boleče uriniranje
občasni:	nezmožnost za uriniranje, boleče menstruacije in nenormalne menstruacijske krvavitve
zelo redki:	boleče uriniranje s krvjo v urinu

Bolezni, ki prizadenejo telo v celoti

pogosti:	splošna šibkost, zvišana telesna temperatura, kopičenje tekočine v telesu, bolečine in nelagodje, zvišanje encima alkalne fosfataze v krvi, povečanje telesne mase, moteno občutenje temperature
občasni:	odpoved nekaterih organov, gripi podobna bolezen, večja občutljivost za vročino in mraz, občutek pritiska v prsih, živčnost ali nenormalno počutje, povečanje encima laktat-dehidrogenaze v krvi, hujšanje
redki:	žejna, padec, občutek tiščanja v prsih, zmanjšana gibljivost, razjeda
zelo redki:	povečanje maščobnega tkiva

Bolezni presajenega organa

pogosti:	nezadostno delovanje presajenega organa
----------	---

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA <(LASTNIŠKO) IME ZDRAVILA>

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila <(Lastniško) ime zdravila> ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake {oznaka, ki se uporablja za datum izteka roka uporabnosti [Izpolni država članica]}. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

[Izpolnite za državo ustrezno]

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo <(Lastniško) ime zdravila>

- Zdravilna učinkovina je takrolimus.
- Pomožne snovi so [Izpolni država članica].

Izgled zdravila <(Lastniško) ime zdravila> in vsebina pakiranja

[Izpolni država članica]

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[Izpolni država članica]

To zdravilo ima dovoljenje za promet v državah članicah EGP z naslednjim imenom:

Prograf:

Avstrija, Ciper, Češka republika, Danska, Nemčija, Grčija, Španija, Finska, Francija, Madžarska, Irska, Italija, Norveška, Poljska, Portugalska, Slovaška, Slovenija, Švedska, Velika Britanija.

Prograft:

Belgija, Luksemburg, Nizozemska.

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}.