

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GECROL 1 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

GECROL 1 mg obsahuje tacrolimusum 1 mg

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje laktosu 108,6 mg.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje sodík 2,25 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

GECROL 1 mg bílé tvrdé tobolky, obsahující bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek GECROL je indikován u dětí a dospělých pro:

- Profylaxi rejekce transplantátu u příjemců jaterního, ledvinového nebo srdečního alogenního štěpu.
- Léčbu v případě rejekce alogenního štěpu resistantního na léčbu jinými imunosupresivními léčivými přípravky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Náhodná, neúmyslná nebo nekontrolovaná záměna různých forem takrolimu, a to jak s okamžitým tak s prodlouženým uvolňováním, je nebezpečná. Může vést k rejekci štěpu nebo zvýšenému výskytu nežádoucích účinků včetně nedostatečné nebo nadměrné imunosuprese v důsledku klinicky významných rozdílů v systémové expozici takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny lékové formy nebo režimu dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii (viz body 4.4 a 4.8). Po změně na jakoukoli jinou formu je nutno monitorovat terapeutické hladiny a provést úpravu dávky tak, aby se systémová expozice takrolimu udržovala na stále stejné úrovni.

Léčba přípravkem GECROL vyžaduje pečlivé sledování přiměřeně kvalifikovaným a vybaveným personálem. Předepisovat tento léčivý přípravek a provádět změny imunosupresivní léčby může pouze lékař, který má zkušenosti s imunosupresivní léčbou a ošetřováním pacientů po transplantaci.

Všeobecná doporučení

Doporučené počáteční dávkování, které je uvedeno dále, je myšleno pouze jako návod. Dávkování takrolimu musí být založeno primárně na individuálním klinickém zhodnocení rejekce a tolerability každého pacienta doplněném o sledování krevních hodnot (viz dále „Doporučené cílové minimální

koncentrace v plné krvi“). Jestliže jsou zřejmé klinické známky rejekce, je třeba zvážit změnu imunosupresivního režimu.

Takrolimus může být podáván buď intravenózně, nebo perorálně. Zpravidla může podávání začít perorálně. Pokud je to nutné, lze obsah tobolky vysypat do vody, a tu podat nazogastrickou sondou.

V počátečním pooperačním období je takrolimus běžně podáván v kombinaci s jinými imunosupresivy. Dávkování se může lišit v závislosti na zvoleném imunosupresivním režimu.

Doporučené dávkování - transplantace jater

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých

Perorální léčbu takrolimem je třeba začít dávkou 0,10-0,20 mg/kg/den rozdělenou na dvě dávky (např. ráno a večer). Podávání má začít přibližně 12 hodin po skončení operace.

Pokud stav pacienta nedovoluje zahájit perorální léčbu, je třeba začít intravenózní léčbu dávkou 0,01-0,05 mg/kg/den podávanou kontinuální infúzí po dobu 24 hodin.

Profylaxe rejekce transplantátu u dětí

Počáteční perorální dávka 0,30 mg/kg/den se rozdělí na dvě dávky (např. ráno a večer). Pokud stav pacienta nedovoluje zahájit perorální léčbu, je třeba začít intravenózní léčbu dávkou 0,05 mg/kg/den podávanou kontinuální infúzí po dobu 24 hodin.

Úprava dávky v potransplantačním období u dospělých a dětí

V potransplantačním období se dávky takrolimu obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit souběžnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii takrolimem. Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Léčba rejekce u dospělých a dětí

Pro zvládnutí rejekční krize byly používány zvýšené dávky takrolimu, doplňková léčba kortikosteroidy a zavedení krátkodobého podávání mono/polyklonálních protilátek. Pokud se objeví příznaky toxicity (např. výrazné nežádoucí účinky - viz bod 4.8), může být nutné snížit dávky takrolimu.

Při přechodu na takrolimus je léčbu třeba zahájit počáteční perorální dávkou doporučenou k primární imunosupresi.

Informace o přechodu z cyklosporinu na GECROL jsou uvedeny níže v odstavci „Přizpůsobení dávky u zvláštních skupin pacientů“.

Doporučené dávkování - transplantace ledvin

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých

Perorální léčba takrolimem má začít dávkou 0,20-0,30 mg/kg/den rozdělenou do dvou dílčích dávek (např. ráno a večer). Léčba má začít do 24 hodin po ukončení chirurgického zákroku.

V případech, kde klinický stav pacienta neumožňuje perorální léčbu, je třeba intravenózní léčbu zahájit dávkou 0,05-0,10 mg/kg/den jako kontinuální 24 hodinovou infúzí.

Profylaxe rejekce transplantátu u dětí

Počáteční perorální dávku 0,30 mg/kg/den je třeba rozdělit do dvou dávek (např. ráno a večer). Pokud klinický stav pacienta nedovoluje perorální podávání, musí se podat počáteční intravenózní dávka 0,075-0,100 mg/kg/den jako kontinuální 24 hodinová infúze.

Úprava dávky v potransplantačním období u dospělých a dětí

V potransplantačním období se dávky takrolimu obvykle snižují. V některých případech se souběžná imunosupresivní terapie může ukončit, a pacient může dostávat léčbu založenou na takrolimu. Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Léčba rejekce u dospělých a dětí

Pro zvládnutí epizod rejekce byly používány zvýšené dávky takrolimu, doplňková léčba kortikosteroidy a krátkodobé podávání mono/polyklonálních protilátek. Pokud se objeví příznaky toxicity (např. výrazné nežádoucí účinky viz bod 4.8), může být nutné snížit dávky přípravku GECROL.

Při přechodu na takrolimus je léčbu třeba zahájit počáteční perorální dávkou doporučenou k primární imunosupresi.

Informace o přechodu z cyklosporinu na GECROL jsou uvedeny (viz níže „Přizpůsobení dávky u zvláštních skupin pacientů“).

Doporučené dávkování - transplantace srdce

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých

Takrolimus lze užívat buď s protilátkovou indukcí (což umožňuje pozdější zahájení terapie takrolimem), nebo u klinicky stabilizovaných pacientů alternativně i bez ní.

Po indukci protilátkami má být perorální léčba takrolimem zahájena dávkou 0,075 mg/kg/den rozdělenou do dvou dílčích dávek (např. ráno a večer).

Podávání má být zahájeno do 5 dnů po provedeném chirurgickém zákroku, jakmile je klinický stav pacienta stabilizován. Pokud nelze, vzhledem ke klinickému stavu pacienta, podat dávku perorální cestou, je třeba zahájit intravenózní léčbu ve formě kontinuální 24hodinové infuze v dávce 0,01 – 0,02 mg/kg/den.

Byl publikován i alternativní postup, kdy byl takrolimus podán perorálně do 12 hodin po transplantaci. Tento přístup byl vyhrazen pro pacienty bez orgánové dysfunkce (např. renální). V takových případech byl takrolimus podáván perorálně v počáteční dávce 2–4 mg denně v kombinaci s mykofenolát-mofetilem a kortikoidy anebo v kombinaci se sirolimem a kortikoidy.

Profylaxe rejekce transplantátu u dětí

Při pediatrické transplantaci srdce se takrolimus používá s indukcí protilátkami i bez ní.

U pacientů bez indukce protilátkami je doporučená počáteční dávka v případě zahájení léčby intravenózním podáváním takrolimu 0,03-0,05 mg/kg/den v kontinuální infúzi po dobu 24 hodin, aby koncentrace takrolimu v krvi dosahovala hodnot 15-25 ng/ml. Jakmile je to klinicky proveditelné, mají být pacienti převedeni na perorální léčbu. První dávka při perorální terapii by měla být 0,30 mg/kg/den, a měla by být zahájena 8 až 12 hodin po ukončení intravenózního podávání.

Po indukci protilátkami, pokud je léčba takrolimem zahájena perorálně, je doporučená počáteční dávka 0,10-0,30 mg/kg/den a má být aplikována ve dvou dílčích dávkách (např. ráno a večer).

Úprava dávky v potransplantačním období u dospělých a dětí

Dávky takrolimu se v potransplantačním období obvykle snižují. V některých případech se souběžná imunosupresivní terapie může ukončit, a pacient může dostávat duální léčbu založenou na takrolimu. Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Léčba rejekce u dospělých a dětí

Pro zvládnutí epizod rejekce krize byly používány zvýšené dávky takrolimu, doplňková léčba kortikosteroidy a krátkodobé podávání mono/polyklonálních protilátek.

U dospělých pacientů převedených na takrolimus má být počáteční perorální dávka 0,15 mg/kg/den podávána ve dvou dílčích dávkách (např. ráno a večer).

U pediatrických pacientů převedených na takrolimus má být počáteční perorální dávka 0,20-0,30 mg/kg/den podávána ve dvou dílčích dávkách (např. ráno a večer).

Informace o konverzi z cyklosporinu na GECROL je v níže uvedené kapitole „Přizpůsobení dávky u zvláštních skupin pacientů“.

Doporučené dávkování - léčba rejekce u jiných typů alotransplantací

Doporučené dávkování u transplantací plic, pankreatu a střeva je založeno na omezených údajích z prospektivních klinických studií. U pacientů po transplantaci plic byl takrolimus podáván v počáteční perorální dávce 0,10-0,15 mg/kg/den, u pacientů po transplantaci pankreatu byla počáteční perorální dávka 0,2 mg/kg/den a u pacientů po transplantaci střeva byla tato dávka 0,3 mg/kg/den.

Přizpůsobení dávky u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce jater

U pacientů se závažnou poruchou funkce jater může být nutné snížení dávky, aby se udržely minimální krevní hladiny v rovnovážném stavu v doporučeném cílovém rozmezí.

Porucha funkce ledvin

Jelikož farmakokinetika takrolimu není ovlivněna funkcí ledvin, není třeba dávkování upravovat. Vzhledem k nefrotoxickému potenciálu takrolimu se nicméně doporučuje pečlivé sledování renálních funkcí (včetně koncentrace sérového kreatininu, výpočtu clearance kreatininu a sledování výdeje moče).

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti potřebují k dosažení obdobných hladin v krvi obecně dávky 1,5 až 2x vyšší než dospělí.

Starší pacienti

Z doposud získaných poznatků nevyplývá, že by se dávkování takrolimu u starších osob mělo upravovat.

Konverze z cyklosporinu

Pacientům převáděným z terapie založené na cyklosporinu na terapii založenou na takrolimu je nutné věnovat pozornost (viz body 4.4 a 4.5). Terapii takrolimem je možné začít po stanovení koncentrace cyklosporinu v krvi a po zvážení klinického stavu pacienta. V případě zvýšených hladin cyklosporinu v krvi je vhodné podávání takrolimu odložit. V praxi byla terapie takrolimem zahajována 12-24 hodin po ukončení léčby cyklosporinem. Po změně terapie je vhodné pokračovat ve sledování hladin cyklosporinu v krvi, protože může být ovlivněna jeho clearance.

Doporučené cílové minimální koncentrace v plné krvi

Dávkování musí být založeno primárně na klinickém odhadu rejekce a tolerability každého jednotlivého pacienta.

Několik imunologických metod stanovení koncentrace takrolimu v krvi je dostupných pro optimalizaci dávkování, včetně poloautomatického stanovení mikročásticovou enzymovou imunoanalýzou (MEIA). Porovnání koncentrací uveřejněných v literatuře je nutné aplikovat na konkrétní klinické případy opatrně a v souvislostech s použitou metodou. V běžné klinické praxi jsou hladiny v plné krvi sledovány pomocí imunologických metod.

V potransplantačním období mají být v krvi sledovány minimální hladiny takrolimu v krvi. Při perorálním podávání se krev na stanovení minimální hladiny takrolimu má odebírat 12 hodin po jeho podání, tedy těsně před podáním další dávky. Jelikož GECROL je přípravek s nízkou clearance, může se změna v nastavení režimu dávkování projevit v krvi až po několika dnech. Minimální hladiny takrolimu v krvi mají být kontrolovány v časném potransplantačním období přibližně 2x týdně, a potom pravidelně v průběhu udržovací léčby. Monitorování hladin takrolimu v krvi je nutné také při úpravě jeho dávek, změně imunosupresivního režimu, nebo při souběžné terapii látkami, které mohou měnit koncentraci takrolimu v krvi (viz bod 4.5).

Z analýz klinických studií vyplývá, že většina pacientů může být úspěšně léčena, jestliže jsou v krvi minimální hladiny takrolimu udržovány pod hodnotou 20 ng/ml. Při interpretaci hladin v plné krvi je nutné brát ohled na klinický stav pacienta.

V klinické praxi byly v plné krvi minimální hladiny takrolimu v časném potransplantačním období obvykle v rozsahu 5-20 ng/ml u pacientů po transplantaci jater a 10-20 ng/ml u pacientů po transplantaci ledvin a srdce. Následně, v průběhu udržovací léčby, byly hladiny u všech typů transplantací obvykle v rozmezí 5-15 ng/ml u pacientů po transplantacích jater, ledvin i srdce.

Způsob podání

Doporučuje se denní perorální dávku rozdělit na dvě dílčí dávky (např. ranní a večerní). Tobolky mají být užity ihned po vyjmutí z blistru. Pacienti mají být upozorněni, aby nepolykali vysoušedlo. Tobolky se mají polykat s tekutinou (nejlépe vodou).

Tobolky se mají užívat nalačno, nebo nejméně 1 hodinu před, případně 2-3 hodiny po jídle, aby se tak zajistila maximální absorpce (viz bod 5.2).

Délka trvání léčby

Aby se zabránilo rejekci transplantovaného štěpu, musí být imunosupresivní léčba dlouhodobá; nelze tedy stanovit maximální délku perorální terapie.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné makrolidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V iniciační potransplantační fázi má být rutinně prováděno vyšetření následujících parametrů: krevního tlaku, EKG, neurologického a očního stavu, glykémie nalačno, iontů (zvláště draslíku), funkčních testů jater a ledvin, hematologických parametrů, srážlivosti a hladin bílkovin v plazmě. Pokud dojde ke klinicky relevantním změnám sledovaných parametrů, je třeba imunosupresivní režim patřičně upravit.

Byly pozorovány chyby v medikaci včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn různých forem takrolimu s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. Tyto záměny vedly k závažným nežádoucím účinkům včetně rejekce štěpu a dalším nežádoucím účinkům, které mohou být důsledkem buď nedostatečné nebo nadměrné expozice takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny formy nebo dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii (viz body 4.2 a 4.8).

Látky s potenciálem k interakcím

Inhibitory nebo induktory CYP3A4 se smí podávat současně s takrolimem pouze po konzultaci s odborníkem na transplantologii, a to vzhledem k možným lékovým interakcím vedoucím k závažným nežádoucím účinkům, včetně rejekce nebo toxicity (viz bod 4.5).

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání s inhibitory CYP3A4 může zvýšit hladinu takrolimu v krvi, což může vést k závažným nežádoucím účinkům, včetně nefrotoxicity, neurotoxicity a prodloužení QT intervalu. Je doporučeno se vyhnout současnému podávání takrolimu se silnými inhibitory CYP3A4 (jako jsou ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klarithromycin nebo josamycin). Pokud je současné podávání nevyhnutelné, mají být hladiny takrolimu v krvi často sledovány, počínaje od prvních několika dnů současného podávání pod dohledem odborníka na transplantologii, aby se v případě potřeby dávka takrolimu upravila tak, aby se udržela podobná expozice takrolimu. Také je třeba pečlivě sledovat funkci ledvin, EKG včetně QT intervalu a klinický stav pacienta.

Úpravu dávky je třeba provést na základě okolností individuálních pro každého pacienta. V době zahájení léčby může být nutné okamžité snížení dávky (viz bod 4.5).

Stejně tak může přerušení podávání inhibitorů CYP3A4 ovlivnit rychlost metabolismu takrolimu, což vede k subterapeutickým hladinám takrolimu v krvi. Proto je nutné pečlivé sledování a dohled odborníka na transplantologii.

Induktory CYP3A4

Současné podávání s induktory CYP3A4 může snížit hladinu takrolimu v krvi, což může vést k vyššímu riziku rejekce transplantátu. Je doporučeno se vyhnout současnému podávání takrolimu se silnými induktory CYP3A4 (jako jsou rifampicin, fenytoin a karbamazepin). Pokud je současné podávání nevyhnutelné, mají být hladiny takrolimu v krvi často sledovány, počínaje od prvních několika dnů současného podávání pod dohledem odborníka na transplantologii, aby se v případě potřeby dávka takrolimu upravila tak, aby se udržela podobná expozice takrolimu. Také má být pečlivě sledována funkce štěpu (viz bod 4.5).

Stejně tak může přerušení podávání induktorů CYP3A4 ovlivnit rychlost metabolismu takrolimu, což vede k supratherapeutickým hladinám takrolimu v krvi. Proto je nutné pečlivé sledování a dohled odborníka na transplantologii.

P-glykoprotein

Při současném podávání takrolimu s přípravky, které inhibují P-glykoprotein, je třeba postupovat opatrně, protože může dojít ke zvýšení hladin takrolimu. Je třeba pečlivě sledovat hladiny takrolimu v plné krvi a klinický stav pacienta. Může být nutná úprava dávky takrolimu (viz bod 4.5).

Rostlinné přípravky

Vzhledem k riziku interakcí vedoucích k poklesu hladin takrolimu v krvi a tedy snížení jeho klinického účinku, nebo ke zvýšení hladin takrolimu v krvi a riziku toxicity takrolimu, je třeba se vyhnout užívání rostlinných léčivých přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nebo jiných rostlinných přípravků současně s přípravkem GECROL (viz bod 4.5).

Další interakce

Je nutné se vyhnout současnému podávání cyklosporinu a takrolimu a pacientům, kterým je podáván takrolimus poté, co užívali cyklosporin, je nutné věnovat pozornost (viz body 4.2 a 4.5).

Je třeba se vyhnout vysokému příjmu draslíku a diuretikům šetřícím draslík (viz bod 4.5).

Některé kombinace takrolimu s léčivými, o nichž je známo, že mají nefrotoxický nebo neurotoxický účinek, mohou riziko těchto účinků zvyšovat (viz bod 4.5).

Vakcinace

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na vakcinaci, takže vakcinace v době léčby takrolimem může být méně účinná. Je třeba se vyhnout použití vakcín se živými oslabenými kmeny.

Nefrotoxicita

Takrolimus může vyvolat poruchu funkce ledvin u pacientů po transplantaci. Akutní poškození ledvin může bez patřičného zásahu přejít do chronického onemocnění ledvin. Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pečlivě sledováni, protože může být nutné snížení dávky takrolimu. Riziko nefrotoxicity se může zvýšit při současném podávání takrolimu s dalšími nefrotoxickými léky (viz bod 4.5). Je třeba se vyhnout součnému podávání takrolimu s léky, které mají známé nefrotoxické účinky. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, je nezbytné sledovat hladinu takrolimu v krvi a při výskytu nefrotoxicity zvážit snížení dávky.

Gastrointestinální poruchy

U pacientů léčených takrolimem byla hlášena gastrointestinální perforace. Protože gastrointestinální perforace je z léčebného pohledu závažná událost, která může vést k vážnému zdravotnímu stavu nebo k ohrožení života, má být zvážena adekvátní léčba ihned, jakmile se objeví podezřelé příznaky nebo známky.

Vzhledem k tomu, že hladiny takrolimu v krvi se mohou významně měnit při průjemových stavech, je třeba v těchto případech koncentraci takrolimu v krvi sledovat zvlášť pečlivě.

Srdeční poruchy

Vzácně byly pozorovány ventrikulární hypertrofie a hypertrofie septa popsané jako kardiomyopatie. Většina takových případů byla reverzibilní a vyskytovaly se primárně u dětí, u nichž byly v krvi minimální koncentrace takrolimu mnohem vyšší než doporučené maximální hladiny. Další faktory, u nichž bylo zjištěno, že zvyšují riziko výskytu těchto klinických příznaků, zahrnovaly již dříve existující srdeční choroby, léčbu kortikosteroidy, hypertenzi, poruchu funkce ledvin nebo jater, infekce, zadržování tekutinami a edémy. U vysoce rizikových pacientů, hlavně u malých dětí a u pacientů s vysokými dávkami imunosupresiv, je proto nutné sledování před transplantací i po ní (např. zpočátku po 3 měsících a později po 9-12 měsících) pomocí takových vyšetření, jako jsou echokardiografie nebo EKG. Pokud tato vyšetření prokážou jakékoliv změny, je třeba zvážit snížení dávky takrolimu, nebo změnu léčby jiným imunosupresivním přípravkem. Takrolimus může prodloužit QT interval, a může způsobit *torsade de pointes*. S opatrností je třeba přistupovat k pacientům s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, včetně pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou prodloužení QT intervalu, městnavým srdečním selháním, bradyarytmiemi a iontovými dysbalancemi. S opatrností je také třeba přistupovat k pacientům s diagnostikovaným nebo suspektním vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu nebo získaným prodloužením QT intervalu nebo k pacientům, kteří užívají konkomitantní medikaci, o níž je známo, že prodloužuje QT interval, vyvolává iontové dysbalance nebo zvyšuje expozici takrolimu (viz bod 4.5).

Lymfoproliferativní poruchy a malignity

U pacientů léčených takrolimem se mohou vyvinout lymfoproliferativní poruchy spojené s virem Epstein-Barr (EBV) (viz bod 4.8). Pacientům převedeným na takrolimus se současně nesmí aplikovat antilymfocytární terapie. U velmi malých dětí (< 2 roky), které jsou EBV-VCA-negativní, bylo zjištěno vyšší riziko rozvoje lymfoproliferativních poruch. Proto u této skupiny pacientů musí být EBV-VCA sérologie zjišťována už před zahájením léčby takrolimem. Během léčby se doporučuje pečlivé monitorování pomocí EBV-PCR. EBV-PCR pozitivita může přetrvávat i několik měsíců a sama o sobě nemusí znamenat lymfoproliferativní onemocnění nebo lymfom.

Tak jako u jiných imunosupresiv má být, vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku maligních změn kůže, vystavení kůže slunečnímu a ultrafialovému záření omezeno tím, že pacienti nosí ochranné oblečení a používají ochranný krém s vysokým protektivním faktorem.

Stejně jako u jiných vysoce účinných imunosupresiv není míra rizika vzniku sekundárního novotvaru známa (viz bod 4.8).

Posterioní reverzibilní encefalopatický syndrom (PRES)

U pacientů léčených takrolimem byl hlášen výskyt posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu (PRES). Pokud se u pacientů užívajících takrolimus objeví příznaky PRES, jako jsou bolest hlavy, alterace psychického stavu, křeče a zrakové poruchy, je třeba provést radiologické vyšetření (např. MRI). Pokud je diagnostikován PRES, doporučuje se odpovídající kontrola krevního tlaku s okamžitým přerušением systémového podávání takrolimu. Pokud se přijmou příslušná opatření, většina pacientů se zcela uzdraví.

Oční poruchy

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny oční poruchy, které vyústily až ve ztrátu zraku. V některých případech byl problém vyřešen převodem na jiné imunosupresivum. Pacienty je třeba poučit, aby hlásili změny zrakové ostrosti, změny barevného vidění, rozmazané vidění nebo poruchy zorného pole. V takových případech je doporučeno rychlé vyšetření a případné odeslání k oftalmologovi.

Infekce včetně oportunních infekcí

Pacienti léčení imunosupresivy včetně takrolimu mají zvýšené riziko infekcí včetně oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových i protozoárních), jako CMV infekce, nefropatie spojené s BK virem a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s virem JC. Pacienti jsou rovněž vystaveni zvýšenému riziku infekcí spojených s virovou hepatitidou (například reaktivaci hepatitidy B a C a de novo infekci, jakož i hepatitidě E, která může přejít do chronické formy). Tyto infekce jsou často spojeny s vysokou celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným nebo dokonce fatálním stavům včetně rejekce štěpu. Je třeba, aby lékaři vzali tyto skutečnosti v úvahu při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů se zhoršující se funkcí jater nebo ledvin nebo u pacientů s neurologickými příznaky. Prevence a léčba mají být v souladu s příslušnými klinickými pokyny.

Trombotická mikroangiopatie (TMA) (včetně hemolyticko-uremického syndromu (HUS) a trombotická trombocytopenická purpura (TTP))

Diagnóza TMA včetně trombotické trombocytopenické purpury (TTP) a hemolyticko-uremického syndromu (HUS) může někdy vést k renálnímu selhání nebo fatálnímu výsledku a je třeba s ní počítat u pacientů s hemolytickou anémií, trombocytopenií, únavou, kolísavými neurologickými projevy, poruchou funkce ledvin a horečkou. Pokud je diagnostikována TMA je nutné okamžitě zahájit léčbu a podle uvážení ošetřujícího lékaře má být zváženo přerušování podávání takrolimu.

Současné podávání takrolimu s inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin) (např. sirolimus, everolimus) může zvýšit riziko trombotické mikroangiopatie (včetně hemolyticko-uremického syndromu a trombotické trombocytopenické purpury).

Čistá aplazie červené řady

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy čisté aplázie červené řady (PRCA). U všech těchto pacientů se vyskytovaly rizikové faktory PRCA jako je infekce parvovirem B19, přidružené onemocnění nebo současné podávání léčivých přípravků spojených s PRCA.

Pomocné látky

Přípravek GECROL obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktosy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolické interakce

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován jaterním CYP3A4. Byla také prokázána metabolizace pomocí CYP3A4 ve střevní stěně. Souběžné užívání léčivých nebo rostlinných

přípravků, o nichž je známo, že inhibují nebo indukují CYP3A4, může ovlivnit metabolismus takrolimu, a tím zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi. Stejně tak může přerušení podávání takových léčivých přípravků nebo rostlinných přípravků ovlivnit rychlost metabolismu takrolimu, a tím i hladinu takrolimu v krvi.

Farmakoinetické studie ukázaly, že zvýšení hladin takrolimu v krvi při současném podávání s inhibitory CYP3A4 je hlavně důsledkem zvýšení perorální biologické dostupnosti takrolimu vlivem inhibice gastrointestinálního metabolismu. Účinek na jaterní clearance je méně výrazný.

Důrazně se proto doporučuje důkladně sledovat hladiny takrolimu v krvi, a to pod dohledem odborníka na transplantologii, stejně jako sledovat funkci štěpu, prodloužení QT intervalu (EKG), funkci ledvin a jiné nežádoucí účinky, včetně neurotoxicity, pokud jsou souběžně podávány látky, které mohou ovlivňovat metabolismus prostřednictvím CYP3A, a přerušit nebo přizpůsobit podle potřeby dávku takrolimu tak, aby se udržela podobná expozice takrolimu (viz body 4.2 a 4.4). Stejně tak mají být pacienti pečlivě sledováni, pokud je jim podáván takrolimus současně s více látkami, které mají vliv na CYP3A4, protože účinky na expozici takrolimu mohou být zesíleny nebo potlačeny.

Léčivé přípravky, které mají vliv na takrolimus, jsou uvedeny v tabulce níže. Uvedené příklady lékových interakcí nelze považovat za kompletní nebo vyčerpávající, a proto v případě jakéhokoli léku, který je podáván současně s takrolimem, je třeba si přečíst informace o daném přípravku týkající se cesty metabolismu, způsobu interakcí, potenciálních rizik a specifických opatření, které je třeba vzít v potaz při současném podávání.

Léčivé přípravky, které mají vliv na takrolimus

Třída nebo název přípravku/látky	Účinek lékové interakce	Doporučení ohledně současného podávání
Grapefruit nebo grapefruitová šťáva	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. neurotoxicita, prodloužení QT intervalu) [viz bod 4.4].	Vyvarujte se grapefruitu nebo grapefruitové šťávy.
Cyklosporin	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi. Kromě toho se mohou vyskytnout synergistické/aditivní nefrotoxické účinky.	Současného podávání cyklosporinu a takrolimu je třeba se vyvarovat [viz bod 4.4].
Přípravky, o nichž je známo, že mají nefrotoxické nebo neurotoxické účinky: aminoglykosidy, inhibitory gyrázy, vankomycin, sulfamethoxazol + trimethoprim, NSA, ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet	Může zesílit nefrotoxické nebo neurotoxické účinky takrolimu.	Je třeba se vyvarovat současného podávání takrolimu s léky, které mají známé nefrotoxické účinky. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, sledujte funkci ledvin a další nežádoucí účinky a v případě potřeby upravte dávku takrolimu.
Silné inhibitory CYP3A4: antimykotika (např. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidová antibiotika (např. telithromycin, troleandomycin,	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. nefrotoxicita, neurotoxicita, prodloužení QT intervalu),	Je doporučeno se vyvarovat současného podávání. Pokud je současné podávání silného inhibitoru CYP3A4 nevyhnutelné, zvažte vynechání dávky takrolimu v den zahájení

klarithromycin, josamycin), inhibitory HIV proteáz (např. ritonavir, nelfinavir, sachinavir), inhibitory HCV proteáz (např. telaprevir, boceprevir a kombinace ombitasviru a paritapreviru s ritonavirem, při užívání s dasabuvirem i bez něj), nefazodon, látka k optimalizaci farmakokinetiky kobicistat a inhibitory kinázy idelalisib a ceritinib. Silné interakce byly také pozorovány u makrolidového antibiotika erythromycinu.	kteří vyžadují pečlivé sledování [viz bod 4.4]. Může dojít k rychlému a prudkému zvýšení hladiny takrolimu již během 1–3 dnů po současném podávání, a to navzdory okamžitému snížení dávky takrolimu. Celková expozice takrolimu se může zvýšit > 5násobně. Při současném podávání kombinací s ritonavirem se expozice takrolimu může zvýšit > 50násobně. Téměř u všech pacientů může být vyžadováno snížení dávky takrolimu a může být nezbytné i dočasné vysazení takrolimu. Účinek na koncentrace takrolimu v krvi může přetrvávat po dobu několika dnů od ukončení současného podávání.	podávání silného inhibitoru CYP3A4. Podávání takrolimu obnovte následující den ve snížené dávce podle koncentrace takrolimu v krvi. Změny dávky takrolimu a/nebo frekvence dávkování mají být prováděny individuálně a upraveny podle potřeby na základě minimálních koncentrací takrolimu, které mají být zhodnoceny na začátku léčby, často sledovány po celou dobu léčby (počínaje od prvních několika dnů) a znovu vyhodnoceny při a po ukončení podávání inhibitoru CYP3A4. Po jeho ukončení se vhodná dávka a frekvence dávkování takrolimu řídí koncentracemi takrolimu v krvi. Pečlivě sledujte funkci ledvin, EKG z hlediska prodloužení QT intervalu a další nežádoucí účinky.
Středně silné nebo slabé inhibitory CYP3A4: antimykotika (např. flukonazol, isavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidová antibiotika (např. azithromycin), blokátory kalciového kanálu (např. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, ethinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, HCV antivirotika elbasvir/grazoprevir a glekaprevir/pibrentasvir, antivirotikum proti CMV letermovir a inhibitory tyrosinkinázy nilotinib, krizotinib a imatinib a (čínské) rostlinné přípravky obsahující extrakt z rostliny <i>Schisandra sphenanthera</i>	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. neurotoxicita, prodloužení QT intervalu) [viz bod 4.4]. Může dojít k rychlému zvýšení hladiny takrolimu	Často sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi, počínaje od prvních několika dnů současného podávání. V případě potřeby snižte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci ledvin, EKG z hlediska prodloužení QT intervalu a další nežádoucí účinky.
<i>In vitro</i> bylo prokázáno, že následující látky jsou potenciálními inhibitory metabolismu takrolimu: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, midazolam, nilvadipin,	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. neurotoxicita, prodloužení QT intervalu) [viz bod 4.4].	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě potřeby snižte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci ledvin, EKG z hlediska prodloužení QT intervalu a další nežádoucí účinky.

norethisteron, chinidin, tamoxifen		
Silné induktory CYP3A4: rifampicin, fenytoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan nebo třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Může snížit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko rejekce [viz bod 4.4]. Maximálního účinku na koncentrace takrolimu v krvi může být dosaženo za 1-2 týdny po současném podávání. Tento účinek může přetrvávat po dobu 1-2 týdnů od ukončení léčby.	Je doporučeno se vyvarovat současného podávání. Pokud je nevyhnutelné, u pacientů může být vyžadováno zvýšení dávky takrolimu. Změny v dávce takrolimu mají být prováděny individuálně a upraveny podle potřeby na základě minimálních koncentrací takrolimu, které mají být zhodnoceny na začátku léčby, často sledovány po celou dobu léčby (počínaje od prvních několika dnů) a znovu vyhodnoceny při a po ukončení podávání induktoru CYP3A4. Po ukončení podávání induktoru CYP3A4 může být nutné dávku takrolimu postupně upravit. Pečlivě sledujte funkci štěpu.
Středně silné induktory CYP3A4: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin; slabé induktory CYP3A4: flukloxacilin	Může snížit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko rejekce [viz bod 4.4].	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě potřeby zvýšte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci štěpu.
Kaspofungin	Může snížit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko rejekce. Mechanismus interakce nebyl zatím potvrzen.	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě potřeby zvýšte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci štěpu.
Kanabidiol (inhibitor P-gp)	Při současném užívání takrolimu a kanabidiolu byly hlášeny zvýšené hladiny takrolimu v krvi. To může být způsobeno inhibicí střevního P-glykoproteinu, což vede ke zvýšené biologické dostupnosti takrolimu.	Takrolimus a kanabidiol mají být podávány současně s opatrností a za pečlivého sledování výskytu nežádoucích účinků. Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě potřeby upravte dávku takrolimu [viz body 4.2 a 4.4].
Přípravky, o nichž je známo, že mají vysokou afinitu k plazmatickým bílkovinám, např.: NSA, perorální antikoagulantia nebo perorální antidiabetika	Takrolimus je velkou měrou vázán na plazmatické bílkoviny. Je třeba uvážit možné interakce s jinými léčivými látkami, o nichž je známo, že mají vysokou afinitu k plazmatickým bílkovinám.	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě potřeby upravte dávku takrolimu [viz bod 4.2].
Prokinetika: metoklopramid, cimetidin a hydroxid hořečnatý a hlinitý	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v

	nežádoucích účinků (např. neurotoxicita, prodloužení QT intervalu).	případě potřeby snižte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci ledvin, prodloužení QT intervalu na EKG a další nežádoucí účinky.
Udržovací dávky kortikosteroidů	Může snížit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko rejekce [viz bod 4.4].	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě potřeby zvýšte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci štěpu.
Vysoká dávka prednizolonu nebo methylprednizolonu	Při podávání k léčbě akutní rejekce může mít vliv na hladiny takrolimu v krvi (zvýšení nebo snížení).	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě potřeby upravte dávku takrolimu.
Léčba přímo působícími antiviroty (DAA)	Může mít vliv na farmakokinetiku takrolimu v důsledku změn funkce jater během léčby DAA v souvislosti s clearance viru hepatitidy. Může dojít ke snížení hladin takrolimu v krvi. Potenciál některých DAA k inhibici CYP3A4 však může tento účinek potlačit nebo vést ke zvýšení hladin takrolimu v krvi.	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě potřeby upravte dávku takrolimu, aby byla nadále zajištěna jeho účinnost a bezpečnost.

Současné podávání takrolimu s inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus) může zvýšit riziko trombotické mikroangiopatie (včetně hemolyticko-uremického syndromu a trombotické trombocytopenické purpury) (viz bod 4.4).

Vzhledem k tomu, že léčba takrolimem může být spojena s hyperkalemií nebo může zvýšit již existující hyperkalemiu, je třeba se vyvarovat vysokého příjmu draslíku nebo podávání draslík šetřících diuretik (např. amilorid, triamteren nebo spironolakton) (viz bod 4.4). Je třeba opatrnosti při současném podávání takrolimu s dalšími látkami zvyšujícími hladinu draslíku v séru, jako jsou trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), protože o trimethoprimu je známo, že účinkuje jako draslík šetřící diuretikum stejně jako amilorid. Doporučuje se pečlivé sledování hladin draslíku v séru.

Vliv takrolimu na metabolismus jiných léčivých přípravků

Takrolimus je známý inhibitor CYP3A4. Z toho důvodu může souběžné užívání takrolimu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány pomocí CYP3A4, ovlivnit metabolismus těchto léčivých přípravků.

Současné podávání takrolimu prodlužuje poločas cyklosporinu. Kromě toho se mohou vyskytnout synergistické/aditivní nefrotoxické účinky. Z tohoto důvodu se kombinované podávání cyklosporinu a takrolimu nedoporučuje a pokud podáváme takrolimus pacientům, kteří před tím užívali cyklosporin, je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz body 4.2 a 4.4).

Bylo prokázáno, že takrolimus zvyšuje hladiny fenytoinu v krvi.

Jelikož takrolimus může snížit clearance steroidních antikoncepčních prostředků což má za následek zvýšené hladiny těchto hormonů, je třeba zvláštní opatrnosti při rozhodování o antikoncepčních opatřeních.

Znalosti o interakcích takrolimu se statiny jsou omezené. Z dostupných údajů lze soudit, že farmakokinetika statinů není současným podáváním takrolimu zásadně ovlivněna.

Údaje ze studií na zvířatech ukázaly, že takrolimus může snižovat clearance a prodlužovat poločas fenobarbitalu a fenazonu.

Kyselina mykofenolová

Při změně kombinované léčby z cyklosporinu, který zasahuje do enterohepatální recirkulace kyseliny mykofenolové, na takrolimus, který tento účinek postrádá, je nutno dbát zvýšené opatrnosti, protože by to mohlo vést ke změnám expozice kyselině mykofenolové. Léky, které zasahují do enterohepatálního oběhu kyseliny mykofenolové, mají schopnost snižovat hladinu kyseliny mykofenolové v plazmě a její účinnost. Při přechodu z cyklosporinu na takrolimus nebo naopak může být vhodné monitorovat hladinu kyseliny mykofenolové.

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na vakcinaci, takže vakcinace v době léčby takrolimem může být méně účinná. Je nutné se vyhnout použití vakcín se živými oslabenými kmeny (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje u lidí potvrdily, že takrolimus může procházet placentou. Omezené údaje od příjemců transplantovaných orgánů neprokazují, že by ve srovnání s jinými imunosupresivními léčivy bylo riziko vlivu nežádoucích účinků na průběh a ukončení těhotenství v průběhu léčby takrolimem zvýšeno. Přesto byly hlášeny případy spontánního potratu. V současné době nejsou k dispozici žádné další relevantní epidemiologické údaje. Podání takrolimu těhotným ženám lze zvážit, pokud je tato léčba nutná, neexistuje bezpečnější alternativa a očekávaný prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod. V případě expozice *in utero* se doporučuje sledování novorozence s ohledem na potenciální nežádoucí účinky takrolimu (zvláště vliv na ledviny).

Existuje riziko předčasného porodu (< 37. týden), rovněž hyperkalémie u novorozence, která se však spontánně upraví.

U potkanů a králíků způsobuje takrolimus embryofetální toxicitu v dávkách, které vykazují toxicitu pro matku (viz bod 5.3).

Kojení

Údaje u lidí dále potvrdily, že takrolimus přestupuje do mateřského mléka. Poněvadž se nedá vyloučit škodlivý vliv na novorozence, neměly by ženy v době užívání přípravku GECROL kojit.

Fertilita

U potkanů byl pozorován negativní vliv takrolimu na fertilitu samců ve formě sníženého počtu spermií a jejich motility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Takrolimus může způsobit zrakové a nervové poruchy. Tento účinek může být zvýšen, je-li současně s přípravkem GECROL požíván alkohol.

4.8 Nežádoucí účinky

Vzhledem k základnímu onemocnění a množství současně podávaných léků je profil nežádoucích účinků spojených s imunosupresivou často těžké stanovit.

Mnohé z dále uváděných nežádoucích účinků jsou reverzibilní a/nebo reagují na snížení dávky. Zdá se, že perorální podávání je spojeno s nižší incidencí nežádoucích účinků než podávání intravenózní. Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže v sestupném pořadí podle četnosti výskytu:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace

Tak jako u ostatních vysoce účinných imunosupresiv jsou také při léčbě takrolimem pacienti často vystaveni zvýšenému riziku infekcí (virových, bakteriálních, plísňových, protozoálních). Průběh dříve vzniklých infekcí se může zhoršit. Mohou vzniknout jak generalizované, tak ohraničené záněty. U pacientů léčených imunosupresivou, včetně takrolimu, byly hlášeny případy infekcí CMV, nefropatie způsobené BK virem a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) způsobená JC virem.

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

U pacientů léčených imunosupresivou je zvýšené riziko vzniku malignit. V souvislosti s léčbou takrolimem bylo referováno o benigních a maligních novotvarech včetně lymfoproliferativních poruch spojených s EBV a malignit kůže.

MedDRA Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anémie, leukopenie, trombocytopenie, leukocytóza, abnormální výsledky vyšetření erytrocytů
	Méně časté	Koagulopatie, abnormální výsledky vyšetření koagulace a krvácení, pancytopenie, neutropenie, trombotická mikroangiopatie
	Vzácné	Trombotická trombocytopenická purpura, hypoprotrombinemie
	Není známo	Čistá aplázie červené krevní řady, agranulocytóza, hemolytická anémie, febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		U pacientů, kteří užívají takrolimus, byly pozorovány alergické a anafylaktoidní reakce (viz bod 4.4).
Endokrinní poruchy	Vzácné	Hirsutismus
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkalémie
	Časté	Hypomagnezémie, hypofosfatémie, hypokalémie, hypokalcémie, hyponatrémie, retence tekutin, hyperurikémie, snížená chuť k jídlu, metabolická acidóza, hyperlipidémie, hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie, jiné poruchy elektrolytů
	Méně časté	Dehydratace, hypoproteinémie, hyperfosfatémie, hypoglykémie
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Nespavost
	Časté	Příznaky úzkosti, zmatenost a dezorientace, deprese, depresivní nálady, poruchy

		nálady, noční můry, halucinace, mentální poruchy
	Méně časté	Psychotické poruchy
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy, třes
	Časté	Záchvaty, poruchy vědomí, parestézie a dysestézie, periferní neuropatie, závratě, zhoršené psaní, poruchy nervového systému
	Méně časté	Kóma, krvácení do CNS a cerebrovaskulární příhody, paralýza a paréza, encefalopatie, poruchy řeči a mluvení, amnézie
	Vzácné	Hypertonie
	Velmi vzácné	Myastenie
	Není známo	Reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES)
Poruchy oka	Časté	Rozmazané vidění, fotofobie, oční poruchy
	Méně časté	Katarakta
	Vzácné	Slepota
	Není známo	Neuropatie zrakového nervu
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Ušní šelesty
	Méně časté	Nedoslýchavost
	Vzácné	Neurosenzorická hluchota
	Velmi vzácné	Zhoršení sluchu
Srdeční poruchy	Časté	Ischemická choroba srdeční, tachykardie
	Méně časté	Komorové arytmie a zástava srdce, selhání srdce, kardiomyopatie, hypertrofie komor, supraventrikulární arytmie, palpitace
	Vzácné	Perikardiální výpotek
	Velmi vzácné	<i>Torsade de pointes</i>
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypertenze
	Časté	Krvácení, tromboembolické a ischemické příhody, periferní vaskulární poruchy, hypotenzní cévní poruchy
	Méně časté	Infarkt, trombóza hlubokých žil končetin, šok
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dušnost, onemocnění plicního parenchymu, pleurální výpotek, faryngitida, kašel, nosní kongesce a záněty
	Méně časté	Respirační selhání, poruchy respiračního traktu, astma
	Vzácné	Syndrom akutní dechové nedostatečnosti
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, nauzea
	Časté	Zánětlivé gastrointestinální stavy, gastrointestinální vředy a

		perforace, krvácení do gastrointestinálního traktu, stomatitida a ulcerace, ascites, zvracení, gastrointestinální a abdominální bolest, dyspeptické příznaky, zácpa, flatulence, plynatost a nadýmání, řídká stolice, gastrointestinální příznaky
	Méně časté	Paralytický ileus, akutní a chronická pankreatitida, gastroezofageální reflux, poruchy vyprazdňování žaludku
	Vzácné	Subileus, pankreatická pseudocysta
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Cholestáza a žloutenka, hepatocelulární poškození a hepatitida, cholangitida
	Vzácné	Trombóza jaterní artérie, okluzivní choroba jaterních žil
	Velmi vzácné	Selhání jater, stenóza žlučového
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Svědění, vyrážka, alopecie, akné, zvýšené pocení
	Méně časté	Dermatitida, fotosenzitivita
	Vzácné	Toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)
	Velmi vzácné	Stevens-Johnsonův syndrom
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Bolesti kloubů, svalové křeče, bolesti končetin, bolesti zad
	Méně časté	Poruchy kloubů
	Vzácné	Snížená pohyblivost
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Porucha funkce ledvin
	Časté	Selhání ledvin, akutní selhání ledvin, oligurie, renální tubulární nekróza, toxická nefropatie, abnormality nálezů v moči, příznaky postižení močového měchýře a uretry
	Méně časté	Anurie, hemolyticko-uremický syndrom
	Velmi vzácné	Nefropatie, hemoragická cystitis
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Dysmenorea a děložní krvácení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenické stavy, febrilní stavy, edémy, bolest a diskomfort, porušené vnímání tělesné teploty
	Méně časté	Multiorgánové selhání, onemocnění podobné chřipce, intolerance tepla, pocit tlaku na hrudníku, nervozita, pocit neobvyklosti

	Vzácné	Žízeň, pády, vředy, pocit sevření hrudníku, vředy
	Velmi vzácné	Zmnožení tukové tkáně
Vyšetření	Velmi časté	Abnormální funkční jaterní testy
	Časté	Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená tělesná hmotnost
	Méně časté	Zvýšená hladina amylázy, abnormální EKG nálezy, abnormality při vyšetření srdeční frekvence a pulzu, snížená tělesná hmotnost, zvýšená hladina laktát-dehydrogenázy v krvi
	Velmi vzácné	Abnormální echokardiogram, prodloužení QT intervalu na EKG
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Primární dysfunkce štěpu

Byly pozorovány chyby v medikaci včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn různých lékových forem takrolimu s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. V této souvislosti byla hlášena řada případů rejekce transplantátu (četnost z dostupných údajů nelze určit).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Bolest končetin byla popsána v řadě publikovaných kazuistik jako součást syndromu bolesti vyvolané inhibitory kalcineurinu (CIPS). Obvykle se jedná o bilaterální a symetrickou, těžkou a vzestupnou bolest v dolních končetinách a může být spojena se supratherapeutickými hladinami takrolimu. Tento syndrom může reagovat na snížení dávky takrolimu. V některých případech bylo nutné přejít na alternativní imunosupresi.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4. 9. Předávkování

Zkušenosti s předávkováním jsou omezené. Bylo popsáno několik případů náhodného předávkování takrolimem s následujícími příznaky: třes, bolesti hlavy, nauzea a zvracení, infekce, kopřivka, letargie, zvýšené hladiny dusíku močoviny v krvi, zvýšení koncentrace sérového kreatininu a vzestup hladin alaninaminotransferázy.

Při předávkování takrolimem neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud k němu dojde, je třeba zajistit obecná podpůrná opatření a symptomatickou léčbu.

Vysoká molekulární hmotnost, nízká rozpustnost ve vodě a mohutná vazba na erytrocyty a bílkoviny krevní plasmy je důvodem, proč se předpokládá, že takrolimus nebude dialyzovatelný. Ojedinele u pacientů s velmi vysokými plazmatickými hladinami byla při redukci toxických koncentrací takrolimu

účinná hemofiltrace, případně hemodiafiltrace. V případech perorální intoxikace je užitečný výplach žaludku a/nebo použití adsorbentů (jako je aktivní uhlí), pokud se použijí krátce po podání.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu, ATC kód: L04AD02

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Předpokládá se, že účinek takrolimu na molekulární úrovni je zprostředkován vazbou na cytosolový protein (FKBP12), který je odpovědný za nitrobuněčnou akumulaci farmaka. Komplex FKBP12-takrolimus se specificky a kompetitivně váže na kalcineurin, čímž jej inhibuje. Tím dochází k inhibici kalcium dependentního signálu transdukční cesty T-buněk, čímž se zamezí transkripci samostatné skupiny lymfokinových genů.

Takrolimus je vysoce účinné imunosupresivum, jehož účinek byl ověřen v pokusech *in vitro* a *in vivo*.

Takrolimus inhibuje zejména tvorbu cytotoxických lymfocytů, které jsou hlavně zodpovědné za odhojení štěpů. Potlačuje aktivaci T-buněk a proliferaci B-buněk závislou na T-helper buňkách, jakož i tvorbu lymfokinů (jako např. interleukin-2, -3 a γ -interferon) a expresi receptorů interleukinu-2.

Výsledky publikovaných údajů o jiných primárních transplantacích orgánů

Takrolimus se stal uznávaným způsobem léčby jako primární imunosupresivní léčivý přípravek po transplantaci pankreatu, plic a střeva. V publikovaných prospektivních studiích byl takrolimus zkoumán jako primární imunosupresivum u 175 pacientů po transplantaci plic, 475 pacientů po transplantaci pankreatu a 630 pacientů po transplantaci střeva. Celkově se v těchto publikovaných studiích jevil profil bezpečnosti takrolimu podobný profilu, který byl zaznamenán ve velkých studiích, kde byl takrolimus podáván u primárních transplantací jater, ledvin a srdce. Výsledky účinnosti z největších studií v jednotlivých indikacích jsou shrnuty níže.

Transplantace plic

Předběžná analýza nedávné multicentrické studie se zabývala 110 pacienty, kteří podle náhodného výběru 1:1 dostávali buď takrolimus, nebo cyklosporin. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,01 až 0,03 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,05 až 0,3 mg/kg/den. V prvním roce po transplantaci byl zjištěn nižší výskyt akutních rejekcí u pacientů léčených takrolimem oproti těm, kteří byli léčeni cyklosporinem (11,5% proti 22,6%), nižší výskyt chronických rejekcí a syndromu obliterující bronchiolitidy (2,86% proti 8,57%). Podíl jednoletého přežití byl 80,8% ve skupině na takrolimu a 83% ve skupině na cyklosporinu (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Další randomizovaná studie zahrnovala 66 pacientů léčených takrolimem oproti 67 pacientům léčeným cyklosporinem. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,025 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávce 0,15 mg/kg/den s následným přizpůsobením dávky cílovým hladinám v krvi za rovnovážného stavu v rozmezí 10 až 20 ng/ml. Jeden rok přežilo 83% pacientů léčených takrolimem a 71% léčených cyklosporinem, dvouleté přežití bylo podle uvedeného pořadí 76% a 66%. Akutní rejekční příhody na 100 pacientů/dnů byly početně méně časté u skupiny na takrolimu (0,85 příhod), než u skupiny na cyklosporinu (1,09 příhod). Obliterující bronchiolitida vznikla u 21,7% pacientů léčených takrolimem a u 38,0% pacientů léčených cyklosporinem ($p=0,025$). Přejít na takrolimus byl potřebný u významně větší skupiny pacientů léčených cyklosporinem ($n=13$), než přechod takrolimem léčených pacientů na cyklosporin ($n=2$) ($p=0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

V další dvoucentrické studii bylo náhodně vybráno 26 pacientů do takrolimové skupiny a 24 do cyklosporinové skupiny. Podávání takrolimu bylo zahájeno kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,05

mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,1 až 0,3 mg/kg/den s následným přizpůsobováním dávky cílovým minimálním hladinám v krvi za rovnovážného stavu v rozmezí 12 až 15 ng/ml. Jeden rok přežilo 73,1% pacientů léčených takrolimem a 79,2% pacientů léčených cyklosporinem. Absence akutní rejekce po transplantaci plic byla vyšší ve skupině léčené takrolimem v 6 měsících (57,7% proti 45,8%) i v jednom roce (50% proti 33,3%). (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Tři studie vykazovaly podobné procento přežití. Výskyt akutní rejekce byl ve všech třech studiích početně nižší na takrolimu a jedna ze studií zjistila významně nižší výskyt syndromu obliterující bronchiolitidy při léčbě takrolimem.

Transplantace pankreatu

Multicentrická studie zahrnovala 205 pacientů, kteří podstoupili současnou transplantaci pankreatu a ledvin, z nichž bylo metodou náhodného výběru 103 určeno k užívání takrolimu a 102 k užívání cyklosporinu. Počáteční perorální dávka takrolimu byla podle protokolu 0,2 mg/kg/den a byla později přizpůsobena tak, aby bylo dosaženo cílových minimálních hladin v krvi za rovnovážného stavu 8 až 15 ng/ml pátého dne a 5 až 10 ng/ml po šestém měsíci. Přihojení transplantovaného pankreatu jeden rok po operaci bylo významně vyšší po podávání takrolimu – 91,3%, než po podávání cyklosporinu – 74,5% ($p < 0,0005$), zatímco přihojení transplantovaných ledvin bylo v obou skupinách podobné. Celkem bylo z léčby cyklosporinem na takrolimus převedeno 34 pacientů, ale pouze 6 pacientů léčených takrolimem vyžadovalo převedení na alternativní léčbu (Bechstein et al., Transplantation 2004; 77:1221).

Transplantace střeva

Zveřejněná klinická studie z jednoho centra o použití takrolimu k primární léčbě po transplantaci střeva ukázala, že vypočítaná četnost přežití 155 pacientů (65 pouze po transplantaci střeva, 75 po transplantaci jater a střeva, 25 po multiviscerální transplantaci), dostávajících takrolimus a prednison byla po jednom roce 75%, po 5 letech 54% a po 10 letech 42%. V časně fázi sledování byla počáteční perorální dávka takrolimu 0,3 mg/kg/den. Současně s narůstající zkušeností se v průběhu 11 let trvale zlepšovaly i výsledky. Zřejmě k tomu v této indikaci během let přispěla řada inovací, jako například technika časně detekce infekcí virem Epstein-Barr (EBV) a CMV, rozhojnění kostní dřeně, doplňkové užívání antagonisty interleukinu-2 daklizumabu, nižší počáteční dávky takrolimu s minimálními cílovými hladinami za rovnovážného stavu 10 až 15 ng/ml, a nejnověji ozáření allotransplantátu (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001; 234:404).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bylo prokázáno, že u člověka může docházet k absorpci takrolimu v celém zažívacím traktu. Po perorálním podání tobolek takrolimu je maximální koncentrace (C_{max}) takrolimu v krvi dosaženo přibližně za 1-3 hodiny. U některých pacientů se zdá, že takrolimus je vstřebáván kontinuálně po delší dobu, co poskytuje poměrně plochý profil absorpce. Průměrná biologická dostupnost po perorálním podání takrolimu je v rozmezí 20% - 25%.

U většiny pacientů po transplantaci jater bylo po perorálním podání (0,30 mg/kg/den) dosaženo rovnovážné koncentrace takrolimu během 3 dnů.

U zdravých osob se prokázalo, že tvrdé tobolky takrolimu v dávkách 0,5 mg, 1 mg a 5 mg jsou v případě podávání ekvivalentních dávek bioekvivalentní.

Rychlost absorpce a množství absorbovaného takrolimu je nejvyšší nalačno. Přítomnost potravy snižuje jak rychlost absorpce, tak množství absorbovaného takrolimu. Tento vliv je zvláště významný u potravy s vysokým obsahem tuku, méně zřetelný je u potravy s vysokým obsahem sacharidů.

U stabilizovaných pacientů po transplantaci jater byla biologická dostupnost takrolimu po perorálním podání snížena, byl-li podán po jídle se středním obsahem tuku (34 % energetické hodnoty). Očividné bylo v plné krvi snížení AUC (27%) a $C_{\max}$ (50%) a zvýšení $t_{\max}$ (173%).

Ve studii se stabilizovanými pacienty po transplantaci ledvin, kterým byl takrolimus podán okamžitě po standardní kontinentální snídani, byl účinek na biologickou dostupnost po perorálním podání méně zřetelný. V plné krvi bylo zřejmé snížení AUC (2-12 %) a $C_{\max}$ (15-38 %) a vzestup $t_{\max}$ (38-80 %). Žluč absorpci takrolimu neovlivňuje.

Existuje nápadná korelace mezi AUC a minimálními hladinami v krvi za rovnovážného stavu. Monitorování minimálních hladin v plné krvi za rovnovážného stavu proto představuje vhodný způsob pro odhad systémové expozice.

Distribuce

Využití takrolimu po intravenózním podání má u člověka bifázický průběh. V systémové cirkulaci se takrolimus váže silně na erytrocyty, což má za následek distribuční poměr koncentrací plná krev/plazma 20:1. V plazmě se takrolimus váže silně (98,8%) na plazmatické bílkoviny, hlavně na albumin séra a α -1-kyselé glykoprotein.

Takrolimus je v těle extensivně distribuován. Distribuční objem za rovnovážného stavu odvozený od plazmatické koncentrace je přibližně 1 300 l (u zdravých dobrovolníků). Odpovídající údaje z plné krve jsou průměrně 47,6 l.

Takrolimus je látka s nízkou clearance. U zdravých dobrovolníků byla celková tělesná clearance (TBC) z plné krve stanovena v průměru 2,25 l/hod. U dospělých pacientů po transplantacích jater, ledvin a srdce byla zaznamenána clearance 4,1 l/hod., 6,7 l/hod. a 3,9 l/hod. v uvedeném pořadí. U dětí po transplantacích jater je celková tělesná clearance dvakrát vyšší než u dospělých pacientů po transplantacích jater. Předpokládá se, že faktory jako nízký hematokrit a nízká hladina bílkovin, které mají za následek zvýšení podílu nevázané frakce takrolimu, nebo zvýšení metabolismu indukované kortikosteroidy mohou být odpovědné za vyšší clearance pozorovanou u příjemců transplantátů.

Poločas takrolimu je dlouhý a variabilní. U zdravých jedinců je průměrný poločas stanovený z plné krve přibližně 43 hodin. U dospělých a dětských pacientů po transplantacích jater je to průměrně 11,7 a 12,4 hodin v uvedeném pořadí; v porovnání s 15,6 hodinami u dospělých pacientů po transplantacích ledvin. Zvýšené hodnoty clearance přispívají ke kratšímu poločasu pozorovanému u pacientů po transplantacích.

Biotransformace

Takrolimus je z velké části metabolizován v játrech, primárně cytochromem P450-3A4. Takrolimus je ze značné části metabolizován též ve střevní stěně. Bylo identifikováno několik metabolitů. Pouze u jednoho z nich byla *in vitro* prokázána imunosupresivní aktivita podobná takrolimu. Ostatní metabolity vykazovaly pouze malou nebo žádnou imunosupresivní aktivitu. V systémové cirkulaci je přítomen pouze jeden z inaktivních metabolitů v nízkých koncentracích. Tudíž metabolity nepřispívají k farmakologické aktivitě takrolimu.

Eliminace

Po intravenózní i perorální aplikaci takrolimu značeného ^{14}C se většina radioaktivity eliminovala stolicí. Přibližně 2% se vyloučilo močí. Méně než 1% nezměněného takrolimu bylo detekováno v moči a stolicí, což ukazuje, že takrolimus je takřka úplně metabolizován před vyloučením a že exkrece žlučí je v procesu vylučování nejdůležitější.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve zkouškách toxicity na potkanech a paviánech byly nejvíce postiženými orgány ledviny a pankreas. U potkanů měl takrolimus toxické účinky na nervový systém a oči. U králíků byly po intravenózním podání takrolimu pozorovány reverzibilní kardiotoxické účinky. U některých živočišných druhů bylo pozorováno prodloužení QTc intervalu po intravenózním podání dávky od 0,1 do 1,0 mg/kg formou

rychlé infuze/bolusové injekce. Maximální koncentrace v krvi, dosažené těmito dávkami, přesahovaly hodnotu 150 ng/ml, což je více než 6násobek průměrné maximální koncentrace naměřené při použití takrolimu při transplantaci v klinické praxi.

U potkanů a králíků byla pozorována embryofetální toxicita, která byla omezena na dávky způsobující významné poškození mateřského organismu. U potkanů byly po podání toxických dávek postiženy samičí rozmnožovací funkce včetně porodu a potomstvo vykazovalo sníženou porodní hmotnost, životaschopnost a zpomalení růstu.

U potkanů byl zaznamenán nepříznivý účinek takrolimu na samčí plodnost projevující se sníženým množstvím a pohyblivostí spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

povidon K30 (E1201),
sodná sůl kroskarmelosy (E468),
laktosa,
magnesium-stearát.

Obal tobolek:

GECROL 1 mg:
oxid titaničitý (E171)
želatina

6.2 Inkompatibility

Takrolimus není kompatibilní s PVC. Sondy, stříkačky nebo jiná zařízení, které se používají k přípravě suspenze z obsahu tobolek přípravku GECROL nesmí obsahovat PVC.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po otevření hliníkového sáčku: 1 rok.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30° C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tvrdé tablety se mají užít ihned po jejich vyjmutí z blistru.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVdC/Al blistr

Deset tvrdých tobolek v blistru. Krabička obsahuje 3, 5, 6, 9 nebo 10 blisterů s vysoušedlem v sáčku z hliníkové folie.

Velikosti balení:

30, 50, 60, 90 nebo 100 tvrdých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6. 6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

HEATON k.s.
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

GECROL 1 mg, tvrdé tobolky 59/868/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 11. 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 18. 8. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 6. 2023