

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dailiport 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním  
Dailiport 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním  
Dailiport 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním  
Dailiport 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*Dailiport 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním*

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 0,5 mg takrolimu (jako monohydrát takrolimu).

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 51 mg laktosy (jako monohydrát).  
Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 5,4 µg oranžové žluti (E110).  
Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 0,4 µg červeně Allura AC (E129).  
Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 3,4 µg tartrazinu (E102).

*Dailiport 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním*

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 1 mg takrolimu (jako monohydrát takrolimu).

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 102 mg laktosy (jako monohydrát).  
Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 7,4 µg oranžové žluti (E110).  
Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 0,6 µg červeně Allura AC (E129).

*Dailiport 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním*

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 3 mg takrolimu (jako monohydrát takrolimu).

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 306 mg monohydrátu laktosy.  
Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 51,9 µg oranžové žluti (E110).  
Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 1,0 µg červeně Allura AC (E129).

*Dailiport 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním*

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 5 mg takrolimu (jako monohydrát takrolimu).

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 510 mg monohydrátu laktosy.  
Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 18,6 µg oranžové žluti (E110).  
Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 1,5 µg červeně Allura AC (E129).

Černý inkoust používaný k označení tobolek obsahuje stopová množství:

- hlinitého laku červeně Allura AC (E129) (14 % w/w z celkového složení inkoustu)
- hlinitého laku oranžové žluti (E110) (3 % w/w z celkového složení inkoustu)
- sójového lecithinu (0,99 % w/w z celkového složení inkoustu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním.

*Dailiport 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním*

Želatinové tobolky velikosti 5 se světle hnědým tělem a světle žlutým víčkem, s černým potiskem „0.5 mg“, obsahující bílý až nažloutlý prášek nebo komprimovaný prášek (délka 10,7-11,5 mm).

*Dailiport 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním*

Želatinové tobolky velikosti 4 se světle hnědým tělem a bílým víčkem, s černým potiskem „1 mg“, obsahující bílý až nažloutlý prášek nebo komprimovaný prášek (délka 14,0-14,6 mm).

*Dailiport 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním*

Želatinové tobolky velikosti 2 se světle hnědým tělem a světle oranžovým víčkem, s černým potiskem „3 mg“, obsahující bílý až nažloutlý prášek nebo komprimovaný prášek (délka 17,7-18,3 mm).

*Dailiport 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním*

Želatinové tobolky velikosti 0 se světle hnědým tělem a růžovým víčkem, s černým potiskem „5 mg“, obsahující bílý až nažloutlý prášek nebo komprimovaný prášek (délka 21,4-22,0 mm).

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe rejekce transplantátu ledvinového nebo jaterního alogenního štěpu u dospělých příjemců.

Léčba v případě rejekce alogenního štěpu nereagujícího na léčbu jinými imunosupresivními léčivými přípravky u dospělých pacientů.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dailiport je perorální forma takrolimu určená k podávání jednou denně. Léčba přípravkem Dailiport vyžaduje pečlivé sledování personálem, který je odpovídajícím způsobem kvalifikován a vybaven. Předepisovat tento léčivý přípravek a provádět změny imunosupresivní léčby může pouze lékař, který má zkušenosti s imunosupresivní léčbou a péčí o pacienty po transplantaci.

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

### Dávkování

Doporučené počáteční dávky, které jsou uvedeny dále, jsou myšleny pouze jako návod. V počátečním pooperačním období je přípravek Dailiport běžně podáván v kombinaci s jinými imunosupresivy. Dávky se mohou lišit v závislosti na zvoleném imunosupresivním režimu. Dávkování léčivého přípravku Dailiport musí být založeno primárně na individuálním klinickém zhodnocení rejekce a tolerability každého pacienta, doplněném sledováním hladiny takrolimu v krvi (viz níže „Sledování terapeutických hladin“). Jestliže jsou zřejmé klinické známky rejekce, je třeba zvážit změnu imunosupresivního režimu.

U pacientů po transplantaci ledvin nebo jater *de novo* byla 1. den  $AUC_{0-24}$  takrolimu při shodných dávkách u přípravku s takrolimem s prodlouženým uvolňováním o 30 % resp. 50 % nižší než u tobolek s okamžitým uvolňováním. Do 4. dne byla systémová expozice vycházející z měření minimálních koncentrací u pacientů po transplantaci ledvin i jater u obou forem podobná. Během prvních dvou týdnů po transplantaci se u přípravku Dailiport doporučuje pečlivé a pravidelné monitorování minimálních hladin takrolimu, aby se zajistila adekvátní expozice léku v časném potransplantačním období. Vzhledem k tomu, že takrolimus je látka s nízkou clearance, může u přípravku Dailiport trvat několik dní, než se po úpravě režimu dávkování dosáhne ustáleného stavu.

Aby se zabránilo rejekci transplantovaného štěpu, musí být imunosupresivní léčba dlouhodobá, a nelze tedy stanovit maximální délku perorálního podávání.

### Profylaxe rejekce transplantátu ledviny

Léčba přípravkem Dailiport má začít dávkou 0,20-0,30 mg/kg/den podanou v jedné dávce ráno. Léčba má začít do 24 hodin po ukončení chirurgického výkonu.

V potransplantačním období se dávky přípravku Dailiport obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit souběžnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii přípravkem Dailiport. Potransplantační změny stavu pacienta mohou změnit farmakokinetiku takrolimu a mohou vyžadovat další přizpůsobení dávky.

### Profylaxe rejekce transplantátu jater

Léčbu přípravkem Dailiport je třeba začít dávkou 0,10-0,20 mg/kg/den podanou v jedné dávce ráno.

Podávání má začít přibližně 12-18 hodin po skončení operace.

V potransplantačním období se dávky přípravku Dailiport obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit souběžnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii přípravkem Dailiport.

Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

### Konverze pacientů léčených přípravkem s obsahem takrolimu s okamžitým uvolňováním na Dailiport

U pacientů-příjemců alotransplantátu, kteří jsou na udržovací terapii přípravkem s obsahem takrolimu s okamžitým uvolňováním podávaným dvakrát denně a vyžadují převod na Dailiport jednou denně, má být tento převod proveden v poměru 1:1 (mg:mg) celkové denní dávky. Dailiport se užívá ráno.

U stabilizovaných pacientů převáděných z přípravku s obsahem takrolimu s okamžitým uvolňováním (podávaného 2x denně) na přípravek s obsahem takrolimu s prodlouženým uvolňováním (podávaný jednou denně) v poměru 1:1 (mg:mg) celkové denní dávky byla u přípravku s prodlouženým uvolňováním systémová expozice takrolimu ( $AUC_{0-24}$ ) přibližně o 10 % nižší než u přípravku s okamžitým uvolňováním. Vztah mezi minimálními hladinami takrolimu ( $C_{24}$ ) a systémovou expozicí ( $AUC_{0-24}$ ) je u přípravku s prodlouženým uvolňováním podobný jako u přípravku s okamžitým uvolňováním. Při konverzi z přípravku s okamžitým uvolňováním na přípravek s prodlouženým uvolňováním mají být minimální hladiny

takrolimu měřeny před konverzí a během 2 týdnů po konverzi. Po konverzi je třeba monitorovat minimální hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby provést úpravu dávky tak, aby se udržela podobná systémová expozice. Dávky je třeba upravovat tak, aby se zajistila podobná úroveň systémové expozice.

#### *Konverze z cyklosporinu na takrolimus*

Pacientům převáděným z terapie založené na cyklosporinu na terapii založenou na takrolimu je nutné věnovat pozornost (viz body 4.4 a 4.5). Podávání cyklosporinu a takrolimu v kombinaci se nedoporučuje. Terapie přípravkem Dailiport má být zahájena s ohledem na koncentraci cyklosporinu v krvi a po zvážení klinického stavu pacienta. V případě zvýšených hladin cyklosporinu v krvi je vhodné odložit podávání takrolimu. V praxi byla terapie takrolimem zahajována 12-24 hodin po ukončení léčby cyklosporinem. Po změně terapie je třeba pokračovat ve sledování hladiny cyklosporinu v krvi, protože může být ovlivněna jeho clearance.

#### Léčba rejekce alogenního štěpu

Mezi opatření používaná ke zvládnutí epizod rejekce patří zvýšení dávky takrolimu, doplňková léčba kortikosteroidy nebo krátkodobé podávání monoklonálních nebo polyklonálních protilátek. Pokud se objeví známky toxicity, jako je výskyt závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.8) může být nutné dávku přípravku Dailiport snížit.

#### *Léčba rejekce alogenního štěpu po transplantaci ledvin nebo jater*

Konverze z jiných imunopresiv na Dailiport podávaný jednou denně má být zahájena počáteční perorální dávkou doporučenou u transplantace ledvin, resp. jater pro profylaxi rejekce transplantátu.

#### *Léčba rejekce alogenního štěpu po transplantaci srdce*

Dospělým pacientům převáděným na Dailiport má být podávána počáteční perorální dávka 0,15 mg/kg/den jednou denně, a to ráno.

#### *Léčba rejekce alogenního štěpu po jiných typech transplantací*

S přípravkem s prodlouženým uvolňováním nejsou u pacientů po transplantaci plic, pankreatu a střeva žádné klinické zkušenosti. Přípravek s okamžitým uvolňováním byl u pacientů po transplantaci plic používán v počáteční perorální dávce 0,10 - 0,15 mg/kg/den, u pacientů po transplantaci pankreatu v počáteční perorální dávce 0,2 mg/kg/den a u pacientů po transplantaci střeva v počáteční perorální dávce 0,3 mg/kg/den.

#### Sledování terapeutických hladin

Dávkování musí být primárně založeno na klinickém odhadu rejekce a tolerance u každého jednotlivého pacienta; pomocným vodítkem jsou výsledky monitorování minimálních hladin takrolimu v krvi.

Pro optimalizaci dávky je dostupných několik imunologických metod stanovení koncentrace takrolimu v krvi. Porovnání koncentrací uveřejněných v literatuře je nutné aplikovat na konkrétní klinické případy opatrně a v souvislosti s použitou metodou. V současné klinické praxi jsou hladiny v plné krvi sledovány pomocí imunologických metod. Vztah mezi minimálními hladinami takrolimu ( $C_{24}$ ) a systémovou expozicí ( $AUC_{0-24}$ ) je u obou přípravků, s prodlouženým i okamžitým uvolňováním, obdobný.

V potransplantačním období mají být sledovány minimální hladiny takrolimu v krvi. Stanovení minimální hladiny takrolimu v krvi se má provádět přibližně 24 hodin po podání přípravku Dailiport, těsně před podáním další dávky. Doporučuje se časté monitorování minimálních hladin takrolimu během prvních dvou týdnů po transplantaci a další periodické monitorování v udržovací fázi léčby. Minimální hladiny takrolimu je třeba rovněž pečlivě monitorovat po konverzi z přípravku s okamžitým uvolňováním na Dailiport, při změnách

dávky, změně imunosupresivního režimu a současném podávání látek, které mohou ovlivnit koncentraci takrolimu v krvi (viz bod 4.5). Frekvence monitorování krevní hladiny takrolimu je dána klinickou potřebou. Vzhledem k tomu, že takrolimus je látka s nízkou clearance, může trvat několik dní, než se po úpravě režimu dávkování dosáhne cíleného ustáleného stavu.

Údaje z klinických studií naznačují, že většina pacientů může být úspěšně léčena, jestliže se minimální hladina takrolimu v rovnovážném stavu v krvi udržuje pod hodnotou 20 ng/ml. Při interpretaci hladin v plné krvi je nutné zvažovat klinický stav pacienta. V klinické praxi byly minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu v plné krvi v raném 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. Potom, v průběhu udržovací léčby, byly krevní hladiny u pacientů po transplantaci jater, ledvin i srdce obvykle v rozmezí 5-15 ng/ml.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Porucha funkce jater*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

Vzhledem k tomu, že farmakokinetika takrolimu není ovlivněna funkcí ledvin (viz bod 5.2), není třeba dávku upravovat. Avšak vzhledem k nefrotoxickému potenciálu takrolimu se doporučuje pečlivé sledování renálních funkcí (včetně koncentrace sérového kreatininu, výpočtu clearance kreatininu a sledování vylučování moči).

##### *Rasa*

Ve srovnání s bělochy mohou černošší pacienti vyžadovat k dosažení podobných minimálních hladin vyšší dávky takrolimu.

##### *Pohlaví*

Nebyly doloženy žádné rozdíly mezi muži a ženami v dávkách potřebných k dosažení podobných minimálních koncentrací v rovnovážném stavu.

##### *Starší pacienti*

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

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Dailiport u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny.

V současnosti jsou dostupné pouze omezené údaje a na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### Způsob podání

Dailiport je perorální forma takrolimu podávaná jednou denně. Doporučuje se podávat perorální denní dávku přípravku Dailiport jednou denně ráno.

Dailiport tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním je třeba užít ihned po vyjmutí z blistru. Pacienty je třeba upozornit, aby nepolykali vysoušedlo. Tobolky se mají polykat **celé** s tekutinou (nejlépe vodou). Obecně se má Dailiport užívat nalačno nebo alespoň 1 hodinu před nebo 2-3 hodiny po jídle, aby se dosáhlo maximální absorpce (viz bod 5.2). Pokud pacient zjistí, že zapomněl užít ranní dávku, má dávku užít co nejdříve během téhož dne. Nemá užít dvojnásobnou dávku příští ráno.

U pacientů, kteří nemohou v období těsně po transplantaci užívat perorální formu, lze terapii takrolimem zahájit intravenózně v dávce, která má činit přibližně 1/5 dávky doporučené

v příslušné indikaci pro perorální formu. Pro tyto případy jsou k dispozici intravenózní formy takrolimu.

### 4.3 Kontraindikace

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

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byly pozorovány chyby v medikaci včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn 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 režimu dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii (viz body 4.2 a 4.8).

Vzhledem k omezeným datům ohledně bezpečnosti a účinnosti se takrolimus ve formě tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním nedoporučuje k podání dětem a mladistvým do 18 let.

Pro přípravky s obsahem takrolimu s prodlouženým uvolňováním nejsou klinická data pro léčbu rejekce alotransplantátu rezistentní na jiná imunosupresiva u dospělých pacientů dosud k dispozici.

Pro přípravky s obsahem takrolimu s prodlouženým uvolňováním nejsou klinická data pro profylaxi rejekce transplantátu u dospělých příjemců srdečního alotransplantátu dosud k dispozici.

V iniciální potransplantační fázi má být rutinně prováděno vyšetřování následujících parametrů: krevní tlak, EKG, neurologický a zrakový stav, glykemie nalačno, elektrolyty (především draslík), jaterní a ledvinové funkční testy, hematologické parametry, srážlivost a hladina bílkovin v plazmě. Pokud dojde ke klinicky relevantním změnám sledovaných parametrů, je třeba imunosupresivní režim příslušně upravit.

#### 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 k 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. Doporučuje se vyhnout se současnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 (jako ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klarithromycin nebo josamycin) spolu s takrolimem. Pokud je nevyhnutelné, je třeba hladiny takrolimu v krvi pravidelně sledovat, počínaje od prvních dnů současného podávání pod dohledem odborníka na transplantologii, a v případě nutnosti jeho dávku přizpůsobit tak, aby se udržela podobná úroveň 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 přerušování 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. Doporučuje se vyhnout se současnému podávání takrolimu se silnými induktory CYP3A4 (jako rifampicin, fenytoin a karbamazepin). Pokud je nevyhnutelné, musí být od prvních dnů současného podávání pravidelně sledovány hladiny takrolimu v krvi pod dohledem odborníka na transplantologii a v případě nutnosti jeho dávka přizpůsobena tak, aby se udržela podobná úroveň expozice takrolimu. Také je třeba pečlivě sledovat funkci štěpu (viz bod 4.5).

Stejně tak může přerušování 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 buď k poklesu krevních hladin a snížení klinického účinku takrolimu, nebo ke zvýšení krevních hladin takrolimu a riziku jeho toxicity, je třeba se vyhnout užívání rostlinných léčivých přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nebo jiných rostlinných přípravků současně s přípravkem Dailiport (viz bod 4.5).

#### *Jiné interakce*

Je nutné se vyhnout současnému podávání cyklosporinu a takrolimu. 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 přípravky, o nichž je známo, že mají nefrotoxický nebo neurotoxický účinek, mohou riziko tohoto účinku zvyšovat (viz bod 4.5).

#### Vakcinace

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

#### Gastrointestinální poruchy

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

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

#### Srdeční poruchy

Vzácně byly při léčbě přípravkem s obsahem takrolimu s okamžitým uvolňováním pozorovány ventrikulární hypertrofie a hypertrofie septa hlášené jako kardiomyopatie. Mohou se vyskytnout i u přípravku Dailiport. Většina takových případů byla reverzibilní a vyskytovala se

v případech, kdy byly minimální koncentrace takrolimu v rovnovážném stavu v krvi mnohem vyšší než doporučené maximální hladiny. Další faktory, u nichž bylo zjištěno, že zvyšují riziko výskytu těchto klinických stavů, zahrnovaly již dříve existující srdeční choroby, léčbu kortikosteroidy, hypertenzi, dysfunkci ledvin nebo jater, infekce, retenci tekutin a edém. U vysoce rizikových pacientů s výraznou imunosupresí je proto nutné provádět před transplantací i po transplantaci (např. zpočátku po 3 měsících a později po 9-12 měsících) sledování pomocí takových vyšetření, jako je echokardiografie nebo EKG. Pokud dojde k rozvoji abnormalit, je třeba zvážit snížení dávky přípravku Dailiport nebo změnu léčby na jiný imunosupresivní přípravek.

Takrolimus může prodloužit QT interval a může způsobit *torsades de pointes*. S opatrností je třeba přistupovat k pacientům s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, jako jsou pacienti s osobní nebo rodinnou anamnézou prodloužení QT intervalu, městnavým srdečním selháním, bradyarytmiemi a elektrolytovými abnormalitami. 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 prodlužuje QT interval, vyvolává elektrolytové abnormality nebo zvyšuje expozici takrolimu (viz bod 4.5).

#### Lymfoproliferativní poruchy a malignity

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy lymfoproliferativních poruch spojených s virem Epstein-Barr (EBV) (viz bod 4.8). Riziko lymfoproliferativních poruch spojených s EBV zvyšuje současné podávání imunosupresiv, jako jsou antilymfotické protilátky (např. basiliximab, daclizumab). U EBV-VCA (virový kapsidový antigen) negativních pacientů bylo hlášeno zvýšené riziko vývoje lymfoproliferativních poruch. V této skupině pacientů je tedy třeba před podáním přípravku Dailiport ověřit EBV-VCA sérologický stav. Během léčby se doporučuje pečlivé monitorování pomocí EBV-PCR. Pozitivní EBV-PCR může přetrvávat měsíce a sama o sobě nemusí být známkou lymfoproliferativní choroby nebo lymfomu.

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

Tak jako u jiných imunosupresiv má být vystavení kůže slunečnímu a ultrafialovému záření, vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku maligních změn kůže, omezeno nošením oblečení zabraňujícího přímému kontaktu záření s kůží a používáním krému s vysokým ochranným faktorem.

#### Infekce včetně oportunních infekcí

Pacienti léčení imunosupresivy včetně přípravku Dailiport mají zvýšené riziko infekcí včetně oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových i protozoárních), jako CMV infekce, nefropatie spojené s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s virem JC. Pacienti jsou rovněž vystaveni zvýšenému riziku infekcí spojených s virovou hepatitidou (např. 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 s neurologickými příznaky. Prevence a léčba mají být v souladu s příslušnými klinickými pokyny.

#### Posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom (PRES)

U pacientů léčených takrolimem byl hlášen výskyt reverzibilního posteriorního encefalopatického syndromu (PRES). Pokud se u pacientů užívajících takrolimus objeví příznaky PRES, jako je bolest hlavy, změny duševního stavu, křeče a poruchy vidění, je třeba provést radiologické vyšetření (např. MRI). Pokud je diagnostikován PRES, doporučuje se odpovídající kontrola krevního tlaku a křečí a okamžité přerušování systémového podávání



takrolimu. Pokud se přijmou příslušná opatření, většina pacientů se zcela zotaví.

#### Oční poruchy

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny oční poruchy, které někdy 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.

Trombotická mikroangiopatie (TMA) (včetně hemolyticko-uremického syndromu (HUS) a trombotické trombocytopenické purpury (TTP))

Diagnóza TMA včetně hemolyticko-uremického syndromu (HUS) a trombotické trombocytopenické purpury (TTP) 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 ošetřující lékař by měl zvážit přerušování podávání takrolimu.

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

#### Čistá aplazie červené řady

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

#### Nefrotoxicita

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

#### Zvláštní skupiny pacientů

Zkušenosti u pacientů jiné než bílé populace a u pacientů se zvýšeným imunologickým rizikem (např. retransplantace, průkaz panelu reaktivních protilátek (PRA)) jsou omezené.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné snížení dávky (viz bod 4.2).

#### Pomocné látky se známým účinkem

##### Přípravek Dailiport 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním obsahuje laktosu a azobarviva obsahující sodík

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje azobarviva oranžovou žlut (E110), červeně Allura AC (E129) a tartrazin (E102), které mohou způsobit alergické reakce.

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

##### Přípravek Dailiport 1 mg, 3 mg a 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním obsahuje laktosu a azobarviva obsahující sodík

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.  
Tento léčivý přípravek obsahuje azobarviva oranžovou žlut (E110) a červeň Allura AC (E129), které mohou způsobit alergické reakce.  
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce s prodlouženým uvolňováním, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Černý inkoust používaný k označení tobolek přípravku Dailiport obsahuje sójový lecithin. U pacientů hypersenzitivních na sóju nebo arašídů mají být riziko a závažnost hypersenzitivity zváženy s ohledem na prospěch z užívání přípravku Dailiport.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

##### Metabolické interakce

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován jaterním CYP3A4. Byla také prokázána gastrointestinální metabolizace pomocí CYP3A4 ve střevní stěně. Souběžné užívání léčivých přípravků nebo léků rostlinného původu, 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 přerušování podávání takových léčivých přípravků nebo léků rostlinného původu ovlivnit rychlost metabolismu takrolimu, a tím i hladiny takrolimu v krvi.

Farmakokinetické 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 není výrazný.

Důrazně se 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 CYP3A4 nebo jinak působit na hladiny takrolimu v krvi, a přerušit nebo přizpůsobit podle potřeby dávku takrolimu tak, aby jeho hladiny zůstaly stejné (viz body 4.2 a 4.4). Stejně tak je třeba pacienty pečlivě sledovat, pokud je jim podáván takrolimus současně s jinými látkami, které mají vliv na CYP3A4, protože účinky na expozici takrolimu tak mohou být zesíleny nebo potlačeny.

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

##### *Inhibitory CYP3A4, které mohou vést ke zvýšení hladin takrolimu v krvi*

V klinické praxi bylo prokázáno, že následující látky zvyšují hladiny takrolimu v krvi: Silné interakce byly pozorovány u antimykotických látek, jako je ketokonazol, flukonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol a isovukonazol, u makrolidových antibiotik, jako je erythromycin, telithromycin, troleandomycin, u inhibitorů HIV proteázy (např. ritonaviru, nelfinaviru, sachinaviru) nebo u inhibitorů HCV proteázy (např. telapreviru, bocepreviru a kombinace ombitasviru a paritapreviru s ritonavirem, při podávání s dasabuvirem nebo bez něj), nebo CMV antivirotikum letermovir, látky k optimalizaci farmakokinetiky kobicistatu a inhibitorů tyrosinkinázy idelalisibu, ceritinibu, nilotinibu, krizotinibu a imatinibu. Současné podávání těchto látek může vyžadovat snížené dávky takrolimu téměř u všech pacientů. Farmakologické studie ukázaly, že vzestup krevních hladin je hlavně důsledkem zvýšení biologické dostupnosti takrolimu vlivem inhibice gastrointestinálního metabolismu. Účinek na jaterní clearance je méně výrazný.

Slabší interakce byly pozorovány u klotrimazolu, klarithromycinu, josamycinu, nifedipinu,

nikardipinu, diltiazemu, verapamilu, amiodaronu, danazolu, ethinylestradiolu, omeprazolu, HCV antivirotik elbasviru/grazopreviru a glecapreviru/pibrentasviru, nefazodonu a (čínských) rostlinných přípravků obsahujících extrakt z rostliny *Schisandra sphenanthera*.

*In vitro* bylo prokázáno, že následující látky jsou potenciálními inhibitory takrolimového metabolismu: bromokryptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, norethindron, chinidin, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycin a azithromycin.

Bylo zaznamenáno zvýšení hladiny takrolimu v krvi a zvýšení riziko závažných nežádoucích účinků (např. neurotoxicita, prodloužení QT intervalu) (viz bod 4.4) u grapefruitové šťávy, a proto je třeba se vyhnout jejímu požívání.

Lansoprazol a cyklosporin mohou inhibovat metabolismus takrolimu zprostředkovaný CYP3A4 a vést ke zvýšení koncentrací takrolimu v krvi. Kromě toho se mohou vyskytnout synergistické/aditivní nefrotoxicke účinky. Simultánního používání cyklosporinu a takrolimu je třeba se vyvarovat (viz bod 4.4).

#### 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.

Při současném podávání takrolimu a kanabidiolu je třeba pečlivě sledovat výskyt nežádoucích účinků. Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě potřeby upravte dávku takrolimu (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Jiné interakce, které mohou vést ke zvýšení hladin takrolimu v krvi*

Takrolimus je velkou měrou vázán na plazmatické bílkoviny. Proto je třeba uvážit možnou interakci s jinými léčivými látkami, o nichž je známo, že mají vysokou afinitu k plazmatickým bílkovinám (např. NSAID, perorální antikoagulancia nebo perorální antidiabetika).

Další potenciální interakce, které mohou zvýšit systémovou expozici takrolimu, zahrnují prokinetika (jako metoklopramid a cisaprid), cimetidin a magnesium-aluminium-hydroxid.

#### *Induktory CYP3A4, které mohou vést ke snížení hladin takrolimu v krvi*

Klinicky vykazují schopnost snižovat hladiny takrolimu v krvi následující látky:

Silné interakce byly pozorovány u rifampicinu, fenytoinu, apalutamidu, enzalutamidu, mitotanu a třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*), což může vyžadovat zvýšení dávky takrolimu téměř u všech pacientů. Klinicky významné interakce byly pozorovány rovněž u fenobarbitalu. Prokázalo se, že udržovací dávky kortikosteroidů snižují hladiny takrolimu v krvi.

Vysoké dávky prednisolonu nebo methylprednisolonu podávané při léčbě akutní rejekce mají potenciál zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi.

Karbamazepin, metamizol, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin a isoniazid mohou snižovat koncentraci takrolimu.

Souběžné podávání takrolimu s metamizolem, což je induktor metabolizujících enzymů, včetně CYP2B6 a CYP3A4, může způsobit snížení plazmatických koncentrací takrolimu s možným snížením klinické účinnosti. Z toho důvodu se při souběžném podávání metamizolu a takrolimu doporučuje opatrnost; klinická odpověď a/nebo hladiny léku by měly být podle potřeby sledovány.

Kasprofungin 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 nutnosti zvýšte dávku takrolimu (viz bod 4.2). Pečlivě sledujte funkci štěpu.

Léčba přímo působícími antiviroty (DAA) může mít vliv na farmakokinetiku takrolimu způsobenou změnami ve funkci 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 nutnosti upravte dávku takrolimu, aby byla nadále zajištěna jeho účinnost a bezpečnost.

Slabé induktory CYP3A4: flukloxacilin

Souběžné podávání 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 nutnosti zvýšte dávku takrolimu (viz bod 4.2). Pečlivě sledujte funkci štěpu.

#### 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.

Poločas cyklosporinu je prodloužen, pokud je souběžně podáván takrolimus. Kromě toho se mohou vyskytnout synergistické/aditivní nefrotoxické účinky. Z těchto důvodů se kombinované podávání cyklosporinu a takrolimu nedoporučuje, a pokud je takrolimus podáván 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.

Takrolimus může snížit clearance steroidních antikoncepčních přípravků, což může mít za následek zvýšené hladiny těchto hormonů v krvi. Při rozhodování o kontracepčních opatřeních je třeba zvláštní pozornosti.

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

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

#### Kyselina mykofenolová

Je nutno dbát zvýšené opatrnosti při převodu z cyklosporinu, který zasahuje do enterohepatální recirkulace kyseliny mykofenolové, na takrolimus, který tento účinek postrádá. Převedení na takrolimus může vést ke změnám expozice kyselině mykofenolové. Léky, které zasahují do enterohepatálního oběhu, 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.

#### Ostatní interakce vedoucí ke klinicky škodlivým účinkům

Současné užívání takrolimu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že mají nefrotoxický nebo neurotoxický účinek, může toto působení zvýšit (např. aminoglykosidy, inhibitory gyrázy, vankomycin, kotrimoxazol (sulfamethoxazol + trimethoprim), NSAID, ganciklovir nebo aciklovir, cidofovir, foskarnet).

Zvýšená nefrotoxicita byla také pozorována po podání amfotericinu B a ibuprofenu ve spojení s takrolimem. Je nutno vyhnout se současnému podávání s léky, které mají známé nefrotoxické

účinky. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, sledujte funkci ledvin a jiné nežádoucí účinky a v případě nutnosti upravte dávku takrolimu.

Současné podávání takrolimu s inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus) může zvýšit riziko výskytu 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 již existující hyperkalemii zvýšit, je třeba se vyhnout vysokému příjmu draslíku a diuretikům šetřícím draslík (např. amilorid, triamteren nebo spironolakton) (viz bod 4.4). Je třeba opatrnosti při současném podávání takrolimu s dalšími přípravky zvyšujícími hladinu draslíku jako například trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), protože o trimethoprimu je známo, že účinkuje jako diuretikum šetřící draslík stejně jako amilorid. Doporučuje se důsledná kontrola hladiny draslíku.

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

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Údaje u člověka potvrdily, že takrolimus prochází placentou. Omezené údaje od příjemců transplantovaných orgánů neprokazují zvýšené riziko nežádoucích účinků na průběh a výsledek těhotenství během léčby takrolimem ve srovnání s jinými imunosupresivními léčivými přípravky. Nicméně byly hlášeny případy samovolných potratů. Doposud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní epidemiologické údaje. Podání takrolimu těhotným ženám lze zvážit, pokud neexistuje bezpečnější alternativa a očekávaný prospěch ospravedlní 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) (incidence byla 66 ze 123 porodů, tj. 53,7 %; ukázalo se nicméně, že většina novorozenců měla vzhledem ke svému gestačnímu věku normální porodní váhu) a také hyperkalemie u novorozence (incidence 8 ze 111 novorozenců, tj. 7,2 %), 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 člověka potvrdily, že takrolimus je vylučován do mateřského mléka. Protože se nedá vyloučit škodlivý vliv na novorozence, nemají ženy v době užívání přípravku Dailiport kojit.

##### Fertilita

U potkanů byl pozorován negativní vliv takrolimu na fertilitu samců (snížený počet a pohyblivost spermií) (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Takrolimus může způsobit zrakové a neurologické poruchy. Tento účinek může být zvýšen, jestliže se při podávání takrolimu současně konzumuje alkohol.

Studie hodnotící účinky takrolimu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

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

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (vyskytující se u více než 10 % pacientů) jsou tremor, porucha funkce ledvin, hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkalemie, infekce, hypertenze a insomnie.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

#### Infekce a infestace

Tak jako u ostatních vysoce účinných imunosupresiv jsou 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 lokalizované infekce.

U pacientů léčených imunosupresivou včetně takrolimu byly hlášeny případy infekcí CMV, nefropatie spojené s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s virem JC.

#### Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené

U pacientů léčených imunosupresivou je zvýšené riziko vzniku malignit. V souvislosti s léčbou takrolimem byly hlášeny benigní a maligní novotvary, včetně lymfoproliferativních poruch spojených s EBV a malignit kůže.

#### Poruchy imunitního systému

U pacientů, kteří užívají takrolimus, byly pozorovány alergické a anafylaktoidní reakce (viz bod 4.4).

<b>Nežádoucí účinky</b>		
<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Časté	Anemie, trombocytopenie, leukopenie, abnormální výsledky analýzy erytrocytů, leukocytóza
	Méně časté	Koagulopatie, pancytopenie, neutropenie, abnormální výsledky analýz koagulace a krvácení, trombotická mikroangiopatie
	Vzácné	Trombotická trombocytopenická purpura, hypoprotrombinemie
	Není známo	Čistá aplazie červené krevní řady, agranulocytóza, hemolytická anemie, febrilní neutropenie
<b>Endokrinní poruchy</b>	Vzácné	Hirsutismus
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Velmi časté	Diabetes mellitus, hyperglykemické stavy, hyperkalemie
	Časté	Metabolické acidózy, abnormality jiných iontů, hyponatremie, retence tekutin, hyperurikemie, hypomagnesemie, hypokalemie, hypokalcemie, snížená chuť k jídlu, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriacylglycerolemie, hypofosfatemie
	Méně časté	Dehydratace, hypoglykemie,

		hypoproteinemie, hyperfosfatemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Velmi časté	Insomnie
	Časté	Zmatenost a dezorientace, deprese, příznaky úzkosti, halucinace, duševní poruchy, depresivní nálada, poruchy nálady, noční můry
	Méně časté	Psychotické poruchy
<b>Poruchy nervového systému</b>	Velmi časté	Bolest hlavy, tremor
	Časté	Poruchy nervového systému, záchvaty, poruchy vědomí, periferní neuropatie, závrat', parestezie a dysestezie, zhoršené psaní
	Méně časté	Encefalopatie, krvácení do centrálního nervového systému a cévní mozkové příhody, kóma, poruchy řeči a používání jazyka, plegie a paréza, amnézie
	Vzácné	Hypertonie
	Velmi vzácné	Myastenie
	Není známo	Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)
<b>Poruchy oka</b>	Časté	Oční poruchy, rozmazané vidění, fotofobie
	Méně časté	Katarakta
	Vzácné	Slepota
	Není známo	Neuropatie zrakového nervu
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Časté	Tinitus
	Méně časté	Hypoakusie
	Vzácné	Percepční hluchota
	Velmi vzácné	Porucha sluchu
<b>Srdeční poruchy</b>	Časté	Ischemická choroba srdeční, tachykardie
	Méně časté	Srdeční selhání, ventrikulární arytmie a zástava srdce, supraventrikulární arytmie, kardiomyopatie, ventrikulární hypertrofie, palpitace
	Vzácné	Perikardiální výpotek
	Velmi vzácné	<i>Torsades de pointes</i>
<b>Cévní poruchy</b>	Velmi časté	Hypertenze
	Časté	Tromboembolické a ischemické příhody, cévní hypotenzivní poruchy, krvácení, periferní vaskulární poruchy
	Méně časté	Hluboká žilní trombóza končetin, šok, infarkt
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Časté	Poruchy parenchymu plic, dyspnoe, pleurální výpotek, kašel, faryngitida, nazální kongesce a záněty
	Méně časté	Respirační selhání, poruchy respiračního traktu, astma
	Vzácné	Syndrom akutní respirační tísně
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté	Průjem, nauzea
	Časté	Gastrointestinální příznaky, zvracení, gastrointestinální a abdominální bolest, gastrointestinální zánětlivé stavy, gastrointestinální krvácení, gastrointestinální ulcerace a perforace, ascites, stomatitida a ulcerace, zácpa, dyspeptické známky a

		příznaky, flatulence, plynatost a distenze střev, řídká stolice
	Méně časté	Akutní a chronická pankreatitida, paralytický ileus, refluxní choroba jícnu, porucha vyprazdňování žaludku
	Vzácné	Pankreatická pseudocysta, subileus
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Časté	Poruchy žlučových cest, hepatocelulární poškození a hepatitida, cholestáza a ikterus
	Vzácné	Venookluzivní choroba jater, trombóza arteria hepatica
	Velmi vzácné	Selhání jater
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Časté	Vyrážka, pruritus, alopecie, akné, zvýšené pocení
	Méně časté	Dermatitida, fotosenzitivita
	Vzácné	Toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)
	Velmi vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Časté	Artralgie, bolest zad, svalové křeče, bolest v končetině
	Méně časté	Kloubní onemocnění
	Vzácné	Snížená pohyblivost
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Velmi časté	Porucha funkce ledvin
	Časté	Renální selhání, akutní renální selhání, toxická nefropatie, renální tubulární nekróza, močové abnormality, oligurie, příznaky postižení močového měchýře a uretry
	Méně časté	Hemolyticko-uremický syndrom, anurie
	Velmi vzácné	Nefropatie, hemoragická cystitida
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Méně časté	Dysmenorea a děložní krvácení
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Časté	Febrilní stavy, bolest a diskomfort, astenické stavy, edém, porucha percepce tělesné teploty
	Méně časté	Onemocnění podobající se chřipce, nervozita, abnormální pocit, multiorgánové selhání, pocit tlaku na hrudi, teplotní intolerance
	Vzácné	Pády, vředy, tíseň na hrudi, žízeň
	Velmi vzácné	Zmnožení tukové tkáně
	Není známo	Febrilní neutropenie
<b>Vyšetření</b>	Velmi časté	Abnormální funkční jaterní testy
	Časté	Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená tělesná hmotnost
	Méně časté	Zvýšená sérová amyláza, abnormální EKG nálezy, abnormality při vyšetření srdeční frekvence a pulzu, snížená tělesná hmotnost, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi
	Velmi vzácné	Abnormální echokardiogram, prodloužení intervalu QT na EKG
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	Časté	Primární dysfunkce štěpu

Byly pozorovány chyby v medikaci včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn různých forem takrolimu s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. V této



souvislosti byla hlášena řada případů rejekce transplantátu (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Bolest v končetinách 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 supraterapeutickými 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

### **4.9 Předávkování**

Zkušenosti s předávkováním jsou omezené. Bylo popsáno několik případů náhodného předávkování takrolimem s následujícími příznaky: tremor, bolest hlavy, nauzea a zvracení, infekce, kopřivka, letargie, zvýšené hladiny močoviny v krvi, sérového kreatininu a hladiny alaninaminotransferázy.

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

Vysoká molekulární hmotnost, nízká rozpustnost ve vodě a rozsáhlá vazba na erytrocyty a plazmatické bílkoviny jsou důvodem, proč se předpokládá, že takrolimus nebude dialyzovatelný. V ojedinělých případech u pacientů s velmi vysokými plazmatickými hladinami byla při redukci toxických koncentrací takrolimu efektivní hemofiltrace, eventuálně hemodiafiltrace. Při perorální intoxikaci 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

Předpokládá se, že účinek takrolimu na molekulární úrovni je zprostředkován vazbou na cytosolový protein (FKBP12), který je zodpovědný za nitrobuněčnou akumulaci sloučeniny. Komplex FKBP12-takrolimus se specificky a kompetitivně váže na kalcineurin, čímž ho inhibuje. Tím dochází ke kalcium-dependentní inhibici signálních drah T-buněk, čímž se zamezí transkripci určité skupiny genů cytokinů.

#### Farmakodynamické účinky

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

Takrolimus zejména inhibuje tvorbu cytotoxických lymfocytů, které jsou hlavně zodpovědné za odhojení štěpů. Potlačuje aktivaci T-buněk a proliferaci B-buněk, která je závislá na T-pomocných buňkách, a také tvorbu lymfokinů (jako např. interleukinu 2, interleukinu 3 a  $\gamma$ -interferonu) a expresi receptorů interleukinu 2.

## Klinická účinnost a bezpečnost

### Výsledky z klinických studií s takrolimem podávaným jednou denně

#### *Transplantace jater*

Účinnost a bezpečnost přípravků s obsahem takrolimu s prodlouženým a okamžitým uvolňováním, u obou v kombinaci s kortikosteroidy, byla porovnáвана u 471 *de novo* příjemců jaterního transplantátu. Četnost biopsií potvrzené akutní rejekce v období prvních 24 týdnů po transplantaci byla 32,6 % ve skupině užívající takrolimus s prodlouženým uvolňováním (n = 237) a 29,3 % ve skupině užívající takrolimus s okamžitým uvolňováním (n = 234). Rozdíl v účinnosti léčby (prodloužené - okamžité uvolňování) činil 3,3 % (95% interval spolehlivosti [-5,7 %, 12,3 %]). Podíl pacientů s dvanáctiměsíčním přežitím byl 89,2 % ve skupině užívající takrolimus s prodlouženým uvolňováním a 90,8 % ve skupině užívající takrolimus s okamžitým uvolňováním. Ve skupině užívající takrolimus s prodlouženým uvolňováním zemřelo 25 pacientů (14 žen, 11 mužů) a ve skupině užívající takrolimus s okamžitým uvolňováním 24 pacientů (5 žen, 19 mužů). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 85,3 % pacientů u takrolimu s prodlouženým uvolňováním a 85,6 % pacientů u takrolimu s okamžitým uvolňováním.

#### *Transplantace ledvin*

Účinnost a bezpečnost přípravků s obsahem takrolimu s prodlouženým a okamžitým uvolňováním, u obou v kombinaci s mofetil-mykofenolátem (MMF) a kortikosteroidy, byla porovnáвана u 667 *de novo* příjemců ledvinového transplantátu. Četnost biopsií potvrzené akutní rejekce v období prvních 24 týdnů po transplantaci byla 18,6 % ve skupině užívající takrolimus s prodlouženým uvolňováním (n = 331) a 14,9 % ve skupině užívající takrolimus s okamžitým uvolňováním (n = 336). Rozdíl v účinnosti léčby (prodloužené - okamžité uvolňování) činil 3,8 % (95% interval spolehlivosti [-2,1 %, 9,6 %]). Podíl pacientů s dvanáctiměsíčním přežitím byl 96,9 % ve skupině užívající takrolimus s prodlouženým uvolňováním a 97,5 % ve skupině užívající takrolimus s okamžitým uvolňováním. Ve skupině užívající takrolimus s prodlouženým uvolňováním zemřelo 10 pacientů (3 ženy, 7 mužů) a ve skupině užívající takrolimus s okamžitým uvolňováním 8 pacientů (3 ženy, 5 mužů). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 91,5 % pacientů u takrolimu s prodlouženým uvolňováním a 92,8 % pacientů u takrolimu s okamžitým uvolňováním.

Účinnost a bezpečnost takrolimu s okamžitým uvolňováním, cyklosporinu a takrolimu s prodlouženým uvolňováním, u všech v kombinaci s protilátkovou indukci basiliximabem, MMF a kortikosteroidy, byla porovnáвана u 638 *de novo* příjemců ledvinového transplantátu. Incidence selhání léčby po 12 měsících (definovaného jako úmrtí, ztráta štěpu, biopsií potvrzená akutní rejekce nebo nemožnost dalšího sledování pacienta) byla 14 % ve skupině užívající takrolimus s prodlouženým uvolňováním (n = 214), 15,1 % ve skupině užívající takrolimus s okamžitým uvolňováním (n = 212) a 17,0 % ve skupině cyklosporinu (n = 212). Rozdíl v účinnosti léčby činil -3,0 % (takrolimus s prodlouženým uvolňováním-cyklosporin) (95,2% interval spolehlivosti [-9,9 %, 4,0 %]) při srovnání takrolimu s prodlouženým uvolňováním s cyklosporinem a -1,9% (takrolimus s okamžitým uvolňováním-cyklosporin) (95,2 % interval spolehlivosti [-8,9 %, 5,2 %]) při srovnání takrolimu s okamžitým uvolňováním s cyklosporinem. Podíly pacientů s dvanáctiměsíčním přežitím byly následující: 98,6 % pacientů u takrolimu s prodlouženým uvolňováním, 95,7 % pacientů u takrolimu s okamžitým uvolňováním a 97,6 % u cyklosporinu. Ve skupině užívající takrolimus s prodlouženým uvolňováním zemřeli 3 pacienti (všichni byli muži), ve skupině užívající takrolimus s okamžitým uvolňováním 10 pacientů (3 ženy, 7 mužů) a ve skupině s cyklosporinem 6 pacientů (3 muži a 3 ženy). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 96,7 % pacientů u takrolimu s prodlouženým uvolňováním, 92,9 % pacientů u takrolimu s okamžitým uvolňováním a 95,7 % pacientů u cyklosporinu.

### Klinická účinnost a bezpečnost takrolimu s okamžitým uvolňováním podávaného dvakrát denně

### u primárních transplantací orgánů

V prospektivních studiích byl účinek takrolimu jako primárního imunosupresiva sledován u přibližně 175 pacientů po transplantaci plic, 475 pacientů po transplantaci pankreatu a 630 pacientů po transplantaci střeva. Celkově lze říct, že bezpečnostní profil takrolimu s okamžitým uvolňováním v těchto uveřejněných studiích byl podobný jako v rozsáhlých studiích, kde byl takrolimus s okamžitým uvolňováním použit jako primární léčba u transplantací jater, ledvin a srdce. Výsledky účinnosti v největších studiích každé indikace jsou shrnuty níže.

#### *Transplantace plic*

Předběžná analýza nedávné multicentrické studie s takrolimem s okamžitým uvolňováním se zabývala 110 pacienty, kteří podle náhodného výběru 1:1 dostávali buď takrolimus, nebo cyklosporin. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infuzí 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 hlášen 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 pacientů byl 80,8 % u takrolimu a 83 % u skupiny s cyklosporinem.

Další randomizovaná studie zahrnovala 66 pacientů léčených takrolimem oproti 67 pacientům léčeným cyklosporinem. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infuzí v dávce 0,025 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávce 0,15 mg/kg/den s následným přizpůsobením dávky cílovým minimálním hladinám v rovnovážném stavu v krvi v rozmezí 10 až 20 ng/ml. Jeden rok přežilo 83 % pacientů léčených takrolimem a 71 % těch, kteří byli léčeni cyklosporinem, dvouleté přežití bylo podle uvedeného pořadí 76 % a 66 %. Akutní rejekční příhody na 100 pacientů/dnů byly početně méně časté u skupiny s takrolimem (0,85 příhod), než u skupiny užívající cyklosporin (1,09 příhod). Obliterující bronchiolitida se vyvinula u 21,7 % pacientů léčených takrolimem a u 38,0 % pacientů ve skupině s cyklosporinem ( $p=0,025$ ). Přechod 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 skupiny s takrolimem a 24 do skupiny s cyklosporinem. Podávání takrolimu bylo zahájeno kontinuální intravenózní infuzí 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 rovnovážném stavu v krvi 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 po 6 měsících (57,7 % proti 45,8 %) i po jednom roce (50 % proti 33,3 %).

Tyto tři studie vykazovaly podobné přežívání. Výskyt akutní rejekce byl ve všech třech studiích početně nižší u takrolimu a jedna ze studií zjistila významně nižší výskyt syndromu obliterující bronchiolitidy při léčbě takrolimem.

#### *Transplantace pankreatu*

Multicentrická studie s takrolimem s okamžitým uvolňováním zahrnovala 205 pacientů, kteří podstoupili současnou transplantaci pankreatu a ledvin a byli randomizováni do skupiny s takrolimem ( $n=103$ ) a do skupiny s cyklosporinem ( $n=102$ ). Počáteční perorální dávka takrolimu podle protokolu byla 0,2 mg/kg/den, a později byla přizpůsobována tak, aby bylo dosaženo cílových minimálních hladin v rovnovážném stavu v krvi 8 až 15 ng/ml pátého dne a 5 až 10 ng/ml po šestém měsíci.

Přežívání transplantovaného pankreatu jeden rok po operaci bylo významně vyšší u takrolimu 91,3 %, než u cyklosporinu 74,5 % ( $p<0,0005$ ), zatímco přežití ledvinového štěpu bylo v obou skupinách podobné. Celkem 34 pacientů bylo převedeno z léčby cyklosporinem na takrolimus, ale pouze 6 pacientů léčených takrolimem vyžadovalo převedení na alternativní terapii.

### *Transplantace střeva*

Uveřejněná klinická studie z jednoho centra o použití takrolimu s okamžitým uvolňováním k primární léčbě po transplantaci střeva ukázala, že vypočítaná míra přežití 155 pacientů (65 po transplantaci pouze střeva, 75 jater a střeva, 25 po multiviscerální transplantaci), kteří dostávali takrolimus a prednison, byla 75 % po jednom roce, 54 % po 5 letech a 42 % po 10 letech. V prvních letech byla počáteční perorální dávka takrolimu 0,3 mg/kg/den. Současně se vzrůstající zkušeností se v průběhu 11 let trvale zlepšovaly i výsledky. Zřejmě k tomu přispěla v této indikaci během let řada inovací, jako například technika pro časnou detekci infekce virem Epstein-Barr (EBV) a CMV, augmentace kostní dřeně, současné užívání daklizumabu, antagonisty interleukinu 2, nižší počáteční dávky takrolimu s cílovými minimálními hladinami v rovnovážném stavu 10 až 15 ng/ml a nejnověji také ozařování alotransplantátu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Bylo prokázáno, že u člověka může docházet k absorpci takrolimu v celém gastrointestinálním traktu. Celkově je dostupný takrolimus rychle absorbován. Dailiport je forma takrolimu s prodlouženým uvolňováním, vyznačuje se prodlouženým perorálním absorpčním profilem s průměrným časem k dosažení maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) přibližně 2 hodiny ( $t_{max}$ ).

Absorpce je variabilní a průměrná perorální biologická dostupnost takrolimu (stanovená u takrolimu s okamžitým uvolňováním) je v rozmezí 20 – 25 % (individuální rozmezí u dospělých pacientů je 6 – 43 %). Perorální biologická dostupnost takrolimu s prodlouženým uvolňováním se snižuje, pokud je podán po jídle. Rychlost i rozsah absorpce takrolimu s prodlouženým uvolňováním se snižuje, je-li podáván s jídlem.

Žluč neovlivňuje absorpci takrolimu. Léčbu přípravkem Dailiport tedy lze zahájit perorálně.

U takrolimu s prodlouženým uvolňováním existuje těsná korelace mezi AUC a minimálními hladinami v rovnovážném stavu v plné krvi. Monitorování minimálních hladin v rovnovážném stavu v plné krvi je proto vhodným způsobem pro odhad systémové expozice.

### Distribuce

Distribuce takrolimu po intravenózním podání má u člověka bifázický průběh. V systémovém oběhu se takrolimus silně váže na erythrocyty, což má za následek distribuční poměr koncentrací mezi plnou krví a plazmou 20:1. V plazmě se takrolimus silně váže (> 98,8 %) na plazmatické bílkoviny, hlavně na sérový albumin a  $\alpha$ -1-kyselý glykoprotein.

Takrolimus je v těle rozsáhle distribuován. Distribuční objem v rovnovážném stavu odvozený od plazmatické koncentrace je přibližně 1300 l (u zdravých dobrovolníků). Odpovídajícím údajem v plné krvi je průměrně 47,6 l.

### Metabolismus

Takrolimus je z velké části metabolizován v játrech, primárně cytochromem P450-3A4 a cytochromem P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus je také ze značné části metabolizován 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 systémovém oběhu byl nalezen pouze jeden z neaktivních metabolitů v nízkých koncentracích. Metabolity tedy nepřispívají k farmakologické aktivitě takrolimu.

### Eliminace

Takrolimus je látka s nízkou clearance. U zdravých dobrovolníků byla celková tělesná clearance stanovená z plné krve v průměru 2,25 l/hod. U dospělých pacientů po transplantaci

jater, ledvin a srdce byla naměřena clearance 4,1 l/hod, 6,7 l/hod a 3,9 l/hod v uvedeném pořadí.

Faktory, jako nízký hematokrit a nízká hladina bílkovin, které mají za následek zvýšení podílu nevázané frakce takrolimu nebo zvýšení metabolismu indukované kortikosteroidy, se považují za odpovědné za vyšší clearance pozorované u příjemců transplantátů.

Poločas takrolimu je dlouhý a variabilní. U zdravých jedinců je průměrný poločas stanovený v plné krvi přibližně 43 hodin.

Po intravenózním i perorálním podání takrolimu značeného <sup>14</sup>C se většina radioaktivity vyloučila stolicí. Přibližně 2 % se vyloučila močí. Méně než 1 % nezměněného takrolimu bylo detekováno v moči a stolici, což ukazuje, že takrolimus je takřka úplně metabolizován před eliminací a že žluč má zásadní roli v procesu eliminace.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve zkouškách toxicity na potkanech a pavíanech 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 se objevilo 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 s prodlouženým uvolňováním při transplantaci v klinické praxi.

U potkanů a králíků byla pozorována embryofetální toxicita, a to pouze v dávkách, které způsobily 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 zhoršení růstu. U potkanů byl zaznamenán nepříznivý účinek takrolimu na samčí fertilitu projevující se sníženým množstvím a pohyblivostí spermií.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### *Obsah tobolky*

Ethylcelulosa  
Hypromelosa  
Monohydrát laktosy  
Magnesium-stearát

#### *Tobolka*

##### Dailiport 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Brilantní modř FCF (E133)  
Červeň Allura AC (E129)  
Oxid titaničitý (E171)  
Oranžová žluť (E110)  
Želatina  
Tartrazin (E102)

##### Dailiport 1 mg a 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Brilantní modř FCF (E133)  
Červeň Allura AC (E129)  
Oxid titaničitý (E171)  
Oranžová žluť (E110)

Želatina

Dailiport 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Brilantní modř FCF (E133)

Červeň Allura AC (E129)

Oxid titaničitý (E171)

Oranžová žlut' (E110)

Želatina

Erythrosin (E127)

*Potiskový inkoust*

Esterifikovaný šelak

Hlinitý lak červeně Allura AC (E129)

Hlinitý lak brilantní modře FCF (E133)

Hlinitý lak oranžové žluti (E110)

Propylenglykol (E1520)

Sójový lecithin

Simetikon

## 6.2 Inkompatibility

Takrolimus není kompatibilní s PVC (polyvinylchlorid). Sondy, stříkačky nebo jiná vybavení používaná k přípravě suspenze z obsahu tobolky nesmí obsahovat PVC.

## 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po otevření sáčku: 1 rok.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu (hliníkový sáček), aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistry a vysoušedlo v zataveném hliníkovém sáčku.

Velikosti balení: 30, 50, 60 (2x30) a 100 (2x50) tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním v blistrech a 30x1, 50x1, 60x1 (2x30) a 100x1 (2x50) tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním v jednodávkových perforovaných blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nespotebovaný léčivý přípravek nebo odpadní materiál má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Dailiport 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním: 59/325/18-C

Dailiport 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním: 59/326/18-C

Dailiport 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním: 59/327/18-C

Dailiport 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním: 59/328/18-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. 10. 2019

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 3. 2024