

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Modigraf 0,2 mg granule pro perorální suspenzi
Modigraf 1 mg granule pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Modigraf 0,2 mg granule pro perorální suspenzi

Jeden sáček obsahuje tacrolimusum 0,2 mg (ve formě monohydrátu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden sáček obsahuje 94,7 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Modigraf 1 mg granule pro perorální suspenzi

Jeden sáček obsahuje tacrolimusum 1 mg (ve formě monohydrátu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden sáček obsahuje 473 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule pro perorální suspenzi.
Bílé granule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých a dětských příjemců ledvinového, jaterního nebo srdečního alogenního štěpu.

Léčba rejekce alogenního štěpu nereagujícího na jiná imunosupresiva u dospělých a dětských pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Předepisovat tento léčivý přípravek a provádět změny imunosupresivní léčby může pouze lékař, který má zkušenosti s imunosupresivní léčbou a péčí o pacienty po transplantaci. Modigraf je takrolimus ve formě granulí určený k podávání dvakrát denně. Léčba přípravkem Modigraf vyžaduje pečlivé sledování personálem, který je přiměřeně kvalifikován a vybaven.

Dávkování

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

Během prvních dvou týdnů po transplantaci se doporučuje pečlivé a pravidelné monitorování minimálních hladin takrolimu, aby byla zajištěna adekvátní expozice léčivé látky v časném potransplantačním období. Vzhledem k tomu, že takrolimus je látka s nízkou clearance, může u přípravku Modigraf trvat několik dní, než se po úpravě režimu dávkování dosáhne ustáleného stavu (viz níže pod „Sledování terapeutických hladin“ a bod 5.2).

Pacienti užívající Modigraf by neměli být převáděni na formu s prodlouženým uvolňováním (Advagraf), protože mezi oběma formami nelze vyloučit klinicky významný rozdíl v biologické dostupnosti. Obecně je náhodná, nezamýšlená nebo nekontrolovaná záměna různých forem takrolimu, a to jak s okamžitým, tak s prodlouženým uvolňováním, 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 režimem dávkování. Změny formy nebo 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.

Profylaxe rejekce transplantátu ledviny

Dospělí

Perorální léčba přípravkem Modigraf by měla začít dávkou 0,20-0,30 mg/kg/den, která se podává rozdělená do dvou dávek (např. ráno a večer). Léčba má začít do 24 hodin po ukončení chirurgického zákroku.

Pokud nelze vzhledem ke klinickému stavu pacienta podávat přípravek perorálně, je třeba začít intravenózní léčbu dávkou 0,05-0,10 mg/kg/den (Prograf 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok) podávanou kontinuální infuzí po dobu 24 hodin.

Pediatrická populace

Počáteční perorální dávka 0,30 mg/kg/den se podává rozdělená do dvou dávek (např. ráno a večer). Pokud stav pacienta nedovoluje zahájit perorální léčbu, je třeba začít intravenózní léčbu dávkou 0,075-0,100 mg/kg/den (Prograf 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok) podávanou kontinuální infuzí po dobu 24 hodin.

Úprava dávky během potrasplantačního období u dospělých a pediatrických pacientů

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

Profylaxe rejekce transplantátu jater

Dospělí

Perorální léčba přípravkem Modigraf by měla začít dávkou 0,10-0,20 mg/kg/den, která se podává rozdělená do dvou dávek (např. ráno a večer). Léčba má začít přibližně 12 hodin po ukončení chirurgického zákroku.

Pokud nelze vzhledem ke klinickému stavu pacienta podávat přípravek perorálně, je třeba začít intravenózní léčbu dávkou 0,01-0,05 mg/kg/den (Prograf 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok) podávanou kontinuální infuzí po dobu 24 hodin.

Pediatrická populace

Počáteční perorální dávka 0,30 mg/kg/den se podává rozdělená do dvou dávek (např. ráno a večer). Pokud stav pacienta nedovoluje zahájit perorální léčbu, je třeba začít intravenózní léčbu dávkou 0,05 mg/kg/den (Prograf 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok) podávanou kontinuální infuzí po dobu 24 hodin.

Úprava dávky během potrasplantačního období u dospělých a pediatrických pacientů

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

Profylaxe rejekce transplantátu srdce

Dospělí

Modigraf 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 přípravkem Modigraf 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 (Prograf 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok).

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 mofetyl mykofenolátem a kortikoidy nebo v kombinaci se sirolimem a kortikoidy.

Pediatrická populace

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

U pacientů bez indukce protilátkami je doporučena počáteční dávka v případě zahájení léčby intravenózní cestou 0,03 - 0,05 mg/kg/den v kontinuální infuzi po dobu 24 hodin (Prograf 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok) tak, aby koncentrace takrolimu v krvi dosahovala hodnot 15-25 nanogramů/ml. Jakmile je to klinicky proveditelné, měli by 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 přípravkem Modigraf zahájena perorálně, je doporučena počáteční dávka 0,10 - 0,30 mg/kg/den a má být aplikována ve dvou dílčích dávkách (např. ráno a večer).

Úprava dávky v potrasplantačním období u dospělých a pediatrické populace

Dávky takrolimu se obvykle v potrasplantačním období snižují. Potrasplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Konverze mezi přípravky Modigraf a Prograf

U zdravých subjektů byla systémová expozice takrolimu (AUC) po jednorázovém podání u přípravku Modigraf přibližně o 18 % vyšší než u přípravku Prograf tobolky. Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti užívání granulí Modigraf po dočasné konverzi z přípravků Prograf nebo Advagraf u kriticky nemocných pacientů.

U příjemců alotransplantátu, kteří jsou stabilizováni na udržovací terapii granulemi Modigraf a vyžadují převod na Prograf tobolky, by měl být tento převod proveden v poměru 1:1 (mg:mg) celkové denní dávky. Pokud není podávání shodné dávky možné, měla by být celková denní dávka přípravku Prograf zaokrouhlena nahoru na nejbližší možnou hodnotu s tím, že vyšší dávka se podává ráno a nižší večer.

Podobně i u konverze pacientů z tobolek Prograf na Modigraf granule by měla být celková denní dávka přípravku Modigraf pokud možno shodná s celkovou denní dávkou přípravku Prograf. Pokud není konverze na stejně vysokou dávku možná, zaokrouhluje se celková denní dávka přípravku Modigraf na nejbližší nižší dávku, kterou umožňují sáčky o obsahu 0,2 mg a 1 mg.

Celková denní dávka granulí Modigraf se rozděluje do dvou stejně vysokých dávek. Pokud nejsou stejné dávky možné, podává se vyšší dávka ráno a nižší večer. Obsah sáčků přípravku Modigraf se nesmí rozdělovat.

Příklad: Celková denní dávka přípravku Prograf tobolky je podávána jako 1 mg ráno a 0,5 mg večer. Denní dávka přípravku Modigraf ve výši 1,4 mg se v takovém případě rozdělí na 0,8 mg ráno a 0,6 mg večer.

Minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu by se měly stanovit před konverzí a pak do 1 týdne po konverzi. 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 takrolimem 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 Modigraf snížit.

Léčba rejekce alogenního štěpu po transplantaci ledvin nebo jater - dospělí a pediatričtí pacienti

Konverze z jiných imunosupresiv na Modigraf podávaný dvakrát denně by měla být zahájena počáteční perorální dávkou doporučovanou pro primární imunosupresi.

Léčba rejekce alogenního štěpu po transplantaci srdce – dospělí a pediatričtí pacienti

Dospělým pacientům převáděným na Modigraf by měla být podávána počáteční perorální dávka 0,15 mg/kg/den, která se podává rozdělená do dvou dávek (např. ráno a večer). Dětským pacientům převáděným na takrolimus, by měla být podávána počáteční perorální dávka 0,20 - 0,30 mg/kg/den rozdělená do dvou dávek (např. ráno a večer).

Léčba rejekce alogenního štěpu po jiných typech transplantací

Doporučená dávkování u pacientů po transplantaci plic, pankreatu a střeva vycházejí z omezených údajů z prospektivních klinických studií s přípravkem Prograf. Prograf 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 tolerability 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_{12}) a systémovou expozicí (AUC_{0-12}) je u obou lékových forem – přípravků Modigraf granule a Prograf tobolky – obdobný.

V potransplantačním období by měly být sledovány minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu v krvi. Stanovení minimální hladiny takrolimu v krvi se má provádět 12 hodin po podání granulí Modigraf, tedy 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 v krvi je nutno monitorovat alespoň dvakrát týdně během časného potrasplantačního období a potom pravidelně během udržovací léčby. Minimální hladiny takrolimu v krvi je rovněž třeba pečlivě monitorovat, pokud se objeví klinické příznaky toxicity nebo akutní rejekce po konverzi mezi granulemi Modigraf a tobolkami Prograf, při úpravách dávkování, změně imunosupresivního režimu a současném podávání látek, které mohou ovlivnit koncentraci takrolimu v krvi (viz bod 4.5). Frekvence monitorování krevní hladiny 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 (viz bod 5.2).

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 nanogramů/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 potrasplantačním 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 a 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 černošští pacienti vyžadovat k dosažení podobných minimálních hladin v rovnovážném stavu 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

Pediatrickí pacienti obecně vyžadují k dosažení stejných hladin takrolimu v krvi dávky 1½ - 2x vyšší než dospělí.

Způsob podání

Léčba takrolimem se obecně zahajuje perorálním podáváním. Pokud je to nutné, je možné zpočátku podávat Modigraf granule nazogastrickou sondou ve formě suspenze ve vodě.

Doporučuje se podávat perorální denní dávku přípravku Modigraf ve dvou denních dávkách (např. ráno a večer).

Obecně by se měl Modigraf granule užívat nalačno nebo alespoň 1 hodinu před jídlem nebo 2 – 3 hodiny

po jídle, aby se tak dosáhlo maximální absorpce (viz bod 5.2).

Požadovaná dávka se vypočítává z hmotnosti pacienta za použití co nejmenšího počtu sáčků. V šálku připravte suspenzi: 2 ml vody (pokojové teploty) mají být použity na 1 mg takrolimu (až do maximálního množství suspenze 50 ml v závislosti na tělesné hmotnosti). Nemají se používat materiály obsahující polyvinyl chlorid (PVC) (viz bod 6.2). Granule se přidají do vody a zamíchají. K vyprázdnění sáčků se nedoporučuje používat žádné tekutiny nebo pomůcky. Suspenzi lze natáhnout do stříkačky nebo ji může pacient přímo spolknout. Pak se ještě šálek jednou vypláchne stejným množstvím vody a obsah pacient vypije. Suspenzi je nutno podat ihned po přípravě.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti užívání granulí Modigraf po dočasné konverzi z přípravků Prograf nebo Advagraf u kriticky nemocných pacientů.

Pacienti užívající Modigraf by neměli být převáděni na Advagraf, protože mezi oběma formami nelze vyloučit klinicky významný rozdíl v biologické dostupnosti. 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 režimu dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii (viz body 4.2 a 4.8).

V iniciační potransplantační fázi by mělo být rutinně prováděno vyšetřování následujících parametrů: krevní tlak, EKG, neurologický a zrakový stav, glykemie nalačno, ionty (zvláště draslík), jaterní a ledvinové funkční testy, hematologické parametry, srážlivost a hladina bílkovin v plazmě. Pokud dojde ke klinicky relevantním změnám sledovaných parametrů, je třeba zvážit úpravu imunosupresivního režimu.

Pokud se s takrolimem kombinují látky s potenciálem k interakcím (viz bod 4.5), zvláště silné inhibitory CYP3A4 (jako telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycin nebo klaritromycin) nebo induktory CYP3A4 (jako rifampicin, rifabutin), je třeba hladiny takrolimu v krvi monitorovat a jeho dávku přizpůsobit tak, aby se udržela podobná úroveň expozice takrolimu.

Vzhledem k riziku interakcí vedoucích buď k poklesu krevních hladin a snížení klinického účinku takrolimu, nebo k zvýšení krevních hladin takrolimu a riziku toxicity této látky, je třeba se vyhnout užívání rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) či jiných rostlinných přípravků současně s přípravkem Modigraf (viz bod 4.5).

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, o nichž je známo, že mají nefrotoxický nebo neurotoxický účinek, mohou riziko tohoto účinku zvyšovat (viz bod 4.5).

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.

Gastrointestinální poruchy

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

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 zvláště pečlivě.

Srdeční poruchy

Vzácně byly pozorovány ventrikulární hypertrofie a hypertrofie septa hlášené jako kardiomyopatie. 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, zvláště malých dětí a 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 uvážit snížení dávky přípravku Modigraf, 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, 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 konkomitanti medikaci, o níž je známo, že prodlužuje QT interval, vyvolává iontové dysbalance 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 antilymfocytární protilátky (např. basiliximab, daklizumab). 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 Modigraf 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 by, vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku maligních změn kůže, mělo být vystavení kůže slunečnímu a ultrafialovému světlu omezeno tím, že pacienti nosí ochranné oblečení a používají ochranný krém s vysokým ochranným faktorem.

Oportunní infekce

Pacienti léčení imunosupresivy včetně přípravku Modigraf mají zvýšené riziko oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových i protozoárních). Mezi tyto stavy patří i nefropatie spojená s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojená s virem JC. Tyto infekce jsou často spojeny s vysokou celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným nebo dokonce fatálním stavům. Je třeba, aby bral lékař tyto skutečnosti v úvahu při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů se zhoršující se funkcí ledvin nebo s neurologickými příznaky.

Posteriošní reverzibilní encefalopatický syndrom (PRES)

U pacientů léčených takrolimem byl hlášen výskyt reverzibilního posteriošního encefalopatického syndromu (PRES). Pokud se u pacientů užívajících takrolimus objeví příznaky PRES, jako je bolest hlavy, změny duševního stavu, epileptické záchvaty a poruchy vidění, je třeba provést radiologické vyšetření (např. MRI). Pokud je diagnostikován PRES, doporučuje se odpovídající kontrola krevního tlaku a epileptických záchvatů a okamžité přerušení systémového podávání takrolimu. Pokud se přijmou příslušná opatření, většina pacientů se zcela uzdraví.

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, prodělané onemocnění nebo současné podávání léčivých přípravků spojených s PRCA.

Zvláštní skupiny pacientů

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

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

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován jaterním CYP3A4. Byla také prokázána gastrointestinální metabolizace pomocí CYP3A4 ve střešní stěně. Souběžné užívání látek, o nichž je známo, že inhibují nebo indukují CYP3A4, může ovlivnit metabolismus takrolimu, a tím zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi.

Důrazně se doporučuje důkladně sledovat hladiny takrolimu v krvi, stejně jako prodloužení QT intervalu (EKG), funkci ledvin a jiné nežádoucí účinky, 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).

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

Klinicky vykazují schopnost zvyšovat hladiny takrolimu následující látky:

Silné interakce byly pozorovány u antimykotických látek, jako je ketokonazol, flukonazol, itraconazol a vorikonazol, u makrolidového antibiotika erytromycinu a u inhibitorů HIV proteáz (např. ritonaviru, nelfinaviru, sachinaviru) nebo u inhibitorů HCV proteáz (např. telapreviru, bocepreviru). Současné podávání těchto látek může vyžadovat snížené dávky takrolimu téměř u všech pacientů.

Farmakokinetické studie ukázaly, že vzestup krevních hladin je hlavně důsledkem zvýšení biologické dostupnosti takrolimu vlivem inhibice gastrointestinálního metabolismu při perorálním podávání. Účinek na jaterní clearance je vyjádřen méně.

Slabší interakce byly pozorovány u klotrimazolu, klaritromycinu, josamycinu, nifedipinu, nikardipinu, diltiazemu, verapamilu, amiodaronu, danazolu, etinylestradiolu, omeprazolu, nefazodonu a (čínských) rostlinných přípravků obsahujících extrakt z rostliny *Schisandra sphenanthera*.

Bylo prokázáno, že následující látky jsou potenciálními inhibitory takrolimového metabolismu *in vitro*: bromokryptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, norethisteron, chinidin, tamoxifen, troleandomycin.

Bylo zaznamenáno zvýšení hladiny takrolimu v krvi 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.

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 přípravky, o nichž je známo, že mají vysokou afinitu k plazmatickým bílkovinám (např. NSA, perorální antikoagulantia, 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 a třezalky (*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 a isoniazid mají potenciál snižovat koncentraci takrolimu.

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.

Takrolimus může snížit clearance steroidních antikoncepčních prostředků. Poněvadž to může mít za následek zvýšené hladiny těchto hormonů v krvi, je třeba opatrnosti při rozhodování o kontracepčních opatřeních.

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.

Ostatní interakce, které vedly ke škodlivým klinickým účinkům

Současné užívání takrolimu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že mají nefrotoxický nebo neurotoxický účinek, může tyto účinky zvýšit (např. aminoglykosidy, inhibitory gyrázy, vankomycin, sulfamethoxazol s trimethoprimem, NSA, ganciklovir nebo aciklovir).

Zvýšená nefrotoxicita byla pozorována po podání amfotericinu B a ibuprofenu ve spojení s takrolimem.

Vzhledem k tomu, že léčba takrolimem může být spojena s hyperkalemií nebo může zvýšit již existující hyperkalemiu, je třeba se vyhnout vysokému příjmu draslíku a diuretikům šetřícím draslík (např. amiloridu, triamterenu nebo spironolaktonu) (viz bod 4.4).

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 (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, že by ve srovnání s jinými imunosupresivními léčivými přípravky bylo riziko nežádoucích účinků a vlivu na průběh a výsledek těhotenství během léčby takrolimem zvýšeno. 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 příhody 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, a to v dávkách, které vykazují toxicitu pro matku (viz bod 5.3). Takrolimus ovlivňuje fertilitu samců potkanů (viz bod 5.3).

Kojení

Údaje u člověka potvrdily, že takrolimus je vylučován do mateřského mléka. Poněvadž se nedá vyloučit škodlivý vliv na novorozence, neměly by ženy v době užívání takrolimu 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 je takrolimus podáván současně s alkoholem.

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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.

Seznam nežádoucích účinků

Četnost výskytu nežádoucích účinků je definována následovně: 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 ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Tak jako u ostatních silně účinných imunosupresiv jsou také při léčbě takrolimem pacienti často vystaveni zvýšenému riziku infekcí (virových, bakteriálních, plísňových, protozoárních). Průběh dříve vzniklých infekcí se může zhoršit. Mohou vzniknout jak generalizované, tak lokalizované infekce.

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

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

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 malignity kůže.

Poruchy krve a lymfatického systému

časté: anemie, trombocytopenie, leukopenie, abnormální výsledky analýzy erytrocytů, leukocytóza
méně časté: koagulopatie, pancytopenie, neutropenie, abnormální výsledky analýz koagulace a krvácení
vzácné: trombotická trombocytopenická purpura, hypoprotrombinemie
není známo: čistá aplazie červené krevní řady, agranulocytóza, hemolytická anemie.

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: diabetes mellitus, hyperglykemické stavy, hyperkalemie
časté: metabolické acidózy, abnormality jiných iontů, hyponatremie, retence tekutin, hypeurikemie, hypomagnesemie, hypokalemie, hypokalcemie, snížená chuť k jídlu, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie
méně časté: dehydratace, hypoglykemie, hypoproteinemie, hyperfosfatemie.

Psychiatrické poruchy

velmi časté: insomnie
časté: zmatenost a dezorientace, deprese, příznaky úzkosti, halucinace, duševní poruchy, depresivní nálada, poruchy nálady, noční můry
méně časté: psychotické poruchy.

Poruchy nervového systému

velmi časté: bolest hlavy, tremor
časté: poruchy nervového systému, záchvatovité stavy, poruchy vědomí, periferní neuropatie, závratě, parestézie a dysestézie, zhoršené psaní
méně časté: encefalopatie, krvácení do centrálního nervového systému a cévní mozkové příhody, kóma, poruchy v řeči a používání jazyka, plegie a paréza, amnézie
vzácné: hypertonie
velmi vzácné: myastenie.

Poruchy oka

časté: oční poruchy, rozmazané vidění, fotofobie
méně časté: katarakta
vzácné: slepota.

Poruchy ucha a labyrintu

časté: tinitus
méně časté: hypakusie
vzácné: percepční hluchota
velmi vzácné: porucha sluchu.

Srdeční poruchy

- 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: *Torsades de pointes*.

Cévní poruchy

- velmi časté: hypertenze
časté: tromboembolické a ischemické příhody, cévní hypotenzivní poruchy, krvácení, periferní vaskulární poruchy
méně časté: hluboká žilní trombóza končetin, šok, infarkt.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

- časté: poruchy parenchymu plic, dušnost, pleurální výpotek, kašel, faryngitis, nazální kongesce a záněty
méně časté: respirační selhání, poruchy respiračního traktu, astma
vzácné: syndrom akutní respirační tísně.

Gastrointestinální poruchy

- 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 příznaky, flatulence, plynatost a dystenze, řídká stolice
méně časté: akutní a chronická pankreatitida, paralytický ileus, refluxní choroba jícnu, porucha vyprazdňování žaludku
vzácné: pankreatická pseudocysta, subileus.

Poruchy jater a žlučových cest

- časté: poruchy žlučových cest, hepatocelulární poškození a hepatitidy, cholestáza a ikterus
vzácné: venookluzivní choroba jater, arteria hepatica
velmi vzácné: selhání jater.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

- časté: vyrážka, pruritus, alopecie, akné, zvýšené pocení
méně časté: dermatitis, fotosenzitivita
vzácné: toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)
velmi vzácné: Stevens-Johnsonův syndrom.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

- časté: artralgie, bolest zad, svalové křeče, bolest v končetině
méně časté: kloubní onemocnění
vzácné: snížená pohyblivost.

Poruchy ledvin a močových cest

- velmi časté: porucha funkce ledvin
časté: renální selhání, akutní renální selhání, toxická nefropatie, renální tubulární nekróza, močové abnormality, oligurie, příznaky poškození močového měchýře a uretry
méně časté: hemolyticko-uremický syndrom, anurie
velmi vzácné: nefropatie, hemoragická cystitida.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

méně časté: dysmenorea a děložní krvácení.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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.

Vyšetření

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 laktát-dehydrogenázy v krvi
velmi vzácné: abnormální echokardiogram, prodloužení intervalu QT na EKG.

Poranění, otravy a procedurální komplikace

časté: primární dysfunkce štetpu.

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 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

Bylo popsáno několik případů náhodného předávkování takrolimem s následujícími příznaky: tremor, bolest hlavy, nauzea a zvracení, infekce, kopřivka, letargie, zvýšené hladiny dusíku močoviny v krvi, koncentrace 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. U ojedinělých pacientů s velmi vysokými plazmatickými hladinami byla při redukcí 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 a farmakodynamické účinky

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 pro lymfokiny.

Takrolimus je vysoce účinné 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 γ -interferonu) a expresi receptorů interleukinu 2.

Klinická účinnost a bezpečnost takrolimu podávaného dvakrát denně u primárních transplantací orgánů

V publikovaných prospektivních studiích byl účinek perorálně podávaného takrolimu (podávaného ve formě přípravku Prograf tobolky) 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 v těchto uveřejněných studiích byl podobný jako v rozsáhlých studiích, kde byl takrolimus 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 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 cyklosporinové skupiny.

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 nanogramů/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 vznikla u 21,7 % pacientů léčených takrolimem a u 38,0 % pacientů cyklosporinové skupiny ($p=0,025$). Přejít na takrolimus byl potřebný u významně větší skupiny pacientů léčených cyklosporinem ($n=13$), než přechod takrolimem léčených pacientů na cyklosporin ($n=2$) ($p=0,02$).

V další dvoucentrické studii bylo náhodně vybráno 26 pacientů do takrolimové skupiny a 24 do cyklosporinové skupiny. 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 nanogramů/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

lčbě 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 užívalo cyklosporin. 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 nanogramů/ml do pátého dne a 5 až 10 nanogramů/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 perorálního takrolimu k primární léčbě po transplantaci střeva ukázala, že vypočítaná četnost přežití 155 pacientů (65 po transplantaci pouze střeva, 75 po transplantaci 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 nanogramů/ml a nejnověji také ozářování alotransplantátu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bylo prokázáno, že u člověka může docházet k absorpci takrolimu v celém zažívacím traktu. Celkově je takrolimus rychle absorbován.

Modigraf granule je forma s okamžitým uvolňováním takrolimu a podáváním dvakrát denně. Po perorálním podání přípravku Modigraf granule je maximální koncentrace (C_{max}) takrolimu v krvi v průměru dosaženo po přibližně 2 – 2,5 hodinách. Absorpce takrolimu je variabilní. Výsledky bioekvivalenční studie po jednorázovém podání zdravým dospělým dobrovolníkům prokázala, že biologická dostupnost přípravku Modigraf granule byla přibližně o 20 % vyšší než tobolk Prograf. Průměrná perorální biologická dostupnost takrolimu (stanovená u tobolek Prograf) leží v rozmezí 20 – 25 % (individuální rozmezí u dospělých pacientů je 6 – 43 %, u dětí po transplantaci ledvin 3 – 77 %). Perorální biologická dostupnost takrolimu byla snížena, pokud byl podán po jídle.

Žluč neovlivňuje absorpci takrolimu; léčbu přípravkem Modigraf granule lze tedy zahájit perorálně. Ukazuje se, že takrolimus je u některých pacientů absorbován kontinuálně po prodlouženou dobu, což vede k poměrně plochému absorpčnímu profilu.

Rychlost a rozsah absorpce takrolimu je největší nalačno. Přítomnost potravy snižuje rychlost i rozsah absorpce 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 perorální aplikaci snížena, když byl podán po jídle se středním obsahem tuku (34 % energetické hodnoty). Evidentní bylo snížení AUC (27 %) a C_{max} (50 %) a zvýšení t_{max} (173 %) v plné krvi.

Ve studii se stabilizovanými pacienty po transplantaci ledvin, kterým byl podán takrolimus okamžitě po standardní kontinentální snídani, byl účinek na biologickou dostupnost po perorálním podání méně zřetelný. Poklesy v AUC (2 – 12 %) a C_{max} (15 – 38 %) a vzestup t_{max} (38 – 80 %) v plné krvi byly zřejmé.

U přípravku Modigraf 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 erytrocyty, což má za následek distribuční poměr koncentrací mezi plnou krví a plazmou 20:1. V plazmě se takrolimus velkou měrou (> 98,8 %) váže na plazmatické bílkoviny, hlavně na sérový albumin a α -1-kyselý glykoprotein.

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

Metabolismus

Takrolimus je z velké části metabolizován v játrech, primárně cytochromem P450-3A4. 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 subjektů byla celková tělesná clearance stanovená z koncentrací v plné krvi 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. podle uvedeného pořadí. Předpokládá se, že takové 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 pozorované u příjemců transplantátů.

Poločas takrolimu je dlouhý a variabilní. U zdravých subjektů byl průměrný poločas stanovený v plné krvi přibližně 43 hodin. U dospělých pacientů po transplantaci jater byl průměrně 11,7 hodin, u dětí po transplantaci jater v průměru 12,4 hodin, v porovnání s 15,6 hodin u dospělých pacientů po transplantaci ledvin. Zvýšené hodnoty clearance přispívají ke kratšímu poločasu pozorovanému u pacientů po transplantacích.

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

Pediatrické údaje

U dětských pacientů po transplantaci jater je průměrná perorální biologická dostupnost takrolimu (hodnocená po podání přípravku Modigraf granule) 26 % \pm 23 % (individuální rozmezí u dětí po transplantaci jater je 4 – 80 %). Údaje o perorální biologické dostupnosti přípravku Modigraf v jiných indikacích nejsou k dispozici.

Po perorálním podání (0,30 mg/kg/den) dětem po transplantaci jater bylo u většiny pacientů dosaženo ustálené koncentrace takrolimu do 3 dnů. Celková clearance u dětí po transplantaci jater a ledvin dosahovala hodnot 2,3 \pm 1,2 ml/min/kg, resp. 2,1 \pm 0,6 ml/min/kg. V rámci omezených pediatrických klinických výzkumů byla pozorována značná variabilita v celkové clearance a poločasu v závislosti na věku, a to zejména u malých dětí.

Biologický poločas u dětských pacientů po transplantaci se v průměru pohybuje kolem 12 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích 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 QT 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 nanogramů/ml, což je více než 6násobek průměrné maximální koncentrace naměřené při použití přípravku Modigraf 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 plodnost projevující se sníženým množstvím a sníženou pohyblivostí spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Hypromelosa (E464)
Sodná sůl kroskarmelosy (E468).

6.2 Inkompatibility

Takrolimus není kompatibilní s plasty obsahujícími PVC (polyvinylchlorid). Pomůcky, které se používají k přípravě nebo podávání suspenze, např. pohárky, šálky nebo hadičky nesmí obsahovat PVC.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Suspenze musí být podána ihned po přípravě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Sáčky složené z vrstev polyethylentereftalátové (PET), hliníkové (Al) a polyetylenové fólie (PE).

Velikost balení: krabička obsahující 50 sáčků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Modigraf 0,2 mg granule pro perorální suspenzi
EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg granule pro perorální suspenzi
EU/1/09/523/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. května 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 17. února 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>