

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tacni 0.5 mg capsules, hard  
Tacni 1 mg capsules, hard  
Tacni 5 mg capsules, hard

Такни 0,5 mg капсули, твърди  
Такни 1 mg капсули, твърди  
Такни 5 mg капсули, твърди

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула Такни 0,5 mg съдържа 0,5 mg такролимус (*tacrolimus*).  
Всяка твърда капсула Такни 1 mg съдържа 1 mg такролимус (*tacrolimus*).  
Всяка твърда капсула Такни 5 mg съдържа 5 mg такролимус (*tacrolimus*).

Помощни вещества:

Всяка твърда капсула Такни 0,5 mg съдържа 109,1 mg лактоза, безводна.  
Всяка твърда капсула Такни 1 mg съдържа 108,6 mg лактоза, безводна.  
Всяка твърда капсула Такни 5 mg съдържа 104,6 mg лактоза, безводна.

За пълния списък на помощните вещества, вижте

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b> Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>22100657/58/59</u>
Разрешение № <u>П-10981-3</u> 20. 10. 2010
Обновление № .....

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди

Такни 0,5 mg твърда капсула: твърди капсули с капаче и тяло с цвят на слонова кост, с бял прах.

Такни 1 mg твърда капсула: твърди капсули с бяло капаче и бяло тяло, с бял прах.

Такни 5 mg твърда капсула: твърди капсули с червено капаче и червено тяло, с бял прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Профилактика на отхвърляне на транспланта при пациенти след чернодробна, бъбречна или сърдечна алотрансплантация.

Лечение на отхвърляне на алотрансплант при пациенти резистентни на други видове имunosупресори.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Такни трябва да се провежда под непосредствения контрол на добре квалифициран персонал и при наличие на необходимата апаратура.

Предписването на лекарствения продукт и предприемането на промени в имunosупресивната терапия, трябва да се извършват само от лекари специалисти в областта на имunosупресивната терапия и лечението на трансплантирани пациенти.

Невнимателното, случайно или неконтролирано преминаване от лечение с такролимус с незабавно освобождаване или с удължено освобождаване не е безопасно. То може да доведе до отхвърляне на транспланта или до повишена честота на нежеланите реакции, включително недостатъчна или висока имunosупресия, която се дължи на клинично значими различия в системната експозиция на такролимус. Пациентите трябва да са на поддържаща терапия с една и съща лекарствена форма на такролимус и съответен дозов режим; всяка промяна на лекарствената форма или схема на дозиране трябва да се извършва само под непосредственото наблюдение на специалист трансплантолог (вж.

точки 4.4 и 4.8). След преминаване на лечение с алтернативна лекарствена форма, трябва да се провежда терапевтично лекарствено мониториране и адаптиране на дозата, така че да поддържа системната експозиция на такролимус.

### **Общи препоръки**

Препоръчителните начални дози представени по-долу са само ориентировъчни. Дозирането на такролимус трябва да се основава единствено на клинична оценка на отхвърлянето и толерантността на всеки отделен пациент, подпомогнати от мониториране на кръвното ниво (виж по-долу "Терапевтично лекарствено мониториране"). Ако клиничните прояви на отхвърляне са очевидни, трябва да се обсъди промяна в имunosупресивния режим.

Такролимус може да се прилага интравенозно или перорално. Обикновено дозирането може да започне перорално, ако се налага, чрез приложение на капсули чието съдържание е суспендирано във вода, през назогастрална сонда. В ранния постоперативен период, такролимус рутинно се прилага едновременно с други имunosупресори. Дозата на Такни може да варира в зависимост от избрания имunosупресивен режим.

### **Начин на приложение**

Препоръчва се пероралната дневна доза да се прилага в две отделни дози (например сутрин и вечер). Капсулите трябва да се приемат непосредствено след изваждането им от блистера. Капсулите трябва да се поглъщат с течност (за предпочитане вода).

За абсорбиране на максимално количество от активното вещество, обикновено капсулите трябва да се прилагат на гладно или поне 1 час преди или 2 до 3 часа след хранене (вж. точка 5.2).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не поглъщат десиканта.

### **Продължителност на приложението**

За да се потисне отхвърлянето на присадения орган, имunosупресията трябва да се поддържа, затова не може да се посочи ограничение на продължителността на пероралното лечение.

### **Препоръки за дозиране – Чернодробна трансплантация**

#### *Профилактика на отхвърляне на транспланта – възрастни*

Пероралната терапия с такролимус трябва да започне с доза 0,10-0,20 mg/kg/дневно, прилагана като две отделни дози (например сутрин и вечер). Приемът трябва да започне приблизително 12 часа след завършване на операцията.

Ако вследствие общото състояние на пациента дозата не може да бъде приложена перорално, трябва да се започне интравенозно приложение на такролимус в доза от 0,01-0,05 mg/kg/дневно под формата на непрекъсната 24-часова инфузия.

#### *Профилактика на отхвърляне на транспланта – деца*

Началната перорална доза от 0,30 mg/kg/дневно трябва да се прилага в два отделни приема (например сутрин и вечер). Ако клиничното състояние на пациента не позволява перорално приложение, трябва да се прилага начална интравенозна доза такролимус от 0,05 mg/kg/дневно под формата на непрекъсната 24-часова инфузия.

#### *Адаптиране на дозата в посттрансплантационния период при възрастни и деца*

В периода след трансплантацията обикновено дозите на такролимус се понижават. В някои случаи е възможно да се стигне до спиране на съпътстващата имunosупресивна терапия, което води до монотерапия с такролимус. Подобряване на състоянието на пациента след трансплантацията, може да промени фармакокинетиката на такролимус и да наложи допълнително адаптиране на дозата.

#### *Терапия на отхвърляне – възрастни и деца*

За овладяване на епизодите на отхвърляне се използват повишени дози такролимус, допълваща терапия с кортикостероиди и въвеждане на кратки курсове моно-/поликлонални антитела. Ако бъдат забелязани признаци на интоксикация (като сериозни нежелани реакции – вж. точка 4.8), може да е необходимо понижаване на дозата на такролимус.

За преминаване от лечение с други имunosупресори към лечение с такролимус, терапията трябва да започне с начална перорална доза, препоръчвана за първична имunosупресия.

За информация относно преминаване от лечение с циклоспорин към лечение с Такни, вижте по-долу “Адаптиране на дозата при специални популации пациенти”.

### **Препоръки за дозиране – Бъбречна трансплантация**

#### *Профилактика на отхвърляне на транспланта – възрастни*

Пероралната терапия с такролимус трябва да започне с доза 0,20 - 0,30 mg/kg/дневно, прилагана като две отделни дози (например сутрин и вечер). Приемът трябва да започне приблизително 24 часа след приключване на операцията.

Ако вследствие общото състояние на пациента дозата не може да бъде приложена перорално, трябва да се започне интравенозно приложение на такролимус в доза от 0,05-0,10 mg/kg/дневно под формата на непрекъсната 24-часова инфузия.

#### *Профилактика на отхвърляне на транспланта – деца*

Началната перорална доза от 0,30 mg/kg/дневно трябва да се прилага в два отделни приема (например сутрин и вечер). Ако клиничното състояние на пациента не позволява перорално приложение, трябва да се прилага начална интравенозна доза такролимус от 0,075 – 0,100 mg/kg/дневно под формата на непрекъсната 24-часова инфузия.

#### *Адаптиране на дозата в посттрансплантационния период при възрастни и деца*

В периода след трансплантацията обикновено дозите на такролимус се понижават. В някои случаи е възможно да се стигне до спиране на съпътстващата имunosупресивна терапия, което води до двойна терапия на базата на такролимус. Подобряване на състоянието на пациента след трансплантацията, може да промени фармакокинетиката на такролимус и да наложи допълнително адаптиране на дозата.

#### *Терапия на отхвърлянето – възрастни и деца*

За овладяване на епизодите на отхвърляне се използват повишени дози такролимус, допълваща терапия с кортикостероиди и въвеждане на кратки курсове моно-/поликлонални антитела. Ако бъдат забелязани признаци на интоксикация (като сериозни нежелани реакции – вж. точка 4.8) може да е необходимо понижаване на дозата на такролимус.

За преминаване от лечение с други имunosупресори към лечение с такролимус, терапията трябва да започне с начална перорална доза, препоръчвана за първична имunosупресия.

За информация относно преминаването от лечение с циклоспорин на лечение с Такни, вижте по-долу “Адаптиране на дозата при специални популации пациенти”.

### **Препоръки за дозиране – Трансплантация на сърце**

#### *Профилактика на отхвърляне на транспланта – възрастни*

Такролимус може да се използва с индукционна терапия с антитела (която позволява по-късно започване на терапията с такролимус) или алтернативно, при клинично стабилни пациенти без индукционна терапия с антитела.

След индукция с антитела, пероралната терапия с такролимус трябва да започне с доза от 0,075 mg/kg/дневно, разделена в два отделни приема (например сутрин и вечер). Приемът трябва да започне в рамките на 5 дни след приключване на операцията и възможно най-скоро след стабилизиране на пациента. Ако вследствие общото състояние на пациента дозата не може да бъде приложена перорално, трябва да се започне интравенозно приложение на такролимус в доза от 0,01-0,02 mg/kg/дневно под формата на непрекъсната 24-часова инфузия.

Публикувана е алтернативна стратегия, при която перорален такролимус е бил прилаган в рамките на 12 часа след трансплантацията. Този подход е бил запазен за пациенти без органна дисфункция (например бъбречна недостатъчност). В този случай е била използвана начална доза на такролимус от 2 до 4 mg дневно в комбинация с микофенолат мофетил и кортикостероиди или заедно със сиролimus и кортикостероиди.

#### *Профилактика на отхвърляне на транспланта – деца*

Такролимус се използва със или без индукционна терапия с антитела при сърдечна трансплантация при деца. При пациенти без индукция с антитела, ако се налага интравенозна терапия с такролимус се прилага начална интравенозна доза 0,03 – 0,05 mg/kg/дневно под формата на непрекъсната 24-часова

инфузия, с прицелна концентрация на такролимус в кръвта от 15 – 25 ng/ml. Пациентите трябва да преминат на перорална терапия колкото е възможно по-рано. Първата доза на пероралната терапия трябва да бъде 0,30 mg/kg/дневно и да се приложи 8 до 12 часа след прекратяване на интравенозната терапия.

След индукция с антитела, ако терапията с такролимус започва перорално, препоръчваната начална доза е 0,10 – 0,30 mg/kg/дневно, прилагана в два отделни приема (например сутрин и вечер).

#### *Адаптиране на дозата в посттрансплантационния период при възрастни и деца*

В периода след трансплантацията обикновено дозите на такролимус се понижават. Подобряване на състоянието на пациента след трансплантацията, може да промени фармакокинетиката на такролимус и да наложи допълнително адаптиране на дозата.

#### *Терапия на отхвърлянето – възрастни и деца*

За овладяване на епизодите на отхвърляне се използват повишени дози такролимус, допълваща терапия с кортикостероиди и въвеждане на кратки курсове моно-/поликлонални антитела. При възрастни пациенти, преминаването на лечение с такролимус трябва да стане с начална перорална доза от 0,15 mg/kg/дневно, в два отделни приема (например сутрин и вечер).

При деца преминаващи на терапия с такролимус, началната перорална доза от 0,20 – 0,30 mg/kg/дневно трябва да се прилага на два отделни приема (например сутрин и вечер).

За информация относно преминаването от лечение с циклоспорин към лечение с Такни, вижте по-долу “Адаптиране на дозата при специални популации пациенти”.

#### **Препоръки за дозиране – Лечение на отхвърлянето при други алотрансплантации**

Препоръките за дозиране за белодробна, панкреасна и чревна трансплантация се основават на ограничени данни от проспективно клинично изпитване. При пациенти след белодробна трансплантация, такролимус е бил използван в начална перорална доза от 0,1 – 0,15 mg/kg/дневно, при пациенти след трансплантация на панкреас в начална перорална доза от 0,2 mg/kg/дневно, а след трансплантация на тънки черва в начална перорална доза от 0,3 mg/kg/дневно.

#### **Адаптиране на дозата при специални групи пациенти**

##### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с тежко чернодробно увреждане, може да се наложи намаляване на дозата с цел да се поддържат най-ниските нива на такролимус в кръвта в препоръчаните таргетни граници.

##### *Бъбречно увреждане*

Тъй като фармакокинетиката на такролимус не се влияе от бъбречната функция (вж. точка 5.2), не се налага адаптиране на дозата. Все пак, поради нефротоксичния потенциал на такролимус се препоръчва внимателно мониториране на бъбречната функция (включително серийни серумни концентрации на креатинин, изчисление на креатининовия клирънс и мониториране на диурезата).

Раса: В сравнение с представителите на бялата раса, пациентите от черната раса може да се нуждаят от по-високи дози такролимус за постигане на сходни най-ниски концентрации.

Пол: Досега няма доказателства, че за пациенти мъже и жени са необходими различни дози за постигане на сходни най-ниски нива.

##### *Педиатрични пациенти*

Като цяло пациентите от педиатричната популация се нуждаят от дози  $1\frac{1}{2}$  – 2 пъти по-високи от дозите за възрастни, за постигане на сходни кръвни нива.

##### *Пациенти в старческа възраст*

Досега няма налични доказателства, че при пациенти в старческа възраст е необходимо адаптиране на дозата.

#### *Преминаване от циклоспорин към такролимус*

Трябва да се внимава, когато пациенти преминават от базирана на циклоспорин терапия към такава базирана на такролимус (вж. точки 4.4 и 4.5). Не се препоръчва едновременно прилагане на циклоспорин и такролимус. Терапията с такролимус трябва да започне след като се вземат предвид концентрациите на циклоспорин в кръвта и клиничното състояние на пациента. При високи нива на циклоспорин в кръвта, прилагането трябва да се отложи. На практика, базираната на такролимус терапия трябва да започне 12 – 24 часа след спиране на циклоспорин. Мониторирането на нивата на циклоспорин в кръвта трябва да продължи и след преминаване към терапия с такролимус, тъй като клирънсът на циклоспорин може да е променен.

#### *Терапевтично лекарствено мониториране*

Дозировката трябва преди всичко да се основава на клиничната преценка за отхвърлянето и поносимостта на всеки отделен пациент, подпомогната от мониториране на най-ниската концентрация на такролимус в кръвта.

С цел да се оптимизира дозировката се предлагат различни имуноанализи за определяне концентрациите на такролимус в кръвта, включително полуавтоматичен ензимен имуноанализ с микрочастици (МЕІА). Сравненията на концентрациите публикувани в литературата с индивидуалните стойности в клиничната практика трябва да се преценяват внимателно, като се познават и използваните методи за анализ. В съвременната клинична практика концентрациите в кръвта се монитират като се използват имуноензимни методи.

В посттрансплантационния период трябва да се монитират най-ниските нива на такролимус в кръвта. При перорално приложение, най-ниските нива в кръвта трябва да се контролират приблизително 12 часа след дозирането, точно преди следващата доза. Честотата на мониториране на нивата в кръвта трябва да се основава на клиничната необходимост. Тъй като Такни е лекарствен продукт с нисък клирънс, адаптирането на дозовия режим може да отнеме няколко дни, преди промените в нивата в кръвта да станат видими. Най-ниските нива в кръвта трябва да се монитират приблизително два пъти седмично в ранния посттрансплантационен период, а след това периодично в хода на поддържащата терапия. Освен това, най-ниските нива в кръвта на такролимус трябва да се монитират и след адаптиране на дозата, промени в имуносупресивния режим или след приложението на вещества, които биха могли да променят концентрациите на такролимус в кръвта (вж. точка 4.5).

Анализ на клинично изпитване е показало, че по-голяма част от пациентите може да се лекуват успешно ако най-ниските нива на такролимус в кръвта се поддържат под 20 ng/ml. Когато се интерпретират нивата в кръвта, трябва да се има предвид клиничното състояние на пациента.

В клиничната практика най-ниските нива в кръвта обикновено са в порядъка 5 – 20 ng/ml при пациенти с чернодробна трансплантация и 10 – 20 ng/ml при реципиенти на бъбречна и сърдечна трансплантация в ранния посттрансплантационен период. Впоследствие, по време на поддържащата терапия концентрациите в кръвта са от порядъка 5 – 15 ng/ml при реципиенти на чернодробни, бъбречни и сърдечни транспланти.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към такролимус или други макролиди.

Свръхчувствителност към някои от помощните вещества (вж. точка 6.1).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Били са наблюдавани грешки в лечението, включително невнимателно, неумишлено или безконтролно заместване на лекарствени форми на такролимус с незабавно освобождаване или лекарствени форми на такролимус с удължено освобождаване. Това е довело до сериозни нежелани лекарствени реакции, включително отхвърляне на транспланта или други нежелани реакции, които биха могли да са следствие както на недостатъчна експозиция, така и на свръхекспозиция на такролимус. Пациентите трябва да се лекуват с една от лекарствените форми на такролимус при спазване на съответния режим на приложение; промяната на лекарствената форма или терапевтичния

режим трябва да се извършва само под непосредствения контрол на специалист трансплантолог (вж. точки 4.2 и 4.8).

По време на началния период след трансплантацията, рутинно трябва да се мониторира следните показатели: артериално налягане, ЕКГ, неврологичен и зрителен статус, кръвна захар на гладно, електролити (особено калий), тестове за чернодробна и бъбречна функция, хематологични показатели, коагулационен статус и определяне на плазмения протеин. Ако се установят клинично значими промени, трябва да се обсъди адаптиране на имunosупресивния режим.

Когато вещества с потенциал за взаимодействие (вж. точка 4.5) – особено мощни инхибитори на СYP3A4 (като кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или индуктори на СYP3A4 (като рифампин, рифабутин) се комбинират с такролимус, нивата на такролимус в кръвта трябва да се мониторира и дозата да се адаптира, за да се поддържа сходна експозиция на такролимус.

Когато се приема такролимус, трябва да се избягва употребата на растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), поради риск от взаимодействия, които водят до понижаване на концентрацията в кръвта на такролимус и на терапевтичния ефект (вж. точка 4.5).

Трябва да се избягва комбинирано приложение на циклоспорин и такролимус, и е необходима предпазливост при пациенти на лечение с такролимус, които предварително са получавали циклоспорин (вж. точки 4.2 и 4.5).

Трябва да се избягва прием на високи дози калий или калий-съхраняващи диуретици (вж. точка 4.5).

Някои комбинации на такролимус с лекарства с известен нефротоксичен или невротоксичен ефект, може да повишат риска от тези ефекти (вж. точка 4.5).

Имуносупресорите може да повлияят отговора към ваксини, поради което ваксинирането по време на лечение с такролимус може да е по-малко ефикасно. Употребата на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва.

Тъй като нивата на такролимус в кръвта може да се променят в значителна степен при епизоди на диария, в такива периоди се препоръчва допълнително мониториране на концентрациите на такролимус.

#### *Сърдечни нарушения*

В редки случаи при пациенти на лечение с такролимус са били докладвани камерна хипертрофия или хипертрофия на септума, съобщавани като кардиомиопатии. Повечето случаи са били обратими, появявали са се предимно при деца с най-ниски концентрации на такролимус в кръвта, много по-високи от препоръчителните максимални нива. Други фактори, за които е установено, че повишават риска от тези клинични състояния включват предшествващи сърдечни заболявания, употреба на кортикостероиди, хипертония, бъбречна или чернодробна дисфункция, инфекции, хиперволемия и оток. Съответно на това, пациентите с по-висок риск и особено малки деца и такива, получаващи съществена имunosупресия, трябва да се мониторира преди и след трансплантацията (например в началото на всеки три месеца, а впоследствие на 9-12 месеца) като се използват методи като ехокардиография или ЕКГ. Ако се появят аномалии, трябва да се обмисли промяна в имunosупресивния режим или намаляване на дозата на такролимус. Такролимус може да удължи QT-интервала, но досега липсват съществени данни, че предизвиква появата на *Torsades de Pointes*. При пациенти с доказан или suspekten вроден синдром на удължения QT-интервал, е необходима предпазливост.

#### *Лимфопролиферативни нарушения и злокачествени заболявания*

Има съобщения, че пациентите лекувани с такролимус развиват EBV-асоцирани лимфопролиферативни заболявания. Пациентите преминали на терапия с такролимус не трябва да получават съпътстващо антилимфоцитно лечение. Било е докладвано, че много EBV-негативни

малки деца (< 2 години) са с повишен риск да развият лимфопролиферативни нарушения. Поради това в тази група пациенти преди започване на лечение с такролимус, трябва да се направи изследване за EBV-VCA серология. По време на лечението се препоръчва внимателно мониториране с EBV-PCR. Положителният резултат за EBV-PCR може да персистира в продължение на месеци и сам по себе си не е показателен за появата на лимфопролиферативни заболявания или лимфом.

Както и при останалите съединения с мощен имunosупресивен ефект, рискът от появата на вторичен карцином е неизвестен (вж. точка 4.8).

Както и при останалите имunosупресори, поради потенциалния риск от поява на злокачествени кожни промени, експозицията на слънчева светлина и UV лъчи трябва да бъде ограничена като се носи предпазно облекло и се използват продукти с висок слънцезащитен фактор.

Пациенти лекувани с имunosупресори, включително такролимус са с повишен риск от опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни). Сред тези състояния са ВК-вирус свързан с нефропатия и JC-вирус, на който се дължи появата на мултифокална левкоенцефалопатия (PML). Тези инфекции често се дължат на високия имunosупресивен товар и може да доведат до тежки или фатални състояния, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза на имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми.

Сред пациенти лекувани с такролимус е било докладвано за появата на синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES). Ако пациентите, приемащи такролимус са със симптоми характерни за PRES като главоболие, нарушен психичен статус, гърчове и зрителни нарушения, следва да се проведе радиологично изследване (напр. ЯМР). Ако се диагностицира PRES, се препоръчва незабавно спиране на приложението на такролимус, адекватен контрол на артериалното налягане и гърчовата симптоматика. Повечето пациенти се възстановяват напълно след като са предприети подходящи терапевтични мерки.

#### *Специални популации*

Опитът с пациенти от други раси и такива с повишен имунологичен риск (например повторна трансплантация, доказателства за панел реактивни антитела, PRA) е ограничен.

При пациенти с тежко чернодробно увреждане, може да е необходима редукция на дозата (вж. точка 4.2).

Такни съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

В системното кръвообращение такролимус се метаболизира от чернодробния CYP3A4. Освен това, има доказателства за гастроинтестинален метаболизъм от CYP3A4 в тънкочревната стена. Едновременната употреба на вещества, за които е известно че инхибират или индуцират CYP3A4, може да повлияе метаболизма на такролимус и по този начин да повиши или понижи нивата му в кръвта. Препоръчва се мониториране нивата на такролимус в кръвта при употреба на вещества, които притежават потенциал да променят CYP3A4 метаболизма или по друг начин да повлияят на нивата на такролимус в кръвта когато са прилагат едновременно и да се адаптира дозата на такролимус, така че да се поддържа сходна експозиция на такролимус (вж. точки 4.2 и 4.4).

*CYP3A4 инхибитори, които биха могли да доведат до повишени нива на такролимус в кръвта*  
Клинично известно е че следните вещества повишават нивата на такролимус в кръвта: силни взаимодействия са били наблюдавани с антифунгални продукти като кетоконазол, флуконазол, итраконазол и вориконазол, макролидният антибиотик еритромицин или HIV протеазни инхибитори (например ритонавир). Едновременната употреба на тези вещества може да изисква намаляване на

дозите на такролимус при почти всички пациенти. Фармакокинетичните проучвания са показали, че повишаването на кръвните нива главно е резултат на повишената перорална бионаличност на такролимус, дължаща се на инхибирането на стомашно-чревния метаболизъм. Ефектът на чернодробния клирънс е по-слабо изразен.

По-слаби взаимодействия са били наблюдавани с клотримазол, кларитромицин, йозамицин, нифедипин, никардипин, дилтиазем, верапамил, даназол, етинил естрадиол, омепразол и нефазодон.

Потенциални инхибитори на метаболизма на такролимус *in vitro* са били следните вещества: бромокриптин, кортизон, дапсон, ерготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норетистерон, хинидин, тамоксифен, тролеандомицин.

Съобщено е, че сокът от грейпфрут повишава нивата на такролимус в кръвта и затова трябва да се избягва. Ланзопразол и циклоспорин може потенциално да инхибират медирания от CYP3A4 метаболизъм на такролимус и по този начин да повишат кръвните концентрации на такролимус.

*Други взаимодействия, потенциално водещи до повишени нива на такролимус в кръвта*

Такролимус се свързва в голяма степен с плазмените протеини. Трябва да се имат предвид възможни взаимодействия с други активни вещества, които притежават висок афинитет за свързване с плазмените протеини (напр. НСПВС, перорални антикоагуланти или перорални антидиабетни продукти).

Други потенциални взаимодействия, които биха повишили системната експозиция на такролимус, включват прокинетични агенти (като метоклопрамид и цизаприд), циметидин и магнезиево-алуминиев хидроксид.

*CYP3A4 индуктори, които биха могли да доведат до по-ниски нива на такролимус в кръвта*

Клинично е било установено, че следните вещества понижават нивата на такролимус в кръвта:

Силни взаимодействия са били наблюдавани с рифампицин, фенитоин или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), които може да наложат повишаване на дозите на такролимус при почти всички пациенти. Освен това, клинично значими взаимодействия са били наблюдавани с фенобарбитал. Установено е, че поддържащи дози кортикостероиди понижават нивата на такролимус в кръвта.

Високи дози метилпреднизолон или преднизолон прилагани за лечение на остра реакция на отхвърляне, притежават потенциал да повишат или понижат нивата на такролимус в кръвта.

Карбамазепин, метамизол и изониазид са в състояние да понижат концентрациите на такролимус.

*Ефект на такролимус върху метаболизма на други лекарствени продукти*

Такролимус е известен инхибитор на CYP3A4; затова едновременната употреба на такролимус с лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4 може да промени метаболизма им.

При едновременно приложение с такролимус се удължава полуживотът на циклоспорин. Освен това, може да се очаква адитивен/синергичен нефротоксичен ефект. Поради тези причини, комбинираното приложение на циклоспорин и такролимус не се препоръчва, а при пациенти получаващи такролимус, които преди това са били на лечение с циклоспорин е необходимо повишено внимание (вж. точки 4.2 и 4.4).

Доказано е, че такролимус повишава нивата на фенитоин в кръвта.

Тъй като такролимус може да намали клирънса на стероидните контрацептиви, което води до повишена експозиция на хормони, при определяне на контрацептивната терапия се препоръчва повишено внимание.

Познанията относно взаимодействията между такролимус и статините са ограничени. Наличните данни показват, че фармакокинетиката на статините е до голяма степен независима от съпътстващото приложение на такролимус.

Данните от изпитвания при животни са показали, че такролимус би могъл да намали клирънса и да удължи полуживота на фенобарбитал и феназон.



#### *Други взаимодействия, предизвикващи неблагоприятни клинични ефекти*

Едновременната употреба на такролимус с лекарствени продукти, които имат нефротоксични или невротоксични ефекти, може да повиши тези ефекти (например аминокликозиди, инхибитори на гиразата, ванкомицин, сулфаметоксазол + триметоприм, НСПВС, ганцикловир или ацикловир).

След приложението на амфотерицин В и ибупрофен заедно с такролимус, е било наблюдавано засилване на нефротоксичността.

Тъй като лечението с такролимус може да предизвика хиперкалиемия или може да влоши предшестваща хиперкалиемия, следва да се избягва приемът на големи количества калий или калий-съхраняващи диуретици (като амилорид, триамтерен или спиронолактон).

Имуносупресорите може да повлияят отговора към ваксини, поради което ваксинирането по време на лечение с такролимус може да е по-малко ефикасно. Употребата на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Данните при хора са показали, че такролимус преминава плацентарната бариера. Ограничените данни от реципиентки на органични транспланти, не са показали повишен риск от нежелани реакции в хода или изхода на бременност протекла на фона на лечение с такролимус, в сравнение с други имуносупресори. Досега не са налични други значими епидемиологични данни. Лечението с такролимус може да се обмисли при бременни жени, при които няма по-безопасна алтернатива и когато очакваната полза надхвърля потенциалния риск за плода. При експозиция *in utero* се препоръчва мониториране на новороденото за появата на потенциални нежелани ефекти на такролимус (предимно ефекти върху бъбреците). Съществува риск от преждевременно раждане (< 37 г.с.) (честота от 66 от 123 раждания, т.е. 53,7%; все пак данните са показали, че по-голяма част от новородените са били с нормално за гестационната възраст телесно тегло), както и от хиперкалиемия при новороденото (честота 8 от 111 новородени, т.е. 7,2%), която обаче се нормализира спонтанно. При плъхове и зайци такролимус приложен в дози, които са доказано токсични за майката, е бил причина за ембриофетална токсичност (вж. точка 5.3).

#### *Кърмене*

Данните при хора са показали, че такролимус се екскретира в кърмата. Тъй като не могат да бъдат изключени вредни ефекти върху новороденото, жените не трябва да кърмят докато са на лечение с Такни.

#### *Фертилитет*

При плъхове е бил наблюдаван негативен ефект върху мъжкия фертилитет под формата на намален брой сперматозоиди и ограничена подвижност (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Такролимус може да е причина за зрителни и неврологични нарушения. Този ефект може да се усили, ако Такни се прилага заедно с алкохол. Не са провеждани изпитвания за ефектите на такролимус върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Много често профилът на нежеланите лекарствени реакции на имуносупресорите е трудно да бъде установен поради основното заболяване и съпътстващата употреба на голям брой лекарства.

Голяма част от описаните по-долу нежелани реакции са обратими и/или повлияващи се при понижаване на дозата. Честотата на нежеланите лекарствени реакции е определена както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ );

много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

#### Сърдечни нарушения

Чести:	исхемични нарушения на коронарните артерии, тахикардия
Нечести:	камерни аритмии и сърдечен арест, сърдечна недостатъчност, кардиомиопатии, камерна хипертрофия, надкамерни аритмии, палпитации, ЕКГ промени, промени в пулса и сърдечната честота
Редки:	перикарден излив
Много редки	промени в ехокардиографската находка

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести:	анемия, левкопения, тромбоцитопения, левкоцитоза, аномалии в еритроцитната популация
Нечести:	коагулопатии, промени в коагулационния статус и кървене, панцитопения, неутропения
Редки:	тромботична тромбоцитопенична пурпура, хипопротромбинемия

#### Нарушения на нервната система

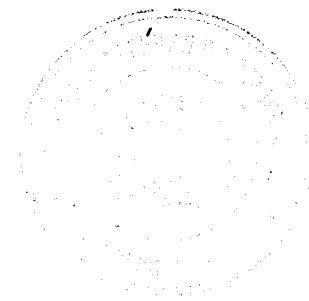
Много чести:	главоболие, тремор
Чести:	гърчове, промени в съзнанието, парестезии и дизестезии, периферна невропатия, замаяност, нарушена способност за писане, нарушения на нервната система
Нечести:	кома, кръвоизлив в централната нервна система и мозъчно-съдови инциденти, парализи и парези, енцефалопатия, вербални и езикови нарушения, амнезия
Редки:	хипертония
Много редки:	миастения

#### Нарушения на окото

Чести:	замъглено веждане, фотофобия, нарушения на окото
Нечести	катаракта
Редки:	слепота

#### Нарушения на ухото и лабиринта

Чести:	тинитус
Нечести:	хипоакузис



Редки: невросензорна глухота

Много редки: увреждане на слуха

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: диспнея, паренхимни нарушения на белите дробове, плеврален излив, фарингит, кашлица, назална конгестия и възпаление

Нечести: дихателна недостатъчност, нарушения на дихателните пътища, астма

Редки: остър респираторен дистрес синдром

#### Стомашно-чревни нарушения

Много чести: диария, гадене

Чести: възпалителни състояния на стомашно-чревния тракт, улцерации и перфорации, стомашно-чревни кръвоизливи, стоматит и разязвяване, асцит, повръщане, гастро-интестинални и коремни болки, признаци и прояви на диспепсия, констипация, флатуленция, подуване на корема и напрежение, кашави изпражнения

Нечести: паралитичен илеус, перитонит, остър и хроничен панкреатит, повишени стойности на серумната амилаза, гастро-езофагеална рефлуксна болест, нарушена евакуация на стомаха

Редки: субилеус, псевдокиста на панкреаса

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много чести: бъбречно увреждане

Чести: бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност, олигурия, бъбречна тубулна некроза, токсична нефропатия, промени в урината, симптоми от страна на пикочния мехур и уретрата.

Нечести: анурия, хемолитико-уремичен синдром

Много редки: нефропатия, хеморагичен цистит

#### Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Чести: пруритус, обрив, алопеция, акне, повишено изпотяване

Нечести: дерматит, фоточувствителност

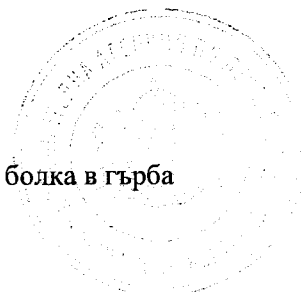
Редки: токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell)

Много редки: синдром на Stevens-Johnson

#### Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: артралгия, мускулни крампи, болка в крайниците, болка в гърба

Нечести: ставни нарушения



### Ендокринни нарушения

Редки: хирзутизъм

### Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: хипергликемия, захарен диабет, хиперкалиемия

Чести: хипомагнезиемия, хипофосфатемия, хипокалиемия, хипокалциемия, хипонатриемия, хиперволемия, хиперурикемия, намаление на апетита, анорексия, метаболитна ацидоза, хиперлипидемия, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, други електролитни промени

Нечести: дехидратация, хипопротеинемия, хиперфосфатемия, хипогликемия

### Инфекции и инфестации

Както е добре известно за останалите мощни имunosупресори, пациентите на лечение с такролимус често са с повишен риск от инфекции (вирусни, бактериални, гъбични, протозойни). Може да се появят генерализирани и локални инфекции. При пациенти на лечение с имunosупресори включително такролимус, са били докладвани случаи на асоциирана с ВК вирус нефропатия, както и на дължаща се на JC вируса прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML).

### Увреждания, отравяния и други усложнения

Чести: първична дисфункция на трансплантанта

Били са наблюдавани лекарствени грешки, включително невнимателно, неумишлено или безконтролно заместване на лекарствените форми на такролимус с незабавно освобождаване с лекарствени форми на такролимус с удължено освобождаване. Били са докладвани много случаи на отхвърляне на транспланта (оценка на честотата не чоже да бъде направена от наличните данни).

### Неоплазии доброкачествени, злокачествени и неопределени

Пациентите на имunosупресивна терапия са с повишен риск от развитие на злокачествени заболявания. Лечението с такролимус е било причина за появата на доброкачествени и злокачествени неоплазии, включително EBV-асоциирани лимфопролиферативни нарушения и кожни тумори.

### Съдови нарушения

Много чести хипертония

Чести: кръвоизлив, тромбоемболични и исхемични събития, периферни съдови нарушения, съдова хипотония

Нечести: инфаркт, тромбоза на дълбоките вени на крайниците, шок

### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения, фебрилни състояния, оток, болка и дискомфорт, повишени стойности на алкалната фосфатаза в кръвта, увеличаване на телесното тегло, промяна в усещането за телесна температура

Нечести: мултиорганна недостатъчност, грипоподобно заболяване, температурна

непоносимост, усещане на торакална опресия, чувство за паника, необичайни усещания, повишаване на серумната лактатдехидрогеназа, намаляване на телесното тегло.

Редки: жажда, припадане, язви, стягане в гърдния кош, намалена подвижност

Много редки: увеличаване на мастната тъкан

#### Нарушения на имунната система:

При пациенти на лечение с такролимус са били наблюдавани алергични и анафилактични реакции (вж. точка 4.4).

#### Хепатобилиарни нарушения

Чести: промени в чернодробните ензими и функционални аномалии, холестаза и жълтеница, хепатоцелуларно увреждане и хепатит, холангит

Редки: тромбоза на чернодробната артерия, венооклузивна чернодробна болест

Много редки: чернодробна недостатъчност, стеноза на *D. biliaris*

#### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: дисменорея и метрорагия

#### Психични нарушения

Много чести: безсъние

Чести: симптоми на тревожност, обърканост и дезориентация, депресия, депресивно настроение, нарушения на настроението, кошмари, халюцинации, психични нарушения

Нечести: психотично нарушение.

## 4.9 Предозиране

Опитът с предозиране е ограничен. Били са докладвани няколко случая на случайно предозиране; симптомите включват тремор, главоболие, гадене и повръщане, инфекции, уртикария, летаргия и повишаване стойностите на кръвната урея, серумния креатинин и повишение на стойностите на аланин аминотрансферазата.

Не е известен специфичен антидот на такролимус. При предозиране трябва да се предприемат общоукрепващи мерки и симптоматично лечение.

Като се има предвид високото молекулно тегло, слабата разтворимост във вода и свързването в голяма степен с еритроцитите и плазмените протеини, се предполага, че такролимус няма да се диализира. При отделни пациенти с много високи плазмени нива, хемофилтрация или диафилтрация са били ефективни в отстраняване на токсичните концентрации. При перорална интоксикация скоро след поглъщането, може да се приложи стомашна промивка и/или употребата на адсорбенти (като активен въглен).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Калциневринов инхибитор, АТС код: L04AD02

#### *Механизъм на действие*

На молекулно ниво ефектите на такролимус изглежда са медиирани от свързването с цитозолен протеин (FKBP12), който е отговорен за вътреклетъчното натрупване на съединението. Комплексът FKBP12-такролимус специфично и конкурентно се свързва с калциневрина и го инхибира, което предизвиква калций-зависимо инхибиране на Т-клетъчната сигнална трансдукция, като по този начин се предотвратява транскрипцията на малък набор цитокинови гени.

Такролимус е много мощен имunosупресор и притежава доказана активност при експерименти проведени *in vitro* и *in vivo*.

В частност, такролимус инхибира формирането на цитотоксични лимфоцити, които са отговорни за отхвърляне на транспланта. Такролимус супресира активирането на Т-клетките и зависимата от Т-хелперите В-клетъчна пролиферация, както и отделянето на лимфокини (като интерлевкин-2, -3 и  $\gamma$ -интерферон) и експресията на интерлевкин-2 рецептора.

#### *Клинична ефикасност и безопасност на капсули такролимус два пъти дневно при първична органна трансплантация*

Такролимус е бил проучван в проспективни публикувани клинични изпитвания като основен имunosупресор, при приблизително 175 пациенти с белодробна, 475 пациенти с панкреасна и 630 пациенти с интестинална трансплантация. Като цяло профилът на безопасност на такролимус е бил сходен с този съобщаван от големи клинични изпитвания, в които такролимус е бил използван като главен имunosупресор в лечението на чернодробна, бъбречна и сърдечна трансплантация. Резултатите за ефикасността му в големи клинични изпитвания за всяко показание са обобщени по-долу.

#### *Белодробна трансплантация*

Междинният анализ на скоро провеждано клинично изпитване разглежда 110 пациенти, рандомизирани 1:1 да получават циклоспорин или такролимус. Такролимус е бил започнат като непрекъсната интравенозна инфузия в доза от 0,01 до 0,03 mg/kg/дневно, а пероралната доза е била 0,05 до 0,3 mg/kg/дневно. През първата година след трансплантацията, при пациентите на такролимус спрямо тези на циклоспорин са били докладвани с по-малка честота епизоди на остро отхвърляне (11,5% спрямо 22,6%), хронично отхвърляне и синдром на облитериращ бронхиолит (2,86 % спрямо 8,52 %). В групата на такролимус, 1-годишната преживяемост е била 80,8 % и 83 % в групата на циклоспорин.

Друго рандомизирано изпитване е включвало 66 пациенти на такролимус сравнявани с 67 пациенти на циклоспорин. Такролимус е бил започнат като непрекъсната интравенозна инфузия в доза от 0,025 mg/kg/дневно и перорална доза от 0,15 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до прицелни най-ниски нива от 10 до 20 ng/ml. Едногодишната преживяемост на пациент в групата получавала такролимус е била 83 % и 71 % в групата с циклоспорин, 2-годишната преживяемост е била 76 % и съответно 66 % . Епизодите на остро отхвърляне на транспланта за 100 пациентодни, цифрово са били по-малко в групата с такролимус (0,85 случая), отколкото в групата с циклоспорин (1,09 случая). Облитериращ бронхиолит се е развил в 21,7 % от пациентите в групата с такролимус, в сравнение с 38,0 % от пациентите получавали циклоспорин ( $p=0,025$ ). Значително повече пациенти получавали циклоспорин се е наложило да преминат на такролимус ( $n = 13$ ), отколкото пациенти на такролимус се е наложило да преминат на на циклоспорин ( $n = 2$ ) ( $p = 0,02$ ) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

В едно допълнително двуцентрово изпитване, 26 пациенти са били рандомизирани да получават такролимус спрямо 24 пациенти в група на циклоспорин. Такролимус е бил започнат като непрекъсната интравенозна инфузия в доза от 0,05 mg/kg/дневно и перорална доза такролимус от 0,1 до 0,3 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до прицелни най-ниски нива от 12 до 15 ng/ml. Едногодишната степен на преживяемост е била 73,1 % за такролимус, спрямо 79,2 % в групата с циклоспорин. Периодът без остро отхвърляне на 6-тия месец е бил по-дълъг за групата с такролимус (57,7 % спрямо 45,8 %) и на 1-та година след белодробната трансплантация (50 % спрямо 33,3 %).

Трите клинични изпитвания са доказали сходни нива на преживяемост. Честотата на острото отхвърляне е била цифрово по-ниска за такролимус и в трите изпитвания, а в едно от изпитванията е

била докладвана значително по-ниска честота на синдрома на облитериращ бронхиолит с такролимус.

#### *Трансплантация на панкреас*

Едно многоцентрово изпитване е включвало 205 пациенти преминали на комбинирана трансплантация на панкреас и бъбреци, които са били рандомизирани да получават такролимус (n=103) или циклоспорин (n=102). Началната перорална доза според протокола за такролимус е била 0,2 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до прицелни най-ниски нива от 8 до 15 ng/ml на Ден 5 и 5 до 10 ng/ml след 6-тия месец. Преживяемостта на панкреаса на 1-та година е била значително по-висока с такролимус: 91,3 % спрямо 74,5 % с циклоспорин ( $p < 0,0005$ ), докато преживяемостта на трансплантирания бъбрек е била сходна за двете групи. Общо 34 пациенти са преминали на лечение от циклоспорин на такролимус, докато само 6 пациенти на такролимус са се нуждаели от алтернативна терапия.

#### *Интестинална трансплантация*

Публикуваният клиничен опит на един център от използването на такролимус като основно лечение след интестинална трансплантация е показал, че статистическата степен на преживяемост на 155 пациенти (65 след трансплантация на черва, 75 след комбинирана трансплантация на черва и черен дроб и 25 след мултиорганна трансплантация) получавали такролимус и преднизон, е била 75 % на 1-та година, 54 % на 5-та година и 42 % на 10-та година. В първите години началната перорална доза на такролимус е била 0,3 mg/kg/дневно. За 11 години с натрупване на опит резултатите са се подобрявали непрекъснато.

Във времето с цел подобряване на резултатите при това показание са били обсъждани множество нововъведения като техники за ранно откриване на Epstein-Barr (EBV) и CMV-инфекции, подсилване на костния мозък, допълнителна употреба на интерлевкин-2 агониста даклизумаб, по-ниски начални дози такролимус с таргетни най-ниски нива от 10 до 15 ng/ml и напоследък облъчване на алогофта.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### *Абсорбция*

Установено е, че при хора такролимус се абсорбира в стомашно-чревния тракт. След перорално приложение на капсули такролимус, пиковите концентрации ( $C_{max}$ ) на веществото в кръвта се постигат след приблизително 1 – 3 часа. При някои пациенти такролимус вероятно се абсорбира по-продължително време, като показва сравнително плосък профил на абсорбция. Средната перорална бионаличност на такролимус е в диапазона 20 % - 25 %.

След перорално приложение (0,30 mg/kg/дневно) на пациенти след трансплантация на черен дроб, концентрациите в стационарно състояние (*steady-state*) на такролимус при повечето пациенти са били достигнати в рамките на 3 дни.

При здрави индивиди такролимус 0,5 mg, такролимус 1 mg, такролимус 5 mg твърди капсули са били биоеквивалентни когато са прилагани в еквивалентни дози.

Скоростта и обемът на абсорбция на такролимус са най-големи на гладно. Наличието на храна намалява скоростта и степента на абсорбцията на такролимус, като ефектът е бил най-изразен след консумация на храна богата на мазнини. Ефектът на въглехидратните храни е бил по-слабо изразен.

При стабилни пациенти след чернодробна трансплантация, пероралната бионаличност на такролимус е била намалена, ако се прилага след храна с умерено съдържание на мазнини (34% от общия брой калории). В кръвта е било установено намаление на AUC (27 %) и  $C_{max}$  (50 %) и удължаване на  $t_{max}$  (173 %).

В едно изпитване на стабилни пациенти след бъбречна трансплантация, на които е бил даван такролимус непосредствено след стандартна континентална закуска, ефектът върху пероралната бионаличност е бил по-слабо изразен. В кръвта са били констатирани намаление на AUC (2 до 12 %) и  $C_{max}$  (15 до 38 %) и удължено  $t_{max}$  (38 до 80 %).

Отокът на жлъчка не повлиява абсорбцията на такролимус.

Между AUC и най-ниските нива в кръвта в стационарно състояние (*steady-state*) съществува силно изразена корелация. Затова мониторирането на най-ниските кръвни нива предоставя добра информация за системната експозиция.

### *Разпределение и елиминирание*

Отлагането на такролимус след интравенозна инфузия при хора, може да бъде описано като двуфазно. В системното кръвообращение такролимус се свързва здраво с еритроцитите, което води до приблизително съотношение на разпределението му в пълноценна кръв/плазма от 20:1. В плазмата такролимус се свързва в голяма степен (> 98,8 %) с плазмените протеини, предимно със серумния албумин и  $\alpha$ -1-киселия гликопротеин.

Такролимус се разпределя широко в организма. Обемът на разпределение в стационарно състояние като се базира на плазмените концентрации е приблизително 1300 l (при здрави индивиди). Същите данни, основани на кръвта са средно 47,6 l.

### *Метаболизъм и биотрансформация*

Такролимус се метаболизира в черния дроб предимно от цитохром P450-3A4. Освен това се счита, че търпи значителен метаболизъм и в интестиналната стена. Известни са няколко метаболита. Само за един от тях е било установена *in vitro* имуносупресорна активност близка до тази на такролимус. Останалите метаболити не притежават или имат слаба имуносупресорна активност. В системната циркулация се намират неактивни метаболити в ниски концентрации. По тази причина метаболитите нямат принос към фармакологичната активност на такролимус.

### *Екскреция*

Такролимус е слабо очистиращо се вещество. При здрави индивиди, средния телесен клирънс (ТВС), изчислен въз основа на концентрациите в цяла кръв е бил 2,25 l/h. При възрастни пациенти след трансплантация на черен дроб, бъбрек и сърце са били наблюдавани стойности от 4,1 l/h, 6,7 l/h и съответно 3,9 l/h. Децата реципиенти на чернодробен трансплант имат ТВС приблизително два пъти по-висок от този при възрастни след чернодробна трансплантация. За по-високите стойности на клирънса след трансплантация се счита, че имат влияние фактори като хематокрит и нива на общия белтък, които водят до повишение на несвързаната фракция на такролимус или индуцирано от кортикостероиди ускорение на метаболизма.

Полуживотът на такролимус е дълъг и вариabilен. При здрави индивиди, средният полуживот в цяла кръв е приблизително 43 часа. При възрастни и деца с чернодробна трансплантация, той се осреднява на 11,7 часа и 12,4 часа съответно, в сравнение с 15,6 часа при възрастни реципиенти на бъбречен трансплант. Увеличените стойности на клирънса имат значение за скъсяване на полуживота наблюдавано при трансплантирани пациенти.

След интравенозно и перорално приложение на <sup>14</sup>C-маркиран такролимус, по-голямата част от радиоактивността е била елиминирана с изпражненията. Приблизително 2 % от радиоактивността е била елиминирана в урината. По-малко от 1 % непроменен такролимус е бил открит в урината и изпражненията, което е и показател, че такролимус почти напълно се метаболизира преди елиминирането му: основен път на елиминирание е жлъчката.

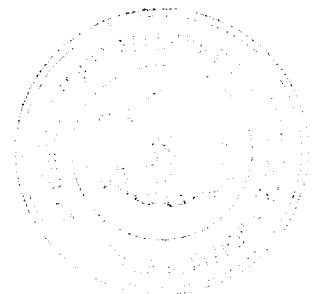
## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Най-важните засягани органи в изпитванията за токсичност проведени при плъхове и бабуини са били бъбреците и панкреаса. При плъхове такролимус е проявил токсични ефекти върху нервната система и очите. След интравенозно приложение на такролимус на зайци, са били наблюдавани обратими ефекти на кардиотоксичност. При плъхове и зайци е била наблюдавана ембриофетална токсичност, която е била лимитирана до дози, предизвикващи съществени токсични прояви при майките. При плъхове, женските репродуктивни функции, включително раждането са били увредени от токсични дозировки, а поколението е било с по-ниско телесно тегло, жизнеспособност и растеж.

Негативният ефект на такролимус върху мъжкия фертилитет се изразява с намалена подвижност и брой на сперматозоидите, наблюдавани при плъхове.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**





*Съдържание на капсулата*  
Повидон К-30  
Кроскармелоза натрий (Е468)  
Лактоза, безводна  
Магнезиев стеарат

*Такни 0,5 mg капсули:*  
Титанов диоксид (Е171)  
Железен оксид, жълт (Е172)  
Желатин

*Такни 1 mg капсули:*  
Титанов диоксид (Е171)  
Желатин

*Такни 5 mg капсули:*  
Титанов диоксид (Е171)  
Железен оксид, червен (Е172)  
Желатин

## **6.2 Несъвместимости**

Такролимус е несъвместим с изделия направени от PVC. Системи, спринцовки и друго оборудване използвано за приготвяне или приложение на суспензия от съдържанието на Такни капсули, не трябва да съдържат PVC.

## **6.3 Срок на годност**

27 месеца  
След отваряне на алуминиевата опаковка: 1 година.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C, в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

## **6.5 Данни за опаковката**

PVC/PVdC-алуминиеви блистери  
10 капсули в блистер. Блистерите са поставени заедно с десикант в сашета от алуминиево фолио.

Опаковки от: 20, 30, 50, 50x1, 60, 90 и 100 капсули

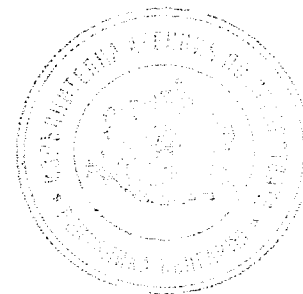
Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при унищожаване и работа**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се унищожат в съответствие с местните законови изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Ул. "Н. В. Гогол" 15, ет. 1  
София 1124  
България



8. **НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9. **ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

10. **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври 2010

