

DISPENZAČNÍ OPTIMUM

©	AUTOŘI	OPONENTI
	PharmDr. Barbora Košťálová, Ph.D.	PharmDr. Iva Míšková, Ph.D.
	Mgr. Eliška Sodomková	PharmDr. Karel Vašut, Ph.D.

NÁZEV ÚČINNÉ LÁTKY:

TAKROLIMUS

(perorální podání)



Česká lékárnická
komora



FARMACEUTICKÁ FAKULTA
V HRADCI KRÁLOVÉ
Univerzita Karlova

MUNI
FARMACEUTICKÁ
FAKULTA



ČESKÁ
FARMACEUTICKÁ
SPOLEČNOST
České lékařské společnosti J. E. Purkyně, z. s.



LÉČIVO S ÚZKÝM TERAPEUTICKÝM INDEXEM.

LÉČIVO/LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK VYŽADUJÍCÍ PEČLIVÝ ZPŮSOB PODÁNÍ NEBO APLIKACI.

LÉČIVO/LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK SE ZVÝŠENÝM RIZIKEM KLINICKY RELEVANTNÍCH LÉKOVÝCH INTERAKCÍ (LÉK-LÉK).

LÉČIVO/LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK SE ZVÝŠENÝM RIZIKEM KLINICKY RELEVANTNÍCH LÉKOVÝCH INTERAKCÍ
(OSTATNÍ: LÉK-POTRAVA, DOPLNĚK STRAVY, FYTOFARMAKUM).

LÉČIVO/LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK SE ZVÝŠENÝM RIZIKEM NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ.

LÉČIVO/LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK SE ZVÝŠENÝM RIZIKEM NON-ADHERENCE ZE STRANY PACIENTA
S KLINICKY RELEVANTNÍM DOPADEM NA ÚČINNOST NEBO BEZPEČNOST LÉČBY.

Charakteristika:

- Inhibitor kalcineurinu, imunosupresivum.

Zjednodušené vysvětlení způsobu účinku:

- Specificky potlačuje složky imunitního systému, čímž brání rejekci štěpu (odmítnutí nového orgánu).

Indikace včetně dávkování:

- Profylaxe a léčba rejekce štěpu užívaná 2x denně (lékové formy s okamžitým uvolňováním) nebo 1x denně (lékové formy s prodlouženým uvolňováním), dávka je určena individuálně podle klinického odhadu rizika rejekce a tolerance pacienta za pomoci monitorování koncentrace takrolimu v krvi.

Způsob podání/technika aplikace:

- Tobolky, tablety je nutné vyjmout z blistru těsně před užitím, vyhnout se nadbytečné manipulaci s léčivem. Upozornit pacienta, aby nespolk l vysoušedlo.
- Tobolky s okamžitým uvolňováním se mají užívat ráno a večer přesně po 12 hodinách.
- Tobolky, tablety s prodlouženým uvolňováním se mají užívat ráno přesně po 24 hodinách.
- Tobolky, tablety by se měly užívat nalačno (alespoň 1 hodinu před nebo 2–3 hodiny po jídle), ale především pravidelně každý den stejným způsobem. Při významné změně zavedeného režimu (cave lačnění, průjem – riziko toxicity takrolimu) upozornit lékaře, může být vhodná kontrola koncentrace takrolimu.
- Tobolky, tablety se mají užít celé s dostatečným množstvím tekutiny (nejlépe vody).
- Granule se přidají do vody a zamíchají (na 1 mg takrolimu minimálně 2 ml vody), vzniklá suspenze se ihned užije. Šálek se poté znovu naplní vodou a ta vypije.
- Suspenze je určena pro perorální podání a lze ji podat také nazogastrickou sondou. Na přípravu suspenze nemají být použity materiály obsahující polyvinyl chlorid (PVC).

Relevantní dietní a režimová opatření:

- Vyšší riziko infekce. Zejména v časné fázi (3 měsíce), ale v rozumné míře i dále po transplantaci je potřeba důkladná prevence, včetně osobní hygieny, hygieny dutiny ústní i hygieny stravování – například nekonzumovat syrové maso (sushi, nepasterizované mléčné výrobky, tatarský biftek, ...), nedostatečně umyté potraviny (zeleninu a ovoce lépe oškrábat), výrobky s ušlechtilou plísní; je doporučeno vybírat kvalitní a čerstvé potraviny. Je nutné vyhýbat se místům s kumulací lidí, doporučuje se nošení ochranných pomůcek v přeplněných prostorech a nestýkat se s nemocnými. Při návštěvě bazénů může hrozit riziko uroinfekce. Není vhodná ani práce s hlínou, úzký kontakt s domácími mazlíčky. Pacient by měl být upozorněn, aby jakékoliv podezření na infekci hlásil lékaři (například horečku ihned telefonicky, plíseň na nohou na příští kontrole transplantační poradny).
- Vyšší riziko nádorových onemocnění, zejména rakoviny kůže, která je mnohými pacienty podceňována. Opakovaně pacienta upozornit na nutnost důsledné fotoprotekce (používání krémů s vysokým UV faktorem při pobytu na slunci – nejlépe zvolit krém ze skupiny zdravotnických prostředků; opakovaná aplikace krému po koupání, nošení ochranného oděvu s dlouhými rukávy, pokrývka hlavy i krku, uší, očí slunečními brýlemi; kontrola znamének; nenavštěvovat solária) a pravidelné návštěvy dermatologa. Dále je doporučeno samovyšetření prsu a varlat, pravidelné preventivní kontroly u dalších odborných lékařů – například gynekolog, zubař, urolog.
- Pro vyšší riziko ukládání cukrů a tuků v těle je doporučeno zajistit vyváženou stravu, pravidelný pitný režim a pohybovou aktivitu dle zdravotního stavu pacienta (první 3 měsíce po transplantaci nenáročná fyzická aktivita, například procházky, dále lze individuálně po dohodě s lékařem zvyšovat zátěž).
- Vyšší riziko vzniku nebo progresu kardiovaskulárních onemocnění, proto by se měl pacient navíc vyvarovat kuřáctví a alkohol pít střídavě, maximálně přibližně jednu sklenku vína nebo piva denně (po konzultaci s lékařem). Lze doporučit pravidelný domácí monitoring krevního tlaku.

- Při výběru dovolené je nutné volit pouze lokace s dobrým hygienickým standardem, s dostupností kvalitních potravin a vody. S sebou by pacient měl mít rezervní zásobu léčiv, případně potvrzení od lékaře o nezbytnosti užívání daných léčiv (do příručního zavazadla). Při přeletu časových pásem je doporučeno užívat léčiva dle času domovské destinace. Pobyť u moře je vhodnější v chladnějších měsících, kdy klesá riziko fototoxicity.
- Konzultace lékaře je doporučena při příznacích možné infekce či rejekce: bolest v místě transplantovaného orgánu, bolest břicha citlivá na pohmat, zvýšená tělesná teplota nad 38 °C déle než 2 dny (nebo nižší déle než 5 dní), zimnice, zvracení či průjem déle než 1 den, úbytek na váze nebo rychlý přírůstek na váze, otoky a dušnost, snížená tvorba moči, zvýšená únava, malátnost, opakovaně naměřený vysoký krevní tlak (dle individuálních cílů), nebo při jakýchkoliv pochybách o léčbě a zdravotním stavu pacienta.

Edukace pacienta/rodiny/ošetřovatele:

- Imunosupresivní léčba nesmí být bez souhlasu lékaře přerušena, jinak by mohlo dojít k nevratnému poškození štěpu.
- V případě opomenutí užití dávky je nutné ji užít co nejdříve, ne však pokud by to znamenalo znásobení dávky následující, to raději vynechat. Pacient by měl nosit u sebe denní zásobu takrolimu a pravidelně kontrolovat stav zásob.
- U takrolimu jsou pravidelně měřeny koncentrace v plné krvi, které se odebírají v koncentračním minimu, to jest před podáním další dávky medikace. V den plánované návštěvy transplantáční poradny má pacient užít takrolimus až po odběrech.
- Tobolka takrolimu váže vodu, proto nepatří do dávkovače na léky.
- Vzhledem k velkému množství nových informací na začátku léčby je vhodné informace podat i písemnou formou.

Monitoring cílů léčby:

- Pravidelná kontrola funkce štěpu v transplantáční poradně. Zvýšená teplota nebo náhlé zhoršení zdravotního stavu mohou být signálem nastupující rejekce štěpu.

Stavy, ve kterých nelze/není významně doporučeno léčivo/léčivý přípravek podávat:

- Akutní závažné infekce – o dávce/podání takrolimu však vždy rozhoduje ošetřující transplantáční lékař.

Vybrané nežádoucí účinky:

- Neurotoxicita – projevující se obvykle jako tremor v časně fázi po transplantaci. Nutný monitoring koncentrace takrolimu v krvi. Pokud nežádoucí účinek přetrvává, lze zvážit úpravu dávky či převedení na jinou léčbu.
- Nefrotoxicita – pravidelný monitoring koncentrace takrolimu v krvi a funkce ledvin, adekvátní pitný režim (dle lékaře), vyhnout se dalším nefrotoickým léčivům (včetně například nesteroidních antiflogistik).
- Hyperglykémie – pravidelný monitoring glykémie a poučení pacienta o vhodném jídelníčku.
- Hypertenze – pravidelný monitoring krevního tlaku. Pacientovi lze doporučit domácí měření krevního tlaku a snížení množství sodíku v potravě.
- Hyperkalémie, hypomagnezémie – pravidelný monitoring.
- Zvýšené riziko výskytu infekce a nádorů – doporučena opakovaná edukace stran jejich prevence (včetně fotoprotekce, preventivního screeningu).
- Nespavost.
- Vzácně bylo pozorováno zvýšení QT intervalu na EKG až výskyt *Torsade de pointes*.
- Zvýšené vypadávání vlasů až *alopecia totalis* – možné doplnkově užívat methionin, případně po dohodě s lékařem úprava dávky, změna léčby.
- Hyperlipidémie, hyperurikémie, hepatotoxicita, GIT potíže, gynekomastie a jiné.

Klinicky významné lékové interakce (lék-lék):

- Takrolimus je metabolizován jaterním i střevním cytochromem P450 subtypu 3A4 (CYP3A4).
- Inhibitory CYP3A4 (například itrakonazol, ketokonazol, klarithromycin, posakonazol, vorikonazol) se smí podávat současně s takrolimem pouze po konzultaci s odborníkem na transplantologii, a to vzhledem k riziku nežádoucích účinků a toxicity. Při nasazení/vysazení/změně typu inhibitorů protonové pumpy je vhodná případná úprava dávky takrolimu dle kontrolní koncentrace takrolimu, nejméně ovlivňuje CYP3A4 pantoprazol.
- Induktory CYP3A4 (například fenytoin, karbamazepin, rifampicin) se smí podávat pouze po konzultaci s odborníkem na transplantologii z důvodu možného selhání terapie vedoucího k rejekci štěpu.
- Kombinace s cyklosporinem je nevhodná z důvodu interakce na CYP3A4 a potenciace nefrotoxicity.
- Léčiva mající nefrotoxický nebo neurotoxický potenciál, léčiva prodlužující QT interval nebo zvyšující kalémii mohou zvýšit riziko těchto nežádoucích účinků a jejich současné podání s takrolimem má být pečlivě zváženo.
- V případě nasazení/vysazení dalšího léčiva či doplňku stravy by se měl pacient poradit s lékařem/farmaceutem, zda nedochází k nežádoucí interakci.

Klinicky významné lékové interakce (ostatní):

- Současné podání takrolimu a extraktu třezalky tečkované (silný induktor CYP3A4) nebo grapefruitu/ pomela (středně silných inhibitorů CYP3A4) není doporučováno. Mezi další potenciálně rizikové potraviny (vždy záleží na množství a okolnostech užívání) můžeme řadit další možné inhibitory CYP450: granátové jablko, karambolu, sevillský pomeranč, česnek, jablečný džus, kurkumu, zázvor, zelený čaj, ženšen; a induktory CYP450: čaj rooibos, klanoprašku (*schisandra*), kustovnici (*goji*), šalvěj červenokořenou.
- Užívání třapatky nachové (*echinacea*) může stimulovat imunitní systém a tím vést ke snížení účinku takrolimu. Současné užití se nedoporučuje, avšak kvalita literárních zdrojů je nízká. Obecně je vhodné dávat pozor na léčiva a doplňky stravy ovlivňující imunitu.
- Vzhledem k riziku fungémie a bakterémie není souběžně s imunosupresivou vhodné užívat probiotika s obsahem *Saccharomyces boulardii* (Enterol – kontraindikace) a *Lactobacillus rhamnosus* (zde platí pravděpodobně pouze pro pacienty významně oslabené vyšším věkem, komorbiditami – například regurgitace mitrální chlopně, diabetes mellitus 1. typu, peritonitida, nedávná chirurgická intervence, silná imunosuprese či dlouhá hospitalizace). Někteří lékaři však užití ostatních probiotik doporučují. Informace k vlivu eubiotik a prebiotik – riziko se neudává.
- Je vhodné se vyvarovat užívání doplňků stravy s exotickými/méně studovanými účinnými látkami (například multikomponentní bylinné přípravky čínské medicíny), neboť může hrozit interakce s takrolimem, chybí dokumentace o jejich bezpečnosti.

Ostatní klinicky relevantní lékové problémy:

- Imunosupresiva mohou snížit účinnost vakcinace. Zároveň je třeba vyhnout se použití vakcín s živými, oslabenými kmeny. Naopak se doporučuje zvážit očkování proti chřipce, pneumokokům, covid-19.

Specifika použití v těhotenství a při kojení:

- Těhotenství ženy po transplantaci orgánů by mělo být plánováno. Takrolimus prochází placentou, a proto může být v těhotenství užíván jen po přísném posouzení nezbytnosti léčby a potenciálních rizik pro plod. U žen užívajících takrolimus byly hlášeny spontánní potraty a předčasný porod. U novorozence je nutné sledovat kalémii a funkci ledvin. Takrolimus také přechází do mateřského mléka, proto je ženám doporučeno nekojit.

Specifika použití u dětí a seniorů:

- Lékové formy s okamžitým uvolňováním lze podávat dětem do 18 let.
- U starších pacientů pravděpodobně není potřeba úprava dávky.

Generická substituce:

- Není doporučena. Jednotlivé léčivé přípravky nejsou zaměnitelné. Pro převod na jiný přípravek je potřeba konverze dávky, která probíhá pod dohledem odborníka na transplantologii s následnou kontrolou koncentrace takrolimu v krvi.

Výběr literatury:

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009, 9 (Suppl 3): S1–S157
- Košťálová et al. Světem léků po transplantaci. Hradec Králové. Tegis. 2021. 103 s. ISBN 978-80-87323-16-8
- Neuberger et al. Practical recommendations for long-term management of modifiable risks in kidney and liver transplant recipients. Transplantation 2017, 101(4S Suppl 2): S1–S56

Poznámka:

Jedná se o kompilát dostupných recentních relevantních informací z kvalitních informačních zdrojů (nikoli pouze informace uvedené v SmPC). Text byl vypracován podle nejlepšího vědomí a svědomí autorů a oponentů.

Verze: 01

Datum poslední revize: 29. 6. 2022