

УПОРЕДНЕ ФАРМАКОКИНЕТСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ТАКРОЛИМУСА НАКОН ПРИМЕНЕ РАЗЛИЧИТИХ ФАРМАЦЕУТСКИХ ФОРМУЛАЦИЈА ЛЕКА КОД ЉУДИ

Немања Ранчић, Викторија Драгојевић-Симић

Центар за клиничку фармакологију, Медицински факултет
Војномедицинске академије, Универзитет одбране у Београду

COMPARATIVE PHARMACOKINETIC CHARACTERISTICS OF TACROLIMUS FOLLOWING APPLICATION OF ITS DIFFERENT PHARMACEUTICAL FORMULATIONS IN HUMANS

Nemanja Rančić, Viktorija Dragojević-Simić

Centre for Clinical Pharmacology, Military Medical Academy
Medical Faculty, University of Defence, Belgrade, Serbia

Примљен/Received: 16.8.2016.

Прихваћен/Accepted: 20.9.2016.

САЖЕТАК

Такролимус је имуносупресивни лек који представља камен темељац у превенцији одбацивања графта после трансплантације солидних органа. Након дугогодишње употребе фармацеутске формулације овог лека која се примењује два пута дневно, уследила је нова ера примене такролимуса са продуженим ослобађањем, који се примењује једном дневно. Циљ овог кратког литературног приказа је да се сагледају упоредо фармакокинетске карактеристике овог лека након његове примене у облику капсула два пута на дан, на 12 сати, и фармацеутске формулације са продуженим ослобађањем, која се дозира једном дневно у здравих особа и пацијената. Међутим, тек будуће клиничке студије ће показати да ли су ове две формулације заиста упоредиве што се тиче фармакокинетских параметара, и, што је још важније, у смислу дуготрајне безбедности такролимуса са продуженим ослобађањем, преживљавања графта и пацијената.

Кључне речи: такролимус, фармакокинетика, трансплантација, фармацеутска формулација.

ABSTRACT

Takrolimus is a cornerstone immunosuppressant in the prevention of solid organ rejection following transplantation. After long-term use of twice daily tacrolimus, a new era of application of extended release tacrolimus for once-daily dosing ensued. The aim of this short communication was to compare pharmacokinetic characteristics of tacrolimus following its application as twice daily drug capsules, each 12 hours, and once-daily capsules with extended release in healthy people and patients. However, only future clinical trials would show whether these two drug formulations are really comparable as far as pharmacokinetic parameters are concerned, and, what is more important, taking into account long-term safety of extended release tacrolimus, survival of grafts and patients themselves.

Keywords: tacrolimus, pharmacokinetics, transplantation, pharmaceutical formulations.

УВОД

Такролимус је имуносупресивни лек који представља камен темељац у превенцији одбацивања графта након трансплантације солидних органа¹. Након деценијске употребе формулације овог лека два пута дневно, на 12 сати, уследила је нова ера примене такролимуса са продуженим ослобађањем у облику капсула, који се дозира једном дневно. Од када је уведена ова нова формулација, тврдило се да нема значајних разлика у ефикасности и безбедности између њих, осим минималних разлика у фармакокинетици такролимуса, што се може видети из сажетка карактеристика лека у обема формулацијама^{2,3}.

С друге стране, као главни адут такролимуса са продуженим ослобађањем који се наводи у литератури јесте боља адхеренца, односно нова формулација омогућава боље придржавање пацијената прописаном дозом режиму лека, јер је примена једном дневно значајно прихватљивија за ове пацијенте, поготово ако се узме у обзир чињеница да они поред овог лека примају још најчешће два имуносупресивна лека, као и већи број других за лечење коморбидитета⁴⁻⁹. Још 2004. год. у једној мета-анализи показано је да је око 7 пута чешће оштећење бубрега код пацијената код којих је адхеренца током примене имуносупресивне терапије била лоша у односу на оне код којих је она била сасвим задовољавајућа¹⁰. Слаба адхеренца се огледала у виду узимања неадекватне дозе, погрешног времена примене, неузимања лека и слично^{11,12}. Опште је познато да је адхеренца утолико слабија што је дозирање учесталије и примена лека компликованија, при чему расту трошкови лечења оваквих пацијената због појаве нежељених и токсичних реакција на њих^{11,12}. Такође је познато да је слаба адхеренца значајно повезана и са одбацивањем графта¹³.

Што се тиче разлика (време до постизања максималне концентрације лека у крви) у фармакокинетским параметрима такролимуса након примене капсула које се дозирају два пута на дан и капсула са продуженим ослобађањем, сматра се да су оне резултат разлика у самим фармацеутским формулацијама лека¹. Наиме, извршена је замена кроскармелоза-натријума у гранулату класичне капсуле такролимуса који се дозира два пута на дан са етилцелулозом у гранулату капсуле такролимуса са продуженим ослобађањем. Ова промена довела је до успорене дифузије активне супстанце, чиме је омогућено продужено ос-

лобађање такролимуса због спорије пенетрације воде кроз дифузиони матрикс система етилцелулозе¹⁴. Међутим, ова измена не би требала да има икакав утицај на главне фармакокинетске параметре активне супстанце. Због тога, код обе формулације након ослобађања активне супстанце, такролимус треба да се понаша исто у фармакокинетском смислу, везано за процесе ресорпције, дистрибуције, метаболизма и елиминације лека. Оно што наводи многе истраживаче и клиничаре да се баве овом проблематиком јесте чињеница да је такролимус лек са малом терапијском ширином и да свака измена, па и мала, у фармакокинетици лека може значајно да утиче на његову концентрацију у крви, а самим тим и на ефикасност и безбедност такролимуса код пацијената са трансплантираним органом. Поред тога, раније је већ показано да велики број фактора значајно могу утицати на концентрацију такролимуса у крви, међу којима су и интеракције са другим лековима, генски полиморфизам протеина који учествују у метаболизму и транспорту лека, разлике у саставу оброка пацијената, биохемијски параметри и друго¹⁵⁻²¹.

Циљ овог саопштења је да се упоредно прикажу фармакокинетске карактеристике такролимуса након примене овог лека у облику капсула које се узимају два пута на дан, на 12 сати, и капсула са продуженим ослобађањем једном дневно, у здравих особа и пацијената, а узимајући у обзир и да у великим медицинским базама података, као што је Медлајн (Medline), постоји још увек мали број радова који се баве овом проблематиком.

ФАРМАКОКИНЕТСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ТАКРОЛИМУСА НАКОН ПРИМЕНЕ ЊЕГОВИХ РАЗЛИЧИТИХ ФОРМУЛАЦИЈА

У сажетку карактеристика двеју поменутих формулација такролимуса може се запазити (Табела 1) да се као једина разлика у фармакокинетици наводи време до постизања максималне концентрације у крви: максимална концентрација лека у крви здравих добровољаца након примене такролимуса који се дозира два пута на дан постиже се у просеку за 1 до 3 сата, док се код формулације са продуженим ослобађањем постиже за око 2 сата. Такође је наведено да код нове формулације ослобађање активне супстанце дуже траје у односу на формулацију која се дозира два пута на дан^{2,3}.

Табела 1. Фармакокинетски параметри такролимуса када је примењен код здравих људи, у облику капсула које се узимају два пута на дан и капсула са продуженим ослобађањем лека, које се узимају једном дневно

	такролимус који се дозира два пута на дан	такролимус са продуженим ослобађањем
T _{max} (h)	1-3	2
Биорасположивост (%)	20-25	
Постизање равнотежног стања (дани)	за 3	-
Степен и обим ресорпције	већи током гладовања	
Однос расподеле између пуне крви и плазме	20 : 1	
Везивање за протеине плазме (%)	98,8	
Волумен дистрибуције базиран на плазма концентрацијама (l)	1300	
Волумен дистрибуције базиран на концентрацијама у пуној крви (l)	47,6	
Укупни клиренс на основу концентрација у пуној крви (l/h)	2,25	
Време полу-елиминације у пуној крви (h)	43	
Метаболизам	CYP3A4	
Елиминација	фецес и жуч; 2% урин	

У сажетку карактеристика лека се за обе формулације такролимуса наводи да је укупни клиренс овог лека код одраслих пацијената са трансплантираном јетром, бубрегом и срцем значајно већи у поређењу са укупним клиренсом код здравих добровољаца (2,25 l/h), и износи 4,1 l/h, 6,7 l/h и 3,9 l/h^{2,3}. Време полу-елиминације код одраслих пацијената са трансплантираном јетром износи 11,7 сати, док је код пацијената са трансплантираним бубрегом 15,6 сати. Управо ово скраћење времена полу-елиминације (у здравих је 43 h) последица је повећаног клиренса лека.

Rostaing и сарадници су вршили поређење фармакокинетских параметара такролимуса између две групе пацијената који су након трансплантације бубрега од почетка (*de novo*) примали или формулацију са продуженим ослобађањем лека или капсуле које се примењују два пута на дан²². Код ових пацијената је показано да је апсорпција такролимуса, односно биолошка расположивост, која је изражена по mg лека, статистички значајно већа код формулације такролимуса са продуженим ослобађањем у односу на такролимус који се дозира два пута на дан, како након годину дана примене (средња вредност је 2,3 у односу на 1,6; $p < 0,001$), тако и након двогодишње примене лека (средња вредност је 2,2 у односу на 1,68; $p < 0,001$). Што се тиче иницијалне дозе такролимуса, она је у старту била већа за формулацију са продуженим ослобађањем (0,17 mg/kg/дан) у односу на стандардну (0,1 mg/kg/дан). Међутим, од првог

месеца до краја друге године доза лека је била нижа код формулације са продуженим ослобађањем. Тако је након 3 месеца доза била мања у просеку око 14%, након годину дана 20%, а након 24 месеца око 24,4% (3,4 mg у односу на 4,5 mg). С друге стране, ниво лека у крви у оквиру терапијског мониторинга такролимуса током прве две недеље након трансплантације био је значајно виши код примене формулације са продуженим ослобађањем, док се након тог периода разлика у концентрацијама лека код обе формулације губи.

Међутим, у раније урађеној шестонедељној студији код пацијената којима је трансплантиран бубрег вршено је такође поређење фармакокинетских параметара лека након примене исте дозе такролимуса (0,2 mg/kg/дан), без обзира на формулацију²³. Резултати су показали да је AUC₀₋₂₄ за око 30% мањи код групе са такролимусом са продуженим ослобађањем након првог дана примене лека, док се та разлика губи током 14. пост-трансплантацијског дана и 6 недеља након тога. Међутим, иако су они кренули са истом иницијалном дозом, пацијенти који су примали формулацију са продуженим ослобађањем су већ 4. дана након трансплантације примали просечно веће дозе лека, а имали су сличан ниво такролимуса у крви у обема испитиваним групама. Фармакокинетски параметри након 6 недеља од почетка примене код ових *de novo* трансплантираних пацијената приказани су у табели 2.

Табела 2. Фармакокинетски параметри такролимуса у пацијената 6 недеља након трансплантације бубрега, упоредо за капсуле које се узимају два пута на дан и капсуле са продуженим ослобађањем лека, које се узимају једном дневно

Средња вредност ± стандардна девијација	такролимус који се дозира два пута на дан	такролимус са продуженим ослобађањем
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/mL)	382,60 ± 171,22	331,49 ± 86,82
C _{max} (ng/mL)	33,04 ± 13,04	26,38 ± 7,30
C _{min} (ng/mL)	12,06 ± 5,91	9,60 ± 2,93
T _{max} (h)	1,9 ± 1,3	2,4 ± 1,3
Просечна дневна доза (mg/kg)	0,164	0,175

Праћењем пацијената којима је трансплантирана јетра, а који су од почетка примали фармацеутску формулацију такролимуса са продуженим ослобађањем, показано је да је дошло до постепеног смањења потребне дозе лека у току три месеца након трансплантације (са 10 mg иницијално на 7,1 mg након три месеца), али и да током тог периода ниво лека у крви није значајније варирао²⁴.

Што се тиче пацијената где је предвиђено да се ради конверзија фармацеутске формулације такролимуса који се узима два пута на дан са оном са продуженим ослобађањем, препорука је да тај однос буде 1:1, односно да се укупна дневна доза такролимуса који се примењује два пута на дан замени са истом толиком дозом лека који се примењује једном дневно у формулацији са продуженим ослобађањем. Међутим, показано је да 50% пацијената након конверзије захтева промену дозе у смислу повећања или смањења оне која је иницијална након конверзије²⁵⁻³¹. Због тога, тренутно су у току клиничке студије у којима је иницијална доза при конверзији 70% од дозе пре конверзије³².

Тако су *Ogura* и сарадници недавно показали да је код пацијената са трансплантираном јетром, код којих је урађена конверзија, просечна концентрација такролимуса смањена за 30,4% током 14 дана након превођења на формулацију са продуженим ослобађањем у односу 1:1³³. Због тога су ови пацијенти захтевали постепено повећање дозе такролимуса са продуженим ослобађањем за 26,2%. Након тога, просечна концентрација лека током 12 месеци праћења је била нижа у односу на концентрацију пре саме конверзије, док су просечне дозе незнатно варирале током те године. Током овог прилагођавања дозе није долазило до неких озбиљних нежељених догађаја, као што је акутно хелијско одбацивање графта. Међутим, аутори и сами наводе да је за валидну процену безбедности и ефикасности ове нове фармацеутске форму-

лације лека потребно време, односно пажљива евалуација што већег броја пацијената код којих ће она бити примењивана.

ЗАКЉУЧАК

На основу резултата до сада урађених студија, могло би се рећи да постоје значајне разлике у фармакокинетички такролимуса непосредно након примене ових двеју употребљених формулација, али су се оне постепено губиле већ месец дана након трансплантације солидних органа. Овакав закључак произилази како из испитивања у које су били укључени пацијенти који су *de novo* примали формулацију са продуженим ослобађањем такролимуса након трансплантације, тако и из оних студија у којима су учествовали пацијенти код којих је извршена конверзија са класичне формулације.

Стога, како код пацијената код којих се изврши конверзија на формулацију са продуженим ослобађањем такролимуса, тако и код оних који након трансплантације одмах крећу са применом ове формулације, треба чешће радити терапијски мониторинг такролимуса, уз праћење свих параметара који могу да укажу на почетак одбацивања графта, односно на нежељене реакције на лек и за то време стално прилагођавати дозу.

Међутим, тек будуће клиничке студије би требало да покажу да ли су ове две формулације заиста сличне што се тиче фармакокинетских параметара, али и упоредивости у смислу дуготрајне безбедности такролимуса са продуженим ослобађањем, као и утицаја ове формулације на преживљавање самог графта, али и пацијената на дуже стазе.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Coilly A, Calmus Y, Chermak F, et al. Once-daily prolonged release tacrolimus in liver transplantation: Experts' literature review and recommendations. *Liver Transpl* 2015; 21(10): 1312-21.

2. Sažetak karakteristika leka. Prograf®, kapsule, tvrde 0,5mg, 1mg i 5mg. Dostupno na: <http://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?a=p>
3. Sažetak karakteristika leka. Advagraf®, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, 0,5mg, 1mg, 3mg i 5mg. Dostupno na: <http://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?a=p>
4. Michelon T, Dominguez V, Losekan A, et al. Kidney graft failure due to noncompliance. *Transplant Proc* 1999; 31(7): 3031-2.
5. Morrissey PE, Reinert S, Yango A, Gautam A, Monaco A, Gohh R. Factors contributing to acute rejection in renal transplantation: the role of non-compliance. *Transplant Proc* 2005; 37(5): 2044-7.
6. Patzer RE, Serper M, Reese PP, et al. Medication Understanding, Non-Adherence, and Clinical Outcomes among Adult Kidney Transplant Recipients. *Clin Transplant* 2016 Jul 22. doi: 10.1111/ctr.12821.
7. Jun H, Kim MG, Jung CW. Clinical advantages including medication adherence with conversion to once-daily advagraf and sirolimus combination in stable kidney recipients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016; 54(2): 81-6.
8. Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics of Once-Daily Tacrolimus in Solid-Organ Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54(10): 993-1025.
9. Lalić J, Veličković-Radovanović R, Mitić B, Paunović G, Cvetković T. Immunosuppressive medication adherence in kidney transplant patients. *Med Princ Pract* 2014; 23(4): 351-6.
10. Beckebaum S, Jacob S, Sweid D, et al. Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. *Transpl Int* 2011; 24(7): 666-75.
11. Dharancy S, Giral M, Tetaz R, Fatras M, Dubel L, Pageaux GP. Adherence with immunosuppressive treatment after transplantation: results from the French trial PREDICT. *Clin Transplant* 2012; 26(3): E293-9.
12. van Hooff JP, Alloway RR, Trunečka P, Mourad M. Four-year experience with tacrolimus once-daily prolonged release in patients from phase II conversion and de novo kidney, liver, and heart studies. *Clin Transplant* 2011; 25(1): E1-12.
13. Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO, Cox KL, Wayman KI, Litt IF. Non-adherence to post-transplant care: prevalence, risk factors and outcomes in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008; 12(2): 194-200.
14. European medicines agency. SCIENTIFIC DISCUSSION. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000712/WC500022237.pdf
15. Rančić N, Dragojević-Simić V, Vavić N, et al. Tacrolimus concentration/dose ratio as a therapeutic drug monitoring strategy: the influence of gender and comedication. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(9): 813-22.
16. Vavic N, Rancic N, Dragojevic-Simic V, et al. The influence of comedication on tacrolimus blood concentration in patients subjected to kidney transplantation: a retrospective study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 39(4): 243-53.
17. Vavić N, Rančić N, Cikota-Aleksić B, et al. Distribucija polimorfizma gena koji kodiraju CYP3A5, CYP3A4 i P-glikoprotein kod bolesnika podvrgnutih transplantaciji bubrega. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(7): 663-7.
18. Piotti G, Cremaschi E, Maggiore U. Once-daily prolonged-release tacrolimus formulations for kidney transplantation: what the nephrologist needs to know. *J Nephrol* 2017; 30(1): 53-61.
19. Shi WL, Tang HL, Zhai SD. Effects of the CYP3A4*1B Genetic Polymorphism on the Pharmacokinetics of Tacrolimus in Adult Renal Transplant Recipients: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(6): e0127995.
20. Rojas L, Neumann I, Herrero MJ, et al. Effect of CYP3A5*3 on kidney transplant recipients treated with tacrolimus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacogenomics J* 2015; 15(1): 38-48.
21. van Gelder T, van Schaik RH, Hesselink DA. Pharmacogenetics and immunosuppressive drugs in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(12): 725-31.
22. Rostaing L, Bunnapradist S, Grinyó JM, et al. Novel Once-Daily Extended-Release Tacrolimus Versus Twice-Daily Tacrolimus in De Novo Kidney Transplant Recipients: Two-Year Results of Phase 3, Double-Blind, Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(4): 648-59.
23. Włodarczyk Z, Squifflet JP, Ostrowski M, et al. Pharmacokinetics for once- versus twice-daily tacrolimus formulations in de novo kidney transplantation: a randomized, open-label trial. *Am J Transplant* 2009; 9(11): 2505-13.
24. Charco R, Caralt M, Lladó L, et al. A prospective, multicenter study of once-daily extended-release tacrolimus in de novo liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2011; 43(3): 718-23.
25. van Hooff J, Van der Walt I, Kallmeyer J, et al. Pharmacokinetics in stable kidney transplant recipients after conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus formulations. *Ther Drug Monit* 2012; 34(1): 46-52.
26. Alloway R, Steinberg S, Khalil K, et al. Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice daily Prograf-based regimen to a once daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 867-70.
27. de Jonge H, Kuypers DR, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Reduced C0 concentrations and increased dose requirements in renal allograft recipients converted to the novel once-daily tacrolimus formulation. *Transplantation* 2010; 90(5): 523-9.
28. Florman S, Alloway R, Kalayoglu M, et al. Conversion of stable liver transplant recipients from a twice-daily Prograf-based regimen to a once-daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 1211-3.
29. Alloway R, Vanhaecke J, Yonan N, et al. Pharmacokinetics in stable heart transplant recipients after conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus formulations. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30(9): 1003-10.
30. Diez Ojea B, Alonso Alvarez M, Aguado Fernández S, et al. Three-month experience with tacrolimus once-

-
- daily regimen in stable renal allografts. *Transplant Proc* 2009; 41(6): 2323-5.
31. Marin-Gomez LM, Gomez-Bravo MA, Alamo-Martinez JA, et al. Evaluation of clinical safety of conversion to Advagraf therapy in liver transplant recipients: observational study. *Transplant Proc* 2009; 41(6): 2184-6.
32. Bunnapradist S, Rostaing L, Alloway RR, et al. LCPT once-daily extended-release tacrolimus tablets versus twice-daily capsules: a pooled analysis of two phase 3 trials in important de novo and stable kidney transplant recipient subgroups. *Transpl Int* 2016; 29(5): 603-11.
33. Ogura Y, Imai H, Kamei H, Hori T, Kurata N, Onishi Y. Early Conversion From Twice-Daily Tacrolimus to Prolonged-Release Tacrolimus in Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Ann Transplant* 2016; 21: 448-55.