

Aureliusz Kolonko

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Takrolimus o przedłużonym uwalnianiu — przegląd postaci leku dostępnych na rynku polskim w świetle własnych doświadczeń klinicznych

Extended-release tacrolimus — currently available drug formulations in the light of own clinical experience

ABSTRACT

In Poland, extended-release tacrolimus is available in two formulations: Advagraf® once daily, registered in 2007, and newly-released Envarsus®. The invention of once daily tacrolimus formulations was intended to optimize the immunosuppressive effects over whole 24-hour period and to increase the patient's compli-

ance. Both formulations differ in terms of pharmacokinetics and dosing details. This short review presents the most important clinical and pharmacological aspects of both extended-release formulations of tacrolimus in the kidney transplantation setting.

Forum Nefrol 2017, vol 10, no 1, 54–58

Key words: Advagraf, Envarsus, extended-release tacrolimus, immunosuppressive therapy

Takrolimus jest obecnie najczęściej stosowanym lekiem immunosupresyjnym z grupy inhibitorów kalcyneuryny. Wprowadzony do praktyki klinicznej w 1993 roku, w Polsce jest stosowany od 2000 roku, najpierw w ramach badań klinicznych, a następnie w praktyce klinicznej. Początkowo dostępna była oryginalna forma leku podawana dwa razy dziennie (BID, *bis in die*) (Prograf®), a w roku 2007 zarejestrowano w Polsce także formę takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu, podawaną raz na dobę (QD, *quaque die*) (Advagraf®). Od stycznia 2016 roku dopuszczono do obrotu następny preparat zawierający takrolimus o przedłużonym uwalnianiu, pod nazwą Envarsus®. Jest to także preparat oryginalny, a nie generyczny, gdyż w jego produkcji zastosowano innowacyj-

ną technologię MeltDose®, zapewniającą lepsze wchłanianie i większą biodostępność leku, przez co dawka leku w mg/dobę jest niższa w porównaniu z oboma wcześniej wprowadzonymi preparatami.

Podstawowym powodem poszukiwania i wprowadzenia na rynek postaci stosowanej raz na dobę była próba poprawy stabilności działania immunosupresyjnego takrolimusu. Badania zajmujące się regularnością przyjmowania leków immunosupresyjnych przez chorych po przeszczepieniu narządów wskazują, że znaczny odsetek pacjentów nie stosuje leków regularnie, opuszczając kolejne dawki lub też przyjmując je z opóźnieniem [1]. Zdarzenia te występują najczęściej u chorych, którzy nie wspomagają swojej pamięci żadnym „przyppo-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Aureliusz Kolonko
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Francuska 20/24, 40–027 Katowice
tel.: 32 259 24 29
e-mail: uryniusz@wp.pl

minaczem” (funkcję tę pełni najczęściej sygnał w telefonie, zegarku lub też np. członek najbliższej rodziny), i zdecydowanie częściej dotyczą wieczornej dawki leku [2]. Zrozumiały jest fakt, że łatwiej jest przestrzegać regularności w przyjmowaniu leku/leków w godzinach rannych na czczo niż wieczorem — jest to uwarunkowane charakterem aktywności dobowej większości pacjentów. Dodatkowym aspektem jest istotna i dla niektórych niemożliwa do przewyższenia trudność w zachowaniu niezbędnego odstępu pomiędzy posiłkami a wieczorną dawką leku (przypadającą najczęściej między 19.00 a 21.00). Brak takiego odstępu czasowego może skutkować ograniczeniem wchłaniania i działania takrolimusu, a efekt ten jest bardzo zindywidualizowany [3].

Wprowadzenie na rynek postaci takrolimusu przeznaczonej do stosowania raz na dobę w godzinach porannych miało na celu redukcję negatywnych skutków klinicznych związanych z nieregularnym przyjmowaniem leku wieczorem — przede wszystkim zmniejszenie częstości incydentów ostrego odrzucania. Dodatkową korzyścią było uproszczenie schematu leczenia u pacjentów leczonych jedynie takrolimusem w połączeniu z małą dawką steroidów, bez trzeciego leku immunosupresyjnego przyjmowanego zazwyczaj dwa razy dziennie (tj. mykofenolanu mofetylu czy ewerolimusu). O ile wśród biorców przeszczepu nerki tacy chorzy stanowią niewielką część ogółu leczonych, to znaczny odsetek wszystkich pacjentów po przeszczepieniu wątroby pozostaje właśnie na dwulekowym schemacie terapeutycznym i wprowadzenie Advagrafu udostępniło im możliwość leczenia immunosupresyjnego stosowanego jedynie raz na dobę. Ponadto, również u chorych z tradycyjnym trójlekowym schematem immunosupresji zapewnienie całodobowych terapeutycznych stężeń dwóch spośród trzech stosowanych leków powinno się przekładać na mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia ostrego odrzucania w konsekwencji okazjonalnego pomijania dawki trzeciego leku. Jest to jednak jedynie domniemanie intuicyjne, gdyż niepodobna wyobrazić sobie badania klinicznego, które mogłoby to udowodnić.

Wraz z rosnącym doświadczeniem w zakresie stosowania takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu pojawiły się prace mówiące o innych związanych z nim korzyściach klinicznych, m.in. lepszym profilu niekorzystnych działań metabolicznych (mniejsza częstość zaburzeń gospodarki węglowodanowej lub lipidowej) [4, 5]. Dodatkowo stwierdzono, że

stosowanie tej postaci leku wiąże się z mniejszą fluktuacją jego stężeń we krwi [5, 6], co z kolei może wpływać korzystnie na stabilność długoletniej czynności przeszczepionej nerki. Należy podkreślić, że wszystkie te publikacje dotyczą porównania Advagrafu z Prografem. Niezależnie od tego w opublikowanej kilka lat temu pracy autor niniejszego artykułu wraz ze współpracownikami wykazali, że u stabilnych pacjentów po przeszczepieniu nerki dochodzi do istotnego zwiększenia wielkości filtracji kłębuszkowej już w pierwszych miesiącach po konwersji z Prografu do Advagrafu [7]. Wyjaśnieniem faktu, że większość badaczy nie wykazała podobnego efektu konwersji z postaci BID do QD jest zapewne strategia ośrodka autorów cytowanego opracowania, według której dawki takrolimusu nie zwiększano u pacjentów, u których stężenie leku we krwi po konwersji mieściło się w optymalnym zakresie. Wpisywało się to w narastającą tendencję do minimalizacji stosowanych dawek inhibitorów kalcyneuryny z korzystnym długofalowym wpływem na czynność wydalniczą graftu.

Należy jednak pamiętać o pewnych ograniczeniach możliwości bezpiecznej konwersji z postaci takrolimusu BID do QD. Do takich sytuacji można zaliczyć np. przypadek pacjentów z wieloletnim wywiadem cukrzycowym, zwłaszcza chorych na cukrzycę typu 1. Ze względu na różnice związane z miejscem i czasem wchłaniania obu postaci takrolimusu w przewodzie pokarmowym (Prograf jest wchłaniany szybciej i w dużej mierze w żołądku, Advagraf bardziej równomiernie na przestrzeni przewodu pokarmowego) można stwierdzić, że u chorych na cukrzycę z gastroparezą i/lub zaburzeniami perystaltyki jelit w następstwie niewydolności układu wegetatywnego może dochodzić do nieadekwatnie małego wchłaniania leku z przewodu pokarmowego. Podobna sytuacja może dotyczyć pacjentów po przebytych zabiegach resekcji pętli jelita, chorych z nasilonymi objawami zespołu jelita drażliwego itp. Istotne zaburzenia czynności przewodu pokarmowego mogą być dodatkowo nasilane przez jednoczesne stosowanie mykofenolanu mofetylu lub mykofenolanu sodu. Podobne zastrzeżenia mogą się odnosić do preparatu Envarsus, brak jednak szczegółowych danych dotyczących ograniczeń jego stosowania w wyżej wymienionych grupach chorych.

Doświadczenia własne związane z przeprowadzeniem w ośrodku transplantacyjnym autora ponad 250 konwersji z Prografu do Advagrafu podpowiadają ponadto, że u nie-

►► Wprowadzenie na rynek postaci takrolimusu przeznaczonej do stosowania raz na dobę miało na celu redukcję negatywnych skutków klinicznych związanych z nieregularnym przyjmowaniem leku wieczorem — przede wszystkim zmniejszenie częstości incydentów ostrego odrzucania ◀◀

których chorych po krótkim czasie obserwacji konieczny był powrót do stosowania postaci leku stosowanej dwa razy dziennie. Powodem były m.in.: rozchwiane wartości glikemii, bóle mięśni, bóle głowy, uderzenia gorąca, nudności, zmiany skórne, nasilone objawy neurotoksyczności pod postacią zaburzeń wzroku czy wreszcie niedostateczne stężenia terapeutyczne mimo braku innych przyczyn. Wyżej wymienione zjawiska ustępowały po powrocie do poprzednio stosowanych dawek Prografu i dotyczyły mniej niż 10% wszystkich chorych.

W związku z niewielką liczbą pacjentów leczonych do tej pory preparatem Envarsus dane dotyczące objawów niepożądanych są ograniczone. W badaniu III fazy o akronimie MELT, dotyczącym konwersji z Prografu do Envarsusu, podano, że odsetek chorych przerywających leczenie Envarsusem wynosił 12% i był znamienne większy w porównaniu z grupą leczoną stale Prografem (5%), $p = 0,028$ [8]. Z kolei w badaniu porównującym oba te preparaty takrolimusu, podawane *de novo* po transplantacji nerki, odsetek pacjentów, u których obserwowano co najmniej jedno działanie niepożądane mogące być wynikiem działania badanego leku, w grupie Envarsusu wynosił 61,6%, a w grupie Prografu 54,5% [9]. Odsetek chorych wycofanych z badania w następstwie objawów niepożądanych był podobny (ok. 12,3%).

Jedną z przesłanek towarzyszących wprowadzeniu preparatu Envarsus na rynek polski były wstępne doniesienia o mniejszym nasileniu objawów neurotoksyczności pod postacią charakterystycznych drżeń rąk. Wyniki badania STRATO (*Switching Study of Kidney Transplant Patients with Tremor to LCP-Tacrolimus*), obejmującego 40 chorych, sugerowały, że 7-dniowe leczenie Envarsusem przyniosło znamienne poprawę rezultatów badania, przeprowadzonego za pomocą specjalnej skali mierzącej umiejscowienie i nasilenie drżenia [10]. Uwagę zwracają dwa fakty: (1) 9,1% pacjentów wycofało się już w trakcie 7-dniowego okresu leczenia Envarsusem; (2) w momencie powtórnego pomiaru — po 7 dniach przyjmowania Envarsusu — średnie stężenie takrolimusu we krwi wynosiło 6,12 ng/ml, w porównaniu z 6,53 ng/ml w momencie pierwszego pomiaru. Bardziej korzystne wyniki badania nasilenia drżeń i oceny jakości życia można w tej sytuacji tłumaczyć zauważalnym (o 6,3%) obniżeniem stężenia leku we krwi, a nie zmianą samego preparatu takrolimusu. Wart odnotowania jest również fakt, że nasilenie drżeń badano

po 2 godzinach od przyjęcia leku, co odpowiadało mniej więcej C_{max} Prografu, podczas gdy pacjenci leczeni Envarsusem byli dopiero w fazie nasywania przyjętą dawką leku, gdyż C_{max} dla tej postaci takrolimusu ma miejsce po 5–6 godzinach. Nasuwa się także refleksja, czy 7-dniowy okres leczenia po konwersji na odmienną postać takrolimusu jest wystarczająco długi do oceny skutków działania ubocznego nowo wprowadzonej postaci leku. Potwierdzeniem powyższych zastrzeżeń mogą być wyniki 2-letniej obserwacji porównującej Envarsus i Prograf stosowane *de novo* po transplantacji nerki [11], w której częstość drżeń w obu grupach pacjentów jest porównywalna (odpowiednio, 22 vs. 18,5%). Co ciekawe, analogiczny odsetek występowania cukrzycy jako działania niepożądanego wynosił w tym badaniu 20,5 vs. 15,3%.

Dodatkowym korzystnym dla chorych aspektem leczenia preparatem o przedłużonym działaniu Advagraf jest znaczne ograniczenie liczby przyjmowanych codziennie tabletek tego leku, nie tylko na skutek ograniczenia podaży do jednej dawki, ale także dzięki obecności na rynku tabletek zawierających 0,5 mg, 1 mg, 3 mg i 5 mg takrolimusu. To fakt nie do przecenienia w sytuacji, gdy średnia liczba tabletek przyjmowanych codziennie przez chorego po roku od zabiegu transplantacji nerki wynosi 16 [12], co stanowi liczbę równą lub większą niż podawana przez większość badań dotyczących chorych dializowanych [13, 14]. Ma to jeszcze większe znaczenie w pierwszych miesiącach po transplantacji, kiedy codzienna liczba tabletek może sięgać kilkudziesięciu. Podobnego komfortu nie zapewnia chorym ani leczenie Prografem (brak dawki 3 mg, dawkowanie 2 razy na dobę), ani Envarsusem (tabletki, odpowiednio, 0,75 mg, 1 mg i 4 mg). Co więcej, w wypadku konwersji z Advagrafu na Envarsus, porównując liczbę tabletek potrzebnych do zapewnienia zbliżonej dobowej dawki takrolimusu w zakresie dawek 1–10 mg/d. (przy podawaniu Advagrafu), zauważamy, że spośród 19 możliwych dawek leku w co najmniej 11 przypadkach konieczne jest zastosowanie większej liczby tabletek Envarsusu. Odwrotna sytuacja ma miejsce jedynie w 3 przypadkach.

Innym aspektem tego problemu jest dawkowanie takrolimusu u pacjentów, którzy wymagają małych dawek leku, poniżej 2 mg Advagrafu na dobę, i optymalne są dla nich niskie stężenia leku we krwi. Każda dalsza redukcja dawki przysparza problemów, gdyż kapsułki są niepodzielne. Ze względu na fakt, że moc

najmniejszej tabletki Envarsusu odpowiada w przeliczeniu 1,07 mg Advagrafu, konwersja takich chorych na Envarsus jest mało wykonalna.

W ubiegłym roku pojawiła się w Polsce możliwość leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C za pomocą nowych schematów wielolekowych bez użycia interferonu. Schemat 3D firmy AbbVie wiąże się ze stosowaniem w trakcie leczenia minimalnych dawek takrolimusu, np. 0,5 mg lub 1 mg na tydzień. Również w tych przypadkach stosowanie Envarsusu mogłoby ograniczyć dostępność tego leczenia lub doprowadzić do niepożądanych wahań stężenia leku we krwi.

Należy jeszcze wspomnieć, że przeliczenie dawki takrolimusu przed konwersją z Prografu i Advagrafu na Envarsus nie jest proste, głównie ze względu na mylącą i wprowadzającą w błąd analogię 1-miligramowych tabletek tych leków oraz zupełnie inne wielkości pozostałych dostępnych tabletek. Sprawy na pewno nie ułatwia rozbieżność między zalecanym przez producenta przelicznikiem dawki (0,7:1) a wielkością tabletek (0,75 i 1 mg). Doświadczenie w dawkowaniu dotychczas stosowanych preparatów takrolimusu nie pomaga, a paradoksalnie może zwiększać możliwość pomyłki lekarza.

Często przywoływana jest też kwestia 30-procentowej korzyści wynikającej ze stosowania niższej dawki Envarsusu u chorych po przeszczepieniu. Ekonomiczna strona zagadnienia przedstawia się następująco: wyjściowo (np. w momencie konwersji) stosowanie równoważnych dobowych dawek Envarsusu i Advagrafu (według tabeli przeliczeniowej sporządzonej zgodnie ze wskazówkami producenta Envarsusu) wiąże się z nieznaczną różnicą ceny leku dla płatnika (w zależności od konkretnej dawki od 1,5 do 6,7%), na korzyść jednego lub drugiego preparatu. Z wyjątkiem postaci 0,5 mg Advagrafu (6,63 zł za opakowanie liczące 30 tabletek) wszystkie pozostałe dawki obu postaci leku o przedłużonym uwalnianiu kosztują pomiędzy 3,20 a 3,77 złotych. Z punktu widzenia pacjenta korzystna jest zwłaszcza możliwość zakupu 90 tabletek Envarsusu w cenie równej opakowaniu zawierającemu 30 tabletek. Efekt ten jest jednak równoważony mniejszą liczbą tabletek koniecznych do leczenia preparatem Advagraf. Co do rzeczywistej różnicy w zapotrzebowaniu na lek, w 12-miesięcznej obserwacji, którą przeprowadzili Bunnapradist i wsp., w okresie 4.–12. miesiąca bezwzględna różnica w dobowej dawce Envarsusu i Prografu wynosiła maksymalnie 0,3 mg/d., a średnia całkowita dawka dobowa

w okresie trwania badania wynosiła, odpowiednio, 4,7 vs. 4,9 mg [8]. Z kolei w badaniu *de novo* kumulacyjna dawka dobowa w trakcie 12-miesięcznego leczenia była jedynie o 14,3% niższa w grupie Envarsusu, przy porównywalnych stężeniach leku we krwi, począwszy od trzeciego tygodnia po transplantacji [9]. Tak więc realna różnica w codziennym zapotrzebowaniu na takrolimus dostarczany w postaci preparatów Envarsus lub Prograf wydaje się mniejsza niż ta eksponowana przez producenta Envarsusu (30%).

Reasumując, rzetelne i pełne porównanie obu dostępnych na rynku preparatów takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu przysparza dużych trudności, gdyż wszystkie badania kliniczne przeprowadzone do tej pory przez producenta niedawno dopuszczonej do obrotu postaci leku (Envarsusu) miały charakter *non-inferiority studies*, czyli badań określających, że nowy preparat „nie jest gorszy” od dotychczas stosowanych. Co gorsza, żadne z badań nie zostało wykonane w odniesieniu do oryginalnego preparatu o przedłużonym uwalnianiu (Advagrafu), ponieważ nowy lek o przedłużonym uwalnianiu (Envarsus) porównywano w tych badaniach z oryginalnym preparatem o standardowym uwalnianiu, stosowanym dwa razy dziennie (Prografem). Przyczyny takiej strategii badawczej nie są jasne, można jedynie przypuszczać, że spodziewano się wykazania podobnych korzyści ze stosowania Envarsusu w porównaniu z Prografem, jak wcześniej dla Advagrafu. Nie dowodzi to jednak w żaden sposób przewagi Envarsusu nad obecnym od wielu lat na rynku Advagrafem.

Uwzględniając smutne polskie realia, w których od wielu lat o zastosowaniu konkretnego preparatu danego leku immunosupresyjnego decydują często względy ekonomiczne, wynikające z gwałtownych zmian zasad refundacji poszczególnych preparatów, co pacjenci odczuli szczególnie w pierwszej połowie 2016 roku, nie wolno zapominać o istotnych aspektach medycznych. Między innymi należy przypomnieć, że każda zmiana leku immunosupresyjnego na inny, również w obrębie tej samej substancji czynnej, wiąże się z potencjalnym ryzykiem powikłań, niekoniernie oczekiwanych przez lekarza prowadzącego. Wobec tego każda taka zmiana powinna być uzasadniona istotnymi względami medycznymi, np. nietolerancją dotychczasowej formy leczenia lub wystąpieniem istotnych działań niepożądanych. Należy również pamiętać, że zmiana preparatu takrolimusu

▶▶ W optymalnym wyborze preparatu takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu mogłyby pomóc dobrze zaplanowane wielośrodkowe badania kliniczne, których jednak na razie brakuje◀◀

na inny wymaga za każdym razem dodatkowego oznaczenia stężenia leku we krwi, optymalnie po dwóch tygodniach od konwersji, co generuje dodatkowe koszty i jest kłopotliwe dla pacjenta. Co więcej, korelacje pomiędzy wielkością pola pod krzywą (AUC, *area under curve*) a stężeniem leku we krwi mierzonym przed następną dawką (*trough level*) różnią się

istotnie dla wszystkich trzech dostępnych na rynku oryginalnych form takrolimusu i mogą nie dość precyzyjnie odzwierciedlać rzeczywistą ekspozycję na lek [15]. W optymalnym wyborze preparatu takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu mogłyby pomóc dobrze zaplanowane wielośrodkowe badania kliniczne, których jednak na razie brakuje.

STRESZCZENIE

Takrolimus o przedłużonym uwalnianiu jest dostępny w Polsce w dwóch postaciach: zarejestrowanego od 2007 roku Advagrafu i niedawno wprowadzonego do obrotu Envarsusu. Przesłankę do stosowania takrolimusu podawanego raz na dobę stanowi próba poprawy stabilności jego działania immunosupresyjnego w ciągu doby oraz polepszenia współpracy pacjenta w tym zakresie.

Obie postaci leku różnią się w istotny sposób m.in. w zakresie farmakokinetyki i sposobu dawkowania. W niniejszym artykule przedstawiono najważniejsze korzyści i ograniczenia dotyczące stosowania obu postaci takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Forum Nefrol 2017, tom 10, nr 1, 54–58

Słowa kluczowe: Advagraf, Envarsus, takrolimus o przedłużonym uwalnianiu, leczenie immunosupresyjne

Piśmiennictwo

1. Williams A.F., Manias E., Gaskin C.J. i wsp. Medicine non-adherence in kidney transplantation. *J. Ren. Care* 2014; 40: 107–116.
2. Israni A., Dean C., Kasel B. i wsp. Why do patients forget to take immunosuppression medications and miss appointments: can a mobile phone app help? *JMIR Public Health Surveill* 2016; 2: e15.
3. Bekersky I., Dressler D., Mekki Q. Effect of time of meal consumption on bioavailability of a single oral 5 mg tacrolimus dose. *J. Clin. Pharmacol.* 2001; 41: 289–297.
4. Mecule A., Poli L., Nofroni I. i wsp. Once daily tacrolimus formulation: monitoring of plasma levels, graft function, and cardiovascular risk factors. *Transplant. Proc.* 2010; 42: 1317–1319.
5. Kurnatowska I., Krawczyk J., Oleksik T. i wsp. Tacrolimus dose and blood concentration variability in kidney transplant recipients undergoing conversion from twice daily to once daily modified release tacrolimus. *Transplant. Proc.* 2011; 43: 2954–2956.
6. Wu M.J., Cheng C.Y., Chen C.H. i wsp. Lower variability of tacrolimus trough concentration after conversion from prograf to advagraf in stable kidney transplant recipients. *Transplantation* 2011; 92: 648–652.
7. Kolonko A., Chudek J., Więcek A. Improved kidney graft function after conversion from twice daily tacrolimus to a once daily prolonged-release formulation. *Transplant. Proc.* 2011; 43: 2950–2953.
8. Bunnapradist S., Ciechanowski K., West-Thielke P. i wsp. Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily extended release tacrolimus (LCPT): the phase III randomized MELT Trial. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 760–769.
9. Budde K., Bunnapradist S., Grinyo J.M. i wsp. Novel once-daily extended-release tacrolimus (LCPT) versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplants: one-year results of phase III, double-blind, randomized trial. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 2796–2806.
10. Langone A., Steinberg S.M., Gedaly R. i wsp. Switching Study of Kidney Transplant Patients with Tremor to LCP-TacrO (STRATO): an open-label, multicenter, prospective phase 3b study. *Clin. Transplant.* 2015; 29: 796–805.
11. Rostaing L., Bunnapradist S., Grinyo J.M. i wsp. 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: 648–659.
12. Hardinger K.L., Hutcherson T., Preston D. i wsp. Influence of pill burden and drug cost on renal function after transplantation. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 427–432.
13. Parker K., Nikam M., Jayanti A. i wsp. Medication burden in CKD-5D: impact of dialysis modality and setting. *Clin. Kidney J.* 2014; 7: 557–561.
14. Neri L., Martini A., Andreucci V. i wsp. Regimen complexity and prescription adherence in dialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 2011; 34: 71–76.
15. Staatz C.E., Tett S.E. Clinical pharmacokinetics of once-daily tacrolimus in solid-organ transplant patients. *Clin. Pharmacokinet.* 2015; 54: 993–1025.