

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Taliximun, 0,5 mg, kapsułki, twarde

Taliximun, 1 mg, kapsułki, twarde

Taliximun, 5 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, twarda Taliximun 0,5 mg zawiera 0,5 mg takrolimusu (*Tacrolimusum*).

Każda kapsułka, twarda Taliximun 1 mg zawiera 1 mg takrolimusu (*Tacrolimusum*).

Każda kapsułka, twarda Taliximun 5 mg zawiera 5 mg takrolimusu (*Tacrolimusum*).

Substancje pomocnicze:

Każda kapsułka, twarda Taliximun 0,5 mg zawiera 109,1 mg laktozy bezwodnej.

Każda kapsułka, twarda Taliximun 1 mg zawiera 108,6 mg laktozy bezwodnej.

Każda kapsułka, twarda Taliximun 5 mg zawiera 104,6 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Taliximun 0,5 mg, kapsułka, twarda:

kapsułki o twardej otoczce składającej się z wieczka w kolorze kości słoniowej i korpusu w kolorze kości słoniowej, zawierające biały proszek.

Taliximun 1 mg, kapsułka, twarda:

kapsułki o twardej otoczce składającej się z białego wieczka i białego korpusu, zawierające biały proszek.

Taliximun 5 mg, kapsułka, twarda:

kapsułki o twardej otoczce składającej się z czerwonego wieczka i czerwonego korpusu, zawierające biały proszek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca.

Leczenie odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Taliximun wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony i wyposażony personel. Produkt leczniczy Taliximun może być przepisywany, oraz zmiany w leczeniu immunosupresyjnym mogą być inicjowane, wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym oraz w postępowaniu z pacjentami po przeszczepieniu narządów.

Nieumyślna, niezamierzona lub nienadzorowana przez lekarza zamiana produktów leczniczych zawierających takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu jest niebezpieczna. Może ona prowadzić do odrzucenia przeszczepu lub zwiększenia częstości działań niepożądanych, w tym niewystarczającej lub nadmiernej immunosupresji, z powodu klinicznie znaczących różnic w ogólnoustrojowej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać produkt zawierający takrolimus w jednej postaci farmaceutycznej (o jednym sposobie uwalniania), dawkowany zgodnie z odpowiadającym dobowym schematem dawkowania; zamiana postaci farmaceutycznej lub zmiana schematu dawkowania, powinny odbywać się wyłącznie pod ścisłym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkty 4.4 i 4.8). Po zamianie na jakąkolwiek alternatywną postać farmaceutyczną konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i modyfikacja dawki, tak aby mieć pewność, że ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus pozostała niezmienną.

### **Uwagi ogólne**

Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące dawek początkowych należy traktować wyłącznie jako wskazówki. Dawkowanie takrolimusu należy ustalać przede wszystkim na podstawie klinicznej oceny procesu odrzucania i tolerowania przeszczepu u każdego pacjenta indywidualnie, wspomagając się monitorowaniem stężenia leku we krwi (patrz poniżej: zalecenia dotyczące docelowych wartości najniższego stężenia w pełnej krwi). W razie wystąpienia klinicznych objawów odrzucania, należy rozważyć wprowadzenie zmian do leczenia immunosupresyjnego.

Takrolimus można podawać dożylnie oraz doustnie. Leczenie na ogół można rozpocząć od podawania go doustnie. W razie potrzeby zawartość kapsułki można podać przez sondę nosowo-żołądkową w postaci zawiesiny w wodzie. Takrolimus podaje się rutynowo jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi w początkowym okresie pooperacyjnym. Dawki produktu Taliximun, w zależności od stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego, mogą być różne.

### **Sposób podawania**

Zaleca się, by dawkę dobową stosowaną doustnie podawać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Kapsułki należy przyjmować natychmiast po wyjęciu z blistra.

Pacjentów należy poinstruować, aby nie połykali substancji osuszającej. Kapsułki należy połączyć popijając płynem (najlepiej wodą).

Aby uzyskać maksymalne wchłanianie, kapsułki należy przyjmować na czczo lub co najmniej 1 godzinę przed albo 2 do 3 godzin po posiłku (patrz punkt 5.2).

### **Czas trwania leczenia**

Aby powstrzymać odrzucanie przeszczepu, konieczne jest utrzymanie immunosupresji, w związku z tym nie można podać ograniczeń czasu trwania leczenia doustnego.

### **Zalecenia dotyczące dawkowania – przeszczepianie wątroby**

#### *Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu – dorośli*

Doustne leczenie takrolimusem należy rozpocząć od dawki 0,10-0,20 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Podawanie produktu należy rozpocząć około 12 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego.

Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na podanie takrolimusu doustnie, należy rozpocząć podawanie go w ciągłej, dwudziestoczterogodzinnej infuzji, w dawce 0,01-0,05 mg/kg mc./dobę.

#### *Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu – dzieci*

Początkowa dawka doustna wynosi 0,30 mg/kg mc./dobę i należy ją podać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na podanie takrolimusu

doustnie, należy rozpocząć dożylnie leczenie takrolimusem w ciągłej, dwudziestoczterogodzinnej infuzji, w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę.

#### *Modyfikacja dawki w okresie potransplantacyjnym u dorosłych i dzieci*

W okresie potransplantacyjnym dawki takrolimusu są zazwyczaj zmniejszane. W niektórych przypadkach można odstawić jednocześnie stosowane leki immunosupresyjne i stosować takrolimus w monoterapii. Poprawa stanu pacjenta w okresie potransplantacyjnym może doprowadzić do zmiany właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsza modyfikacja dawki.

#### *Terapia odrzucania przeszczepu – dorośli i dzieci*

W terapii epizodów odrzucania przeszczepu stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz krótkotrwałe cykle podawania przeciwciał mono-/poliklonalnych. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego (np. nasilonych działań niepożądanych – patrz punkt 4.8) konieczne może być zmniejszenie dawki takrolimusu.

Jeśli inny produkt leczniczy zamieniany jest na takrolimus, leczenie należy rozpocząć od dawki początkowej zalecanej dla doustnych, podstawowych leków immunosupresyjnych.

Informacje dotyczące zamiany leczenia cyklosporyną na terapię produktem Taliximun - patrz „Modyfikacja dawki w szczególnych populacjach pacjentów”.

### **Zalecenia dotyczące dawkowania – przeszczepienie nerki**

#### *Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu – dorośli*

Doustne leczenie takrolimusem należy rozpocząć od dawki 0,20-0,30 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Podawanie produktu należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego.

Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na podanie takrolimusu doustnie, należy rozpocząć dożylnie leczenie takrolimusem w ciągłej, dwudziestoczterogodzinnej infuzji, w dawce 0,05-0,10 mg/kg mc./dobę.

#### *Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu – dzieci*

Początkowa dawka doustna wynosi 0,30 mg/kg mc./dobę i należy podać ją w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na podanie takrolimusu doustnie, należy rozpocząć podawanie go w ciągłej, dwudziestoczterogodzinnej infuzji, w dawce 0,075-0,100 mg/kg mc./dobę.

#### *Modyfikacja dawki w okresie potransplantacyjnym u dorosłych i dzieci*

W okresie potransplantacyjnym dawki takrolimusu są zazwyczaj zmniejszane. W niektórych przypadkach można odstawić jednocześnie stosowane leki immunosupresyjne i stosować takrolimus w skojarzeniu z drugim lekiem. Poprawa stanu pacjenta w okresie potransplantacyjnym może doprowadzić do zmiany właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsza modyfikacja dawki.

#### *Terapia odrzucania przeszczepu – dorośli i dzieci*

W terapii epizodów odrzucania przeszczepu stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz krótkotrwałe cykle podawania przeciwciał mono-/poliklonalnych. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego (np. nasilonych działań niepożądanych – patrz punkt 4.8) konieczne może być zmniejszenie dawki takrolimusu.

Jeśli inny produkt leczniczy zamieniany jest na takrolimus, leczenie należy rozpocząć od dawki początkowej zalecanej dla doustnych, podstawowych leków immunosupresyjnych.

Informacje dotyczące zamiany leczenia cyklosporyną na terapię produktem Taliximun - patrz „Modyfikacja dawki w szczególnych populacjach pacjentów”.

### **Zalecenia dotyczące dawkowania – przeszczepienie serca**

#### *Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu – dorośli*

Takrolimus można stosować z indukcją przeciwciałami (co pozwala na późniejsze rozpoczęcie leczenia takrolimusem), albo alternatywnie, u stabilnych klinicznie pacjentów, bez indukcji przeciwciałami.

Po indukcji przeciwciałami doustne leczenie takrolimusem należy rozpocząć od dawki 0,075 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie produktu należy rozpocząć w ciągu 5 dni po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, niezwłocznie po ustabilizowaniu się stanu klinicznego pacjenta. Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na podanie takrolimusu doustnie, należy rozpocząć dożylną leczenie w ciągłej, dwudziestoczerogodzinnej infuzji, w dawce 0,01-0,02 mg/kg mc./dobę.

Opublikowano także inny schemat dawkowania, w którym takrolimus podawano doustnie w ciągu 12 godzin po transplantacji. Schemat ten stosowano u pacjentów, u których nie stwierdzano zaburzeń czynności narządów (np. zaburzeń czynności nerek). W tym przypadku takrolimus podawany był doustnie w początkowej dawce 2 do 4 mg/dobę w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu i kortykosteroidami lub w skojarzeniu z syrolimusem i kortykosteroidami.

#### *Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu – dzieci*

U dzieci po przeszczepieniu serca takrolimus stosowano zarówno z indukcją przeciwciałami, jak i bez. U pacjentów bez indukcji przeciwciałami, jeśli leczenie takrolimusem rozpoczyna się od podawania dożylnego, zalecana dawka początkowa wynosi 0,03-0,05 mg/kg mc./dobę. Podaje się ją w ciągłej, dwudziestoczerogodzinnej infuzji, której celem jest osiągnięcie stężenia takrolimusu w pełnej krwi wynoszącego 15-25 ng/ml. Gdy tylko jest to możliwe z klinicznego punktu widzenia, należy zmienić drogę podania na podanie doustne. Pierwsza dawka w leczeniu doustnym powinna wynosić 0,30 mg/kg mc./dobę, a jej podawanie należy rozpocząć 8 do 12 godzin po zakończeniu infuzji dożylną.

U pacjentów po indukcji przeciwciałami, jeśli leczenie takrolimusem rozpoczyna się doustnie, zalecana dawka początkowa wynosi 0,10-0,30 mg/kg mc./dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

#### *Modyfikacja dawki w okresie potransplantacyjnym u dorosłych i dzieci*

W okresie potransplantacyjnym dawki takrolimusu są zazwyczaj zmniejszane. Poprawa stanu pacjenta w okresie potransplantacyjnym może doprowadzić do zmiany właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczna może być dalsza modyfikacja dawki.

#### *Terapia odrzucania przeszczepu – dorośli i dzieci*

W terapii epizodów odrzucania przeszczepu stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz krótkotrwałe cykle podawania przeciwciał mono-/poliklonalnych.

U dorosłych pacjentów, u których inny lek zastąpiono takrolimusem, początkowa dawka doustna wynosi 0,15 mg/kg mc./dobę i należy podawać ją w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

U dzieci, u których inny lek zastąpiono takrolimusem, początkowa dawka doustna, którą należy podawać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem), wynosi 0,20-0,30 mg/kg mc./dobę.

Informacje dotyczące zastępowania cyklosporyny produktem Taliximun - patrz poniżej „Modyfikacja dawki w szczególnych populacjach pacjentów”.

#### **Zalecenia dotyczące dawkowania – terapia odrzucania przeszczepu, inne przeszczepy alogeniczne**

Zalecenia dotyczące dawkowania po przeszczepieniu płuc, trzustki i jelit oparte są o ograniczone dane pochodzące z klinicznych badań prospektywnych. U pacjentów po przeszczepieniu płuc, takrolimus stosowano w początkowej dawce doustnej wynoszącej 0,10-0,15 mg/kg mc./dobę, u pacjentów po przeszczepieniu trzustki w początkowej dawce doustnej wynoszącej 0,2 mg/kg mc./dobę, a u pacjentów po przeszczepieniu jelita w początkowej dawce doustnej wynoszącej 0,3 mg/kg mc./dobę.

#### **Modyfikacja dawki w szczególnych populacjach pacjentów**

##### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w celu utrzymania minimalnego stężenia takrolimusu we krwi w zalecanym przedziale stężeń docelowych, może być konieczne zmniejszenie jego dawki.

##### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

Ponieważ czynność nerek nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne takrolimus, nie jest konieczna modyfikacja dawki. Jednak z powodu możliwości działania nefrotoksycznego takrolimus, zaleca się uważne monitorowanie czynności nerek (w tym okresowe oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy, obliczanie klirensu kreatyniny oraz monitorowanie ilości wydalanego moczu).

#### *Dzieci*

U dzieci zwykle konieczne jest stosowanie dawek 1½-2 razy większych, niż dawki stosowane u dorosłych, by osiągnąć podobne stężenie we krwi.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Obecnie brak danych wskazujących na konieczność modyfikacji dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Zamiana leczenia z terapii cyklosporyną*

Należy zachować ostrożność podczas zamiany terapii opartej na cyklosporynie na leczenie oparte na stosowaniu takrolimus (patrz punkty 4.4 i 4.5). Podawanie takrolimus można rozpocząć po skontrolowaniu stężenia cyklosporyny we krwi oraz po ocenie stanu klinicznego pacjenta. W razie stwierdzenia zwiększonego stężenia cyklosporyny we krwi należy opóźnić rozpoczęcie stosowania takrolimus. W praktyce leczenie takrolimusem rozpoczyna się 12-24 godzin po odstawieniu cyklosporyny. Po zamianie leków należy w dalszym ciągu monitorować stężenie cyklosporyny we krwi, ponieważ jej klirens może ulec zmianie.

#### **Zalecenia dotyczące docelowych wartości najniższego stężenia w pełnej krwi**

Dawkowanie należy ustalać przede wszystkim w oparciu o indywidualną ocenę kliniczną odrzucania i tolerowania przeszczepu u danego pacjenta.

Pomocą w optymalizowaniu dawkowania są dostępne testy immunologiczne do oznaczania stężenia takrolimus w pełnej krwi, w tym półautomatyczny mikrocząsteczkowy test immunoenzymatyczny (ang. *microparticle enzyme immunoassay*, MEIA). Porównując stężenia opisywane w piśmiennictwie z wartościami stężeń oznaczonymi u poszczególnych pacjentów w praktyce klinicznej, należy zachować rozwagę i uwzględniać zastosowaną metodę oznaczania. W obecnej praktyce klinicznej oznacza się stężenie w pełnej krwi, stosując metody immunologiczne.

W okresie potransplantacyjnym należy monitorować minimalne stężenie takrolimus we krwi. Podczas stosowania doustnego, próbki do oznaczania minimalnego stężenia takrolimus we krwi należy pobierać około 12 godzin po podaniu ostatniej dawki, bezpośrednio przed podaniem kolejnej. Częstość oznaczania stężenia takrolimus we krwi powinna być uzależniona od potrzeb klinicznych. Ponieważ Taliximun jest produktem leczniczym charakteryzującym się małym klirensem, dlatego zmiany jego stężenia we krwi mogą stać się widoczne dopiero po kilku dniach od modyfikacji dawkowania. Minimalne stężenie takrolimus we krwi należy oznaczać około 2 razy w tygodniu we wczesnym okresie potransplantacyjnym, a następnie okresowo w czasie leczenia podtrzymującego. Stężenie to należy również monitorować po modyfikacji dawkowania, po wprowadzeniu zmian w schemacie terapii immunosupresyjnej oraz po jednoczesnym podaniu substancji mogących zmieniać stężenie takrolimus w pełnej krwi (patrz punkt 4.5).

Analiza danych pochodzących z badań klinicznych sugeruje, że większość pacjentów może być skutecznie leczona, gdy minimalne stężenie takrolimus we krwi utrzymywane jest poniżej 20 ng/ml. Interpretując wyniki oznaczeń stężenia takrolimus w pełnej krwi, należy wziąć pod uwagę kliniczny stan pacjenta.

W praktyce klinicznej, we wczesnym okresie potransplantacyjnym, minimalne stężenie takrolimus w pełnej krwi utrzymywało się na ogół w zakresie od 5 ng/ml do 20 ng/ml u biorców wątroby oraz od 10 ng/ml do 20 ng/ml u biorców nerki i serca. Później, w trakcie leczenia podtrzymującego, stężenie we krwi u pacjentów z przeszczepioną wątrobą, nerką i sercem na ogół utrzymywało się w zakresie od 5 ng/ml do 15 ng/ml.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na takrolimus, inne makrolidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W początkowym okresie potransplantacyjnym należy rutynowo monitorować następujące parametry: ciśnienie tętnicze krwi, EKG, stan neurologiczny, wzrok, stężenie glukozy we krwi na czczo, elektrolity (szczególnie potas), próby czynnościowe wątroby i nerek, parametry hematologiczne, parametry krzepnięcia krwi oraz stężenie białek w osoczu. W razie stwierdzenia zmian istotnych klinicznie należy rozważyć modyfikację schematu dawkowania.

Obserwowano przypadki błędnego sposobu stosowania takrolimusu, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu. Prowadziło to do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, w tym do odrzucania przeszczepionego narządu lub do innych działań ubocznych, które mogły być skutkiem zbyt dużej lub zbyt małej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać produkt leczniczy zawierający takrolimus w jednej postaci farmaceutycznej, dawkowany zgodnie z odpowiadającym dobowym schematem dawkowania; zmiany postaci farmaceutycznej lub schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod ścisłym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Podczas przyjmowania produktu Taliximun należy unikać przyjmowania produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub innych preparatów ziołowych ze względu na ryzyko wystąpienia interakcji prowadzących do zmniejszenia zarówno stężenia takrolimusu we krwi jak i działania leczniczego takrolimusu (patrz punkt 4.5).

Ponieważ stężenie takrolimusu we krwi podczas epizodów biegunki może się znacząco zmieniać, w przypadku wystąpienia biegunki należy dodatkowo monitorować stężenie takrolimusu we krwi.

Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu oraz zachować ostrożność podając takrolimus pacjentom, którzy wcześniej przyjmowali cyklosporynę (patrz punkty 4.2 i 4.5).

#### *Zaburzenia serca*

W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano przerost komór lub przegrody serca, które zgłaszano jako kardiomiopatie. W większości przypadków zmiany te były przemijające i występowały głównie u dzieci, u których minimalne stężenie takrolimusu we krwi były znacznie większe, niż zalecane stężenie maksymalne. Do innych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia tych stanów klinicznych zaliczono: występującą już wcześniej chorobę serca, stosowanie kortykosteroidów, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zakażenia, przeciążenie płynami i obrzęki. Dlatego pacjenci z grup dużego ryzyka (szczególnie małe dzieci i pacjenci, u których leczenie powoduje znaczną immunosupresję) powinni być monitorowani z zastosowaniem takich metod, jak echokardiografia czy EKG w okresie przed- i potransplantacyjnym (np. najpierw po 3 miesiącach, a następnie po 9-12 miesiącach). W razie wystąpienia nieprawidłowości, należy rozważyć zmniejszenie dawki takrolimusu lub zastąpienie go innym lekiem immunosupresyjnym. Takrolimus może wydłużać odstęp QT, ale w chwili obecnej brak wyraźnych dowodów na to, że powoduje częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes*. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których rozpoznano lub podejrzewa się wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT.

#### *Zaburzenia limfoproliferacyjne i nowotwory złośliwe*

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano występowanie zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr (EBV). U pacjentów, u których inny sposób terapii

zamieniono na leczenie takrolimusem nie należy jednocześnie stosować leczenia przeciwlifocytarnego. Donoszono o zwiększonym ryzyku wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych u bardzo małych dzieci (< 2 lat) bez przeciwciał przeciwko antygenowi kapsydu wirusa EBV (ang. EBV-VCA). Dlatego też w tej grupie pacjentów przed rozpoczęciem leczenia takrolimusem należy wykonać badanie serologiczne mające na celu wykrycie przeciwciał przeciwko antygenowi kapsydu wirusa EBV. W czasie leczenia zaleca się dokładne monitorowanie pacjentów, z zastosowaniem metody łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*) (EBV-PCR). Dodatni wynik badania EBV-PCR może utrzymywać się miesiącami i *per se* nie dowodzi schorzenia limfoproliferacyjnego lub chłoniaka.

Tak jak w przypadku innych silnych leków immunosupresyjnych, ryzyko wtórnego nowotworu jest nieznane (patrz punkt 4.8).

Tak jak dla innych środków immunosupresyjnych, ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, należy ograniczać ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie UV przez stosowanie ochrony w postaci odpowiedniego ubioru oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku blokowania.

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano występowanie zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Jeżeli u pacjentów przyjmujących takrolimus wystąpią objawy wskazujące na wystąpienie zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii, takie jak: ból głowy, zaburzenia stanu umysłowego, drgawki i zaburzenia widzenia, należy wykonać u niego badanie radiologiczne (np. rezonans magnetyczny, MRI). Jeśli rozpoznano PRES, zaleca się utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi oraz leczenie przeciwdrgawkowe i niezwłoczne przerwanie ogólnoustrojowego stosowania takrolimusu. Po podjęciu właściwych działań większość pacjentów całkowicie powraca do zdrowia.

U pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne, w tym takrolimus, ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pierwotniakowych) jest zwiększone. Do tych stanów chorobowych należą zakażenie wirusem BK i związana z nim nefropatia oraz zakażenie wirusem JC i związana z nim postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy* - PML). Zakażenia te często mają związek ze znacznym ogólnym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych chorób, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów poddanych immunosupresji z pogarszającą się czynnością nerek lub objawami neurologicznymi.

#### *Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek*

Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (*pure red cell aplasia* - PRCA) u pacjentów leczonych takrolimusem. U wszystkich pacjentów obserwowano czynniki ryzyka PRCA takie jak infekcja parwowirusem B19, choroba podstawowa lub jednoczesne przyjmowanie leków związanych z występowaniem PRCA.

#### *Substancje pomocnicze*

Taliximun zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### *Interakcje metaboliczne*

Dostępny układowo takrolimus jest metabolizowany przez wątrobowy izoenzym CYP3A4. Istnieją również dowody na żołądkowo-jelitowy metabolizm, z udziałem CYP3A4 w ścianie jelita. Jednoczesne stosowanie produktów medycznych lub leków ziołowych, o których wiadomo, że hamują lub indukują

CYP3A4, może wpływać na metabolizm takrolimusu i w ten sposób zwiększać lub zmniejszać jego stężenie we krwi. Dlatego też zaleca się monitorowanie stężenia takrolimusu we krwi, gdy jednocześnie stosuje się substancje mogące zmieniać metabolizm przy udziale CYP3A oraz odpowiednie dostosowanie dawki takrolimusu, w celu utrzymania podobnej ekspozycji na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Inhibitory metabolizmu*

W warunkach klinicznych wykazano, że następujące substancje zwiększają stężenie takrolimusu we krwi: Silne interakcje obserwowano z lekami przeciwgrzybiczymi, takimi jak ketokonazol, flukonazol, itraconazol i worykonazol, antybiotykiem makrolidowym - erytromycyną oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawiru). Jednoczesne stosowanie tych substancji może wymagać zmniejszenia dawek takrolimusu u prawie wszystkich pacjentów.

Słabsze interakcje obserwowano z takimi lekami, jak: klotrymazol, klarytromycyna, jozamycyna, nifedypina, nikardypina, diltiazem, werapamil, danazol, etynyloestradol, omeprazol i nefazodon.

W warunkach *in vitro* wykazano, że następujące substancje są potencjalnymi inhibitorami metabolizmu takrolimusu: bromokryptyna, kortyzon, dapson, ergotamina, gestoden, lidokaina, mefenytol, mikonazol, midazolam, nilwadylina, noretysteron, chinidyna, tamoksyfen, troleandomycyna.

Zgłaszano, że sok grejpfrutowy zwiększa stężenie takrolimusu we krwi, dlatego należy unikać jego spożywania.

Lanzoprazol i cyklosporyna mogą potencjalnie hamować CYP3A4 pośredniczący w metabolizmie takrolimusu i tym samym zwiększać stężenie takrolimusu w pełnej krwi.

#### *Induktory metabolizmu*

W warunkach klinicznych wykazano, że następujące substancje zmniejszają stężenie takrolimusu we krwi: silne interakcje obserwowano z ryfampicyną, fenytoiną, dziurawcem zwyczajnym (*Hypericum perforatum*). Ich stosowanie może wymagać zwiększenia dawki takrolimusu u prawie wszystkich pacjentów. Obserwowano również klinicznie istotne interakcje z fenobarbitem. Wykazano, że podtrzymujące dawki kortykosteroidów zmniejszają stężenie takrolimusu we krwi.

Duże dawki prednizolonu lub metyloprednizolonu, podawane w leczeniu ostrego odrzucania przeszczepu, mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie takrolimusu we krwi.

Karbamazepina, metamizol i izoniazyd mogą zmniejszać stężenie takrolimusu we krwi.

#### *Wpływ takrolimusu na metabolizm innych produktów leczniczych*

Takrolimus jest znanym inhibitorem CYP3A4; z tego powodu, jednoczesne stosowanie takrolimusu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że są metabolizowane z udziałem CYP3A4, może wpływać na metabolizm tych produktów.

Okres półtrwania cyklosporyny ulega wydłużeniu, gdy podawana jest jednocześnie z takrolimusem. Ponadto może wystąpić synergistyczne i (lub) addytywne działanie nefrotoksyczne. Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania cyklosporyny i takrolimusu. Należy też zachować ostrożność, gdy takrolimus podawany jest pacjentom leczonym wcześniej cyklosporyną (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wykazano, że takrolimus zwiększa stężenie fenytoiny we krwi.

Ponieważ takrolimus może zmniejszać klirens leków antykoncepcyjnych zawierających steroidy, a w następstwie zwiększać ekspozycję na hormony, należy zachować szczególną ostrożność podejmując decyzję o wyborze środków antykoncepcyjnych.

Wiedza na temat interakcji takrolimusu ze statynami jest ograniczona. Dostępne dane sugerują, że farmakokinetka statyn nie ulega większym zmianom w wyniku jednoczesnego stosowania takrolimusu. Dane z badań na zwierzętach wskazują, że takrolimus może potencjalnie zmniejszać klirens i wydłużać okres półtrwania fenobarbitalu i fenazonu.

#### *Inne interakcje, które prowadzą do klinicznie niekorzystnych efektów*



Jednoczesne stosowanie takrolimusu z produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym (np. aminoglikozydy, inhibitory gyrazy, wankomycyna, kotrimoksazol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, gancyklowir lub acyklowir) może nasilać takie toksyczne działanie tych leków.

Obserwowano nasilone działanie nefrotoksyczne po podaniu amfoterycyny B i ibuprofenu jednocześnie z takrolimusem.

Ponieważ leczenie takrolimusem może spowodować wystąpienie hiperkaliemii lub nasilić istniejącą już wcześniej hiperkaliemię, należy unikać przyjmowania dużych ilości potasu lub stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas (np. amiloryd, triamteren lub spironolakton).

Leki immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepionki, a szczepienie podczas leczenia takrolimusem może być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe, atenuowane drobnoustroje.

#### *Wiązanie z białkami*

Takrolimus w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji z innymi substancjami czynnymi, o których wiadomo, że mają duże powinowactwo do białek osocza (np. z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi czy doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Dane uzyskane u ludzi wskazują, że takrolimus może przenikać przez łożysko. Ograniczone dane uzyskane od biorczyń przeszczepionego narządu leczonych takrolimusem nie wskazują na zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych w przebiegu ciąży i u noworodka w porównaniu ze stosowaniem innych produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym. Jednakże zgłaszano przypadki samoistnych poronień. Do chwili obecnej nie ma innych istotnych danych epidemiologicznych. Gdy zaistnieje potrzeba leczenia, można rozważyć stosowanie takrolimusu u kobiet w ciąży, jeśli nie ma bezpieczniejszej alternatywy oraz, jeśli oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. W przypadku narażenia płodu na działanie leku *in utero* zaleca się kontrolowanie stanu noworodka czy nie występują zdarzenia niepożądane wywołane przez takrolimus (zwłaszcza wpływ na nerki). Istnieje ryzyko przedwczesnego porodu (< 37 tygodnia), jak również ryzyko hiperkaliemii u noworodka, która jednak ustępuje samoistnie.

U szczurów i królików takrolimus działał toksycznie na zarodek i płód w dawkach, które były toksyczne dla matek (patrz punkt 5.3). Tacrolimus wpływał na płodność samców szczurów (patrz punkt 5.3).

#### *Laktacja*

Dane uzyskane u ludzi wskazują, że takrolimus przenika do mleka. Ponieważ nie można wykluczyć szkodliwego działania u noworodka, kobiety otrzymujące produkt Taliximun nie powinny karmić piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Takrolimus może powodować zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne. Działanie to może się nasilać, jeśli produkt Taliximun jest stosowany w połączeniu z alkoholem.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Ustalenie profilu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunosupresyjnych jest często trudne ze względu na chorobę zasadniczą i równoczesne stosowanie wielu produktów leczniczych.

Wiele z działań niepożądanych wymienionych poniżej jest odwracalnych i (lub) reaguje na zmniejszenie dawki. Po podaniu doustnym częstość działań niepożądanych jest mniejsza niż po podaniu dożylnym. Działania niepożądane zostały wymienione poniżej, według malejącej częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Podobnie jak w przypadku innych silnie działających leków immunosupresyjnych, u pacjentów otrzymujących takrolimus często zwiększa się ryzyko wystąpienia zakażenia (wirusowego, bakteryjnego, grzybiczego, pierwotniakowego). Istniejące już zakażenia mogą ulec nasileniu. Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i miejscowe. U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, zgłaszano przypadki występowania nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z zakażeniem wirusem JC.

#### Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

U pacjentów, u których prowadzone jest leczenie immunosupresyjne, ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych jest zwiększone. W związku ze stosowaniem takrolimusu zgłaszano występowanie nowotworów łagodnych oraz złośliwych, w tym zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z zakażeniem wirusem EBV oraz nowotworów złośliwych skóry.

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

często: niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, leukocytoza, nieprawidłowe wyniki badań krwinek czerwonych  
niezbyt często: koagulopatie, nieprawidłowe wyniki badań krzepnięcia krwi i krwawienia, pancytopenia, neutropenia  
rzadko: plamica zakrzepowa małopłytkowa, hipoprotrombinemia  
częstość nieznana: wybiórcza aplazja czerwonych krwinek, agranulocytoza, anemia hemolityczna

#### Zaburzenia układu immunologicznego

U pacjentów otrzymujących takrolimus obserwowano reakcje alergiczne i rzekomoanafilaktyczne (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia endokrynologiczne

rzadko: hirsutyzm

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

bardzo często: stany hiperglikemiczne, cukrzyca, hiperkaliemia  
często: hipomagnezemia, hipofosfatemia, hipokaliemia, hipokalcemia, hiponatremia, hiperwoleミア, hiperurykemia, zmniejszony apetyt, brak łaknienia, kwasica metaboliczna, hiperlipidemia, hipercholesterolemia, hipertrójglicydemia, inne nieprawidłowości elektrolitowe  
niezbyt często: odwodnienie, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglikemia

#### Zaburzenia psychiczne

bardzo często: bezsenność  
często: objawy niepokoju, stan splątania i dezorientacja, depresja, nastrój depresyjny, zaburzenia nastroju, koszmary senne, omamy, zaburzenia umysłowe  
niezbyt często: zaburzenie psychiatryczne

#### Zaburzenia układu nerwowego

bardzo często: ból głowy, drżenie

często: drgawki, zaburzenia świadomości, parestezje i zaburzenia czucia, neuropatie obwodowe, zawroty głowy, trudności w pisaniu, zaburzenia układu nerwowego  
niezbyt często: śpiączka, krwotoki w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i incydenty naczyniowo-mózgowe, porażenie i niedowład, encefalopatia, zaburzenia mowy i językowe, amnezja  
rzadko: wzmożone napięcie  
bardzo rzadko: miastenia

#### Zaburzenia oka

często: niewyraźne widzenie, światłowstręt, schorzenia oczu  
niezbyt często: zaćma  
rzadko: ślepotą

#### Zaburzenia ucha i błędnika

często: szum w uszach  
niezbyt często: niedosłuch  
rzadko: głuchota nerwowo-czuciowa  
bardzo rzadko: zaburzenia słuchu

#### Zaburzenia serca

często: choroba niedokrwienna serca, tachykardia  
niezbyt często: zaburzenia rytmu serca pochodzenia komorowego i zatrzymanie czynności serca, niewydolność serca, kardiomiopatie, przerost komór, zaburzenia rytmu serca pochodzenia nadkomorowego, kołatanie serca, nieprawidłowe wyniki badania EKG, nieprawidłowe wyniki badania częstości akcji serca i tętna  
rzadko: wysięk osierdziowy  
bardzo rzadko: nieprawidłowy echokardiogram

#### Zaburzenia naczyniowe

bardzo często: nadciśnienie  
często: krwotok, zdarzenia zatorowo-zakrzepowe i niedokrwiennie, obwodowe zaburzenia naczyniowe, niedociśnienie pochodzenia naczyniowego  
niezbyt często: zawał, zakrzepica żył głębokich kończyn, wstrząs

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

często: duszność, śródmiąższowe schorzenia płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie gardła, kaszel, przekrwienie i zapalenia błony śluzowej nosa  
niezbyt często: niewydolność oddechowa, zaburzenia w obrębie dróg oddechowych, astma  
rzadko: zespół ostrej niewydolności oddechowej

#### Zaburzenia żołądka i jelit

bardzo często: biegunka, nudności  
często: stany zapalne żołądka i jelit, owrzodzenie i perforacja żołądka i jelit, krwotok z żołądka i jelit, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, wodobrzusze, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha, objawy podmiotowe i przedmiotowe niestrawności, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wzdęcia i rozdęcia, luźne stolce, żołądkowo-jelitowe objawy przedmiotowe i podmiotowe  
niezbyt często: porażenna niedrożność jelit, zapalenie otrzewnej, ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, zwiększona aktywność amylazy we krwi, choroba refluksowa przełyku, upośledzone opróżnianie żołądka  
rzadko: stan podniedrożnościowy, torbiel rzekoma trzustki

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

często: nieprawidłowe wyniki badań aktywności enzymów wątrobowych i nieprawidłowa czynność wątroby, zastój żółci i żółtaczką, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, zapalenie dróg żółciowych  
rzadko: zakrzepica tętnicy wątrobowej, choroba wenookluzyjna wątroby  
bardzo rzadko: niewydolność wątroby, zwężenie przewodu żółciowego

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

często: świąd, wysypka, łysienie, trądzik, zwiększone pocenie się  
niezbyt często: zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło  
rzadko: martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella)  
bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

często: bóle stawów, kurcze mięśni, ból kończyn, ból pleców  
niezbyt często: zaburzenia stawów

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

bardzo często: zaburzenie czynności nerek  
często: niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, skąpomocz, martwica kanalików nerkowych, toksyczna nefropatia, nieprawidłowości dotyczące układu moczowego, objawy ze strony pęcherza i cewki moczowej  
niezbyt często: bezmocz, zespół hemolityczno-mocznicowy  
bardzo rzadko: nefropatia, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

niezbyt często: bolesne miesiączkowanie i krwawienie z macicy

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

często: stany przebiegające z osłabieniem, zaburzenia przebiegające z gorączką, obrzęk, ból i dyskomfort, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona masa ciała, zaburzenia odczuwania temperatury ciała  
niezbyt często: niewydolność wielonarządowa, choroba grypopodobna, nietolerancja temperatury, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie zdenerwowania, nienormalne samopoczucie, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszona masa ciała  
rzadko: pragnienie, upadek, owrzodzenie, ucisk w klatce piersiowej, zmniejszenie ruchliwości  
bardzo rzadko: zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej

#### Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

często: pierwotna dysfunkcja przeszczepu

Obserwowano przypadki błędnego sposobu stosowania takrolimusu, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu. Zgłaszano szereg przypadków odrzucania przeszczepionego narządu związanych z takimi błędami (ich częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

## **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie dotyczące przedawkowania jest ograniczone. Opisano kilka przypadków nieumyślnego przedawkowania; objawy obejmowały drżenia, bóle głowy, nudności i wymioty, zakażenia, pokrzywkę, letarg, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi oraz aktywności aminotransferazy alaninowej i stężenia kreatyniny w surowicy.

Nie ma swoistej odtrutki dla produktu Taliximun. W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne postępowanie podtrzymujące czynności organizmu i leczenie objawowe. Zważywszy na dużą masę cząsteczkową takrolimus, jego słabą rozpuszczalność w wodzie i bardzo duży stopień wiązania z erytrocytami i białkami osocza, przypuszcza się, że takrolimus nie można usunąć z organizmu za pomocą dializy. W pojedynczych przypadkach, u pacjentów z bardzo wysokim stężeniem takrolimus w osoczu, hemofiltracja lub hemodiafiltracja skutecznie zmniejszyły toksyczne stężenia. W przypadkach zatrucia lekiem podanym drogą doustną, pomocne może być płukanie żołądka i (lub) podanie środków adsorbujących (takich jak węgiel aktywowany), jeśli zastosowane zostaną w krótkim czasie po przyjęciu produktu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD02

#### *Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego*

Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimus pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), co powoduje, że jest on kumulowany wewnątrzkomórkowo. Kompleks FKBP12-takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i hamuje jej działanie, co prowadzi do zależnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału komórek T i zapobiega w ten sposób transkrypcji odrębnego zbioru genów limfokin.

Takrolimus jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym, a jego działanie wykazano w doświadczeniach zarówno w warunkach *in vivo*, jak i *in vitro*.

W szczególności takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównie odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację komórek T i proliferację komórek B zależną od pomocniczych komórek T, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2, -3 i  $\gamma$ -interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.

#### *Wyniki opublikowanych badań w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu innych organów*

*Takrolimus został przyjęty w leczeniu jako immunosupresyjny produkt leczniczy pierwszego rzutu stosowany po przeszczepieniu trzustki, płuc i jelit.* W opublikowanych badaniach prospektywnych takrolimus stosowano w pierwotnej immunosupresji u około 175 pacjentów po przeszczepieniu płuca, 475 pacjentów po przeszczepieniu trzustki i 630 pacjentów po przeszczepieniu jelita. Profil bezpieczeństwa takrolimus w tych opublikowanych badaniach wydaje się być zbliżony do opisywanego w dużych badaniach, w których takrolimus stosowano w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu wątroby, nerek i serca. Wyniki dotyczące skuteczności uzyskanej w największych badaniach, w każdym ze wskazań, przedstawiono w skrócie poniżej.

#### *Przeszczepienie płuca*

Wstępna analiza przeprowadzonego niedawno wielośrodkowego badania objęła 110 pacjentów, których losowo przydzielono w proporcji 1:1 albo do grupy otrzymującej takrolimus, albo do grupy otrzymującej cyklosporynę. Takrolimus początkowo podawano w ciągłej infuzji dożylniej w dawce od 0,01 mg/kg mc./dobę do 0,03 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce od 0,05 mg/kg mc./dobę do 0,3 mg/kg mc./dobę. W pierwszym roku po przeszczepieniu u pacjentów leczonych takrolimusem stwierdzono mniejszą, niż w grupie otrzymującej cyklosporynę, częstość epizodów ostrego odrzucania przeszczepu (11,5% vs 22,6%) oraz mniejszą częstość przewlekłego odrzucania przeszczepu, zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików (2,86% vs 8,57%). Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 80,8% w grupie leczonej takrolimusem i 83% w grupie otrzymującej cyklosporynę (Treede et al., 3<sup>rd</sup> ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

W innym randomizowanym badaniu uczestniczyło 66 pacjentów leczonych takrolimusem oraz 67 pacjentów leczonych cyklosporyną. Leczenie takrolimusem rozpoczynano od podawania go w ciągłej infuzji dożylniej w dawce od 0,025 mg/kg mc./dobę, a następnie podawano go doustnie w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę, dostosowując dawkę tak, aby osiągnąć docelowe najmniejsze stężenie takrolimusu we krwi pomiędzy kolejnymi dawkami w zakresie od 10 ng/ml do 20 ng/ml. Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 83% w grupie otrzymującej takrolimus i 71% w grupie otrzymującej cyklosporynę, a po 2 latach odpowiednio 76% i 66%. Liczba epizodów ostrego odrzucania przeszczepu na 100 pacjento-dni była mniejsza w grupie otrzymującej takrolimus (0,85 epizodów) niż w grupie otrzymującej cyklosporynę (1,09 epizodów). Zarostowe zapalenie oskrzelików wystąpiło u 21,7% pacjentów otrzymujących takrolimus w porównaniu do 38,0% pacjentów otrzymujących cyklosporynę ( $p = 0,025$ ). U istotnie większej liczby pacjentów leczonych cyklosporyną ( $n = 13$ ) konieczna była zmiana leku na takrolimus niż u pacjentów leczonych takrolimusem zmiana na cyklosporynę ( $n = 2$ ;  $p = 0,02$ ) (Keenan i wsp., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

W dalszym, dwuśrodkowym badaniu, 26 pacjentów losowo przydzielono do grupy leczonej takrolimusem, a 24 pacjentów do grupy otrzymującej cyklosporynę. Takrolimus początkowo podawano w ciągłej infuzji dożylniej w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę, po czym podawano go doustnie w dawce od 0,1 mg/kg mc./dobę do 0,3 mg/kg mc./dobę, a następnie dostosowywano dawkę tak, aby osiągnąć docelowe minimalne stężenie takrolimusu we krwi w zakresie od 12 ng/ml do 15 ng/ml. Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 73,1% w grupie otrzymującej takrolimus i 79,2% w grupie otrzymującej cyklosporynę. U większego odsetka pacjentów otrzymujących takrolimus nie wystąpiło ostre odrzucanie przeszczepu po 6 miesiącach (57,7% vs 45,8%) i po roku (50% vs 33,3%) po przeszczepieniu płuca.

W przedstawionych trzech badaniach wykazano podobne współczynniki przeżywalności. Ponadto, we wszystkich trzech badaniach liczba przypadków ostrego odrzucania była mniejsza w grupach otrzymujących takrolimus, a w jednym z tych badań stwierdzono istotnie mniejszą częstość występowania zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików u pacjentów leczonych takrolimusem.

#### *Przeszczepienie trzustki*

W wielośrodkowym badaniu uczestniczyło 205 pacjentów poddawanych jednoczesnemu przeszczepieniu trzustki i nerki. Przydzielono ich losowo do grupy otrzymującej takrolimus ( $n = 103$ ) lub do grupy otrzymującej cyklosporynę ( $n = 102$ ). Zgodnie z protokołem badania, początkowa dawka doustna takrolimusu wynosiła 0,2 mg/kg mc./dobę, a następnie dostosowywano ją tak, aby osiągnąć docelowe minimalne stężenie takrolimusu we krwi wynoszące od 8 ng/ml do 15 ng/ml do dnia piątego oraz od 5 ng/ml do 10 ng/ml po 6 miesiącach leczenia. Po roku przeżywalność przeszczepionej trzustki była znacznie lepsza w grupie otrzymującej takrolimus, niż w grupie otrzymującej cyklosporynę (91,3% vs 74,5%,  $p < 0,0005$ ), podczas gdy przeżywalność przeszczepionych nerek była w obu grupach podobna. Ogółem u 34 pacjentów zmieniono leczenie cyklosporyną na terapię takrolimusem, natomiast w grupie otrzymującej takrolimus tylko 6 pacjentów wymagało zastosowania alternatywnego leczenia (Bechstein et al., *Transplantation* 2004;77:1221).

#### *Przeszczepienie jelita*

W pochodzących z jednego ośrodka opublikowanych danych klinicznych dotyczących stosowania takrolimusu w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu jelita, wyliczona dla celów ubezpieczeniowych współczynniki przeżywalności u 155 pacjentów (65 z przeszczepionym wyłącznie jelitem, 75 z przeszczepioną wątrobą i jelitem oraz 25 z przeszczepem wielonarządowym) otrzymujących takrolimus i prednizon wynosiła 75% po roku, 54% po 5 latach i 42% po 10 latach. We wczesnych latach początkowa dawka doustna takrolimusu wynosiła 0,3 mg/kg mc./dobę. W przeciągu 11 lat, wraz z rosnącym doświadczeniem, uzyskiwano coraz lepsze wyniki.

Stwierdzono, że do polepszania się wraz z czasem wyników w tym wskazaniu przyczyniło się wprowadzenie wielu nowych sposobów postępowania takich, jak techniki wczesnego wykrywania zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV) i cytomegalii (CMV), augmentacja szpiku kostnego, dodatkowe stosowanie daklizumabu będącego antagonistą interleukiny-2, stosowanie mniejszej początkowej dawki takrolimusu z docelowym minimalnym stężeniem we krwi w zakresie od 10 ng/ml do 15 ng/ml oraz,

wprowadzone ostatnio, napromienianie przeszczepu alogenicznego (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### *Wchłanianie*

U ludzi takrolimus wykazuje zdolność wchłaniania się z przewodu pokarmowego. Po podaniu doustnym takrolimusu w postaci kapsułek osiąga on maksymalne stężenie we krwi ( $C_{max}$ ) w około 1 do 3 godzin. Wydaje się, że u niektórych pacjentów takrolimus jest wchłaniany w sposób ciągły przez dłuższy czas, co powoduje, że krzywa wchłaniania jest u nich stosunkowo płaska. Średnia biodostępność takrolimusu po podaniu doustnym mieści się w zakresie od 20% do 25%.

Po podaniu doustnym (0,30 mg/kg mc./dobę) pacjentom z przeszczepioną wątrobą, stężenie takrolimusu osiąga u większości pacjentów stan stacjonarny w ciągu 3 dni.

U zdrowych osób wykazano, że kapsułki twarde zawierające 0,5 mg, 1 mg i 5 mg takrolimusu są równoważne biologicznie, jeśli podawane są w takich samych dawkach.

Stopień i szybkość wchłaniania takrolimusu są największe, jeżeli przyjmuje się go na czczo. Obecność pokarmu zmniejsza szybkość i stopień wchłaniania takrolimusu (najbardziej, gdy zawiera dużą ilość tłuszczu; wpływ posiłku z dużą zawartością węglowodanów jest mniejszy).

U pacjentów z przeszczepioną wątrobą w stanie stabilnym, dostępność biologiczna takrolimusu po podaniu doustnym zmniejszyła się, gdy podawano go po posiłku o średniej zawartości tłuszczu (34% kalorii). Stwierdzono zmniejszenie się AUC (27%) i  $C_{max}$  (50%) oraz zwiększenie się  $t_{max}$  (173%) w pełnej krwi.

W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z przeszczepioną nerką w stanie stabilnym, którym podawano takrolimus bezpośrednio po posiłku (standardowe śniadanie kontynentalne), wpływ pokarmu na dostępność biologiczną był mniej zaznaczony. Stwierdzono zmniejszenie się AUC (2-12%) i  $C_{max}$  (15-38%) oraz zwiększenie się  $t_{max}$  (38-80%) w pełnej krwi.

Wydzielanie żółci nie wpływa na wchłanianie takrolimusu.

Istnieje silna korelacja między wartościami AUC a minimalnym stężeniem takrolimusu w pełnej krwi w stanie stacjonarnym. Dlatego też monitorowanie tych stężeń pozwala dobrze oszacować ogólnoustrojową ekspozycję na lek.

### *Dystrybucja i eliminacja*

U ludzi dystrybucję takrolimusu po podaniu go w infuzji dożylniej można opisać jako dwufazową.

W krążeniu ogólnoustrojowym takrolimus silnie wiąże się z erytrocytami, w wyniku czego stosunek jego stężenia w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi w przybliżeniu 20:1. W osoczu takrolimus w dużym stopniu (> 98,8%) wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminą surowicy i kwaśną glikoproteiną alfa-1.

Takrolimus podlega szerokiej dystrybucji w organizmie. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym, obliczona na podstawie stężenia w osoczu, wynosi około 1300 litrów (u zdrowych osób). Odpowiednia wartość obliczona na podstawie stężenia w pełnej krwi wynosi średnio 47,6 litra.

Takrolimus jest substancją o małym klirensie. U zdrowych osób średni klirens całkowity (TBC), określony na podstawie stężenia w pełnej krwi, wynosił 2,25 l/godz. U dorosłych biorców wątroby, nerki i serca obserwowano wartości wynoszące odpowiednio 4,1 l/godz., 6,7 l/godz. i 3,9 l/godz. U dzieci z przeszczepioną wątrobą klirens całkowity jest około dwukrotnie większy niż u dorosłych pacjentów z przeszczepioną wątrobą. Uważa się, że za zwiększenie klirensu obserwowane po przeszczepieniu odpowiedzialne są takie czynniki, jak mała wartość hematokrytu i małe stężenie białek (które powodują, że zwiększa się frakcja niezwiązanego takrolimusu) lub wywołane przez kortykosteroidy nasilenie metabolizmu takrolimusu.

Okres półtrwania takrolimusu jest długi i zmienny. U zdrowych osób średni okres półtrwania w pełnej krwi wynosi około 43 godzin; u dorosłych i dzieci z przeszczepioną wątrobą wynosi przeciętnie,

odpowiednio, 11,7 godziny i 12,4 godziny, w porównaniu z 15,6 godziny u dorosłych pacjentów z przeszczepioną nerką. Zwiększenie klirensu przyczynia się do skrócenia okresu półtrwania obserwowanego u biorców przeszczepów.

#### *Metabolizm i biotransformacja*

Takrolimus jest intensywnie metabolizowany w wątrobie, głównie z udziałem cytochromu P450-3A4. Takrolimus jest również w istotnym stopniu metabolizowany w ścianie jelita. Zidentyfikowano kilka metabolitów. Tylko jeden z nich wykazywał w warunkach *in vitro* działanie immunosupresyjne podobne do działania takrolimusu. Pozostałe metabolity wykazują słabe działanie immunosupresyjne, bądź nie wykazują takiego działania wcale. W krążeniu ogólnoustrojowym występuje w niewielkim stężeniu tylko jeden z nieaktywnych metabolitów. Tak więc metabolity nie wpływają na farmakologiczną aktywność takrolimusu.

#### *Wydalenie*

Po podaniu dożylnym i doustnym takrolimusu znakowanego <sup>14</sup>C większość substancji radioaktywnej została wydalona z kałem. Około 2% substancji radioaktywnej zostało wydalone w moczu. W moczu i kale wykryto mniej niż 1% takrolimusu w niezmienionej postaci, co wskazuje, że jest on niemal całkowicie metabolizowany przed wydalaniem. Wydalenie z żółcią stanowi główną drogę eliminacji.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksyczności przeprowadzonych na szczurach i pawianach, nerki i trzustka były głównymi docelowymi narządami toksycznego działania takrolimusu. U szczurów takrolimus działał toksycznie na układ nerwowy i oczy. U królików, po dożylnym podaniu takrolimusu, obserwowano odwracalne działanie kardiotoksyczne. W badaniach na szczurach i królikach działanie toksyczne na zarodek i płód obserwowano wyłącznie po zastosowaniu dawek, które wykazywały istotne działanie toksyczne u matek. U samic szczurów szkodliwy wpływ na reprodukcję oraz poród stwierdzono podczas stosowania dawek toksycznych; u potomstwa obserwowano zmniejszenie masy urodzeniowej i żywotności oraz spowolnienie rozwoju.

U samców szczurów obserwowano negatywny wpływ takrolimusu na płodność w postaci zmniejszenia liczby i ruchliwości plemników.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Powidon K-30

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Laktoza bezwodna

Magnezu stearynian

#### Otoczka kapsułki Taliximun 0,5 mg

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelatyna

#### Otoczka kapsułki Taliximun 1 mg

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

#### Otoczka kapsułki Taliximun 5 mg

Tytanu dwutlenek (E 171)



Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelatyna

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Takrolimus wykazuje niezgodność z PVC. Rurki, strzykawki i inny sprzęt stosowany do przygotowania lub podania zawiesiny z zawartości kapsułek, twardych Taliximun, nie powinien zawierać PVC.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Po otwarciu saszetki z folii aluminiowej: 1 rok.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PVDC/Aluminium umieszczony w saszetce PET/PE/Aluminium/PE zawierającej środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku.

10 kapsułek w każdym blistrze.

Wielkości opakowania:

*Taliximun 0,5 mg*  
30, 50 lub 60 kapsułek.

*Taliximun 1 mg*  
30 lub 60 kapsułek.

*Taliximun 5 mg*  
30, 50, 60 lub 90 kapsułek.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

ICN Polfa Rzeszów S.A.  
ul. Przemysłowa 2  
35-959 Rzeszów

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Taliximun 0,5 mg: 17686

Taliximun 1 mg: 17687

Taliximun 5 mg: 17688

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 20.01.2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2012.10.17