

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 o znanym działaniu:

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

Profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca.

Leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu allogenicznego opornych na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Taliximun wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony i wyposażony personel. Ten produkt leczniczy 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.

Zalecenia ogólne

Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące dawek początkowych należy traktować wyłącznie jako wskazówkę. Dawkowanie takrolimusu należy ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania przeszczepu i tolerancji produktu oraz monitorowania stężenia leku we krwi (patrz poniżej: „Zalecenia dotyczące docelowego najmniejszego skutecznego stężenia w pełnej krwi”). W razie wystąpienia klinicznych objawów odrzucenia, należy rozważyć zmianę leczenia immunosupresyjnego. Takrolimus można podawać dożylnie lub doustnie. Na ogół można rozpocząć od podawania leku doustnie. W razie potrzeby zawartość kapsułki można podać w postaci zawiesiny w wodzie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.

W początkowym okresie pooperacyjnym takrolimus podaje się rutynowo jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi. Można podawać różne dawki produktu Taliximun, w zależności od stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego.

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 środka pochłaniającego wilgoć. 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

W celu zahamowania odrzucania przeszczepu, konieczne jest utrzymanie immunosupresji. Nie ma wobec tego ograniczeń czasu trwania leczenia doustnego.

Zalecane dawkowanie – przeszczepienie wątroby

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dorośli

Doustne leczenie takrolimusem należy rozpocząć od dawki 0,10/ kg mc./dobę do 0,20 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie należy rozpocząć po około 12 godzinach od zakończenia zabiegu chirurgicznego.

Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na podanie takrolimusu doustnie, należy rozpocząć leczenie dożylnie w dawce od 0,01/kg mc./dobę do 0,05 mg/kg mc./dobę we wlewie ciągłym trwającym 24 godziny.

Profilaktyka odrzucania 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 doustne podawanie

dawki, początkową dawkę 0,05 mg/kg mc./dobę należy podawać w ciągłym wlewie dożylnym przez 24 godziny.

Dostosowanie dawki w okresie po przeszczepieniu u dorosłych i dzieci

Zazwyczaj dawki takrolimusu zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach można odstawić jednocześnie stosowane inne leki immunosupresyjne i stosować takrolimus w monoterapii. Poprawa stanu pacjenta w okresie po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Leczenie odrzucania przeszczepu – dorośli i dzieci

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

Jeśli inny produkt leczniczy zamieniany jest na takrolimus, leczenie należy rozpocząć od podawanej doustnie dawki początkowej zalecanej w immunosupresji pierwotnej.

Informacje dotyczące zmiany ze stosowania cyklosporyny na stosowanie produktu Taliximun zawarto poniżej w podpunkcie „Dostosowanie dawkowania w szczególnych populacjach pacjentów”.

Zalecane dawkowanie – przeszczepienie nerki

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dorośli

Doustne leczenie takrolimusem należy rozpocząć od dawki 0,20/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego.

Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na podanie takrolimusu doustnie, należy rozpocząć dożylnie leczenie w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę do 0,10 mg/kg mc./dobę, we wlewie ciągłym trwającym 24 godziny.

Profilaktyka odrzucania 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 doustne podawanie dawki, początkową dawkę 0,075 mg/kg mc./dobę do 0,100 mg/kg mc./dobę należy podawać w ciągłym wlewie dożylnym przez 24 godziny.

Dostosowanie dawki w okresie po przeszczepieniu u dorosłych i dzieci

Zazwyczaj dawki takrolimusu zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach można odstawić jednocześnie stosowane leki immunosupresyjne i stosować takrolimus w skojarzeniu z drugim lekiem. Poprawa stanu pacjenta w okresie po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Leczenie odrzucania przeszczepu – dorośli i dzieci

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

Jeśli inny produkt leczniczy zamieniany jest na takrolimus, leczenie należy rozpocząć od podawanej doustnie dawki początkowej zalecanej w immunosupresji pierwotnej.

Informacje dotyczące zmiany ze stosowania cyklosporyny na stosowanie produktu Taliximun zawarto poniżej w podpunkcie „Dostosowanie dawkowania w szczególnych populacjach pacjentów”.

Zalecane dawkowanie – przeszczepienie serca

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dorośli

Takrolimus można stosować jednocześnie z indukcją przeciwciałami (co pozwala na późniejsze rozpoczęcie leczenia takrolimusem) lub 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 należy rozpocząć w ciągu 5 dni po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, niezwłocznie po ustabilizowaniu się stanu klinicznego pacjenta. Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć leczenie dożylnie w dawce od 0,01 mg/kg mc./dobę do 0,02 mg/kg mc./dobę, we wlewie ciągłym trwającym 24 godziny.

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

Profilaktyka odrzucania 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 od 0,03 mg/kg mc./dobę do 0,05 mg/kg mc./dobę w ciągłym wlewie przez 24 godziny, aż do osiągnięcia stężenia takrolimusu w pełnej krwi wynoszącego od 15 ng/ml do 25 ng/ml. Gdy tylko jest to możliwe z klinicznego punktu widzenia, należy zmienić drogę podania na podanie doustne. Pierwsza dawka stosowana w leczeniu doustnym powinna wynosić 0,30 mg/kg mc./dobę, a podawanie należy rozpocząć od 8 do 12 godzin po zakończeniu wlewu dożylnego. U pacjentów po indukcji przeciwciałami, jeśli leczenie takrolimusem rozpoczyna się doustnie, zalecana dawka początkowa wynosi od 0,10/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Dostosowanie dawki w okresie po przeszczepieniu u dorosłych i dzieci

Zazwyczaj dawki takrolimusu zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Leczenie odrzucania przeszczepu – dorośli i dzieci

W terapii epizodów odrzucania przeszczepu stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwale podawanie 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 od 0,20 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę.

Informacje dotyczące zmiany ze stosowania cyklosporyny na stosowanie produktu Taliximun zawarto poniżej w podpunkcie „Dostosowanie dawkowania w szczególnych populacjach pacjentów”.

Zalecane dawkowanie – terapia w odrzucaniu przeszczepu, inne przeszczepy allogeniczne

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 od 0,10 mg/kg mc./dobę do 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.

Dostosowanie dawkowania w szczególnych populacjach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki w celu utrzymania najmniejszego skutecznego stężenia takrolimusu we krwi w zalecanych przedziale stężeń docelowych.

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży 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 dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Zamiana leczenia z terapii cyklosporyną

Należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem (patrz punkty 4.4 i 4.5). Podawanie takrolimusu 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 takrolimusu. W praktyce leczenie takrolimusem rozpoczyna się od 12 do 24 godzin po zaprzestaniu stosowania cyklosporyny. Po zmianie leczenia należy w dalszym ciągu monitorować stężenie cyklosporyny we krwi, ponieważ jej klirens może ulegać zmianie.

Zalecenia dotyczące docelowego najmniejszego skutecznego 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 takrolimusu 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 uwzględnić zastosowaną metodę oznaczania. W obecnej praktyce klinicznej oznacza się stężenie w pełnej krwi, stosując metody immunologiczne.

W okresie po przeszczepieniu narządu należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenie takrolimusu we krwi. Podczas stosowania doustnego, próbki do oznaczania najmniejszego skutecznego stężenia takrolimusu we krwi należy pobierać około 12 godzin po podaniu ostatniej dawki, bezpośrednio przed podaniem kolejnej. Częstość oznaczania stężenia takrolimusu we krwi powinna być uzależniona od potrzeb klinicznych. Ponieważ takrolimus charakteryzuje się małym klirensem, dlatego zmiany jego stężenia we krwi mogą stać się widoczne dopiero po kilku dniach od modyfikacji dawkowania. Najmniejsze skuteczne stężenie takrolimusu we krwi należy oznaczać około 2 razy w tygodniu w początkowym okresie po przeszczepieniu narządu, 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 podawaniu substancji mogących zmieniać stężenie takrolimusu w pełnej krwi (patrz punkt 4.5).

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

W praktyce klinicznej, we wczesnym okresie po przeszczepieniu, najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi utrzymywały 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 okresie leczenia podtrzymującego, stężenia we krwi u pacjentów z przeszczepioną wątrobą, nerką i sercem na ogół utrzymywały się w zakresie od 5 ng/ml do 15 ng/ml.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na inne makrolidy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

W początkowym okresie po przeszczepieniu narządu, należy rutynowo monitorować następujące parametry: ciśnienie tętnicze krwi, EKG, stan neurologiczny, wzrok, stężenie glukozy we krwi na czczo, elektrolity (szczególnie potas), parametry czynnościowe wątroby i nerek, parametry hematologiczne, parametry krzepnięcia krwi oraz stężenia białek w osoczu. W razie stwierdzenia zmian istotnych klinicznie należy rozważyć wprowadzenie zmian w stosowanym leczeniu immunosupresyjnym.

Substancje mogące wywoływać interakcje

Jeżeli jednocześnie z takrolimusem przyjmuje się substancje, które mogą wywoływać interakcje (patrz punkt 4.5) - zwłaszcza silne inhibitory izoenzymu CYP3A4 (takie jak telaprewir, boceprewir, rytonawir, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, telitromycyna lub klarytromycyna) lub induktory CYP3A4 (takie jak ryfampicyna, ryfabutyna), należy monitorować stężenie takrolimusu we krwi aby w razie konieczności dostosować dawkę i utrzymać podobną ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus.

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

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

Należy unikać przyjmowania dużych dawek potasu lub leków moczopędnych oszczędzających potas (patrz punkt 4.5).

Takrolimus przyjmowany jednocześnie z niektórymi lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym może zwiększać ryzyko wystąpienia tych działań (patrz punkt 4.5).

Szczepienia

Leki immunosupresyjne mogą mieć wpływ na odpowiedź na szczepionki i szczepienia w trakcie leczenia takrolimusem mogą być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe, atenuowane drobnoustroje.

Zaburzenia żołądka i jelit

U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Perforacja przewodu pokarmowego jest istotnym z medycznego punktu widzenia zdarzeniem, które może prowadzić do zagrożenia życia lub ciężkiego stanu pacjenta, dlatego niezwłocznie po wystąpieniu podejrzewanych objawów przedmiotowych lub podmiotowych perforacji, należy rozważyć zastosowanie właściwego leczenia.

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

Zaburzenia serca

Rzadko obserwowano przerost komór serca lub przegrody międzykomorowej, które zgłaszano jako kardiomiopatie. W większości przypadków zmiany te były przemijające i występowały głównie u dzieci, u których najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi były znacznie większe, niż zalecane stężenia maksymalne. Do innych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia tych stanów klinicznych zaliczono: stwierdzoną 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 i może powodować częstoskurcz komorowy typu *Torsades de Pointes*. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których istnieją czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, także dotyczącym rodziny pacjenta, zastoinową niewydolnością serca, bradyarytmią i zaburzeniami elektrolitowymi. Ostrożność należy zachować również u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się zespół wrodzonego lub nabytego wydłużenia odstępu QT lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT, wywołującym zaburzenia elektrolitowe lub zwiększającym ekspozycję na takrolimus (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia limfoproliferacyjne i nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano występowanie zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr (EBV) (patrz punkt 4.8). 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. *viral capsid antigen*, EBV-VCA). Dlatego też w tej grupie pacjentów przed rozpoczęciem leczenia takrolimusem należy wykonać odpowiednie badania serologiczne. W czasie leczenia zaleca się dokładne monitorowanie pacjentów z kierunku EBV, 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 ani 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.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. PRES)

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.

Zakażenia oportunistyczne

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 stanów ciężkich lub śmierci, dlatego w przypadku pogorszenia czynności nerek lub wystąpienia objawów neurologicznych u pacjentów poddanych immunosupresji lekarz powinien wziąć pod uwagę powyższe zakażenia.

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 wywołujących PRCA.

Substancja 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 w fazie metabolizmu

Dostępny ogólnoustrojowi takrolimus jest metabolizowany przez wątrobowy izoenzym CYP3A4. Istnieją również dowody na żołądkowo-jelitowy metabolizm, z udziałem CYP3A4 w ścianie jelita. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych 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 zdecydowanie zaleca się ściśle monitorowanie stężeń takrolimusu we krwi, a także wydłużenia odstępu QT (badanie EKG), oraz czynności nerek i innych działań niepożądanych, gdy jednocześnie stosuje się substancje mogące zmieniać jego metabolizm poprzez wpływ na CYP3A4, a także przerwanie stosowania lub odpowiednie dostosowanie dawki takrolimusu, w celu zapewnienia podobnej ekspozycji na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inhibitory metabolizmu

W warunkach klinicznych wykazano, że wymienione poniżej 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. rytonawir, nelfinawir, sakwinawir) lub inhibitorami proteazy HCV (np. telaprewir, boceprewir). 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, amiodaron, danazol, etynyloestradiol, omeprazol i nefazodon i (chińskimi) produktami roślinnymi zawierającymi ekstrakt z cytryńca chińskiego (*Schisandra sphenanthera*).

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

Obserwowano, 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.

Inne rodzaje interakcji, które mogą prowadzić do zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi

Takrolimus w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi o znanym, dużym powinowactwie do białek osocza (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, doustne leki przeciwzakrzepowe lub doustne leki przeciwcukrzycowe).

Inne możliwe rodzaje interakcji, które mogą zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus dotyczą leków pobudzających motorykę przewodu pokarmowego, takich jak metoklopramid, cymetydyna i leków zawierających wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu.

Induktory metabolizmu

W warunkach klinicznych wykazano, że następujące substancje zmniejszają stężenie takrolimusu we krwi: silne interakcje obserwowano z ryfampicyną, fenytoiną lub 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) addycyjne 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 uzyskane z badań na zwierzętach wykazały, że takrolimus może zmniejszać klirens i zwiększać okres półtrwania fenobarbitalu i fenazonu.

Inne rodzaje interakcji istotnych klinicznie

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 dawek potasu lub stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas (np. amiloryd, triamteren lub spironolakton) (patrz punkt 4.4).

Leki immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepionki, a szczepienia podczas leczenia takrolimusem może być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe, atenuowane drobnoustroje (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania prowadzone u kobiet wykazały, że takrolimus przenika przez barierę łożyskową. Ograniczone dane uzyskane w badaniach u kobiet z przeszczepionymi narządami leczonych takrolimusem nie wskazują na zwiększenie ryzyka występowania działań niepożądanych w czasie 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 pod kątem wystąpienia działań niepożądanych wywołanych przez takrolimus (zwłaszcza wpływ na nerki). Istnieje ryzyko przedwczesnego porodu (< 37 tygodnia), jak również ryzyko hiperkaliemii u noworodka, która jednak ustępuje samoistnie.

W badaniach prowadzonych na szczurach i królikach wykazano szkodliwe działanie takrolimusu na zarodek i płód w dawkach, które były toksyczne dla matek (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

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

Płodność

W badaniach na szczurach obserwowano szkodliwy wpływ takrolimusu na płodność samców, spowodowany zmniejszoną ilością spermy i zmniejszoną ruchliwością plemników (patrz punkt 5.3).

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) ustępuje po zmniejszeniu dawki. Wydaje się, że stosowanie produktu drogą doustną związane jest z mniejszą częstością działań niepożądanych w porównaniu do podania drogą dożylną.

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej, według malejącej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/100$); 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, trombocytopenia, 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 anafilaktoidalne.

Zaburzenia endokrynologiczne

rzadko: hirsutyzm

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

bardzo często: hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia

często: hipomagnezemia, hipofosfatemia, hipokaliemia, hipokalcemia, hiponatremia, zatrzymanie płynów w ustroju, hiperurykemia, zmniejszenie apetytu, kwasica metaboliczna, hiperlipidemia, hipercholesterolemia, hipertrójglicerydemia, inne zaburzenia elektrolitowe

niezbyt często: odwodnienie, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne

bardzo często: bezsenność

często: objawy niepokoju, stan splątania i dezorientacja, depresja, obniżenie nastroju, zaburzenia nastroju, koszmary senne, omamy, zaburzenia psychiczne
niezbyt często: zaburzenie psychotyczne

Zaburzenia układu nerwowego

bardzo często: ból głowy, drżenie mięśniowe
często: drgawki, zaburzenia świadomości, parestezje i zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, trudności w pisaniu, zaburzenia układu nerwowego
niezbyt często: śpiączka, krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego i epizody naczyniowo-mózgowe, porażenie i niedowład, encefalopatia, zaburzenia mowy i wysławiania, amnezja
rzadko: hipertonia
bardzo rzadko: nużliwość mięśni

Zaburzenia oka

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

Zaburzenia ucha i błędnika

często: szumy uszne
niezbyt często: niedosłuch
rzadko: głuchota nerwowo-czuciowa
bardzo rzadko: zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca

często: choroba niedokrwienna serca, tachykardia
niezbyt często: komorowe zaburzenia rytmu serca i zatrzymanie czynności serca, niewydolność serca, kardiomiopatie, przerost komór, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca=
rzadko: wysięk osierdziowy
bardzo rzadko: *Torsades de Pointes*

Zaburzenia naczyniowe

bardzo często: nadciśnienie tętnicze
często: krwotok, zdarzenia zatorowo-zakrzepowe i niedokrwiennie, choroby naczyń obwodowych, niedociśnienie pochodzenia naczyniowego
niezbyt często: zawał, zakrzepica żył głębokich kończyn, wstrząs

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

często: duszność, śródmiąższowe choroby płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie gardła, kaszel, przekrwienie i zapalenie błony śluzowej nosa
niezbyt często: niewydolność oddechowa, zaburzenia układu oddechowego, 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 gazów, wzdęcia i rozdęcia, luźne stolce, żołądkowo-jelitowe objawy przedmiotowe i podmiotowe
niezbyt często: porażenna niedrożność jelit, ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, refluks żołądkowo-jelitowy, zaburzenia opróżniania żołądka

rzadko: podniedożność przewodu pokarmowego, torbiel rzekoma trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

często: 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 przewodów żółciowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

często: świąd, wysypka, łysienie, trądzik, zwiększone pocenie

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 i pleców

niezbyt często: zaburzenia stawów

rzadko: zmniejszenie ruchliwości

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

bardzo często: zaburzenie czynności nerek

często: niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, skąpomocz, martwica kanalików nerkowych, toksyczna nefropatia, nieprawidłowe wyniki badania moczu, objawy ze strony pęcherza i cewki moczowej

niezbyt często: bezmocz, zespół hemolityczno-mocznicy

bardzo rzadko: nefropatia, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

niezbyt często: bolesne miesiączkowanie, krwawienie z macicy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

często: stany przebiegające z osłabieniem, zaburzenia przebiegające z gorączką, obrzęki, ból i dyskomfort, zaburzenia odczuwania temperatury ciała

niezbyt często: niewydolność wielonarządowa, objawy grypopodobne, nietolerancja temperatury, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zdenerwowanie, nienormalne samopoczucie,

rzadko: pragnienie, upadek, owrzodzenie, ucisk w klatce piersiowej, owrzodzenia

bardzo rzadko: zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej

Badania diagnostyczne

często: nieprawidłowe wyniki badań enzymów wątrobowych i zaburzenia czynności wątroby, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększenie masy ciała

niezbyt często: zwiększona aktywność amylazy we krwi, nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowa częstość akcji serca i nieprawidłowe tętno, zmniejszenie masy ciała, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi

bardzo rzadko: nieprawidłowości w echokardiogramie, wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

często: pierwotne zaburzenia czynności przeszczepu

nieznana: Obserwowano przypadki błędnego stosowania takrolimusu, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt zawierający takrolimus. W związku z nimi zgłaszano szereg przypadków odrzucania

przeszczepionego narządu związanych z takimi błędami

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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 takrolimusu, jego słabą rozpuszczalność w wodzie i bardzo duży stopień wiązania z erytrocytami i białkami osocza, przypuszcza się, że takrolimusu nie można usunąć z organizmu za pomocą dializy. W pojedynczych przypadkach, u pacjentów z bardzo dużym stężeniem takrolimusu 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 działanie farmakodynamiczne

Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimusu 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 γ -interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Wyniki opublikowanych badań w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu innych organów

Stosowanie takrolimusu jest obecnie zaakceptowanym postępowaniem w pierwotnej immunosupresji u chorych po przeszczepieniu trzustki, płuca i jelita. 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 takrolimusu 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 leczenie 110 pacjentów, których losowo przydzielono w proporcji 1:1 albo do grupy otrzymującej takrolimus, albo do grupy otrzymującej cyklosporynę. Takrolimus początkowo podawano w ciągłym wlewie dożylnym 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., 3rd 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 ciągłym wlewie dożylnym 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 skuteczne stężenie takrolimusu we krwi 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 dodatkowym, dwuśrodkowym badaniu, 26 pacjentów losowo przydzielono do grupy leczonej takrolimusem, a 24 pacjentów do grupy otrzymującej cyklosporynę. Takrolimus początkowo podawano w ciągłym wlewie dożylnym 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 najmniejsze skuteczne 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 (%) (Treede i wsp., J Heart Lung Transplant 2001; 20:511).

W przedstawionych trzech badaniach wykazano podobne współczynniki przeżywalności. Ponadto, we wszystkich trzech badaniach liczba epizodów 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 najmniejsze skuteczne 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 większa 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 współczynnik przeżywalności u 155 pacjentów (65 z przeszczepionym wyłącznie jelitem, 75 z przeszczepioną wątrobą i jelitem oraz 25 z przeszczepieniem 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 okresie 11 lat, wraz z rosnącym doświadczeniem, uzyskiwano coraz lepsze wyniki. Stwierdzono, że do poprawy 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 najmniejszym skutecznym stężeniem we krwi w zakresie od 10 ng/ml do 15 ng/ml oraz, wprowadzone ostatnio, napromienianie przeszczepu allogenicznego (Abu-Elmagd et al., *Ann Surg* 2001;234:404).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U ludzi wykazano, że takrolimus wchłaniany jest z przewodu pokarmowego. Po podaniu doustnym takrolimusu w postaci kapsulek 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 po przeszczepieniu wątroby, 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 równoważnych 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 po przeszczepieniu wątroby 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 po przeszczepieniu nerki w stanie stabilnym, którym podawano takrolimus bezpośrednio po posiłku (standardowe śniadanie kontynentalne), wpływ pokarmu na dostępność biologiczną był mniej zaznaczony. Stwierdzono zmniejszenie się wartości 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 skutecznym stężeniem takrolimusu w stanie stacjonarnym w pełnej krwi. Dlatego też monitorowanie tych stężeń pozwala na prawidłową ocenę ogólnoustrojowej ekspozycji na lek.

Dystrybucja i eliminacja

U ludzi dystrybucję takrolimusu po podaniu go w postaci wlewu dożylnego 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 znacznym 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 stężeń 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 po przeszczepieniu wątroby klirens całkowity jest około dwukrotnie większy niż u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Uważa się, że czynniki takie, jak mała wartość hematokrytu i małe stężenie białek (które powodują, że zwiększa się frakcja niezwiązanego takrolimusu) lub wywołane przez kortykosteroidy zwiększenie metabolizmu takrolimusu mogą być odpowiedzialne za zwiększony klirens obserwowany po przeszczepieniu.

Okres półtrwania takrolimusu jest długi i zmienny. U zdrowych osób średni okres półtrwania w pełnej krwi wynosi około 43 godzin. U dorosłych i dzieci po przeszczepieniu wątroby wynosi średnio odpowiednio 11,7 godziny i 12,4 godziny, w porównaniu do 15,6 godziny u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu nerki. Zwiększony klirens przyczynia się do skrócenia okresu półtrwania obserwowanego u biorców przeszczepów.

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 ogólnym 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 ^{14}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, stwierdzono, że nerki i trzustka były głównymi docelowymi narządami toksycznego działania takrolimus. U szczurów takrolimus działał toksycznie na układ nerwowy i oczy. U królików, po dożylnym podaniu takrolimus, obserwowano odwracalne działanie kardiotoksyczne.

Gdy takrolimus podawano w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce od 0,1 mg/kg mc. do 1,0 mg/kg mc., u niektórych gatunków zwierząt obserwowano wydłużenie odstępu QT. Po podaniu tych dawek, maksymalne stężenia takrolimusu we krwi wynosiły powyżej 150 ng/ml i były ponad 6-krotnie większe niż średnie maksymalne stężenia obserwowane po stosowaniu takrolimusu w transplantologii klinicznej.

W badaniach na szczurach i królikach działanie toksyczne na zarodek i płód obserwowano wyłącznie po zastosowaniu dawek, które wykazywały istotne działanie toksyczne u samic. U samic szczurów szkodliwy wpływ na reprodukcję oraz poród stwierdzono podczas stosowania dawek toksycznych; u potomstwa obserwowano zmniejszenie masy urodzeniowej, przeżywalność i rozwój.

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

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

10 kapsułek w każdym blisterze.

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

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ 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 I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.01.2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.10.2015

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

04.01.2016