

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tacni, 0,5 mg, kapsułki twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda produktu Tacni 0,5 mg zawiera 0,5 mg takrolimusu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Tacni, 0,5 mg, kapsułki twarde: wieczko i denko kapsułki twardej koloru kości słoniowej zawierającej biały proszek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepu wątroby, nerki lub serca.

Leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie lekiem Tacni wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony i wyposażony personel.

Wyłącznie lekarze posiadający doświadczenie w stosowaniu leków immunosupresyjnych oraz postępowaniu z pacjentami po przeszczepieniu narządów mogą przepisywać oraz wprowadzać zmiany w leczeniu immunosupresyjnym tego produktu leczniczego.

Nieumyślna, niezamierzona lub nienadzorowana przez lekarza zamiana produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu jest niebezpieczna. Może ona prowadzić do odrzucania przeszczepionego narządu lub zwiększenia częstości działań niepożądanych, w tym niewystarczającej lub nadmiernej immunosupresji, w wyniku klinicznie znaczących różnic w ogólnoustrojowej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt z takrolimusem, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania; zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkty 4.4 i 4.8). Podczas zamiany na jakikolwiek inny produkt zawierający takrolimus konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie dawki, aby mieć pewność, że ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus pozostała niezmienną.

#### Uwagi ogólne

Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące dawek początkowych należy traktować wyłącznie jako wskazówkę. Dawkowanie leku należy ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania i tolerowania przeszczepu u poszczególnych pacjentów wspomaganym monitorowaniem stężenia leku we krwi (patrz poniżej „Zalecenia dotyczące docelowych najniższych skutecznych stężeń w pełnej krwi”). W razie wystąpienia klinicznych objawów odrzucenia, należy rozważyć zmianę schematu leczenia immunosupresyjnego.

Takrolimus można podawać dożylnie lub doustnie. W większości przypadków leczenie rozpoczyna się drogą doustną, a w razie konieczności przez podanie zawartości kapsułki rozpuszczonej w wodzie przez sondę. W początkowym okresie pooperacyjnym lek Tacni zazwyczaj podaje się w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Dawkę Tacni dobiera się w zależności od schematu leczenia immunosupresyjnego.

### **Długość okresu leczenia**

Supresja reakcji odrzucenia przeszczepu wymaga stałego leczenia immunosupresyjnego, a zatem nie można określić długości okresu leczenia doustnego.

### Dawkowanie

#### **Zalecane dawkowanie po przeszczepie wątroby**

##### *Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów*

Doustne leczenie takrolimusem należy rozpoczynać od dawki 0,1 mg/kg mc./dobę do 0,2 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie należy rozpocząć około 12 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego.

Jeśli stan kliniczny pacjenta uniemożliwia dawkowanie doustne, leczenie takrolimusem należy rozpocząć od dawki 0,01-0,05 mg/kg mc./dobę w ciągłym 24-godzinnym wlewie dożylnym.

##### *Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dzieci*

Leczenie doustne rozpoczyna się od dawki 0,3 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli stan kliniczny pacjenta uniemożliwia dawkowanie doustne, leczenie takrolimusem należy rozpocząć od dawki 0,05 mg/kg mc./dobę w ciągłym 24-godzinnym wlewie dożylnym.

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

W okresie potransplantacyjnym zwykle stosuje się mniejsze dawki takrolimusu. Niekiedy można odstawić skojarzone leczenie immunosupresyjne i kontynuować monoterapię takrolimusem. Poprawa stanu pacjenta po transplantacji może wpływać na farmakokinetykę takrolimusu i powodować konieczność modyfikacji dawkowania.

##### *Leczenie odrzucenia przeszczepu u dorosłych i dzieci*

W leczeniu reakcji odrzucenia stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniającą kortykosteroidoterapię oraz krótkie cykle dawkowania przeciwciał monoklonalnych i poliklonalnych. W razie objawów toksyczności (np. nasilenie działań niepożądanych, patrz punkt 4.8) może być konieczne zmniejszenie dawki takrolimusu.

Aby zamienić inny lek na Tacni leczenie takrolimusem powinno być rozpoczęte od dawki doustnej zalecanej w początkowej immunosupresji.

Informacje dotyczące zamiany leczenia z cyklosporyną na Tacni przedstawiono poniżej w punkcie „Modyfikacja dawkowania w określonych populacjach pacjentów”.

#### **Zalecane dawkowanie po przeszczepieniu nerki**

##### *Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów*

Leczenie takrolimusem należy rozpoczynać od dawki 0,2-0,3 mg/kg mc./dobę podawanej doustnie w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie leku należy rozpocząć w ciągu 24 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego.

Jeśli stan kliniczny pacjenta uniemożliwia dawkowanie doustne, leczenie takrolimusem należy rozpocząć od dawki 0,05-0,1 mg/kg mc./dobę w ciągłym 24-godzinnym wlewie dożylnym.

#### *Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dzieci*

Leczenie doustne rozpoczyna się od dawki 0,3 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli stan kliniczny pacjenta uniemożliwia dawkowanie doustne, leczenie takrolimusem należy rozpocząć od dawki 0,075-0,1 mg/kg mc./dobę w ciągłym 24-godzinnym wlewie dożylnym.

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

W okresie potransplantacyjnym zwykle stosuje się mniejsze dawki takrolimusu. Niekiedy można odstawić skojarzone leczenie immunosupresyjne i kontynuować stosowanie takrolimusu w terapii dwulekowej. Poprawa stanu pacjenta po transplantacji może wpływać na farmakokinetykę takrolimusu i powodować konieczność dodatkowej modyfikacji dawkowania.

#### *Leczenie odrzucenia przeszczepu u dorosłych i dzieci*

W leczeniu reakcji odrzucenia stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniającą kortykosteroidoterapię oraz krótkie cykle dawkowania przeciwciał monoklonalnych i poliklonalnych. W razie objawów toksyczności (np. nasilenie działań niepożądanych, patrz punkt 4.8) może być konieczne zmniejszenie dawki takrolimusu.

Aby zamienić inny lek na Tacni leczenie takrolimusem powinno być rozpoczęte od dawki doustnej zalecanej w początkowej immunosupresji.

Informacje dotyczące zamiany leczenia cyklosporyną na produkt Tacni przedstawiono poniżej w punkcie „Modyfikacja dawkowania w określonych populacjach pacjentów”.

### **Zalecane dawkowanie po przeszczepieniu serca**

#### *Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów*

Takrolimus można stosować po indukcji przeciwciałami (umożliwia to późniejsze rozpoczęcie stosowania takrolimusu) lub bez indukcji przeciwciałami, jeśli stan kliniczny pacjenta jest stabilny. Po indukcji przeciwciałami doustną terapię takrolimusem rozpoczyna się od dawki 0,075 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Dawkowanie rozpoczyna się w ciągu 5 dni od zakończenia transplantacji lub po uzyskaniu stabilnego stanu klinicznego pacjenta. Jeśli stan kliniczny pacjenta uniemożliwia dawkowanie doustne, podawanie takrolimusu należy rozpocząć od dawki 0,01-0,02 mg/kg mc./dobę w ciągłym 24-godzinnym wlewie dożylnym. Opublikowano alternatywny schemat, w którym doustne leczenie takrolimusem rozpoczynano przed upływem 12 godzin od transplantacji, wyłącznie u pacjentów bez zaburzeń narządowych (np. zaburzenia czynności nerek). Takrolimus stosowano doustnie w dawce początkowej 2 do 4 mg/dobę w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu i kortykosteroidami lub w skojarzeniu z syrolimusem i kortykosteroidami.

#### *Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dzieci*

Takrolimus stosowano po przeszczepieniu serca u dzieci — z indukcją lub bez indukcji przeciwciałami. W schemacie bez indukcji przeciwciałami jeśli rozpoczyna się od terapii dożylnej takrolimusem zalecane dawki początkowe wynoszą 0,03-0,05 mg/kg mc./dobę w ciągłym 24-godzinnym wlewie do osiągnięcia stężenia takrolimusu we krwi 15-25 ng/ml. Konwersję na leczenie doustne należy przeprowadzić jak najszybciej, gdy tylko pozwala na to stan kliniczny pacjenta. Pierwsza dawka doustnej terapii powinna wynosić 0,3 mg/kg mc./dobę, rozpoczynając 8 do 12 godzin po odstawieniu leczenia dożylnego.

Po indukcji przeciwciałami doustną terapię takrolimusem rozpoczyna się od dawki 0,1 do 0,3 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

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

W okresie potransplantacyjnym zwykle stosuje się mniejsze dawki takrolimusu. Poprawa stanu pacjenta po transplantacji może wpływać na farmakokinetykę takrolimusu i powodować konieczność dodatkowej modyfikacji dawkowania.

### *Leczenie reakcji odrzucenia przeszczepu u dorosłych i dzieci*

W leczeniu reakcji odrzucenia stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniającą kortykosteroidoterapię oraz krótkie cykle dawkowania przeciwciał mono-/poliklonalnych.

U dorosłych pacjentów po zamianie innego leku na takrolimus leczenie rozpoczyna się od dawki doustnej 0,15 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

U dzieci po zamianie innego leku na takrolimus leczenie rozpoczyna się od dawki doustnej 0,2 do 0,3 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Informacje dotyczące zamiany leczenia z cyklosporyny na Tacni przedstawiono poniżej w punkcie „Modyfikacja dawkowania w określonych populacjach pacjentów”.

### **Zalecane dawkowanie w reakcji odrzucenia innych przeszczepów alogenicznych**

Zalecenia dotyczące dawkowania w reakcji odrzucenia przeszczepu płuca, trzustki i jelita opracowano na podstawie ograniczonych danych pochodzących z prospektywnych badań klinicznych. Po przeszczepieniu płuca takrolimus stosowano w doustnej dawce początkowej 0,1 do 0,15 mg/kg mc./dobę, po przeszczepieniu trzustki w doustnej dawce początkowej 0,2 mg/kg mc./dobę, a po przeszczepieniu jelita w doustnej dawce początkowej 0,3 mg/kg mc./dobę.

### **Dostosowywanie dawki w szczególnych grupach pacjentów**

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Może być konieczne zredukowanie dawki u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby w związku z utrzymaniem minimalnych zalecanych stężeń terapeutycznych leku we krwi.

#### *Pacjenci niewydolnością nerek*

Czynność nerek nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne takrolimusu i dlatego nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Takrolimus ma jednak potencjalne działanie nefrotoksyczne i z tego powodu zaleca się dokładne monitorowanie czynności nerek (w tym badania, takie jak seryjne oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy, obliczanie klirensu kreatyniny oraz monitorowanie ilości wydalanego moczu).

#### *Dzieci i młodzież*

Aby uzyskać zbliżone stężenia leku we krwi u dzieci z reguły stosuje się dawki 1½-2-krotnie wyższe niż dawki zalecane dla dorosłych.

#### *Osoby starsze*

Obecnie brak danych wskazujących na konieczność dostosowywania dawki u osób starszych.

#### *Zamiana cyklosporyny na takrolimus*

Należy zachować ostrożność podczas zamiany schematu leczenia cyklosporyną na leczenie z takrolimusem (patrz punkty 4.4 i 4.5). Przed rozpoczęciem terapii takrolimusem należy uwzględnić stężenie cyklosporyny we krwi i stan kliniczny pacjenta. W przypadku podwyższonego stężenia cyklosporyny należy odroczyć leczenie. W praktyce podawanie takrolimusu rozpoczyna się po upływie 12 do 24 godzin od odstawienia cyklosporyny. Monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi powinno być kontynuowane, ponieważ klirens cyklosporyny po konwersji leczenia może ulec zmianie.

### **Zalecenia dotyczące docelowych najniższych skutecznych stężeń w pełnej krwi**

Dawkowanie należy dostosować przede wszystkim w oparciu o indywidualną ocenę kliniczną odrzucenia i tolerowania przeszczepu u poszczególnych pacjentów.

Jako pomoc w ocenie optymalnego dawkowania dostępnych jest kilka metod immunologicznych do oznaczenia stężenia takrolimusu w pełnej krwi, np. półautomatyczna metoda immunoenzymatyczna z użyciem mikrocząsteczek (MEIA). Porównując dane literaturowe z wartościami stężeń oznaczonymi u pacjentów należy zachować rozwagę i uwzględnić zastosowaną metodykę oznaczania. W obecnej praktyce klinicznej stężenia w pełnej krwi oznacza się stosując metody immunologiczne.

W okresie potransplantacyjnym należy kontrolować najniższe skuteczne stężenie takrolimusu we krwi. W przypadku dawkowania doustnego krwi do badania najniższego skutecznego stężenia pobiera się po 12 godzinach od podania dawki, tuż przed podaniem kolejnej dawki leku. Częstość monitorowania leku we krwi dobiera się w zależności od sytuacji klinicznej. Ponieważ lek Tacni cechuje niewielki klirens, zmiana stężenia leku we krwi może nastąpić po kilku dniach od modyfikacji dawki. Najmniejsze skuteczne stężenie terapeutyczne należy kontrolować około dwa razy w tygodniu we wczesnym okresie potransplantacyjnym i okresowo podczas leczenia podtrzymującego. Najmniejsze skuteczne stężenie takrolimusu we krwi należy również kontrolować po zmianie dawkowania, zmianie schematu leczenia immunosupresyjnego lub po dołączeniu leków, które mogą zmieniać stężenie takrolimusu w pełnej krwi (patrz punkt 4.5).

Z danych z badań klinicznych wynika, że u większości pacjentów powodzenie w leczeniu można osiągnąć, gdy najmniejsze stężenia takrolimusu we krwi utrzymują się poniżej 20 ng/ml. Podczas interpretacji zmian w stężeniach leku w pełnej krwi należy uwzględnić kliniczny stan pacjenta.

W praktyce klinicznej najmniejsze skuteczne stężenia leku w pełnej krwi na ogół utrzymywały się w zakresie od 5 ng/ml do 20 ng/ml u biorców wątroby oraz 10 ng/ml do 20 ng/ml u biorców nerek i serca we wczesnym okresie po przeszczepieniu. W czasie późniejszego leczenia podtrzymującego stężenia we krwi na ogół utrzymywały się w zakresie 5 ng/ml do 15 ng/ml u pacjentów z przeszczepioną wątrobą, nerką lub sercem.

#### Sposób podawania

Zaleca się podawanie doustnej dawki dobowej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Kapsułki należy połykać bezpośrednio po wyjęciu z blistra. Należy przestrzec pacjentów przed połykaniem substancji pochłaniającej wilgoć. Kapsułki należy popijać płynem (najlepiej wodą). Aby zapewnić maksymalne wchłanianie leku, należy zażywać kapsułki na czczo lub na co najmniej 1 godzinę przed lub 2-3 godziny po posiłku (patrz punkt 5.2).

#### **4.3 Przeciwwskazania**

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

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

Obserwowano przypadki błędnego stosowania leku, 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 ciężkich działań niepożądanych, w tym odrzucania przeszczepionego narządu lub innych działań niepożądanych, które mogły być skutkiem zmniejszonej lub zwiększonej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt zawierający takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania; zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkty 4.2 i 4.8).

W czasie przyjmowania produktu Tacni należy unikać stosowania produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub innych preparatów

ziołowych ze względu na ryzyko wystąpienia interakcji prowadzących zarówno do zmniejszenia stężenia takrolimusu we krwi jak i zmniejszenia działania leczniczego takrolimusu (patrz punkt 4.5).

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

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

W rzadkich przypadkach obserwowano przerost komór serca lub przegrody, opisywane jako kardiomiopatie. W większości przypadków zmiany te były przemijające i występowały przede wszystkim u dzieci z o wiele większymi stężeniami takrolimusu we krwi niż zalecane stężenia maksymalne. Do innych czynników, które zwiększały ryzyko wystąpienia tych stanów klinicznych zaliczono stwierdzoną wcześniej chorobę serca, stosowanie kortykosteroidów, nadciśnienie, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zakażenia, przeciążenie płynami i obrzęki. Dlatego, pacjenci z grupy wysokiego ryzyka, zwłaszcza małe dzieci i pacjenci poddawani istotnemu leczeniu immunosupresyjnemu, powinni być monitorowani z zastosowaniem procedur, takich jak echokardiografia lub EKG w okresie przed i po przeszczepieniu (np. początkowo 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 jest wyraźnych dowodów na to, że powoduje on częstoskurcz komorowy typu „torsades de pointes”. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się zespół wrodzonego wydłużenia odstępu QT.

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Ebsteina-Barr (EBV). Po zamianie leczenia na takrolimus nie należy stosować skojarzonej terapii antylimfocytarnej. U bardzo małych dzieci (w wieku <2 lat) bez zakażenia wirusem EBV (ujemny wynik badania kapsydu wirusa EBV VCA) opisywano zwiększone ryzyko chorób limfoproliferacyjnych. Zatem w tej grupie pacjentów przed rozpoczęciem stosowania takrolimusu należy wykonać diagnostykę serologiczną EBV VCA. W trakcie leczenia zaleca się ścisłą kontrolę wyników badania PCR w kierunku zakażenia EBV. Dodatni wynik badania EBV PCR może utrzymywać się przez kilka lub kilkanaście miesięcy, jednak sam w sobie nie przesądza o rozpoznaniu chłoniaka ani choroby limfoproliferacyjnej.

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Jeżeli u pacjentów przyjmujących takrolimus wystąpią objawy wskazujące na zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, takie jak: ból głowy, zaburzenia stanu psychicznego, drgawki lub zaburzenia widzenia, należy wykonać badanie obrazowe (np. przy użyciu rezonansu magnetycznego, MRI). Jeżeli rozpoznano PRES, zaleca się utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi i utrzymanie kontroli napadów oraz natychmiastowe przerwanie ogólnoustrojowego stosowania takrolimusu. Po podjęciu właściwego postępowania większość pacjentów całkowicie powraca do zdrowia.

#### Zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne

U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, zwiększa się ryzyko wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pierwotniakowych), takich jak zakażenie wirusem BK i związana z nim nefropatia oraz zakażenie wirusem JC i związana z nim postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. *progressive multifocal leucoencephalopathy* - PML). Pacjenci są również w większym stopniu narażeni na zakażenia wirusem zapalenia wątroby (np. reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B i C oraz nowe zakażenie, a także wirusowe zapalenie wątroby typu E, które może przerodzić się w zapalenie przewlekłe). Zakażenia te często wynikają z dużego całkowitego obciążenia immunosupresyjnego i mogą prowadzić do stanów ciężkich lub śmiertelnych, dlatego w diagnostyce różnicowej pogorszenia czynności wątroby lub nerek lub objawów neurologicznych u pacjentów poddanych immunosupresji lekarz powinien wziąć pod uwagę powyższe zakażenia. Zapobieganie i leczenie należy prowadzić zgodnie z odpowiednimi wytycznymi klinicznymi.

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano przypadki wystąpienia aplazji czysto czerwonokrwinkowej (*pure red cell aplasia* ang. PRCA). Wszyscy pacjenci zgłosili występowanie czynników ryzyka PRCA, takich jak zakażenie parwowirusem B19, choroba podstawowa lub jednoczesne przyjmowanie leków wywołujących PRCA.

Tak jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, ze względu na potencjalne ryzyko złośliwych zmian skórnych należy ograniczyć narażenie na działanie promieni słonecznych i UV przez noszenie odpowiedniej odzieży ochronnej i stosowanie filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych nie jest znane ryzyko wystąpienia raka wtórnego (patrz punkt 4.8).

Produkt leczniczy Tacni zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

##### *Interakcje metaboliczne*

Dostępny układowo takrolimus jest metabolizowany głównie z udziałem wątrobowego izoenzymu CYP3A4. Istnieją również dowody na żołądkowo-jelitowy metabolizm z udziałem CYP3A4 w ścianie jelita. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych lub preparatów 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, zaleca się monitorowanie stężeń takrolimusu we krwi, jeśli jednocześnie podaje się substancje, które zmieniają jego metabolizm poprzez wpływ na CYP3A4 i odpowiednie dostosowanie dawki takrolimusu w celu zapewnienia podobnych ekspozycji na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4).

##### *Inhibitory metabolizmu*

Obserwacje kliniczne wykazały, że wymienione poniżej substancje zwiększają stężenie takrolimusu we krwi:

Silne interakcje obserwowano z lekami przeciwgrzybicznymi: ketokonazolem, flukonazolem, itrakonazolem i worykonazolem, antybiotykiem makrolidowym erytromycyną lub inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawirem). Jednoczesne stosowanie tych substancji może wymagać zmniejszenia dawek takrolimusu u prawie wszystkich pacjentów.

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

W badaniach prowadzonych w warunkach *in vitro* wykazano, że następujące substancje mogą hamować metabolizm takrolimusu: bromokryptyna, kortyzon, dapson, ergotamina, gestoden, lidokaina, mefenytoina, mikonazol, midazolam, nilwadygina, noretysteron, chinidyna, tamoksyfen, troleandomycyna.

Istnieją doniesienia, że sok grejpfrutowy zwiększa stężenie takrolimusu we krwi i dlatego należy unikać jego spożywania.

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

##### *Induktory metabolizmu*

Podczas obserwacji klinicznych wykazano, że wymienione poniżej substancje zmniejszają stężenie takrolimusu we krwi.

Silne interakcje obserwowano z ryfampicyną, fenytoiną, dziurawcem zwyczajnym (*Hypericum perforatum*). Stosowanie tych leków może wymagać zwiększenia dawki takrolimusu u prawie wszystkich pacjentów. Obserwowano istotne klinicznie interakcje z fenobarbitem. Podtrzymujące dawki kortykosteroidów zmniejszają stężenie takrolimusu we krwi.

Duże dawki prednizolonu lub metyloprednizolonu podawane w leczeniu ostrego odrzucenia 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 leczniczych.

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 podczas podawania takrolimusu 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 i w następstwie zwiększać stężenia hormonów, należy wziąć to pod uwagę podczas podejmowania decyzji o wyborze metody zapobiegania ciąży.

Dane na temat interakcji takrolimusu ze statynami są ograniczone. Dane kliniczne wskazują, że farmakokinetyka statyn nie ulega większym zmianom podczas jednoczesnego stosowania takrolimusu. Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wykazały, że takrolimus może zmniejszać klirens i wydłużać okres półtrwania pentobarbitalu i fenazonu.

#### *Inne rodzaje interakcji, które prowadzą do klinicznie niekorzystnych efektów*

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

Nasilone działanie nefrotoksyczne obserwowano po podaniu amfoterycyny B i ibuprofenu jednocześnie z takrolimusem.

Ponieważ podczas leczenia takrolimusem może wystąpić lub nasilić się istniejąca wcześniej hiperkaliemia, należy unikać przyjmowania dużych dawek potasu lub stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas (np. amyloryd, triamteren lub spironolakton).

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

#### *Wiązanie z białkami*

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

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

### Ciąża

Dane uzyskane w badaniach prowadzonych u kobiet wykazały, że takrolimus może przenikać przez barierę łożyska. Ograniczone dane uzyskane w badaniach u kobiet z przeszczepionymi narządami leczonych takrolimusem nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych w czasie ciąży i u noworodka w porównaniu z leczeniem innymi produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym. Jednak, przypadki samoistnego poronienia zostały zgłoszone. Do chwili



obecnej nie ma innych istotnych danych epidemiologicznych. W związku z koniecznością podjęcia leczenia można rozważyć stosowanie takrolimusu u kobiet w ciąży w przypadku braku bezpieczniejszych leków oraz wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. W przypadku narażenia płodu na działanie leku zaleca się monitorowanie stanu noworodka na obecność działań niepożądanych wywołanych przez takrolimus (zwłaszcza wpływ na nerki). Istnieje ryzyko przedwczesnego porodu (przed 37 tygodniem), jak również ryzyko hiperkaliemii u noworodka, która z czasem ustępuje samoistnie.

W badaniach prowadzonych na szczurach i królikach wykazano toksyczne działanie na zarodek i płód takrolimusu, stosowanego w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3). Takrolimus wywiera szkodliwy wpływ na płodność u samców szczurów (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

Badania u kobiet wykazują, że takrolimus wydziela się z mlekiem matki. Ponieważ nie można wykluczyć szkodliwego działania u noworodka, kobiety otrzymujące produkt Tacni nie powinny karmić piersią.

#### Płodność

Takrolimus ma wpływ na płodność samców szczurów (patrz punkt 5.3).

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

Takrolimus może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Takrolimus może powodować zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne. Działanie to może się nasilać, jeżeli produkt Tacni 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 zasadniczą chorobę i równoczesne stosowanie wielu produktów leczniczych.

Wiele z niepożądanych działań leku wymienionych poniżej jest odwracalnych i (lub) ustępuje po zmniejszeniu dawki. Wydaje się, że podawanie doustne związane jest z mniejszą częstością występowania działań niepożądanych w porównaniu do stosowania dożylnego. Działania niepożądane wymieniono poniżej w porządku malejącej częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<u>Zaburzenia serca</u>	
Często:	choroba niedokrwienna serca, tachykardia
Niezbyt często:	zaburzenia rytmu serca pochodzenia komorowego i zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca, kardiomiopatie, zaburzenia rytmu serca pochodzenia nadkomorowego, przerost komór, nieprawidłowy wynik badania EKG, kołatanie serca, nieprawidłowa częstość akcji serca i tętno
Rzadko:	wysiłek osierdziowy
Bardzo rzadko:	nieprawidłowy echokardiogram
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	
Często:	niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, nieprawidłowe

	wyniki badań krwinek czerwonych, leukocytoza
Niezbyt często:	koagulopatie, nieprawidłowe parametry krwawienia i krzepnięcia krwi, neutropenia, pancytopenia,
Rzadko:	plamica zakrzepowa małopłytkowa, hipoprotrombinemia
Nieznana	aplazja czysto czerwonokrwinkowa, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	
Bardzo często:	ból głowy, drżenie mięśniowe
Często:	drgawki, zaburzenia świadomości, parestezje i zaburzenie czucia, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, trudności w pisaniu, zaburzenia układu nerwowego
Niezbyt często:	śpiączka, udar krwotoczny ośrodkowego układu nerwowego i udar naczyniowo- mózgowy, porażenie i niedowład, encefalopatia, zaburzenia mowy i wysławiania, amnezja
Rzadko:	wzmoczone napięcie
Bardzo rzadko:	nużliwość mięśni
<u>Zaburzenia oka</u>	
Często:	niewyraźne widzenie, światłowstręt, schorzenia oczu
Niezbyt często:	zaćma
Rzadko:	ślepotą
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>	
Często:	szumy uszne
Niezbyt często:	niedosłuch
Rzadko:	nerwowo-czuciowa głuchota
Bardzo rzadko:	zaburzenia słuchu
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	
Często:	duszność, śródmiąższowe schorzenia płuc, wysięk opłucnowy, kaszel, zapalenie gardła, przekrwienie i zapalenie błon śluzowych nosa
Niezbyt często:	niewydolność oddechowa, zaburzenia układu oddechowego, astma
Rzadko:	zespół ostrego wyczerpania oddechowego
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	
Bardzo często:	biegunka, nudności
Często:	objawy żołądkowo-jelitowe przedmiotowe i podmiotowe, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha, stany zapalne

	żołądka i jelit, krwotok z żołądka lub jelit, owrzodzenie i perforacja żołądka i jelit, puchlina brzuszna, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcia, przedmiotowe i podmiotowe objawy dyspepsji, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wzdęcia i rozdęcia, luźne stolce
Niezbyt często:	ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, zwiększona aktywność amylazy we krwi, porażenna niedrożność jelita, refluks żołądkowo-przełykowy, upośledzone opróżnianie żołądka
Rzadko:	niedrożność przepuszczająca przewodu pokarmowego (subileus), torbiel rzekoma trzustki
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	
Bardzo często:	zaburzenie czynności nerek
Często:	niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, toksyczna nefropatia, martwica kanalików nerkowych, nieprawidłowe wyniki badania moczu, skąpomocz, zaburzenia pęcherza i cewki moczowej
Niezbyt często:	zespół hemolityczno-mocznicowy, bezmocz
Bardzo rzadko:	nefropatie, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	
Często:	wysypka, świąd, łysienie, trądzik, nadmierne pocenie się
Niezbyt często:	zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło
Rzadko:	martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella)
Bardzo rzadko:	zespół Stevensa-Johnsona
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>	
Często:	bóle stawów, ból pleców, kurcze mięśni, ból kończyn
Niezbyt często:	zaburzenia stawów
<u>Zaburzenia endokrynologiczne</u>	
Rzadko:	hirsutyzm
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	
Bardzo często:	cukrzyca, hiperglikemia, hiperkaliemia
Często:	anoreksja, kwasica metaboliczna, inne zaburzenia elektrolitowe, hiponatremia, zatrzymanie płynów w ustroju, nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi, hipomagnezemia, hipokaliemia, hipokalcemia, zmniejszenie apetytu, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, hiperlipidemia, zwiększone stężenie triglicerydów, hipofosfatemia
Niezbyt często:	odwodnienie, hipoglikemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia

<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>	
<p>Podobnie jak w przypadku innych silnie działających leków immunosupresyjnych, u pacjentów otrzymujących takrolimus często zwiększa się ryzyko zakażenia (wirusowego, bakteryjnego, grzybiczego, pierwotniakowego). Istniejące zakażenia mogą ulec nasileniu. Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i miejscowe.</p> <p>U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym produktem Tacni, zgłaszano przypadki występowania nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związane z zakażeniem wirusem JC.</p>	
<u>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</u>	
Często:	pierwotne zaburzenia czynności przeszczepu
<p>Obserwowano przypadki błędnego stosowania leku, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt leczniczy zawierający takrolimus. W związku z nimi zgłaszano szereg przypadków odrzucania przeszczepionego narządu (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p>	
<u>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</u>	
<p>U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. W związku ze stosowaniem takrolimusu zgłaszano wystąpienie łagodnych oraz złośliwych nowotworów, w tym zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z EBV oraz nowotworów złośliwych skóry.</p>	
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	
Bardzo często:	nadciśnienie
Często:	zdarzenia zatorowo-zakrzepowe i niedokrwienne, niedociśnienie pochodzenia obwodowego, krwotok, choroby naczyń obwodowych
Niezbyt często:	zakrzepica żył głębokich kończyn, wstrząs, zawał
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	
Często:	choroby przebiegające z gorączką, dolegliwości bólowe i złe samopoczucie, stany osłabienia, obrzęki, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększenie masy ciała
Niezbyt często:	niewydolność wielonarządowa, objawy grypopodobne, nietolerancja temperatury, uczucie ucisku w klatce piersiowej, złe samopoczucie, zdenerwowanie, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie masy ciała
Rzadko:	pragnienie, upadek, owrzodzenie, ucisk w klatce piersiowej, zmniejszenie ruchliwości, owrzodzenia
Bardzo rzadko:	zwiększenie tkanki tłuszczowej
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>	
<p>U pacjentów otrzymujących takrolimus obserwowano reakcje alergiczne i anafilaktoidalne.</p>	
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	
Często:	nieprawidłowe wyniki badań enzymów wątrobowych i nieprawidłowa czynność wątroby, zastój żółci (cholestaza) i

	żółtaczką, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, zapalenie dróg żółciowych
Rzadko:	choroba żylna-okluzyjna wątroby, zakrzepica tętnicy wątrobowej
Bardzo rzadko:	niewydolność wątroby, zwężenie przewodu żółciowego
<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>	
Niezbyt często:	bolesne miesiączkowanie, krwawienie z macicy
<u>Zaburzenia psychiczne</u>	
Bardzo często:	bezsenna
Często:	objawy lęku, stany splątania i dezorientacja, depresja, pogorszenie nastroju, zaburzenia nastroju i zaburzenia, koszmary senne, omamy, zaburzenia umysłowe
Niezbyt często:	zaburzenia psychiatryczne

#### 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; email: ndl@urpl.gov.pl.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie z przedawkowaniem jest ograniczone. Opisano kilka przypadków nieumyślnego przedawkowania takrolimusu, którego objawami były drżenia mięśniowe, bóle głowy, nudności i wymioty, zakażenia, pokrzywka, letarg i zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i podwyższony poziom kreatyniny w surowicy oraz aktywności aminotransferazy alaninowej. Brak swoistego antidotum dla Tacni. W razie 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 dializą. W pojedynczych przypadkach, u pacjentów z bardzo wysokim stężeniem leku w osoczu, hemofiltracja lub hemodiafiltracja skutecznie zmniejszyły toksyczne stężenie. W przypadkach zatrucia podanym doustnie lekiem, pomocne może być płukanie żołądka i (lub) podanie adsorbentów (takich jak węgiel aktywowany), jeżeli zostaną przeprowadzone w krótkim czasie po przyjęciu produktu.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitor kalcyneuryny, kod ATC: L04AD02

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimusu pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i ją hamuje, co prowadzi do zależnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału dla komórek T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i aktywacji genów cytokin.

Takrolimus jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym, co udowodniono w doświadczeniach w warunkach *in vivo* 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 wspomagających komórek T, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2, -3 oraz  $\gamma$ -interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Wyniki z opublikowanych danych dotyczących podstawowej immunosupresji po przeszczepieniu innych narządów*

Takrolimus jest obecnie akceptowany do leczenia jako produkt leczniczy stosowany w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu trzustki, płuca i jelita. W opublikowanych badaniach prospektywnych analizowano stosowanie takrolimusu jako leku immunosupresyjnego pierwszego wyboru u ok. 175 pacjentów po przeszczepieniu płuca, 475 pacjentów po przeszczepieniu trzustki i 630 pacjentów po przeszczepieniu jelita. Na podstawie opublikowanych badań wydaje się, że ogólny profil bezpieczeństwa był podobny jak w dużych badaniach oceniających stosowanie takrolimusu jako leku immunosupresyjnego pierwszego wyboru po przeszczepieniu wątroby, nerek i serca. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie poszczególnych wskazań i parametrów skuteczności uzyskanych w największych badaniach.

#### Przeszczepienie płuca

Okresowa analiza przeprowadzonego niedawno wieloośrodkowego badania, w którym stosowano produkt Tacni podawany doustnie, dotyczy leczenia 110 pacjentów, których losowo przydzielono w proporcji 1:1 do grupy otrzymującej takrolimus lub do grupy otrzymującej cyklosporynę. Początkowo takrolimus podawano w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,01 mg/kg mc./dobę do 0,03 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę do 0,3 mg/kg mc./dobę. W pierwszym roku po przeszczepieniu u pacjentów leczonych takrolimusem informowano o mniejszej częstości występowania epizodów odrzucania przeszczepu o ostrym przebiegu w porównaniu do pacjentów otrzymujących cyklosporynę (11,5% vs. 22,6%) oraz o mniejszej częstości występowania odrzucania o przewlekłym przebiegu, zespół 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, USA, 2004; Abstract 22).

W innym randomizowanym badaniu uczestniczyło 66 pacjentów leczonych takrolimusem oraz 67 pacjentów leczonych cyklosporyną. Takrolimus początkowo podawano w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,025 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę, dostosowując dawkę tak, aby osiągnąć docelowe najmniejsze skuteczne stężenia leku w zakresie 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%. Epizody odrzucania przeszczepu o ostrym przebiegu na 100 pacjento-dni występowały rzadziej 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 ( $n = 13$ ) była konieczna zmiana na takrolimus w porównaniu do zmiany na cyklosporynę u pacjentów leczonych takrolimusem ( $n = 2$ ) ( $p = 0,02$ ) (Keenan i wsp., *Ann Thoracic Surg* 1995; 60:580).

W dodatkowym dwuośrodkowym badaniu, 26 pacjentów losowo przydzielono do grupy leczonej takrolimusem, a 24 pacjentów otrzymywało cyklosporynę. Takrolimus zaczęto podawać w ciągłym

wlewie dożylnym w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,1 mg/kg mc./dobę do 0,3 mg/kg mc./dobę, dostosowując dawkę tak, aby osiągnąć docelowe najniższe stężenia leku w zakresie 12-15 ng/ml. Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 73,1% w grupie otrzymującej takrolimus w porównaniu do 79,2% w grupie otrzymującej cyklosporynę. U większego odsetka pacjentów otrzymujących takrolimus po przeszczepieniu płuca stwierdzono brak epizodów odrzucania o ostrym przebiegu po 6 miesiącach (57,7% vs. 45,8%) i po roku (50% vs. 33,3%) (Treede et al., J. Heart Lung Transplant 2001; 20:511).

W tych trzech badaniach wykazano podobne współczynniki przeżywalności. Ponadto, w tych trzech badaniach liczba epizodów odrzucania o ostrym przebiegu była mniejsza, gdy stosowano takrolimus, a w jednym odnotowano istotnie mniejszą częstość występowania zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików u pacjentów otrzymujących takrolimus.

#### Przeszczepienie trzustki

W badaniu wielośrodkowym wzięło udział 205 pacjentów poddawanych jednoczesnemu przeszczepieniu trzustki i nerki, których losowo przydzielono 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 najniższe stężenie 8-15 ng/ml przed upływem 5. dnia oraz 5-10 ng/ml po upływie 6 miesięcy. Po roku przeżywalność trzustki była znacznie lepsza w grupie otrzymującej takrolimus: 91,3% vs. 74,5% w grupie otrzymującej cyklosporynę (p<0,0005), podczas gdy przeżywalność przeszczepionych nerek była podobna w obu grupach. Ogółem 34 pacjentów przestawiono z leczenia cyklosporyną na stosowanie takrolimusu, podczas gdy zaledwie u 6 pacjentów otrzymujących takrolimus konieczne było zastosowanie innego leczenia (Bechstein et al., Transplantation 2004; 77:1221).

#### Przeszczepienie jelita

Opublikowane dane kliniczne z jednego ośrodka dotyczące stosowania takrolimusu w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu jelita wykazały, że wyliczone dla celów ubezpieczeniowych współczynniki przeżywalności u 155 pacjentów (65 z przeszczepionym wyłącznie jelitem, 75 z przeszczepioną wątrobą i jelitem oraz 25 z przeszczepieniem wielonarządowym) otrzymujących takrolimus i prednizon wynosiły 75% po roku, 54% po 5 latach i 42% po 10 latach. We wczesnych latach początkowa dawka 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 szereg 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, mniejsze początkowe dawki takrolimusu i docelowe najmniejsze stężenia wynoszące od 10 ng/ml do 15 ng/ml oraz ostatnio napromienianie przeszczepu alogenicznego (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001; 234:404).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

U ludzi wykazano wchłanianie takrolimusu przez przewód pokarmowy. Maksymalne stężenie takrolimusu ( $C_{max}$ ) we krwi występuje po około 1-3 godzinach od podania doustnego leku takrolimusu kapsułki. Wydaje się, że u niektórych pacjentów takrolimus wchłania się nieprzerwanie przez dłuższy okres, co skutkuje względnie płaskim przebiegiem krzywej wchłaniania. Średnia dostępność biologiczna takrolimusu wynosi 20-25%.

Po podaniu doustnym (0,3 mg/kg mc./dobę) u większości pacjentów po przeszczepieniu wątroby stężenie stacjonarne takrolimusu zostało osiągnięte w ciągu 3 dni.

U zdrowych pacjentów wykazano zbliżoną dostępność biologiczną analogicznych dawek takrolimusu 0,5 mg, takrolimusu 1 mg i takrolimusu 5 mg kapsułki.

Szybkość i stopień wchłaniania takrolimusu są największe na czczo, natomiast obecność jedzenia obniża szybkość i stopień wchłaniania takrolimusu. Ten efekt jest szczególnie nasilony po posiłkach bogatych w tłuszcze i mniej po posiłkach bogatych w węglowodany.

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby w stabilnym stanie klinicznym obserwowano zmniejszenie dostępności biologicznej doustnego takrolimusu po posiłkach zawierających umiarkowaną ilość tłuszczu (34% zawartości kalorycznej). W badaniu pełnej krwi stwierdzono zmniejszenie AUC (27%) i  $C_{max}$  (50%) oraz wydłużenie  $t_{max}$  (173%).

W badaniu pacjentów po przeszczepieniu nerki w stabilnym stanie klinicznym stwierdzono, że śniadanie kontynentalne w mniejszym stopniu wpływało na dostępność biologiczną doustnego takrolimusu. W badaniu pełnej krwi obserwowano wyraźne zmniejszenie AUC (2-12%) i  $C_{max}$  (15-38%) oraz wydłużenie  $t_{max}$  (38-80%).

Wydzielanie żółci nie wpływa na wchłanianie takrolimusu.

Istnieje ścisła korelacja między wartością AUC a minimalnym stężeniem w stanie stacjonarnym w pełnej krwi. Zatem monitorowanie stężeń minimalnych w pełnej krwi umożliwia trafną ocenę ogólnoustrojowej ekspozycji na lek.

### Dystrybucja

U ludzi dystrybucję takrolimusu po wlewie dożylnym opisywano jako dwufazową.

W układzie krążenia takrolimus silnie wiąże się z erytrocytami, w wyniku czego stosunek stężenia leku 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 albuminą surowicy i kwaśną glikoproteiną  $\alpha$ -1.

Takrolimus podlega szerokiej dystrybucji do tkanek organizmu. 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 l.

### Metabolizm

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

Eliminacja Takrolimus jest substancją o małym klirensie. U zdrowych osób, średni całkowity klirens (ang. *total*

*body clearance*, TBC) oszacowany 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 pacjentów pediatrycznych z przeszczepioną wątrobą całkowity klirens jest w przybliżeniu dwa razy większy niż u dorosłych pacjentów z przeszczepioną wątrobą. Uważa się, że czynniki takie, jak mała wartość hematokrytu i stężenia białek, które powodują zwiększenie niezwiązanej frakcji takrolimusu lub wywołane przez kortykosteroidy zwiększenie metabolizmu mogą być odpowiedzialne za zwiększony klirens obserwowany po przeszczepieniu.

Okres półtrwania takrolimusu jest długi i osiąga różne wartości. U zdrowych osób średni okres półtrwania w pełnej krwi wynosi około 43 godzin. U dorosłych i pacjentów pediatrycznych z przeszczepioną wątrobą wynosi przeciętnie, odpowiednio, 11,7 godz. i 12,4 godz. w porównaniu do 15,6 godz. u dorosłych pacjentów z przeszczepioną nerką. Zwiększone wartości klirensu przyczyniają się do krótszego okresu półtrwania obserwowanego u biorców przeszczepów.

Po podaniu dożylnym i doustnym takrolimusu znakowanego  $^{14}C$  większość substancji radioaktywnej została wydalona z kałem. Około 2% substancji radioaktywnej zostało wydalone w moczu. Mniej niż 1% niezmienionego takrolimusu wykrywano w moczu i kale, co wskazuje, że takrolimus jest niemal całkowicie metabolizowany przed wydaleniem z żółcią, które jest główną drogą eliminacji.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na szczurach i pawianach stwierdzono, że nerki i trzustka są głównymi docelowymi narządami toksycznego działania takrolimusu. U szczurów takrolimus wykazywał toksyczne działanie



na układ nerwowy i oczy. W czasie dożylnego podawania takrolimusu królikom obserwowano odwracalne działanie kardiotoksyczne.

W badaniach na szczurach i królikach obserwowano działanie toksyczne na zarodek i płód wyłącznie podczas stosowania dawek, które wykazywały istotne działanie toksyczne u samic. U samic szczurów szkodliwy wpływ na reprodukcję oraz poród stwierdzono jedynie podczas stosowania dawek toksycznych. Zmniejszeniu uległa też masa urodzeniowa, przeżywalność i wielkość potomstwa. U samców szczurów takrolimus wpływał negatywnie na płodność poprzez zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Kapsułka:*

Powidon K-30

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Laktoza bezwodna

Magnezu stearynian

*Otoczka kapsułki (korpus i wieczko):*

Tytanu dwutlenek (E171)

Żółty tlenek żelaza (E172)

Żelatyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Takrolimus wykazuje niezgodność z tworzywami sztucznymi PVC (polichlorek winylu). Sprzęt stosowany do przygotowania i podawania zawiesiny, np. naczynia do picia, filiżanki lub Purkinie nie mogą zawierać PVC.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Po pierwszym otwarciu saszetki z folii aluminiowej: 1 rok

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

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

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Blister zawiera 10 kapsułek twardych.

Wielkości opakowań: 20, 30, 50, 60, 90 i 100 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

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

17535

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.12.2010 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.12.2017 r.

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

22.03.2019 r.