

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cidimus, 0,5 mg, kapsułki twarde

Cidimus, 1 mg, kapsułki twarde

Cidimus, 5 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cidimus, 0,5 mg

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 46,1 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Cidimus, 1 mg

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 45,0 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Cidimus, 5 mg

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 225,1 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Cidimus, 0,5 mg

Nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe w kolorze białym i kości słoniowej (długości 14,5 mm), zawierające biały lub białawy proszek.

Cidimus, 1 mg

Nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe w kolorze białym i jasnobrązowym (długości 14,5 mm), zawierające biały lub białawy proszek.

Cidimus, 5 mg

Nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe w kolorze białym i pomarańczowym (długości 15,8 mm), zawierające biały lub białawy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Leczenie w przypadku odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na inne leki immunosupresyjne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie takrolimusem wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wykwalifikowany i wyposażony personel.

Produkt leczniczy mogą przepisywać i dokonywać zmian w leczeniu immunosupresyjnym wyłącznie lekarze z doświadczeniem w stosowaniu leków immunosupresyjnych i postępowaniu z pacjentami po przeszczepieniu narządów.

Nieumyślna, niezamierzona lub nienadzorowana przez lekarza zmiana produktu leczniczego zawierającego takrolimus o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu na jakikolwiek inny produkt leczniczy zawierający takrolimus jest niebezpieczna. Może ona prowadzić do odrzucania przeszczepionego narządu lub zwiększenia częstości działań niepożądanych, w tym niewystarczającej lub nadmiernej immunosupresji na skutek 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). Po zamianie 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 niżej zalecenia dotyczące dawek początkowych mają służyć wyłącznie jako wskazówka. Dawkowanie takrolimusu należy ustalać indywidualnie przede wszystkim na podstawie klinicznej oceny odrzucania i tolerowania przeszczepu oraz monitorowania stężenia leku we krwi (patrz niżej „Zalecenia dotyczące docelowych stężeń minimalnych w pełnej krwi”). W razie wystąpienia klinicznych objawów odrzucenia, należy rozważyć zmianę leczenia immunosupresyjnego.

Takrolimus można podawać dożylnie lub doustnie. Zasadniczo lek można podawać doustnie od samego początku; w razie konieczności zawartość kapsułki w postaci zawiesiny wodnej można podać przez sondę żołądkową.

W początkowym okresie pooperacyjnym takrolimus podaje się rutynowo jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi. Jego dawka może się różnić w zależności od wybranego schematu leczenia immunosupresyjnego.

Sposób podawania

Zaleca się, aby doustna dawka dobową podawano w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Kapsułki należy przyjmować natychmiast po wyjęciu z blistra. Pacjenta należy pouczyć, że nie wolno połykać środka pochłaniającego wilgoć. Kapsułki należy połykać, popijając płynem (najlepiej wodą).

Kapsułki należy zasadniczo podawać na czczo lub co najmniej 1 godzinę przed lub 2 do 3 godzin po posiłku w celu uzyskania maksymalnego wchłaniania (patrz punkt 5.2).

Czas trwania leczenia

W celu zahamowania odrzucania przeszczepu konieczne jest utrzymanie immunosupresji, dlatego nie można ustalić ograniczeń czasu trwania leczenia doustnego.

Zalecane dawkowanie – przeszczepienie wątroby

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu u dorosłych

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

12 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego.

Jeśli leku nie można podać doustnie ze względu na stan kliniczny pacjenta, należy rozpocząć leczenie dożylnie, podając dawkę 0,01-0,05 mg/kg mc./dobę w ciągłej infuzji przez 24 godziny.

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu u dzieci

Początkową dawkę doustną 0,30 mg/kg mc./dobę należy podać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podanie leku, dawkę początkową 0,05 mg/kg mc./dobę należy podać w 24-godzinnej ciągłej infuzji dożylniej.

Dostosowanie dawki w okresie po przeszczepieniu narządu u dorosłych i dzieci

Dawki takrolimusu są zazwyczaj zmniejszane w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach możliwe jest odstawienie jednocześnie podawanych innych leków immunosupresyjnych i kontynuowanie leczenia takrolimusem w monoterapii. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może zmieniać farmakokinetykę takrolimusu, powodując konieczność dalszego dostosowania dawki.

Leczenie odrzucenia przeszczepu u dorosłych i dzieci

W leczeniu incydentów odrzucania przeszczepu stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzano krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono- lub poliklonalnych. W razie zaobserwowania oznak toksyczności (np. nasilonych działań niepożądanych – patrz punkt 4.8), może być konieczne zmniejszenie dawki takrolimusu.

W przypadku zmiany leku na takrolimus leczenie należy rozpocząć początkową dawką doustną zalecaną w immunosupresji pierwotnej.

Informacje dotyczące zmiany leczenia z cyklosporyny na takrolimus – patrz niżej „Dostosowanie dawki w szczególnych grupach pacjentów”.

Zalecane dawkowanie – przeszczepienie nerki

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu u dorosłych

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

Jeśli leku nie można podać doustnie ze względu na stan kliniczny pacjenta, należy rozpocząć leczenie dożylnie od podania dawki 0,05-0,10 mg/kg mc./dobę w 24-godzinnej ciągłej infuzji.

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu u dzieci

Początkową dawkę doustną 0,30 mg/kg mc./dobę należy podać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podanie leku, początkową dawkę dożylną 0,075-0,100 mg/kg mc./dobę należy podać w 24-godzinnej ciągłej infuzji.

Dostosowanie dawki w okresie po przeszczepieniu u dorosłych i dzieci

Dawki takrolimusu są zazwyczaj zmniejszane w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach możliwe jest odstawienie innych jednocześnie stosowanych leków immunosupresyjnych i kontynuowanie leczenia skojarzonego dwoma lekami, z takrolimusem jako lekiem podstawowym. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może zmieniać farmakokinetykę takrolimusu i może być konieczne dalsze dostosowanie dawki.

Leczenie odrzucania przeszczepu u dorosłych i dzieci

W leczeniu incydentów odrzucania przeszczepu stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzano krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono- lub poliklonalnych. W razie zaobserwowania oznak toksyczności (np. nasilonych działań niepożądanych – patrz punkt 4.8) może być konieczne zmniejszenie dawki takrolimusu.

W przypadku zmiany leku na takrolimus leczenie należy rozpocząć początkową dawką doustną zalecaną w immunosupresji pierwotnej.

Informacje dotyczące zmiany leczenia z cyklosporyny na takrolimus – patrz niżej „Dostosowanie dawki w szczególnych grupach pacjentów”.

Zalecane dawkowanie – przeszczepienie serca

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu u dorosłych

Takrolimus można stosować w skojarzeniu z indukcją przeciwciałami (co pozwala na późniejsze rozpoczęcie podawania takrolimusu) lub bez indukcji przeciwciałami u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym.

Po indukcji przeciwciałami doustne stosowanie takrolimusu należy rozpocząć od dawki 0,075 mg/kg mc./dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie takrolimusu należy rozpocząć w ciągu 5 dni po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, zaraz po ustabilizowaniu stanu klinicznego pacjenta. Jeśli leku nie można podać doustnie ze względu na stan kliniczny pacjenta, należy rozpocząć leczenie dożylnie, podając dawkę od 0,01 do 0,02 mg/kg mc./dobę w 24-godzinnej ciągłej infuzji.

Opublikowano alternatywną strategię, w której takrolimus podawano doustnie w ciągu 12 godzin po przeszczepieniu. Metoda ta jest zastrzeżona dla pacjentów bez zaburzeń czynności narządów (np. nerek). W takich przypadkach stosowano takrolimus w początkowej dawce doustnej od 2 do 4 mg na dobę w skojarzeniu z mofetylu mykofenolanem i kortykosteroidami lub w skojarzeniu z syrolimusem i kortykosteroidami.

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu u dzieci

U dzieci po przeszczepieniu serca takrolimus stosowano w skojarzeniu z indukcją lub bez indukcji przeciwciałami.

Pacjenci, u których nie stosowano indukcji przeciwciałami: jeśli leczenie takrolimusem rozpoczyna się od podania dożylnego, zalecana dawka początkowa wynosi 0,03-0,05 mg/kg mc./dobę w 24-godzinnej ciągłej infuzji tak, aby docelowe stężenie takrolimusu w pełnej krwi wynosiło 15-25 ng/ml. Zmianę na leczenie doustne należy przeprowadzić tak szybko, jak to jest możliwe ze względów klinicznych. Pierwsza dawka doustna powinna wynosić 0,30 mg/kg mc./dobę i powinna być podana od 8 do 12 godzin po zakończeniu leczenia dożylnego.

Po indukcji przeciwciałami: jeśli leczenie takrolimusem rozpoczyna się od podania drogą doustną, zalecana dawka początkowa wynosi 0,10-0,30 mg/kg mc./dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Dostosowanie dawki po przeszczepieniu serca u dorosłych i dzieci

Dawki takrolimusu zazwyczaj są zmniejszane w okresie po przeszczepieniu. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może zmieniać farmakokinetykę takrolimusu, powodując konieczność dalszej modyfikacji dawki.

Leczenie odrzucenia przeszczepu u dorosłych i dzieci

W leczeniu incydentów odrzucania przeszczepu stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzano krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono- lub poliklonalnych.

Zmiana leku na takrolimus u pacjentów dorosłych: należy podać doustnie dawkę początkową 0,15 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Zmiana leku na takrolimus u dzieci: należy podać doustnie dawkę początkową 0,20-0,30 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Informacje dotyczące zmiany leczenia z cyklosporyny na takrolimus – patrz niżej „Dostosowanie dawki w szczególnych grupach pacjentów”.

Zalecane dawkowanie – leczenie odrzucania innych przeszczepów alogenicznych

Zalecenia dotyczące dawkowania po przeszczepieniu płuca, trzustki i jelita opierają się na ograniczonej liczbie danych z prospektywnych badań klinicznych. U pacjentów po przeszczepieniu płuc takrolimus stosowano w początkowej dawce doustnej 0,10-0,15 mg/kg mc./dobę, u pacjentów po przeszczepieniu trzustki w początkowej dawce doustnej 0,2 mg/kg mc./dobę, a u pacjentów po przeszczepieniu jelit w początkowej dawce doustnej 0,3 mg/kg mc./dobę.

Dostosowanie dawki w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki w celu utrzymania minimalnych skutecznych stężeń leku we krwi w zalecanym zakresie docelowym.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Czynność nerek nie wpływa na farmakokinetykę takrolimusu, dlatego nie powinno być wymagane dostosowanie dawki. Jednak ze względu na możliwe działanie nefrotoksyczne takrolimusu zalecane jest staranne kontrolowanie czynności nerek (w tym seryjne oznaczanie stężeń kreatyniny w surowicy, obliczanie klirensu kreatyniny i monitorowanie objętości wydalanego moczu).

Dzieci i młodzież

Na ogół u dzieci konieczne jest zastosowanie dawek 1,5-2 razy większych niż u dorosłych w celu uzyskania podobnych stężeń leku we krwi.

Osoby w podeszłym wieku

Obecnie brak dostępnych danych wskazujących na potrzebę dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku.

Zmiana leku z cyklosporyny na takrolimus

Należy zachować ostrożność w przypadku zmiany leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem (patrz punkty 4.4 i 4.5). Leczenie takrolimusem należy rozpoczynać po przeanalizowaniu stężeń cyklosporyny we krwi i stanu klinicznego pacjenta. W przypadku stwierdzenia zwiększonego stężenia cyklosporyny we krwi podanie takrolimusu należy opóźnić. W praktyce leczenie takrolimusem rozpoczyna się 12-24 godziny po zakończeniu leczenia cyklosporyną. Kontrolowanie stężenia cyklosporyny należy kontynuować po zmianie leczenia, ponieważ jej klirens może być zmieniony.

Zalecenia dotyczące docelowego stężenia minimalnego w pełnej krwi

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie u każdego pacjenta przede wszystkim na podstawie klinicznej oceny odrzucania i tolerowania przeszczepu.

Dla ustalenia optymalnego dawkowania dostępnych jest kilka immunologicznych metod oznaczania stężenia takrolimusu w pełnej krwi, w tym półautomatyczną metodą immunoenzymatyczną z wykorzystaniem mikrocząsteczek (MEIA). Porównanie stężeń z danych literaturowych z wartościami u poszczególnych pacjentów w praktyce klinicznej wymaga ostrożności i znajomości zastosowanych metod oznaczania. W obecnej praktyce klinicznej stężenia w pełnej krwi monitorowane są metodami immunologicznymi.

W okresie po przeszczepieniu narządu należy monitorować minimalne stężenia takrolimusu we krwi. W przypadku stosowania doustnego minimalne stężenia we krwi należy oznaczać po upływie około 12 godzin od podania dawki, bezpośrednio przed podaniem następnej dawki. Częstość oznaczania stężeń leku we krwi należy ustalić w zależności od potrzeb klinicznych. Ponieważ takrolimus jest produktem leczniczym o małym klirensie, zmiany stężenia leku we krwi na skutek modyfikacji schematu dawkowania mogą być widoczne dopiero po kilku dniach. Minimalne stężenia we krwi należy kontrolować mniej więcej dwa razy w tygodniu we wczesnym okresie po przeszczepieniu narządu, a następnie okresowo podczas leczenia podtrzymującego. Minimalne stężenia takrolimusu we krwi należy monitorować także po dostosowaniu dawki, zmianach schematu leczenia immunosupresyjnego lub jednoczesnym podaniu substancji, które mogą zmieniać stężenia takrolimusu w pełnej krwi (patrz punkt 4.5).

Analiza badań klinicznych sugeruje, że większość pacjentów może być skutecznie leczona, gdy minimalne stężenia takrolimusu we krwi utrzymują się poniżej 20 ng/ml. Podczas interpretacji stężenia leku we krwi należy uwzględnić stan kliniczny pacjenta.

W praktyce klinicznej minimalne stężenia takrolimusu we krwi we wczesnym okresie po przeszczepieniu mieściły się na ogół w zakresie od 5 do 20 ng/ml u biorców przeszczepów wątroby i od 10 do 20 ng/ml u biorców nerek i serca. Następnie, podczas leczenia podtrzymującego, stężenia we krwi na ogół mieściły się w przedziale od 5 do 15 ng/ml u biorców przeszczepów wątroby, nerek i serca.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na takrolimus lub na inne makrolidy.

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obserwowano przypadki błędnego stosowania leku, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zmianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o natychmiastowym 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 początkowym okresie po przeszczepieniu narządu należy rutynowo kontrolować następujące parametry: ciśnienie tętnicze, EKG, stan neurologiczny i wzrok, stężenie glukozy na czczo we krwi, elektrolity (zwłaszcza potas), próby czynnościowe wątroby i nerek, parametry hematologiczne, parametry krzepnięcia krwi i oznaczenia stężenia białka w osoczu. W przypadku zaobserwowania klinicznie istotnych zmian, należy rozważyć modyfikację leczenia immunosupresyjnego.

Substancje, które mogą powodować 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 jego dawkę i utrzymać podobną ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus.

P-glikoproteina

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu z lekami hamującymi glikoproteinę P, ponieważ może wystąpić zwiększenie stężenia takrolimusu. Należy ściśle monitorować stężenie takrolimusu we krwi pełnej oraz stan kliniczny pacjenta. Może być wymagane dostosowanie dawki takrolimusu (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia takrolimusem należy unikać preparatów roślinnych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) lub innych preparatów ziołowych ze względu na ryzyko interakcji, które mogą zmniejszać stężenie takrolimusu we krwi oraz jego skuteczność kliniczną lub zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi i związanego z tym ryzyka toksycznego działania takrolimusu (patrz punkt 4.5).

Należy unikać leczenia skojarzonego cyklosporyną i takrolimusem. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania takrolimusu u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali cyklosporynę (patrz punkty 4.2 i 4.5).

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

Jednoczesne stosowanie takrolimusu z niektórymi lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym może zwiększać ryzyko wystąpienia tych działań (patrz punkt 4.5).

Szczepienia

Leki immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepionki, a 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 razie wystąpienia biegunki należy dodatkowo kontrolować stężenie takrolimusu.

Zaburzenia serca

W rzadkich przypadkach obserwowano przerost komór lub przerost przegrody serca, określane w raportach jako kardiomiopatie. W większości przypadków zmiany te były odwracalne, występowały głównie u dzieci, u których minimalne stężenia takrolimusu we krwi znacznie przekraczały zalecane wartości maksymalne. Do innych czynników zwiększających ryzyko tych stanów klinicznych należała stwierdzona wcześniej choroba serca, stosowanie kortykosteroidów, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zakażenia, zatrzymanie płynów w ustroju i obrzęki. Dlatego pacjenci należący do grupy wysokiego ryzyka, zwłaszcza małe dzieci i osoby leczone dużymi dawkami leków immunosupresyjnych, powinni być monitorowani z zastosowaniem takich metod, jak echokardiografia lub EKG przed i po przeszczepieniu narządu (np. początkowo po trzech miesiącach, a następnie po 9 do 12 miesięcy). W razie nieprawidłowości należy rozważyć zmniejszenie dawki takrolimusu lub zastosowanie innego leku immunosupresyjnego. Takrolimus może wydłużać odstępek QT i może wywoływać zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*. Należy zachować ostrożność u pacjentów

czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie (również rodzinnym), zastoinową niewydolnością serca, bradyarytmią i zaburzeniami elektrolitowymi. Ostrożność należy zachować również u pacjentów z rozpoznanym albo podejrzanym zespołem wrodzonego lub nabytego wydłużenia odstępu QT, bądź u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze wydłużające odstę QT, wywołujące zaburzenia elektrolitowe lub zwiększające ekspozycję na takrolimus (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia limfoproliferacyjne i zmiany złośliwe

U pacjentów leczonych takrolimusem opisywano występowanie zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z wirusem Epsteina-Barr (EBV), patrz punkt 4.8. Pacjenci, którym zmieniono leczenie na takrolimus nie powinni otrzymywać jednocześnie leków przeciwlifocytarnych. U bardzo małych dzieci (<2 lat), u których nie stwierdzono przeciwciał przeciwko antygenowi kapsydu wirusa EBV (EBV-VCA), ryzyko rozwoju zaburzeń limfoproliferacyjnych jest zwiększone. Dlatego w tej grupie pacjentów przed rozpoczęciem leczenia takrolimusem należy wykonać badania serologiczne na obecność EBV-VCA. Podczas leczenia zaleca się staranne kontrolowanie metodą łańcuchowej reakcji polimerazy EBV-PCR. Dodatni wynik badania EBV-PCR może utrzymywać się przez wiele miesięcy i sam w sobie nie świadczy o występowaniu choroby limfoproliferacyjnej lub chłoniaka.

Podobnie jak w przypadku innych leków immunosupresyjnych, ze względu na potencjalne ryzyko złośliwych zmian skórnych należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie UV przez noszenie odzieży ochronnej i stosowanie filtrów przeciwsłonecznych o dużym współczynniku ochrony.

Podobnie jak w przypadku innych silnych związków immunosupresyjnych, nieznane jest ryzyko wtórnych nowotworów (patrz punkt 4.8).

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

U pacjentów leczonych takrolimusem opisywano rozwój zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES). Jeśli u pacjentów przyjmujących takrolimus wystąpią objawy wskazujące na PRES, takie jak ból głowy, zaburzenia stanu psychicznego, drgawki i zaburzenia widzenia, należy wykonać badanie obrazowe (np. przy użyciu rezonansu magnetycznego, MRI). Jeżeli rozpoznano PRES, zaleca się utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego i natychmiastowe przerwanie ogólnoustrojowego stosowania takrolimusu. Większość pacjentów całkowicie powraca do zdrowia po wdrożeniu właściwego postępowania.

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano zaburzenia oka, czasem prowadzące do utraty wzroku. W niektórych przypadkach rozwiązaniem była zamiana na alternatywną immunosupresję. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali zmiany w ostrości wzroku, zmiany w widzeniu kolorów, niewyraźne widzenie lub ubytki w polu widzenia. Zaleca się w takich przypadkach szybką ocenę stanu pacjenta i w razie potrzeby skierowanie go do okulisty.

Zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne

U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, zwiększa się ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pierwotniakowych), takich jak nefropatia związana z zakażeniem wirusem BK i postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia związana z zakażeniem wirusem JC –(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 ciężkich lub śmiertelnych stanów, które lekarz powinien wziąć pod uwagę u pacjentów z pogarszającą się czynnością wątroby lub nerek lub objawami neurologicznymi. Zapobieganie i leczenie należy prowadzić zgodnie z odpowiednimi wytycznymi klinicznymi.

Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek

U pacjentów leczonych takrolimusem notowano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek

(ang. PRCA, pure red cell aplasia).

U wszystkich pacjentów stwierdzono czynniki ryzyka dla PRCA, takie jak zakażenie parwowirusem B19, choroba podstawowa lub stosowane jednocześnie leki związane z rozwojem PRCA.

Substancje pomocnicze

Cidimus zawiera laktozę i sól

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce twardej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje na etapie metabolizmu

Dostępny ogólnoustrojowo takrolimus jest metabolizowany przez izoenzym wątrobowy CYP3A4. Istnieją również dowody na żołądkowo-jelitowy metabolizm z udziałem CYP3A4 w ścianie jelita. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych lub preparatów ziołowych o znanym wpływie hamującym lub pobudzającym na CYP3A4 może wpływać na metabolizm takrolimusu, odpowiednio zwiększając lub zmniejszając jego stężenie we krwi. Dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania jakichkolwiek substancji, które mogą zmieniać procesy metaboliczne przebiegające z udziałem CYP3A4, stanowczo zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia takrolimusu we krwi, a także wydłużenia odstępu QT (badanie EKG) oraz czynności nerek i występowania działań niepożądanych, i przerwanie stosowania lub odpowiednie dostosowanie jego dawki w celu utrzymania stałej ekspozycji na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inhibitory metabolizmu

W warunkach klinicznych wykazano, że wymienione niżej substancje zwiększają stężenie takrolimusu we krwi.

Silne interakcje obserwowano z lekami przeciwgrzybiczymi, takimi jak ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, worykonazol i izawukonazol, antybiotykiem makrolidowym erytromycyną, inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir, nelfinawir, sakwinawir), inhibitorami proteazy HCV (np. telaprewir, boceprewir oraz połączenie ombitaswiru i parytaprewiru z rytonawirem, stosowane w skojarzeniu z dazabuwirem i bez niego) lub przeciwwirusowym letermowirem działającym na wirusa cytomegalii CMV), zwiększającym farmakokinetykę kobicystatem oraz inhibitorami kinazy tyrozynowej - nilotynibem i imatynibem. Jednoczesne stosowanie tych substancji może wymagać zmniejszenia dawek takrolimusu u niemal wszystkich pacjentów.

Słabsze interakcje obserwowano z klotrimazolem, klarytromycyną, josamycyną, nifedypiną, nikardypiną, diltiazemem, werapamilem, amiodaronem, danazolem, etynyloestradiolem, omeprazolem, nefazodonem i (chińskimi) produktami leczniczymi zawierającymi ekstrakt z cytryńca chińskiego (*Schisandra sphenanthera*).

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

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

Lanzoprazol i cyklosporyna mogą zwiększyć stężenie takrolimusu w pełnej krwi przez hamowanie jego metabolizmu z udziałem izoenzymu CYP3A4.

Inne interakcje, które mogą spowodować zwiększenie stężenia takrolimusu we krwi

Takrolimus w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Należy uwzględnić możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi o znanym, dużym powinowactwie do białek osocza (tj. NLPZ, doustne leki przeciwzakrzepowe lub doustne leki przeciwcukrzycowe).

Inne potencjalne interakcje, które mogą zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus, dotyczą metoklopramidu (leku pobudzającego motorykę przewodu pokarmowego), cymetydyny i leków zawierających wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu.

Kannabidiol (inhibitor P-gp)

Istnieją doniesienia o zwiększonym stężeniu takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego stosowania takrolimusu z kannabidiolem. Może to być spowodowane hamowaniem jelitowej glikoproteiny P, co prowadzi do zwiększenia biodostępności takrolimusu.

Takrolimus i kannabidiol należy podawać jednocześnie z zachowaniem ostrożności, ściśle monitorując działania niepożądane. Należy monitorować stężenia maksymalne takrolimusu we krwi pełnej i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Induktory metabolizmu

W warunkach klinicznych wykazano, że wymienione niżej substancje zmniejszają stężenie takrolimusu we krwi.

Silne interakcje obserwowano z ryfampicyną, fenytoiną lub zielem dziurawca (*Hypericum perforatum*), dlatego ich stosowanie może wymagać zwiększenia dawek takrolimusu u niemal wszystkich pacjentów. Klinicznie istotne interakcje obserwowano również z fenobarbitem. Wykazano, że kortykosteroidy w dawkach podtrzymujących zmniejszają stężenia takrolimusu we krwi.

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

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

Jednoczesne podawanie takrolimusu i metamizolu, który jest induktorem enzymów metabolizujących, w tym CYP2B6 i CYP3A4, może zmniejszyć stężenie takrolimusu w osoczu i ograniczyć jego skuteczność kliniczną. Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania metamizolu i takrolimusu; w stosownych przypadkach należy monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenie leku.

Wpływ takrolimusu na metabolizm innych produktów leczniczych

Takrolimus jest znanym inhibitorem CYP3A4, dlatego jednoczesne stosowanie takrolimusu i produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4 może wpływać na metabolizm tych produktów leczniczych.

Okres półtrwania cyklosporyny wydłuża się w przypadku jednoczesnego podawania takrolimusu. Ponadto może wystąpić synergistyczne (lub addycyjne) działanie nefrotoksyczne. Ze względu na to nie zaleca się podawania cyklosporyny w skojarzeniu z takrolimusem i należy również zachować ostrożność podczas podawania takrolimusu pacjentom, którzy wcześniej otrzymywali cyklosporynę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wykazano, że takrolimus zwiększa stężenie fenytoiny we krwi.

Ponieważ takrolimus może zmniejszać klirens środków antykoncepcyjnych zawierających steroidy, zwiększając narażenie na hormony, należy zachować szczególną ostrożność w podejmowaniu decyzji o wyborze metody zapobiegania ciąży.

Wiedza o interakcji takrolimusu ze statynami jest ograniczona. Dostępne dane sugerują, że farmakokinetyka statyn pozostaje w znacznym stopniu niezmienną przez jednoczesne stosowanie takrolimusu.

Badania na zwierzętach wykazały, że takrolimus może zmniejszać klirens i wydłużać okres półtrwania fenobarbitalu i fenazonu.

Kwas mykofenolowy

W leczeniu skojarzonym należy zachować ostrożność w przypadku zamiany cyklosporyny, która zaburza krążenie jelitowo-wątrobowe kwasu mykofenolowego, na takrolimus, który jest pozbawiony tego działania, ponieważ może to spowodować zmiany w ekspozycji na kwas mykofenolowy. Leki wpływające na cykl jelitowo-wątrobowy kwasu mykofenolowego mogą zmniejszać stężenie kwasu mykofenolowego w osoczu i jego skuteczność. W przypadku zamiany cyklosporyny na takrolimus lub odwrotnie, właściwe może być monitorowanie stężenia kwasu mykofenolowego.

Inne interakcje, które prowadziły do niekorzystnych skutków klinicznych

Jednoczesne stosowanie takrolimusu z produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym (np. aminoglikozydami, inhibitorami gyrazy, wankomycyną, sulfametoksazolem z trimetoprymem, NLPZ, gancyklowirem i acyklowirem) może nasilać to działanie.

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

Ponieważ leczenie takrolimusem może się wiązać z wystąpieniem hiperkaliemii lub nasileniem istniejącej wcześniej hiperkaliemii, należy unikać przyjmowania dużych dawek potasu lub stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas (np. amiloridu, triamterenu lub spironolaktonu), patrz punkt 4.4.

Leki immunosupresyjne mogą zmieniać odpowiedź na szczepionki, a szczepienia wykonywane podczas leczenia takrolimusem mogą 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 przeprowadzone u kobiet wskazują, że takrolimus może przenikać przez łożysko. Ograniczone dane uzyskane w badaniach kobiet po przeszczepieniu narządów nie dowiodły zwiększonego ryzyka niekorzystnego wpływu na przebieg i rozwiązanie ciąży podczas leczenia takrolimusem w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Jednak opisywano przypadki spontanicznych poronień. Do chwili obecnej brak dostępnych innych istotnych danych epidemiologicznych. Gdy leczenie jest konieczne, stosowanie takrolimusu u kobiet w ciąży można rozważyć, jeśli brak bezpieczniejszych leków oraz jeśli oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. W przypadku ekspozycji w życiu płodowym zalecana jest obserwacja stanu noworodka w kierunku występowania działań niepożądanych takrolimusu (zwłaszcza wpływu na nerki). Istnieje ryzyko porodu przedwczesnego (<37 tygodnia) oraz ustępującej samoistnie hiperkaliemii u noworodka.

U szczurów i królików takrolimus powodował uszkodzenie zarodka i płodu w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Badania u kobiet wykazały, że takrolimus przenika do mleka kobiecego. Ponieważ nie można wykluczyć szkodliwego działania leku na noworodka, kobiety leczone takrolimusem nie powinny karmić piersią.

Płodność

W badaniach na szczurach obserwowano szkodliwy wpływ takrolimusu na płodność samców, spowodowany zmniejszeniem ilości i ruchliwości plemników (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Takrolimus może powodować zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne. Wpływ ten może się nasilać w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Profil działań niepożądanych w przypadku leków immunosupresyjnych jest często trudny do ustalenia ze względu na chorobę podstawową i jednoczesne stosowanie wielu innych leków.

Wiele działań niepożądanych wymienionych niżej jest odwracalnych i (lub) ustępuje po zmniejszeniu dawki. Podanie doustne wiąże się prawdopodobnie z mniejszą częstością występowania polekowych działań niepożądanych w porównaniu z podaniem dożylnym.

Wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z malejącą częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (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 występuje większe ryzyko zakażeń (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych, pierwotniakowych). Przebieg istniejących zakażeń może być zaostrzony. Mogą występować zakażenia zarówno miejscowe, jak i uogólnione.

U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, opisywano przypadki nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, a także postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z zakażeniem wirusem JC.

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

Pacjenci otrzymujący leki immunosupresyjne obarczeni są większym ryzykiem rozwoju nowotworów złośliwych. W związku z leczeniem takrolimusem opisywano występowanie nowotworów łagodnych i złośliwych, włącznie z zaburzeniami limfoproliferacyjnymi związanymi z zakażeniem EBV i nowotworami skóry.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia endokrynologiczne

rzadko: hirsutyzm

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

bardzo często:	stany hiperglikemii, cukrzyca, hiperkaliemia
często:	hipomagnezemia, hipofosfatemia, hipokaliemia, hipokalcemia, hiponatremia, zatrzymanie płynów, hiperurykemia, zmniejszenie łaknienia, kwasica metaboliczna, hiperlipidemia, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, inne zaburzenia elektrolitowe
niezbyt często:	odwodnienie, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne

bardzo często:	bezsenna
często:	objawy lękowe, splątanie i dezorientacja, depresja, obniżony nastrój, zaburzenia nastroju, koszmary senne, omamy, zaburzenia psychiczne
niezbyt często:	zaburzenia psychotyczne

Zaburzenia układu nerwowego

bardzo często:	drżenie, bóle głowy
często:	napady drgawkowe, zaburzenia świadomości, parestezje i zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, problemy z pisaniem, zaburzenia neurologiczne
niezbyt często:	śpiączka, krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, incydenty mózgowo-naczyniowe, porażenia i niedowłady, encefalopatia, zaburzenia mowy i wysławiania się, niepamięć
rzadko:	wzmoczone napięcie mięśniowe
bardzo rzadko:	miastenia

Zaburzenia oka

często:	nieostre widzenie, światłowstręt, choroby oczu
niezbyt często:	zaćma
rzadko:	ślepotą
częstość nieznana:	neuropatia nerwu wzrokowego

Zaburzenia ucha i błędnika

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

Zaburzenia serca

często:	choroba niedokrwienna serca, tachykardia
niezbyt często:	komorowe zaburzenia rytmu i zatrzymanie serca, niewydolność serca, kardiomiopatie, przerost komór, nadkomorowe zaburzenia rytmu, kołatanie serca
rzadko:	wysiłek w osierdziu
bardzo rzadko:	zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i>

Zaburzenia naczyniowe

bardzo często:	nadciśnienie tętnicze
często:	krwawienie, incydenty zakrzepowo-zatorowe 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, choroby śródmiąższowe płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie gardła, kaszel, przekrwienie i zapalenie błony śluzowej nosa
niezbyt często:	niewydolność oddechowa, choroby dróg oddechowych, astma oskrzelowa
rzadko:	zespół ostrej niewydolności oddechowej

Zaburzenia żołądka i jelit

bardzo często:	biegunka, nudności
często:	choroby zapalne przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacja, krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, wodobrzusze, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha, przedmiotowe i podmiotowe objawy dyspeptyczne, zaparcie, wzdęcie z oddawaniem gazów, wzdęcie i rozdęcie, luźne stolce, przedmiotowe i podmiotowe objawy żołądkowo-jelitowe
niezbyt często:	niedrożność porażenna jelit, ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia opróżniania żołądka
rzadko:	niedrożność przepuszczająca (podniedrożność) jelit, 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, zarostowa choroba żył wątrobowych
bardzo rzadko:	niewydolność wątroby, zwężenie przewodu żółciowego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

często:	bóle stawów, skurcze mięśni, bóle kończyn, bóle pleców
niezbyt często:	choroby stawów
rzadko:	zmniejszenie ruchliwości

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

bardzo często:	zaburzenia czynności nerek
często:	niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, skąpomocz, martwica kanalików nerkowych, toksyczna nefropatia, nieprawidłowe wyniki badania moczu, objawy dotyczące 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, krwawienia maciczne
-----------------	--

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

często:	stany osłabienia, gorączka, obrzęki, bóle i złe samopoczucie, zaburzenia odczuwania temperatury ciała
niezbyt często:	niewydolność wielonarządowa, objawy grypopodobne, nietolerancja temperatury, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zdenerwowanie, zmienione samopoczucie
rzadko:	pragnienie, upadki, ucisk w klatce piersiowej, owrzodzenia
bardzo rzadko:	zwiększenie tkanki tłuszczowej
częstość nieznana:	gorączka neutropeniczna

Badania diagnostyczne

Często:	nieprawidłowe wyniki badań enzymów wątrobowych i zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności 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:	nieprawidłowy echokardiogram, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

często: zaburzenia czynności przeszczepu

Obserwowano przypadki błędnego stosowania leku, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zmianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt leczniczy zawierający takrolimus. Zgłaszano kilka przypadków odrzucenia przeszczepionego narządu (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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/strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące przedawkowania jest ograniczone. Opisano kilka przypadków nieumyślnego przedawkowania, którego objawami było drżenie mięśniowe, bóle głowy, nudności i wymioty, zakażenia, pokrzywka, ospałość, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy oraz zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej.

Brak swoistej odtrutki dla takrolimusu. W razie przedawkowania należy wdrożyć ogólne postępowanie podtrzymujące czynności życiowe organizmu i leczenie objawowe.

Ze względu na dużą masę cząsteczkową, słabą rozpuszczalność w wodzie oraz znaczne wiązanie z erytrocytami i białkami osocza uważa się, że takrolimusu nie ulega dializie. W pojedynczych przypadkach, u pacjentów z bardzo dużym stężeniem leku w osoczu, hemofiltracja lub hemodiafiltracja skutecznie zmniejszyły stężenia toksyczne leku. W przypadkach zatrucia lekiem podanym doustnie pomocne może być płukanie żołądka i (lub) zastosowanie adsorbentów (takich jak węgiel aktywowany), jeśli środki te zostaną zastosowane w krótkim czasie po przyjęciu leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory kalcyneuryny.
ATC: L04AD02

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Wydaje się, że w działaniu takrolimusu na poziomie molekularnym pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i hamuje ją, co prowadzi do zależnego od wapnia hamowania szlaków przewodzenia sygnałów w komórkach T, zapobiegając transkrypcji określonej grupy genów dla limfokin.

Takrolimus jest silnie działającym lekiem immunosupresyjnym, którego aktywność udowodniono w doświadczeniach *in vitro* i *in vivo*.

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

Wyniki z opublikowanych danych dotyczących przeszczepienia innych ważnych narządów

Stosowanie takrolimusu stało się obecnie uznany sposób postępowania w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu trzustki, płuca i jelita. W opublikowanych badaniach prospektywnych takrolimus był stosowany w pierwotnej immunosupresji u 175 pacjentów po przeszczepieniu płuca, 475 pacjentów po przeszczepieniu trzustki i 630 pacjentów po przeszczepieniu jelita. Ogólny profil bezpieczeństwa takrolimusu w wymienionych publikacjach wydaje się podobny do opisywanego w dużych badaniach, w których takrolimus był stosowany w immunosupresji pierwotnej po przeszczepieniu wątroby, nerki i serca. Niżej przedstawiono w skrócie wyniki dotyczące skuteczności takrolimusu w największych badaniach.

Przeszczepienie płuca

Wstępna analiza przeprowadzonego niedawno wieloośrodkowego badania obejmowała 110 pacjentów przydzielonych losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej takrolimus lub grupy otrzymującej cyklosporynę. Podawanie takrolimusu rozpoczynano od ciągłej infuzji dożyłnej w dawce od 0,01 do 0,03 mg/kg mc./dobę, natomiast takrolimus w postaci doustnej podawano w dawce od 0,05 do 0,3 mg/kg mc./dobę. W pierwszym roku po przeszczepieniu opisywano mniejszą częstość ostrych incydentów odrzucania przeszczepu u pacjentów leczonych takrolimusem w porównaniu z pacjentami leczonymi cyklosporyną (11,5% vs. 22,6%) i mniejszą częstość przewlekłego odrzucania przeszczepu w postaci zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików (2,86% vs. 8,57%). Współczynnik rocznego przeżycia wynosił 80,8% w grupie pacjentów leczonych takrolimusem w porównaniu z 83% w grupie otrzymującej cyklosporynę (Treede i wsp., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

W innym randomizowanym badaniu uczestniczyło 66 pacjentów leczonych takrolimusem i 67 pacjentów leczonych cyklosporyną. Takrolimus podawano początkowo w ciągłej infuzji dożyłnej w dawce 0,025 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę, dostosowując dawkę tak, aby uzyskać docelowe stężenia minimalne od 10 do 20 ng/ml. Roczne przeżycie w grupie otrzymującej takrolimus wynosiło 83%, a w grupie otrzymującej cyklosporynę 71%, natomiast współczynnik dwuletniego przeżycia wynosił odpowiednio 76% i 66%. Liczba incydentów ostrego odrzucenia przeszczepu w przeliczeniu na 100 pacjentodni była mniejsza w grupie otrzymującej takrolimus (0,85 przypadku) niż w grupie otrzymującej cyklosporynę (1,09 przypadku). Zarostowe zapalenie oskrzelików rozwinęło się u 21,7% pacjentów w grupie leczonej takrolimusem w porównaniu z 38,0% pacjentów w grupie leczonej cyklosporyną ($p=0,025$). Znacząco większa liczba pacjentów leczonych cyklosporyną ($n=13$) wymagała zmiany leku na takrolimus w porównaniu z liczbą pacjentów leczonych takrolimusem, u których konieczna była zmiana leku na cyklosporynę ($n=2$, $p=0,02$) (Keenan i wsp., Ann. Thoracic Surg. 1995, 60:580).

W dodatkowym badaniu prowadzonym w dwóch ośrodkach 26 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej takrolimus i 24 pacjentów do grupy otrzymującej cyklosporynę. Podawanie takrolimusu rozpoczynano od ciągłej infuzji dożyłnej w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę, a następnie lek podawano doustnie w dawce od 0,1 do 0,3 mg/kg mc./dobę, dostosowując dawkę tak, aby uzyskać docelowe stężenia minimalne od 12 do 15 ng/ml. Roczne przeżycie wynosiło 73,1% w grupie otrzymującej takrolimus i 79,2% w grupie otrzymującej cyklosporynę. Brak incydentów ostrego odrzucenia przeszczepu stwierdzano częściej u pacjentów leczonych takrolimusem po 6 miesiącach (57,7% vs. 45,8%) i po roku od przeszczepienia płuca (50% vs. 33,3%) (Treede i wsp., J. Heart Lung Transplant. 2001, 20:511).

W omawianych trzech badaniach wykazano podobne współczynniki przeżywalności. We wszystkich trzech badaniach liczba epizodów ostrego odrzucenia przeszczepu była mniejsza u pacjentów leczonych takrolimusem, a w jednym badaniu stwierdzono znacząco mniejszą częstość zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików w grupie otrzymującej takrolimus.

Przeszczepienie trzustki

W wieloośrodkowym badaniu wzięło udział 205 pacjentów poddanych zabiegowi równoczesnego przeszczepienia trzustki i nerki, którzy zostali losowo przydzieleni 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 była ona dostosowywana tak,

aby uzyskać docelowe stężenia minimalne od 8 do 15 ng/ml przed 5. dniem leczenia i od 5 do 10 ng/ml po 6 miesiącach. Przeżywalność trzustki po roku była istotnie większa u leczonych takrolimusem (91,3%) w porównaniu z 74,5% w grupie otrzymującej cyklosporynę, ($p < 0,0005$), natomiast przeżywalność przeszczepionej nerki była podobna w obu grupach. Ogółem, u 34 pacjentów zmieniono lek z cyklosporyny na takrolimus, podczas gdy tylko 6 pacjentów leczonych takrolimusem wymagało innego leczenia (Bechstein i wsp., Transplantation 2004, 77:1221).

Przeszczepienie jelita

Opublikowane dane kliniczne z jednego ośrodka, dotyczące stosowania takrolimusu w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu jelita wykazały, że obliczone dla potrzeb ubezpieczeniowych współczynniki przeżywalności u 155 pacjentów (65 po przeszczepieniu jelita, 75 jelita i wątroby, oraz 25 po przeszczepieniu wielonarządowym) otrzymujących takrolimus i prednizon wynosiły po roku 75%, po 5 latach 54% i po 10 latach 42%. We wczesnych latach leczenia dawka początkowa takrolimusu wynosiła 0,3 mg/kg mc./dobę. Wyniki uzyskiwane w ciągu 11 lat stale poprawiały się w miarę rosnącego doświadczenia. Stwierdzono, że do poprawy wyników leczenia w tym wskazaniu przyczyniły się nowe metody postępowania, takie jak techniki wczesnego wykrywania zakażeń wirusem Epsteina-Barra (EBV) i cytomegalii (CMV), augmentacja szpiku kostnego, uzupełniające stosowanie daklizumabu (antagonisty interleukiny-2), zastosowanie mniejszych dawek początkowych takrolimusu przy docelowych stężeniach minimalnych od 10 do 15 ng/ml, a ostatnio napromienianie przeszczepu alogenicznego (Abu-Elmagd i wsp., Ann. Surg. 2001,234:404).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wykazano, że u ludzi takrolimus może być wchłaniany w całym przewodzie pokarmowym. Po podaniu doustnym takrolimusu w postaci kapsułek maksymalne stężenia we krwi (C_{max}) uzyskuje się w ciągu około 1 do 3 godzin. U niektórych pacjentów takrolimus jest prawdopodobnie wchłaniany w sposób ciągły przez dłuższy czas, prezentując stosunkowo płaski profil wchłaniania. Średnia biodostępność takrolimusu po podaniu doustnym mieści się w zakresie 20-25%.

Po doustnym podaniu takrolimusu (w dawce 0,30 mg/kg mc./dobę) pacjentom po przeszczepieniu wątroby, u większości z nich stężenia w stanie stacjonarnym uzyskiwano w ciągu 3 dni.

Wykazano, że u osób zdrowych kapsułki z takrolimusem o mocy 0,5 mg, 1 mg i 5 mg, podane w jednakowych dawkach, są biorównoważne.

Największą szybkość i stopień wchłaniania takrolimusu uzyskuje się na czczo. Obecność pokarmu zmniejsza zarówno szybkość, jak i stopień wchłaniania takrolimusu, przy czym wpływ ten jest najbardziej widoczny po posiłku z dużą zawartością tłuszczu. Wpływ posiłku o dużej zawartości węglowodanów jest mniejszy.

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby w stabilnym stanie klinicznym, biodostępność takrolimusu po podaniu doustnym zmniejszała się po posiłku ze średnią (34% kalorii) zawartością tłuszczu. Wyraźne było zmniejszenie wartości AUC (27%) i C_{max} (50%) oraz zwiększenie wartości t_{max} (173%) w pełnej krwi.

W badaniu z udziałem pacjentów w stabilnym stanie klinicznym po przeszczepieniu nerki, którym podawano takrolimus bezpośrednio po standardowym śniadaniu kontynentalnym, wpływ posiłku na biodostępność leku podawanego doustnie był mniej wyraźny. Wyraźne było zmniejszenie wartości AUC (od 2 do 12%) i C_{max} (od 15 do 38%) oraz zwiększenie wartości t_{max} (od 38 do 80%) w pełnej krwi.

Przepływ żółci nie wpływa na wchłanianie takrolimusu.

Istnieje duża korelacja wartości AUC i stężenia minimalnego w pełnej krwi w stanie stacjonarnym. Dlatego monitorowanie stężeń minimalnych w pełnej krwi umożliwia prawidłową ocenę ogólnoustrojowej ekspozycji na lek.

Dystrybucja i eliminacja

Dystrybucja takrolimusu u ludzi po podaniu w infuzji dożylniej może być opisana jako dwufazowa.

W krążeniu ogólnym takrolimus wiąże się silnie z erytrocytami, dlatego stosunek stężenia leku w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi około 20:1. W osoczu takrolimus jest w znacznym stopniu (>98,8%) związany z białkami osocza, głównie z albuminą i kwaśną α -1-glikoproteina.

Takrolimus podlega szerokiej dystrybucji w ustroju. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym, obliczona w oparciu o stężenia w osoczu, wynosi około 1300 l (u osób zdrowych). Odpowiednia wartość dla pełnej krwi wynosiła średnio 47,6 l.

Takrolimus jest substancją o małym klirensie. U osób zdrowych średni klirens całkowity, obliczany na podstawie stężeń leku w pełnej krwi, wynosił 2,25 l/h. U dorosłych biorców przeszczepów wątroby, nerki i serca obserwowane wartości klirensu wynosiły odpowiednio 4,1 l/h, 6,7 l/h i 3,9 l/h. U dzieci po przeszczepieniu wątroby klirens całkowity był około dwukrotnie większy niż u dorosłych biorców przeszczepu wątroby. Uważa się, że takie czynniki, jak mała wartość hematokrytu i stężenia białek, które powodują zwiększenie frakcji niezwiązanej takrolimusu lub zwiększenie metabolizmu wywołane przez kortykosteroidy, są odpowiedzialne za większe wartości klirensu po przeszczepieniu.

Okres półtrwania takrolimusu jest długi i zmienny. U osób zdrowych średni okres półtrwania takrolimusu w pełnej krwi wynosi około 43 godzin. U dorosłych i dzieci po przeszczepieniu wątroby średni okres półtrwania wynosił odpowiednio 11,7 i 12,4 godzin, natomiast u dorosłych biorców przeszczepu nerki wynosił on 15,6 godzin. Zwiększone wartości klirensu przyczyniają się do skrócenia okresu półtrwania u biorców przeszczepów.

Metabolizm i biotransformacja

Takrolimus jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie, głównie przez izoenzym 3A4 cytochromu P450. Takrolimus jest także w istotnym stopniu metabolizowany w ścianie jelita. Zidentyfikowano kilka metabolitów, ale tylko jeden z nich wykazuje *in vitro* działanie immunosupresyjne podobne do takrolimusu. Pozostałe metabolity charakteryzują się słabym działaniem immunosupresyjnym lub są go pozbawione. Tylko jeden z nieczynnych metabolitów występuje w niewielkim stężeniu w krążeniu ogólnym. Dlatego też metabolity nie wpływają na działanie farmakologiczne takrolimusu.

Wydalanie

Po podaniu dożylnym i doustnym takrolimusu znakowanego radioizotopem ^{14}C większość substancji radioaktywnej usuwana była z kałem. Około 2% substancji radioaktywnej zostało wydalone w moczu. Mniej niż 1% takrolimusu w postaci niezmienionej było wykrywane w moczu i kale, co sugeruje, że takrolimus jest prawie całkowicie metabolizowany przed wydalaniem. Główną drogą eliminacji jest droga żółciowa.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach i pawianach stwierdzono, że głównymi narządami docelowymi toksycznego działania takrolimusu są nerki i trzustka. U szczurów takrolimus działał toksycznie na układ nerwowy i oczy. Odwracalne działanie kardiotoksyczne obserwowano u królików po dożylnym podaniu takrolimusu.

Gdy takrolimus podawano dożylnie w szybkiej infuzji lub w szybkim wstrzyknięciu (bolus) w dawce od 0,1 do 1,0 mg/kg mc., u niektórych gatunków zwierząt obserwowano wydłużenie odstępu QTc. Maksymalne stężenia takrolimusu we krwi po podaniu tych dawek były większe niż 150 ng/ml, tzn. były ponad 6-krotnie większe niż średnie maksymalne stężenia obserwowane po zastosowaniu takrolimusu w transplantologii klinicznej.

U szczurów i królików obserwowano działanie toksyczne na zarodek i płód, ale wyłącznie po zastosowaniu dawek powodujących istotne działanie toksyczne u matek. U samic szczurów stwierdzono szkodliwy wpływ na czynności rozrodcze i poród. Potomstwo badanych samic

wykazywało zmniejszoną masę urodzeniową, przeżywalność i wzrastanie.

U samców szczura zaobserwowano niekorzystny wpływ takrolimusu na płodność w postaci zmniejszenia liczby i ruchliwości plemników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Hypromeloza

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa (Ac Di Sol)

Magnezu stearynian

Kapsułka (korpus)

Tytanu dwutlenek (E171)

Sodu laurylosiarczan

Sorbitanu laurynian

Żelatyna

Kapsułka (wieczko)

Cidimus, 0,5 mg

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Sodu laurylosiarczan

Sorbitanu laurynian

Żelatyna

Cidimus, 1 mg

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Sodu laurylosiarczan

Sorbitanu laurynian

Żelatyna

Cidimus, 5 mg

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Sodu laurylosiarczan

Sorbitanu laurynian

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Takrolimus wykazuje niezgodność z PVC. Systemy łączące, strzykawki i inny sprzęt stosowany do przygotowania lub podania zawiesiny z zawartości kapsułki produktu Cidimus nie powinny zawierać PVC.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu torebki z folii aluminiowej: 12 miesięcy. Nie przechowywać w temperaturze powyżej

25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PCV/PE/PVDC/Aluminium w torebce Poliester/Aluminium/PE ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 7, 10, 14, 20, 28, 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 lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cidimus, 0,5 mg	Pozwolenie nr 16850
Cidimus, 1 mg	Pozwolenie nr 16852
Cidimus, 5 mg	Pozwolenie nr 16851

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.05.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.10.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.07.2022r.