

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tacrolimus Accord, 0,5 mg, kapsułki twarde

Tacrolimus Accord, 1 mg, kapsułki twarde

Tacrolimus Accord, 5 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 0,5 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda kapsułka twarda zawiera 50,14 mg jednowodnej laktozy.

Każda kapsułka zawiera 1 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego)
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda kapsułka twarda zawiera 48,68 mg jednowodnej laktozy

Każda kapsułka zawiera 5 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego)
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda kapsułka twarda zawiera 98,86 mg jednowodnej laktozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Lek Tacrolimus Accord 0,5 mg

Jasnożółte, żelatynowe kapsułki twarde około 11,40 mm o wielkości „5”, z nadrukiem „TCR” na górnej części kapsułki i „0,5” na trzonie kapsułki, zawierającej biały do białawego proszek.

Lek Tacrolimus Accord 1 mg: białe, żelatynowe kapsułki twarde około 11,40 mm o wielkości "5", z nadrukiem "TCR" na górnej części kapsułki i "1" na trzonie kapsułki, zawierającej biały do białawego proszek.

Lek Tacrolimus Accord 5 mg: różowe, żelatynowe kapsułki twarde około 14,30 mm o wielkości „4” z nadrukiem „TCR” na górnej części kapsułki i „5” na trzonie kapsułki, zawierającej biały do białawego proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Terapia takrolimusem wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio przeszkolony i wyposażony personel. Ten produkt leczniczy mogą przepisywać oraz wprowadzać zmiany w leczeniu immunosupresyjnym, wyłącznie lekarze, którzy posiadają doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym oraz postępowaniu z pacjentami po przeszczepieniu narządów.

Nieumyślna, niezamierzona lub nienadzorowana przez lekarza zamiana postaci farmaceutycznych o szybkim uwalnianiu lub o przedłużonym uwalnianiu takrolimusu 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 jedną postać farmaceutyczną produktu leczniczego zawierającego takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania. Zmiana postaci farmaceutycznej produktu leczniczego zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkt 4.4 i 4.8). Podczas zamiany na jakikolwiek inny produkt leczniczy zawierający takrolimus konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie dawki, aby mieć pewność, że ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus pozostała niezmieniona.

Uwagi ogólne

Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące dawek początkowych należy traktować wyłącznie jako wskazówkę. Dawkowanie produktu leczniczego Tacrolimus Accord należy ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania i tolerowania przeszczepu, wspomagając się monitorowaniem stężenia leku we krwi (patrz poniżej „Zalecenia dotyczące docelowych najniższych skutecznych stężeń w pełnej krwi”). Jeśli wystąpią kliniczne objawy odrzucania, należy rozważyć zmianę schematu leczenia immunosupresyjnego.

Takrolimus można podawać dożylnie lub doustnie. Zazwyczaj leczenie można rozpocząć od podawania produktu leczniczego doustnie. W razie konieczności zawartość kapsułki można podać przez sondę nosowo-żołądkową w postaci zawiesiny w wodzie.

W początkowym okresie pooperacyjnym produkt leczniczy Tacrolimus Accord podaje się rutynowo w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Dawka produktu leczniczego Tacrolimus Accord może różnić się w zależności od wybranego schematu leczenia immunosupresyjnego.

Sposób podawania

Zaleca się przyjmowanie dobowej dawki produktu leczniczego w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Kapsułki należy przyjmować natychmiast po wyjęciu z blistra. Połknięte kapsułki należy popić płynem (najlepiej wodą). W celu uzyskania maksymalnego wchłaniania kapsułki należy przyjmować na czczo lub co najmniej 1. godzinę przed lub 2 do 3. godzin po posiłku. (patrz punkt 5.2).

Czas trwania leczenia

Aby zahamować odrzucanie przeszczepu, konieczne jest utrzymywanie immunosupresji. Nie ma wobec tego ograniczeń czasu trwania leczenia doustnego.

Zalecane dawkowanie – przeszczepienie wątroby

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu – dorośli

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

Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć dożylną podawanie w dawce 0,01 mg/kg mc./dobę do 0,05 mg/kg mc./dobę w ciągłej infuzji trwającej 24 godziny.

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu – dzieci

Doustna dawka początkowa wynosi 0,30 mg/kg mc./dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, początkową dawkę dożylną 0,05 mg/kg mc./dobę należy podawać w ciągłej infuzji trwającej 24 godziny.

Dostosowanie dawki w okresie potransplantacyjnym u dorosłych i dzieci

Dawki produktu leczniczego Tacrolimus Accord są zwykle zmniejszane w okresie potransplantacyjnym. W niektórych przypadkach można odstawić jednocześnie stosowane inne leki immunosupresyjne i kontynuować stosowanie leku Tacrolimus Accord w monoterapii. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę farmakokinetyki takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu – dorośli i dzieci

W epizodach odrzucania stosowano zwiększone dawki produktu leczniczego Tacrolimus Accord, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwałe cykle podawania przeciwciał monoklonalnych i (lub) poliklonalnych. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego (np. nasilone działania niepożądane – patrz punkt 4.8), może być konieczne zmniejszenie dawki produktu leczniczego Tacrolimus Accord.

W przypadku zmiany leczenia na terapię produktem leczniczym Tacrolimus Accord leczenie należy rozpocząć od podawania doustnej dawki początkowej zalecanej w immunosupresji podstawowej.

Informacje dotyczące zmiany leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem, patrz poniżej w punkcie „Dostosowanie dawki w szczególnych populacjach pacjentów”.

Zalecane dawkowanie – przeszczepienie nerki

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu – dorośli

Doustna dawka początkowa takrolimusu wynosi 0,20 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego.

Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć leczenie dożylną w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę do 0,10 mg/kg mc./dobę w ciągłej infuzji trwającej 24 godziny.

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu – dzieci

Doustna dawka początkowa wynosząca 0,30 mg/kg mc./dobę, powinna być podawana w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, początkową dawkę 0,075 mg/kg mc./dobę do 0,100 mg/kg mc./dobę należy podawać w ciągłej infuzji dożylną trwającej 24 godziny.

Dostosowanie dawki w okresie potransplantacyjnym u dorosłych i dzieci

Dawki produktu leczniczego Tacrolimus Accord są zwykle zmniejszane w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach możliwe jest odstawienie jednocześnie stosowanych leków immunosupresyjnych, co prowadzi do stosowania produktu leczniczego Tacrolimus Accord w skojarzeniu z drugim lekiem. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę farmakokinetyki takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu – dorośli i dzieci

W epizodach odrzucania przeszczepu stosowano zwiększone dawki produktu leczniczego Tacrolimus Accord, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwałe cykle podawania przeciwciał monoklinalnych i (lub) poliklonalnych. W przypadku stwierdzenia objawów działania toksycznego (np. nasilone działania niepożądane – patrz punkt 4.8), może być konieczne zmniejszenie dawki produktu leczniczego Tacrolimus Accord.

W razie zmiany leczenia na terapię produktem leczniczym Tacrolimus Accord leczenie należy rozpocząć od podawania doustnej dawki początkowej zalecanej w immunosupresji podstawowej.

Informacje dotyczące zmiany leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem znajdują się poniżej w punkcie „Dostosowanie dawki w szczególnych populacjach pacjentów”.

Zalecane dawkowanie – przeszczepienie serca

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu – dorośli

Tacrolimus Accord można stosować wraz z indukcją przeciwciałami (co pozwala na późniejsze rozpoczęcie terapii produktem leczniczym Tacrolimus Accord) lub u pacjentów stabilnych klinicznie bez indukcji przeciwciałami.

Po indukcji przeciwciałami, doustną terapię produktem leczniczym Tacrolimus Accord należy rozpocząć od dawki początkowej wynoszącej 0,075 mg/kg mc./dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie produktu należy rozpocząć w ciągu 5 dni po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, niezwłocznie po ustabilizowaniu stanu klinicznego pacjenta. Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć leczenie dożylnie w dawce 0,01 mg/kg mc./dobę do 0,02 mg/kg mc./dobę w ciągłej infuzji trwającej 24 godziny.

Opublikowano również alternatywny schemat dawkowania, który polega na włączeniu takrolimusu doustnie w ciągu 12 godzin po zabiegu przeszczepienia. Schemat ten stosowano u pacjentów, u których nie stwierdzano niewydolności narządów (np. zaburzeń czynności nerek). W tym przypadku początkowa doustna dawka takrolimusu 2 do 4 mg/dobę podawana była w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu i kortykosteroidami lub w skojarzeniu z syrolimusem i kortykosteroidami.

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu – dzieci

W przeszczepach serca u pacjentów pediatrycznych, produkt leczniczy Tacrolimus Accord stosowano w skojarzeniu z indukcją przeciwciałami (lub bez).

U pacjentów bez indukcji przeciwciałami, jeśli leczenie takrolimusem rozpoczyna się od podawania dożylnego zalecana dawka początkowa wynosi 0,03 mg/kg mc./dobę do 0,05 mg/kg mc./dobę podawana w ciągłej infuzji trwającej 24 godziny, w celu osiągnięcia stężenia takrolimusu w pełnej krwi, wynoszącego 15 ng/ml do 25 ng/ml. Leczenie należy zmienić na leczenie doustne, tak szybko jak to możliwe z klinicznego punktu widzenia. Leczenie doustne należy rozpocząć od podawania dawki 0,30 mg/kg mc./dobę w ciągu 8 do 12 godzin po zakończeniu leczenia dożylnego.

Po indukcji przeciwciałami, jeśli rozpoczyna się doustną terapię produktem leczniczym Tacrolimus Accord zalecana dawka początkowa wynosi 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Dostosowanie dawki w okresie potransplantacyjnym u dorosłych i dzieci

Dawki produktu leczniczego Tacrolimus Accord są zwykle zmniejszane w okresie po przeszczepieniu. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę farmakokinetyki takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu – dorośli i dzieci

W epizodach odrzucania przeszczepu stosowano zwiększone dawki produktu leczniczego Tacrolimus Accord, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwałe cykle podawania przeciwciał monoklonalnych i (lub) poliklonalnych.

U dorosłych pacjentów po zmianie terapii na stosowanie produktu leczniczego Tacrolimus Accord, początkową dawkę doustną 0,15 mg/kg mc./dobę należy podawać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

U pacjentów pediatrycznych po zmianie terapii na stosowanie produktu leczniczego Tacrolimus Accord, początkową dawkę doustną 0,20 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę należy podawać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Informacje dotyczące zmiany leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem znajdują się poniżej w punkcie „Dostosowanie dawki w szczególnych populacjach pacjentów”.

Zalecane dawkowanie – leczenie w odrzucaniu przeszczepu, inne przeszczepy alogeniczne

Dawkowanie zalecane w przeszczepieniach płuc, trzustki i jelit określono na podstawie ograniczonych danych pochodzących z klinicznych badań prospektywnych. U pacjentów po przeszczepieniu płuc, produkt leczniczy Tacrolimus Accord stosowano w doustnej dawce początkowej 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,15 mg/kg mc./dobę, u pacjentów po przeszczepieniu trzustki w doustnej dawce początkowej 0,2 mg/kg mc./dobę, a u pacjentów po przeszczepieniu jelita w doustnej dawce początkowej 0,3 mg/kg mc./dobę.

Dostosowywanie dawki w szczególnych populacjach pacjentów

Rasa

W porównaniu do rasy kaukaskiej, pacjenci czarnej rasy mogą wymagać większych dawek takrolimusu w celu uzyskania podobnych najmniejszych stężeń skutecznych.

Płeć

Brak jest dowodów, aby u mężczyzn i kobiet konieczne było zastosowanie różnego dawkowania w celu uzyskania podobnych najmniejszych stężeń skutecznych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ czynność nerek nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne takrolimusu, nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Takrolimus może jednak działać nefrotoksycznie i z tego względu zaleca się staranne kontrolowanie czynności nerek (w tym badania takie jak okresowe oznaczania stężenia kreatyniny w surowicy, obliczanie klirensu kreatyniny oraz pomiary ilości wydalanego moczu).

Pacjenci pediatryczni

Zazwyczaj dzieciom należy podawać dawki 1½-2 razy większe niż dawki stosowane u dorosłych w celu osiągnięcia podobnych stężeń we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Obecnie brak jest dostępnych danych wskazujących na konieczność dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zmiana leczenia z terapii cyklosporyną

Należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia pacjentów cyklosporyną na leczenie takrolimusem (patrz punkty 4.4 i 4.5). Terapię produktem leczniczym Tacrolimus Accord można rozpocząć po oznaczeniu stężeń cyklosporyny we krwi oraz ocenie stanu klinicznego pacjenta. W razie stwierdzenia zwiększonego stężenia cyklosporyny we krwi należy opóźnić podanie leku. W praktyce terapię produktem leczniczym Tacrolimus Accord rozpoczyna się 12 do 24 godzin po odstawieniu cyklosporyny. Po zmianie leczenia na stosowanie takrolimusu należy w dalszym ciągu monitorować stężenie cyklosporyny we krwi, ponieważ jej klirens może ulegać zmianie.

Zalecenia dotyczące docelowych najmniejszych skutecznych stężeń w pełnej krwi

Dawkowanie należy ustalać przede wszystkim na podstawie indywidualnej oceny klinicznych objawów odrzucania i tolerowania przeszczepu u poszczególnych pacjentów.

Jako pomoc w ocenie optymalnego dawkowania jest dostępnych kilka metod immunologicznych do oznaczenia stężenia takrolimusu w pełnej krwi, w tym półautomatyczny mikrocząsteczkowy test immunoenzymatyczny (ang. microparticle enzyme immunoassay, MEIA). Podczas porównywania stężeń z danych w piśmiennictwie z wartościami stężeń oznaczonymi u poszczególnych pacjentów należy zachować rozwagę i uwzględnić zastosowaną metodykę oznaczania. W obecnej praktyce klinicznej stężenia w pełnej krwi oznacza się stosując metody immunologiczne.

W okresie po przeszczepieniu narządu należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi. Gdy lek podaje się doustnie, najmniejsze skuteczne stężenia we krwi należy oznaczać około 12 godzin po podaniu ostatniej dawki, bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki. Częstość oznaczania stężenia leku we krwi zależy od potrzeb klinicznych. Ponieważ Tacrolimus Accord jest produktem leczniczym o małym klirensie, zmiany w jego stężeniu we krwi mogą stać się widoczne dopiero po kilku dniach od zmiany dawkowania. Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy oznaczać około dwa razy w tygodniu w początkowym okresie po przeszczepieniu, a następnie okresowo w czasie leczenia podtrzymującego. Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy również monitorować po dostosowaniu dawki, zmianie w schemacie leczenia immunosupresyjnego oraz po jednoczesnym podawaniu substancji, które mogą zmieniać stężenie takrolimusu w pełnej krwi (patrz punkt 4.5).

Analiza danych z badań klinicznych sugeruje, że u większości pacjentów po przeszczepach powodzenie w leczeniu można osiągnąć, gdy najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi utrzymują się poniżej 20 ng/ml. Podczas interpretacji zmian w stężeniach leku w pełnej krwi konieczne jest uwzględnienie klinicznego stanu pacjenta.

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

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

Monitoring w okresie po przeszczepieniu

W początkowym okresie po przeszczepieniu, należy rutynowo monitorować następujące parametry: ciśnienie krwi, EKG, stan neurologiczny, wzrok, stężenie glukozy we krwi na czczo, elektrolity (zwłaszcza potas), próby czynnościowe wątroby i nerek, parametry hematologiczne, parametry

krzepnięcia krwi oraz oznaczenia stężenia białek w osoczu. W razie stwierdzenia istotnych klinicznie nieprawidłowości w wartościach parametrów należy rozważyć odpowiednie dostosowanie schematu leczenia immunosupresyjnego.

Błędne stosowanie produktu leczniczego

Obserwowano błędne stosowanie produktu leczniczego, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu. Prowadziły one do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, w tym odrzucenia przeszczepionego narządu lub innych działań niepożądanych, które mogły być skutkiem niewystarczającej lub nadmiernej ekspozycji na takrolimus. Pacjenci powinni otrzymywać produkt z takrolimusem w jednej postaci farmaceutycznej, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania. Zmiana postaci farmaceutycznej lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod ścisłym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Produkty ziołowe

W czasie przyjmowania produktu leczniczego Tacrolimus Accord należy unikać stosowania produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub innych preparatów ziołowych ze względu na ryzyko interakcji prowadzących do zmniejszenia stężenia takrolimusu we krwi i zmniejszenia działania klinicznego takrolimusu (patrz punkt 4.5).

Biegunka

Ponieważ stężenie takrolimusu we krwi może znacznie zmieniać się podczas epizodów biegunek, w przypadku wystąpienia biegunki zaleca się dodatkowe kontrolowanie stężenia takrolimusu.

Cyklosporyna

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).

Zaburzenia serca

W rzadko występujących 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 produktu leczniczego Tacrolimus Accord 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.

Zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Ebsteina-Barr

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Tacrolimus Accord zgłaszano zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Ebsteina-Barr (EBV). U pacjentów, u których zmieniono leczenie na stosowanie produktu leczniczego Tacrolimus Accord nie należy jednocześnie stosować leczenia przeciwlifocytarnego. U bardzo małych dzieci (poniżej 2. lat), bez przeciwciał przeciwko antygenowi kapsydu wirusa EBV (ang. EBV-VCA) donoszono o zwiększonym ryzyku wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych. Dlatego w tej grupie pacjentów przed rozpoczęciem leczenia takrolimusem należy wykonać odpowiednie badania serologiczne (EBV-VCA). W czasie leczenia zaleca się dokładne monitorowanie pacjentów na obecność EBV z zastosowaniem metody łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. polymerase chain reaction) (EBV-PCR). Dodatni wynik

badania EBV-PCR może utrzymywać się miesiącami i *per se* nie wskazuje na schorzenie limfoproliferacyjne lub chłoniaka.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

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 leczenie przeciwdrgawkowe oraz natychmiastowe przerwanie ogólnoustrojowego stosowania takrolimusu. Po podjęciu właściwego postępowania większość pacjentów całkowicie powraca do zdrowia.

Czysta aplazja czerwonych krwinek (ang. *Pure Red Cell Aplasia*, PRCA)

Zgłaszano przypadki czystej aplazji czerwonych krwinek u pacjentów leczonych takrolimusem. U wszystkich pacjentów wykryto czynniki ryzyka takie jak: zakażenie parwowirusem B19, inne towarzyszące choroby i stosowanie innych leków przyczyniających się do powstania PRCA.

Ryzyko rozwoju zakażeń oportunistycznych

U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, zwiększa się ryzyko rozwoju zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pierwotniakowych). Do zakażeń oportunistycznych należy wirus BK, związany z nefropatią oraz wirus JC, związany z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PWL). Zakażenia te często wiążą się z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do stanów ciężkich lub zgonu. Lekarze powinni wziąć to pod uwagę w diagnostyce różnicowej u pacjentów poddanych immunosupresji z pogorszeniem czynności nerek lub objawów neurologicznych.

Nadwrażliwość na światło

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 oraz stosowanie filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Inne leki immunosupresyjne

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

Obserwowano reakcje alergiczne i anafaktoidalne u pacjentów stosujących takrolimus (patrz punkt 4.8).

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

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje metaboliczne

Dostępny układowo takrolimus jest metabolizowany w wątrobie 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 mogą zmienić jego metabolizm poprzez wpływ na CYP3A i odpowiednie dostosowanie dawki takrolimusu w celu zapewnienia podobnej ekspozycji na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inhibitory metabolizmu

Obserwacje kliniczne wykazały, że następujące substancje zwiększają stężenie takrolimusu we krwi.

Silne interakcje obserwowano z lekami przeciwgrzybicznymi, takimi jak ketokonazol, flukonazol, itraconazol i worykonazol, antybiotykiem makrolidowym erytromycyną lub inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir). Jednoczesne stosowanie tych substancji może powodować konieczność zmniejszenia dawek takrolimusu u prawie wszystkich pacjentów.

Słabsze interakcje obserwowano z klotrymazolem, klarytromycyną, jozamycyną, nifedypiną, nikardypiną, diltiazemem, werapamilem, danazolem, etynyloestradiolem, omeprazolem i nefazodone.

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

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

Lansoprazol i cyklosporyna mogą hamować izoenzym CYP3A4 pośredniczący w metabolizmie takrolimusu i tym samym zwiększać całkowite stężenie takrolimusu we krwi.

Induktory metabolizmu

Obserwacje kliniczne wykazały, że następujące substancje zmniejszają stężenie takrolimusu we krwi:

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

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

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

Wpływ takrolimusu na metabolizm innych produktów leczniczych

Takrolimus jest znanym inhibitorem CYP3A4. Dlatego stosowanie takrolimusu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że są metabolizowane z udziałem CYP3A4, może wpływać na metabolizm tych produktów leczniczych.

Okres półtrwania cyklosporyny ulega wydłużeniu, gdy stosuje się ją w skojarzeniu z takrolimusem. Ponadto może wystąpić synergiczne i (lub) addytywne działanie nefrotoksyczne. Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania cyklosporyny i takrolimusu. Należy też zachować ostrożność podczas podawania takrolimusu pacjentom uprzednio leczonym 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 zachować szczególną ostrożność podczas podejmowania decyzji o wyborze środków antykoncepcyjnych.

Dane na temat interakcji takrolimusu ze statynami są ograniczone. Dostępne dane wskazują, że podczas jednoczesnego stosowania takrolimusu farmakokinetyka statyn nie ulega większym zmianom.

Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wykazały, że takrolimus może zmniejszać klirens i wydłużać okres półtrwania pentobarbitalu i fenazonu.

Inne rodzaje interakcji istotnych klinicznie

Takrolimus stosowany w skojarzeniu z produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym (np. aminoglikozydy, inhibitory gyrazy, wankomycyna, sulfametoksazol + trimetoprim, niesteroidowe leki przeciwzapalne, gancyklowir lub acyklowir) może nasilać toksyczne działanie tych leków.

Nasilone działanie nefrotoksyczne obserwowano po podaniu takrolimusu w skojarzeniu z amfoterycyną B i ibuprofenem.

Ponieważ podczas leczenia takrolimusem może wystąpić lub nasilić się istniejąca wcześniej hiperkaliemia, należy unikać przyjmowania dużych ilości potasu lub stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas (np. amilorid, 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

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. Zgłaszano przypadki samoistnego poronienia. 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 (< 37. tygodnia), jak również ryzyko hiperkaliemii u noworodka, która z czasem ustępuje samoistnie.

U szczurów i królików takrolimus wykazuje działanie toksyczne na zarodek i płód, gdy stosuje się go w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Badania u kobiet wykazują, że takrolimus jest wydzielany z mlekiem matki. Ponieważ nie można wykluczyć szkodliwego działania u noworodka, kobiety otrzymujące produkt leczniczy Tacrolimus Accord nie powinny karmić piersią.

Płodność

Takrolimus wpływa negatywnie na płodność poprzez zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników u samców szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Takrolimus może powodować zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne. Działanie to może się nasilać, jeżeli produkt leczniczy Tacrolimus Accord 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 leków.

Wiele z niepożądanych działań leku wymienionych poniżej jest przemijających 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 ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono następujące działania niepożądane:

<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>	
Tak jak w przypadku innych silnie działających leków immunosupresyjnych, u pacjentów leczonych takrolimusem często zwiększa się ryzyko zakażenia (wirusowego, bakteryjnego, grzybiczego, pierwotniakowego). Istniejące zakażenia mogą ulec nasileniu. Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i miejscowe. Zgłoszono przypadki wirusa BK związanego z nefropatią, jak i również przypadki wirusa JC związanego z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PWL) u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem.	
<u>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</u>	
U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów. W związku ze stosowaniem leczenia takrolimusem zgłaszano wystąpienie łagodnych oraz złośliwych nowotworów, w tym zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z EBV oraz nowotworów złośliwych skóry.	
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	
Często:	niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, leukocytoza, nieprawidłowe wyniki badań krwinek czerwonych
Niezbyt często:	koagulopatie, nieprawidłowe parametry krzepnięcia krwi i krwawienia, pancytopenia, neutropenia
Rzadko:	plamica zakrzepowa małopłytkowa, hipoprotrombinemia
Nieznana:	czysta aplazja czerwonych krwinek, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>	
Zgłaszano przypadki wystąpienia reakcji alergicznych i rzekomoanafilaktycznych u pacjentów przyjmujących takrolimus (patrz punkt 4.4)	
<u>Zaburzenia endokrynologiczne</u>	
Rzadko:	Hirsutyzm
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	
Bardzo często	hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia
Często:	hipomagnezemia, hipofosfatemia, hipokaliemia, hipokalcemia, hiponatremia, zatrzymanie płynów, nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi, zmniejszenie apetytu, anoreksja, kwasica metaboliczna, hiperlipidemia, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie triglicerydów, inne zaburzenia elektrolitowe

Niezbyt często	odwodnienie, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglikemia
<u>Zaburzenia psychiczne</u>	
Bardzo często	Bezsensowność
Często:	objawy niepokoju, stany splątania i dezorientacja, depresja, pogorszenie nastroju, zaburzenia i zmiany nastroju, koszmary senne, omamy, zaburzenia umysłowe
Niezbyt często:	zaburzenia psychotyczne
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	
Bardzo często	drżenie, ból głowy
Często:	drgawki, zaburzenia świadomości, parestezje i zaburzenie czucia, neuropatie obwodowe, zawroty głowy, trudności w pisaniu, zaburzenia układu nerwowego
Niezbyt często:	śpiączka, udar krwotoczny ośrodkowego układu nerwowego i udar naczyniowy mózgu, porażenie i niedowład, encefalopatia, zaburzenia mowy i wysławiania się, amnezja
Rzadko	wzmożone napięcie
Bardzo rzadko:	miastenia
<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 serca</u>	
Często:	choroba niedokrwienna serca, tachykardia
Niezbyt często:	zaburzenia rytmu serca pochodzenia komorowego i zatrzymanie czynności serca, niewydolność serca, kardiomiopatie, przerost komór, zaburzenia rytmu serca pochodzenia nadkomorowego, kołatanie serca, nieprawidłowy wynik badania EKG, nieprawidłowe tętno i częstość akcji serca
Rzadko:	wysiłek osierdziowy
Bardzo rzadko:	nieprawidłowy echokardiogram
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	
Bardzo często	nadciśnienie tętnicze
Często:	krwotoki, zdarzenia zatorowo-zakrzepowe i niedokrwienne, choroby naczyń obwodowych, niedociśnienie pochodzenia obwodowego
Niezbyt często:	zawał, zakrzepica żył głębokich kończyn, wstrząs
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	
Często:	duszność, śródmiąższowe schorzenia płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie gardła, kaszel, przekrwienie i zapalenie błon śluzowych nosa

Niezbyt często:	niewydolność oddechowa, zaburzenia układu oddechowego, astma
Rzadko:	zespół ostrej niewydolności oddechowej
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	
Bardzo często	biegunka, nudności
Często:	żołądkowo-jelitowe stany zapalne, owrzodzenie i perforacja żołądka i jelit, krwotok z żołądka lub jelit, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, puchlina brzuszna, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha, przedmiotowe i podmiotowe objawy dyspepsji, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wzdęcia i rozdęcia, luźne stolce, objawy żołądkowo-jelitowe przedmiotowe i podmiotowe
Niezbyt często:	porażenna niedrożność jelita, zapalenie otrzewnej, ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, zwiększona aktywność amylazy we krwi, refluks żołądkowo-przełykowy, upośledzone opróżnianie żołądka
Rzadko:	podniedrożność porażenna, torbiel rzekoma trzustki
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	
Często:	zaburzenia czynności wątroby i nieprawidłowe wyniki badań enzymów wątrobowych, zastój żółci i żółtaczką, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, zapalenie dróg żółciowych
Rzadko:	zakrzepica tętnicy wątrobowej, zatorowe choroby żył wątrobowych
Bardzo rzadko:	niewydolność wątroby, zwężenie dróg żółciowych
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	
Często:	świąd, wysypka, 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, skurcze mięśni, ból kończyn i pleców
Rzadko:	schorzenia stawów
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	
Bardzo często	zaburzenia czynności nerek
Często:	niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, skąpomocz, martwica kanalików nerkowych, toksyczna nefropatia, nieprawidłowe wyniki badania moczu, zaburzenia pęcherza i cewki moczowej
Niezbyt często:	bezmocz, zespół hemolityczno-mocznicowy
Bardzo rzadko:	nefropatie, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego
<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>	
Niezbyt często:	bolesne miesiączkowanie, krwawienie z macicy
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	
Często:	osłabienie, gorączka, obrzęki, ból i dyskomfort i złe samopoczucie, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększenie masy ciała, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała
Niezbyt często:	niewydolność wielonarządowa, objawy grypopodobne, nietolerancja temperatury, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zdenerwowanie, złe samopoczucie, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie masy ciała

Rzadko:	pragnienie, upadki, ucisk w klatce piersiowej, zmniejszenie ruchliwości, owrzodzenia
Bardzo rzadko:	zwiększenie tkanki tłuszczowej
<u>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</u>	
Często:	zaburzenia czynności przeszczepu, błędy lecznicze, włącznie z nieumyślnym, przypadkowym, nienadzorowanym zamianieniem produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu. Opisano wiele przypadków związanych z tym odrzuceń przeszczepów (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem jest ograniczone. Opisano kilka przypadków nieumyślnego przedawkowania, którego objawami były drżenia mięśniowe, bóle głowy, nudności i wymioty, zakażenia, pokrzywka, letarg, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej.

Brak swoistego antidotum na leczenie takrolimusem. 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 i hemodiafiltracja skutecznie zmniejszyły toksyczne stężenie. W przypadkach zatrucia lekiem podanym doustnie, pomocne może być płukanie żołądka i (lub) podanie adsorbentów (takich jak węgiel aktywowany), jeżeli zastosowane zostaną w krótkim czasie po przyjęciu produktu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD02

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimusu pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację związku. 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 odosobnionej grupy genów limfokin.

Takrolimus jest silnym środkiem o działaniu immunosupresyjnym, a jego aktywność udowodniono w doświadczeniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo*.

Takrolimus hamuje zwłaszcza tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są przede wszystkim 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 γ -interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.

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 takrolimus stosowano w pierwotnej immunosupresji u około 175 pacjentów po przeszczepieniu płuca, 475 pacjentów po przeszczepieniu trzustki i 630 pacjentów po przeszczepieniu jelita. Na ogół, profil bezpieczeństwa takrolimusu w tych opublikowanych badaniach wydaje się być podobny do opisywanego w wynikach pochodzących z dużych badań, w których stosowano takrolimus do początkowego leczenia pacjentów z przeszczepami wątroby, nerek i serca. Dane dotyczące skuteczności wyników największych z przeprowadzonych badań w każdym wskazaniu podsumowano poniżej.

Przeszczepienie płuca

Wstępna analiza przeprowadzonego niedawno wieloośrodkowego badania dotyczy leczenia 110 pacjentów, których randomizowano w proporcji 1:1 do grupy otrzymującej takrolimus lub do grupy cyklosporyny. 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 z grupy takrolimusu zgłaszano mniejszą częstość występowania epizodów odrzucania przeszczepu o ostrym przebiegu w porównaniu do pacjentów z grupy cyklosporyny (11,5% vs. 22,6%) oraz mniejszą częstość występowania odrzucania o przewlekłym przebiegu, zespół zarostowego zapalenia oskrzelików (2,86% vs. 8,57%). Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 80,8% w grupie otrzymującej takrolimus i 83% w grupie leczonej cyklosporyną (Treede et al. 3rd 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 leczonej takrolimusem i 71% w grupie cyklosporyny, a po 2 latach, odpowiednio, 76% i 66%. Epizody odrzucania przeszczepu o ostrym przebiegu na 100 pacjento-dni występowały rzadziej w grupie leczonej takrolimusem (0,85 epizodów) niż w grupie cyklosporyny (1,09 epizodów). Zarostowe zapalenie oskrzelików wystąpiło u 21,7% pacjentów otrzymujących takrolimus w porównaniu do 38,0% pacjentów z grupy cyklosporyny ($p = 0,025$). U istotnie większej liczby pacjentów leczonych cyklosporyną ($n = 13$) była konieczna zmiana na takrolimus niż u pacjentów otrzymujących takrolimus zmiana na cyklosporynę ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995; 60:580).

W dodatkowym dwuośrodkowym badaniu, 26 pacjentów randomizowano do grupy leczonej takrolimusem, a 24 pacjentów do grupy cyklosporyny. Takrolimus początkowo podawano 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 ng/ml do 15 ng/ml. Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 73,1% w grupie takrolimusu w porównaniu do 79,2% w grupie cyklosporyny. 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. Liczba epizodów odrzucania o ostrym przebiegu była mniejsza w tych trzech badaniach, gdy stosowano takrolimus. W jednym z badań donoszono o znacznie mniejszej częstości występowania zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików po podaniu takrolimusu.

Przeszczepienie trzustki

Badaniem wieloośrodkowym objęto 205 pacjentów poddawanych jednoczesnemu przeszczepieniu trzustki i nerki, których randomizowano do grupy leczonej takrolimusem ($n = 103$) lub do grupy otrzymującej cyklosporynę ($n = 102$). Początkowa dawka doustna (per protocol) 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 leczonej takrolimusem: 91,3% vs. 74,5% w grupie cyklosporyny ($p < 0,0005$), podczas gdy przeżywalność przeszczepionych nerek była zbliżona w obu grupach. Ogółem u 34 pacjentów zmieniono leczenie 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 leczeniu pierwotnym po przeszczepieniu jelita wykazały, że wyliczone do celów ubezpieczeniowych współczynniki przeżywalności 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'a (EBV) i cytomegalii (CMV), augmentacja szpiku kostnego, dodatkowe stosowanie daklizumabu będącego antagonistą interleukiny-2, mniejsze początkowe dawki takrolimusu i docelowe najmniejsze skuteczne stężenia w pełnej krwi 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

Wykazano, że u ludzi takrolimus może być wchłaniany przez przewód pokarmowy. Po podaniu doustnym produktu leczniczego Tacrolimus Accord, takrolimus osiąga maksymalne stężenie (C_{max}) we krwi po około 1 do 3 godzinach. Wydaje się, że u niektórych pacjentów takrolimus jest wchłaniany w sposób ciągły przez dłuższy czas, co daje stosunkowo płaski profil wchłaniania. Średni zakres dostępności biologicznej podanego doustnie takrolimusu wynosi 20% do 25%.

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

U zdrowych osób, wykazano biorównoważność leku zawierającego takrolimus o mocy 0,5 mg, 1 mg i 5 mg w kapsułkach, podawanego w równoważnych dawkach.

Stopień i szybkość wchłaniania takrolimusu są największe, jeżeli przyjmuje się go na czczo. Obecność pokarmu zmniejsza stopień i szybkość wchłaniania takrolimusu, najbardziej po spożyciu posiłku z dużą zawartością tłuszczu. Wpływ posiłku z dużą zawartością węglowodanów jest mniejszy.

U pacjentów z przeszczepioną wątrobą w stanie stabilnym, dostępność biologiczna takrolimusu zmniejszyła się, gdy podawano go po posiłku z umiarkowaną zawartością tłuszczu (34% kalorii). Obserwowano wyraźne zmniejszenie się wartości AUC (27%) i C_{max} (50%), oraz zwiększenie t_{max} (173%) w pełnej krwi.

W badaniach u pacjentów z przeszczepioną nerką w stanie stabilnym, którym podawano doustnie takrolimus niezwłocznie po lekkim śniadaniu (kontynentalnym), wpływ pokarmu na doustną dostępność biologiczną był mniej zaznaczony. Obserwowano wyraźne zmniejszenie się wartości AUC (2-12%) i C_{max} (15-38%) oraz zwiększenie t_{max} (38-80%) w pełnej krwi.

Wydzielanie żółci nie wpływa na wchłanianie takrolimusu.

Istnieje ścisły związek między wartością AUC a najmniejszym skutecznym stężeniem leku w stanie stacjonarnym w pełnej krwi. Monitorowanie stężeń minimalnych w pełnej krwi pozwala zatem na prawidłową ocenę ogólnoustrojowej ekspozycji na lek.

Dystrybucja i eliminacja

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 α -1.

Takrolimus przenika do wielu 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.

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.

Metabolizm i biotransformacja

Takrolimus jest metabolizowany w dużym stopniu w wątrobie głównie z udziałem izoenzymu cytochromu P450- CYP3A4. 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 lub 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.

Wydalenie

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach i pawianach stwierdzono, że nerki i trzustka były głównymi docelowymi narządami toksycznego działania takrolimusu. U szczurów takrolimus wykazywał toksyczne działanie na układ nerwowy i oczy. W czasie dożylnego podawania takrolimusu królikom obserwowano przemijające 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 uległy też masa urodzeniowa, przeżywalność i rozwój.

U samców szczurów takrolimus wpływał negatywnie na płodność poprzez zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa (E 468)
Hypromeloza E5
Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka kapsułki

Tacrolimus Accord, 0,5 mg: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), sodu laurylosiarczan

Tacrolimus Accord, 1 mg: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), sodu laurylosiarczan

Tacrolimus Accord, 5 mg: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172), sodu laurylosiarczan, woda oczyszczona

Tusz do oznakowania otoczki kapsułki: szelak, glikol propylenowy, potasu wodorotlenek, żelaza tlenek czarny (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tacrolimus wykazuje niezgodność z PCV. Systemy łączące, strzykawki i inny sprzęt stosowany do przygotowania zawiesiny z produktu leczniczego Tacrolimus Accord nie powinny zawierać PCV.

6.3 Okres ważności

Tacrolimus Accord 0,5mg/1 mg: 2 lata
Tacrolimus Accord 5 mg: 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Kapsułki twarde należy przyjąć natychmiast po wyjęciu z blistra.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium

Lek Tacrolimus Accord, 0,5 mg
Opakowanie zawiera 20, 30, 50, 60 i 100 kapsułek twardych.

Lek Tacrolimus Accord, 1 mg
Opakowanie zawiera 20, 30, 50, 60, 90 i 100 kapsułek twardych.

Lek Tacrolimus Accord, 5 mg
Opakowanie zawiera 30,50,60 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

Accord Healthcare Limited
Sage House
319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Wielka Brytania

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

17989 – 0,5 mg; 17990 – 1 mg; 20258 – 5 mg

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

15.03.2011 – 0,5 mg, 1 mg; 06.06.2012 – 5 mg

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.11.2012