

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dailiport, 0,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Dailiport, 1 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Dailiport, 2 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Dailiport, 3 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Dailiport, 5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dailiport, 0,5 mg

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 0,5 mg takrolimusu (*Tacrolimusum*) w postaci takrolimusu jednowodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 51 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 5,4 mikrograma żółcieni pomarańczowej FCF (E 110).

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 0,4 mikrograma czerwieni Allura AC (E 129).

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 3,4 mikrograma tartrazyny (E 102).

Dailiport, 1 mg

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 1 mg takrolimusu (*Tacrolimusum*) w postaci takrolimusu jednowodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 102 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 7,4 mikrograma żółcieni pomarańczowej FCF (E 110).

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 0,6 mikrograma czerwieni Allura AC (E 129).

Dailiport, 2 mg

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 2 mg takrolimusu (*Tacrolimusum*) w postaci takrolimusu jednowodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 204 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 9,3 mikrograma żółcieni pomarańczowej FCF (E 110).

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 0,8 mikrograma czerwieni Allura AC (E 129).

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 17,4 mikrograma tartrazyny (E 102).

Dailiport, 3 mg

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 3 mg takrolimusu (*Tacrolimusum*) w postaci takrolimusu jednowodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 306 mg laktozy (w postaci laktozy

jednowodnej.

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 51,9 mikrograma żółcieni pomarańczowej FCF (E 110).

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 1,0 mikrogram czerwieni Allura AC (E 129).

Dailiport, 5 mg

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 5 mg takrolimusu (*Tacrolimusum*) w postaci takrolimusu jednowodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 510 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 18,6 mikrograma żółcieni pomarańczowej FCF (E 110).

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 1,5 mikrograma czerwieni Allura AC (E 129).

Tusz do nadruku zawiera śladowe ilości:

- czerwieni Allura AC lak aluminiowy (E 129) (14% w/w całkowitego składu tuszu);
- żółcieni pomarańczowej FCF lak aluminiowy (E 110) (3% w/w całkowitego składu tuszu);
- lecytyny sojowej (0,99% w/w całkowitego składu tuszu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda

Dailiport, 0,5 mg

Kapsułka żelatynowa w rozmiarze 5 (długości 10,7-11,5 mm) z jasnobrązowym korpusem i jasnożółtym wieczkiem, z czarnym nadrukiem „0.5 mg”, zawierająca biały do żółtawego proszek lub sprasowany proszek.

Dailiport, 1 mg

Kapsułka żelatynowa w rozmiarze 4 (długości 14,0-14,6 mm) z jasnobrązowym korpusem i białym wieczkiem, z czarnym nadrukiem „1 mg”, zawierająca biały do żółtawego proszek lub sprasowany proszek.

Dailiport, 2 mg

Kapsułka żelatynowa w rozmiarze 3 (długości 15,6-16,2 mm) z jasnobrązowym korpusem i ciemnozielonym wieczkiem, z czarnym nadrukiem „2 mg”, zawierająca biały do żółtawego proszek lub sprasowany proszek.

Dailiport, 3 mg

Kapsułka żelatynowa w rozmiarze 2 (długości 17,7-18,3 mm) z jasnobrązowym korpusem i jasnopomarańczowym wieczkiem, z czarnym nadrukiem „3 mg”, zawierająca biały do żółtawego proszek lub sprasowany proszek.

Dailiport, 5 mg

Kapsułka żelatynowa w rozmiarze 0 (długości 21,4-22,0 mm) z jasnobrązowym korpusem i różowym wieczkiem, z czarnym nadrukiem „5 mg”, zawierająca biały do żółtawego proszek lub sprasowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby.

Leczenie w przypadku odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na leczenie innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dailiport jest doustnym produktem leczniczym zawierającym takrolimus do przyjmowania raz na dobę. Leczenie produktem Dailiport wymaga uważnego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony i wyposażony personel. Ten 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.

Nie należy zastępować różnych postaci farmaceutycznych takrolimusu do podawania doustnego bez nadzoru klinicznego. Nieumyślna, niezamierzona lub nienadzorowana przez lekarza zamiana pomiędzy postaciami farmaceutycznymi takrolimusu o różnym profilu uwalniania 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 takrolimus w jednej postaci farmaceutycznej, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania; zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod ścisłym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkty 4.4 i 4.8). Po zamianie na zawierający takrolimus produkt leczniczy w jakiegokolwiek innej postaci konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie dawki, aby mieć pewność, że ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus pozostała niezmienną.

Dawkowanie

Przedstawione niżej zalecane dawki początkowe należy traktować wyłącznie jako wskazówkę. W początkowym okresie pooperacyjnym produkt Dailiport podaje się rutynowo jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi. Dawka może się różnić w zależności od wybranego schematu leczenia immunosupresyjnego. Dawkowanie produktu Dailiport należy ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania przeszczepu i tolerancji leczenia oraz monitorowania stężenia leku we krwi (patrz niżej, „Monitorowanie stężenia leku”). Jeśli wystąpią kliniczne objawy odrzucania, należy rozważyć zmianę leczenia immunosupresyjnego.

U *de novo* biorców nerki i biorców wątroby wartość AUC_{0-24} takrolimusu w postaci o przedłużonym uwalnianiu była w 1. dniu leczenia mniejsza odpowiednio o 30% i 50% niż po zastosowaniu takrolimusu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w równoważnych dawkach. Do 4. dnia ekspozycja ogólnoustrojowa mierzona jako minimalne stężenie takrolimusu w obu postaciach farmaceutycznych jest podobna u pacjentów po przeszczepieniu nerki i pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Podczas stosowania produktu Dailiport zaleca się uważne i częste kontrolowanie minimalnego stężenia takrolimusu w ciągu 2 pierwszych tygodni po przeszczepieniu w celu zapewnienia odpowiedniej ogólnoustrojowej ekspozycji na lek bezpośrednio po przeszczepieniu. Ponieważ takrolimus jest substancją o małym klirensie, dostosowanie dawki produktu Dailiport może trwać kilka dni zanim uzyska się stałe stężenie leku we krwi.

W celu zahamowania odrzucania przeszczepu należy utrzymywać immunosupresję, dlatego nie można określić czasu trwania leczenia doustnego.

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu nerki

Leczenie produktem Dailiport należy rozpocząć od dawki 0,20-0,30 mg/kg mc./dobę, podawanej raz na dobę, rano. Podawanie takrolimusu należy rozpocząć w ciągu 24 godzin po zakończeniu zabiegu

chirurgicznego.

Dawki produktu Dailiport są zazwyczaj zmniejszane w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach możliwe jest odstawienie innych jednocześnie stosowanych leków immunosupresyjnych i kontynuowanie podawania produktu Dailiport w monoterapii. Zmiany stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu mogą zmieniać farmakokinetykę takrolimusu i może być konieczne dalsze dostosowanie dawki.

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu wątroby

Leczenie produktem Dailiport należy rozpocząć od dawki 0,10-0,20 mg/kg mc./dobę, podawanej raz na dobę, rano. Podawanie takrolimusu należy rozpocząć w ciągu około 12-18 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego. Dawki produktu Dailiport są zazwyczaj zmniejszane w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach możliwe jest odstawienie innych jednocześnie stosowanych leków immunosupresyjnych i kontynuowanie podawania produktu Dailiport w monoterapii. Zmiany stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu mogą zmieniać farmakokinetykę takrolimusu i może być konieczne dalsze dostosowanie dawki.

Zamiana takrolimusu o natychmiastowym uwalnianiu na produkt Dailiport

U pacjentów z przeszczepem alogenicznym, otrzymujących dwa razy na dobę takrolimus o natychmiastowym uwalnianiu i u których konieczna jest zmiana leczenia na podawany raz na dobę produkt Dailiport, dawka dobową powinna pozostać w stosunku 1:1 (mg:mg). Dailiport należy przyjmować rano.

U pacjentów w stanie stabilnym, u których takrolimus o natychmiastowym uwalnianiu (przyjmowany dwa razy na dobę) zamieniono na takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (przyjmowany raz na dobę) stosując dawkę dobową pozostającą w stosunku 1:1 (mg:mg), ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus (AUC_{0-24}) po zastosowaniu produktu leczniczego w postaci o przedłużonym uwalnianiu była mniejsza o około 10% niż po zastosowaniu takrolimusu o natychmiastowym uwalnianiu. Zależność między minimalnym stężeniem takrolimusu we krwi (C_{24}) a ogólnoustrojową ekspozycją (AUC_{0-24}) jest podobna dla takrolimusu w obu postaciach farmaceutycznych. W razie zamiany takrolimusu o natychmiastowym uwalnianiu na produkt Dailiport, minimalne stężenie takrolimusu należy oznaczyć przed zmianą leczenia i w ciągu 2 tygodni po zmianie. Po zamianie należy kontrolować minimalne stężenie takrolimusu i, w razie konieczności, modyfikować dawkę produktu leczniczego w celu utrzymania zbliżonej ekspozycji ogólnoustrojowej.

Zmiana z cyklosporyny na takrolimus

Należy zachować ostrożność podczas zamiany leczenia z zastosowaniem cyklosporyny na takrolimus (patrz punkty 4.4 i 4.5). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu. Leczenie produktem Dailiport należy rozpoczynać po uwzględnieniu stężenia cyklosporyny we krwi i stanu klinicznego pacjenta. W razie zwiększonego stężenia cyklosporyny we krwi podanie takrolimusu należy opóźnić. W praktyce leczenie takrolimusem rozpoczyna się 12-24 godziny po zakończeniu leczenia cyklosporyną. Po zmianie leczenia należy kontynuować kontrolowanie stężenia cyklosporyny, gdyż jej klirens może być zmieniony.

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego

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

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu nerki lub wątroby

W przypadku zmiany z leczenia innymi lekami immunosupresyjnymi na produkt Dailiport podawany raz na dobę, leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki początkowej zalecanej w przeszczepieniu odpowiednio nerki i wątroby w zapobieganiu odrzuceniu przeszczepu.

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu serca

U dorosłych pacjentów po zmianie leczenia na produkt Dailiport doustna dawka początkowa wynosi

0,15 mg/kg mc./dobę, podawana raz na dobę, rano.

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu innych narządów

Wprawdzie brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów po przeszczepieniach płuc, trzustki lub jelita, takrolimus o natychmiastowym uwalnianiu stosowano u pacjentów po przeszczepieniu płuc w doustnej dawce początkowej 0,10-0,15 mg/kg mc. na dobę, u pacjentów po przeszczepieniu trzustki w doustnej dawce początkowej 0,2 mg/kg mc. na dobę, a u pacjentów po przeszczepieniu jelita w doustnej dawce początkowej 0,3 mg/kg mc. na dobę.

Monitorowanie stężenia leku

Dawkowanie należy ustalać przede wszystkim na podstawie indywidualnej oceny klinicznej odrzucania i tolerowania przeszczepu u każdego pacjenta, wspomaganej monitorowaniem minimalnego stężenia (trough level) takrolimusu w pełnej krwi.

Dla ustalenia optymalnego dawkowania dostępnych jest kilka immunologicznych metod oznaczania stężenia takrolimusu w pełnej krwi. 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. Zależność między najmniejszymi stężeniami takrolimusu we krwi (C_{24}) a ogólnoustrojową ekspozycją na lek (AUC_{0-24}) dla takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu i takrolimusu o natychmiastowym uwalnianiu jest podobna.

W okresie po przeszczepieniu narządu należy monitorować minimalne stężenia takrolimusu we krwi. Minimalne stężenia takrolimusu we krwi należy oznaczać po upływie około 24 godzin od podania dawki, bezpośrednio przed podaniem następnej dawki. Zalecane jest częste kontrolowanie minimalnego stężenia we krwi w ciągu pierwszych dwóch tygodni po przeszczepieniu narządu, a następnie okresowo podczas leczenia podtrzymującego. Minimalne stężenie takrolimusu we krwi należy również dokładnie kontrolować po zmianie takrolimusu o natychmiastowym uwalnianiu na produkt Dailiport, modyfikacji dawki, zmianach schematu leczenia immunosupresyjnego lub jednoczesnym podaniu substancji, które mogą zmieniać stężenia takrolimusu w pełnej krwi (patrz punkt 4.5). Częstość oznaczeń stężenia we krwi zależy od potrzeb klinicznych. Ponieważ takrolimus jest produktem leczniczym o małym klirensie, docelowy stan stacjonarny po modyfikacji schematu dawkowania może być uzyskany dopiero po kilku dniach.

Dane z badań klinicznych wskazują, że u większości pacjentów można uzyskać powodzenie w leczeniu, jeśli utrzymywane są minimalne stężenia takrolimusu we krwi poniżej 20 ng/ml. Interpretacja wartości stężeń w pełnej krwi wymaga uwzględnienia stanu klinicznego pacjenta. W praktyce klinicznej minimalne stężenia w pełnej krwi we wczesnym okresie po przeszczepieniu znajdowały się zazwyczaj w zakresie od 5 do 20 ng/ml u biorców wątroby i od 10 do 20 ng/mg u pacjentów po przeszczepieniu nerki i serca. Podczas następującego później leczenia podtrzymującego stężenia takrolimusu we krwi u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, nerki i serca mieściły się w zakresie od 5 do 15 ng/ml.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

Czynność nerek nie wpływa na farmakokinetykę takrolimusu (patrz punkt 5.2), dlatego dostosowanie dawki nie jest konieczne. Jednak ze względu na możliwe działanie nefrotoksyczne takrolimusu zalecane jest uważne kontrolowanie czynności nerek (w tym seryjne oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy, obliczanie klirensu kreatyniny i monitorowanie objętości wydalanego moczu).

Rasa

Pacjenci rasy czarnej mogą wymagać stosowania większych dawek takrolimusu niż pacjenci rasy białej w celu uzyskania podobnych minimalnych stężeń leku.

Płeć

Nie wykazano, aby u kobiet konieczne było stosowanie innych dawek niż u mężczyzn w celu uzyskania podobnych minimalnych stężeń leku.

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Dailiport u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Dostępne są ograniczone dane, ale nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Dailiport przeznaczony jest do stosowania raz na dobę. Zaleca się doustne podawanie dobowej dawki raz na dobę, rano.

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde należy przyjmować natychmiast po wyjęciu z blistra. Pacjentów należy poinformować, że nie wolno połykać środka pochłaniającego wilgoć. Kapsułki należy połykać **w całości**, popijając płynem (najlepiej wodą). W celu uzyskania maksymalnego wchłaniania, produkt leczniczy Dailiport należy przyjmować na pusty żołądek lub co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem albo 2-3 godziny po posiłku (patrz punkt 5.2). Jeśli pacjent pominie poranną dawkę, powinien przyjąć ją możliwie szybko jeszcze w tym samym dniu. Nie należy przyjmować podwójnej dawki następnego dnia rano.

Jeśli stan pacjenta nie pozwala na doustne przyjęcie produktu leczniczego bezpośrednio po zabiegu przeszczepienia, leczenie takrolimusem można rozpocząć podając go dożylnie w dawce stanowiącej około 1/5 zalecanej dawki doustnej w danym wskazaniu. Dostępne są produkty lecznicze zawierające takrolimus do podawania dożylnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, soję, orzeszki ziemne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na inne makrolidy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obserwowano przypadki błędnego stosowania leku, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę takrolimusu o natychmiastowym uwalnianiu na takrolimus o przedłużonym uwalnianiu. 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 leczniczy zawierający takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania. Zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod ścisłym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Takrolimusu w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i (lub) skuteczności.

Nie są jeszcze dostępne dane kliniczne o stosowaniu takrolimusu w postaci o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi

immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.

Nie są jeszcze dostępne dane kliniczne o stosowaniu takrolimusu w postaci o przedłużonym uwalnianiu w zapobieganiu odrzucaniu przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów serca.

W początkowym okresie po przeszczepieniu narządu należy rutynowo kontrolować następujące parametry: ciśnienie tętnicze, EKG, stan neurologiczny i wzrok, stężenie glukozy we krwi na czczo, stężenie elektrolitów (zwłaszcza potasu), wskaźniki czynności wątroby i nerek, parametry hematologiczne, parametry krzepnięcia krwi i oznaczenia stężenia białka w osoczu. W razie stwierdzenia klinicznie istotnych zmian, należy rozważyć modyfikację leczenia immunosupresyjnego.

Substancje mogące wywoływać interakcje

Inhibitory lub induktory CYP3A4 jednocześnie z takrolimusem należy podawać jedynie po konsultacji ze specjalistą transplantologiem ze względu na możliwość interakcji lekowych powodujących ciężkie działania niepożądane, w tym odrzucanie lub toksyczność (patrz punkt 4.5).

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami CYP3A4 może zwiększać stężenia takrolimusu we krwi, co może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, w tym nefrotoksyczności, neurotoksyczności i wydłużenia odstępu QT. Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak rytonawir, kobicystat, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, worykonazol, telitromycyna, klarytromycyna lub jozamycyna) z takrolimusem. Jeśli nie można tego uniknąć, należy często monitorować stężenia takrolimusu we krwi, zaczynając w ciągu kilku dni od rozpoczęcia jednoczesnego stosowania, pod nadzorem specjalisty transplantologa, aby w razie konieczności dostosować dawkę i utrzymać podobną ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus. Należy również ściśle monitorować czynność nerek, EKG z odstępem QT włącznie oraz stan kliniczny pacjenta. Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej sytuacji każdego pacjenta. W momencie rozpoczynania leczenia może być wymagane natychmiastowe zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.5).

Podobnie, odstawienie inhibitorów CYP3A4 może wpływać na tempo metabolizmu takrolimusu, prowadząc tym samym do subterapeutycznych stężeń takrolimusu we krwi i dlatego wymaga ścisłego monitorowania oraz nadzoru specjalisty transplantologa.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie z induktorami CYP3A4 może zmniejszać stężenia takrolimusu we krwi, potencjalnie zwiększając ryzyko odrzucania przeszczepu. Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 (takimi jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina) z takrolimusem. Jeśli nie można tego uniknąć, należy często monitorować stężenia takrolimusu we krwi, zaczynając od pierwszych kilku dni jednoczesnego podawania, pod nadzorem specjalisty transplantologa, aby w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu w celu utrzymania podobnej ekspozycji na takrolimus. Należy również ściśle monitorować czynność przeszczepu (patrz punkt 4.5).

Podobnie, odstawienie induktorów CYP3A4 może wpływać na tempo metabolizmu takrolimusu, prowadząc tym samym do supratherapeutycznych stężeń takrolimusu we krwi i dlatego wymaga ścisłego monitorowania oraz nadzoru specjalisty transplantologa.

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).

Produkty ziołowe

Podczas leczenia produktem Dailiport należy unikać preparatów roślinnych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) lub innych preparatów ziołowych ze względu na ryzyko interakcji, które prowadzą albo do zmniejszenia stężenia takrolimusu we krwi i jego skuteczności klinicznej, albo

do zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi i ryzyka działania toksycznego (patrz punkt 4.5).

Inne interakcje

Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu i 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 produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym może zwiększać ryzyko 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.

Nefrotoksyczność

Takrolimus może powodować zaburzenia czynności nerek u pacjentów po przeszczepieniu. Ostra niewydolność nerek, bez aktywnej interwencji, może prowadzić do przewlekłej niewydolności nerek. Należy ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ może być konieczne zmniejszenie dawki takrolimusu. Ryzyko nefrotoksyczności może się zwiększyć w przypadku jednoczesnego podawania takrolimusu z lekami wywołującymi nefrotoksyczność (patrz punkt 4.5). Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusu z lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy ściśle monitorować najmniejsze skuteczne stężenie takrolimusu we krwi oraz czynność nerek i rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia nefrotoksyczności.

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

U pacjentów otrzymujących takrolimus o natychmiastowym uwalnianiu rzadko obserwowano przerost komór lub przerost przegrody serca, określane w raportach jako kardiomiopatie. Działanie takie może również wystąpić podczas stosowania produktu Dailiport. W większości przypadków zmiany te były odwracalne, gdy 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 pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka, leczonych dużymi dawkami leków immunosupresyjnych, należy monitorować z zastosowaniem takich metod, jak echokardiografia lub EKG przed i po przeszczepieniu narządu (np. początkowo po 3 miesiącach, a następnie po 9 do 12 miesięcy). W razie nieprawidłowości należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Dailiport lub zastosowanie innego leku immunosupresyjnego.

Takrolimus może wydłużać odstęp QT i może wywoływać zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*. Należy zachować ostrożność u pacjentów z 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 rozpoznany lub podejrzanym zespołem wrodzonego lub nabytego wydłużenia odstępu QT, bądź u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze wydłużające odstępn QT, wywołujące zaburzenia elektrolitowe lub zwiększające ekspozycję na takrolimus (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia limfoproliferacyjne i nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych takrolimusem opisywano występowanie zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z wirusem Epsteina-Barr (EBV) oraz inne zmiany złośliwe, w tym rak skóry i mięsak Kaposiego patrz punkt 4.8. Połączenie leków immunosupresyjnych, takich jak przeciwciała przeciwlifocytarne (np. bazyliksymab, daklizumab) z takrolimusem zwiększa ryzyko związanych z EBV zaburzeń limfoproliferacyjnych. Ryzyko rozwoju zaburzeń limfoproliferacyjnych zwiększone jest u pacjentów, u których nie stwierdzono przeciwciał przeciwko antygenowi kapsydu wirusa EBV (EBV-VCA). Dlatego w tej grupie pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Dailiport 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.

U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano występowanie mięsaka Kaposiego, w tym przypadki o agresywnej postaci choroby oraz zakończone zgonem. W niektórych przypadkach po zmniejszeniu intensywności leczenia immunosupresyjnego obserwowano regresję mięsaka Kaposiego.

Podobnie jak w przypadku innych silnych związków immunosupresyjnych, nieznane jest ryzyko rozwoju wtórnych nowotworów.

Tak 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.

Zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne

Pacjenci leczeni produktami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, są bardziej narażeni na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe i pierwotniakowe), takie jak zakażenie wirusem CMV, nefropatia związana z zakażeniem wirusem BK i postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *Progressive multifocal leucoencephalopathy* - PML) związana z zakażeniem wirusem JC. 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 są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych chorób, w tym do odrzucania przeszczepu. Lekarz powinien uwzględnić te choroby w diagnostyce różnicowej u pacjentów z immunosupresją, u których pogarsza się czynność wątroby lub nerek, lub nasilają się objawy neurologiczne. Zapobieganie i leczenie należy prowadzić zgodnie z odpowiednimi wytycznymi klinicznymi.

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.

Mikroangiopatia zakrzepowa (TMA, ang. *Thrombotic Microangiopathy*) (w tym zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS, ang. *Haemolytic Uraemic Syndrome*) i zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP, ang. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*))

Rozpoznanie TMA, w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) i zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS), która czasem prowadzi do niewydolności nerek lub zgonu, należy rozważyć u pacjentów z niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością, zmęczeniem, zmiennymi objawami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek i gorączką. W przypadku rozpoznania TMA konieczne jest podjęcie natychmiastowego leczenia, a także, według uznania lekarza prowadzącego, należy rozważyć przerwanie leczenia takrolimusem

Jednoczesne podawanie takrolimusu z inhibitorem mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*) (np. sirolimusem, ewerolimusem) może zwiększyć ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym zespołu hemolityczno-mocznicowego i zakrzepowej plamicy małopłytkowej).

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

U pacjentów leczonych takrolimusem notowano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (ang. *pure red cell aplasia*, PRCA). U wszystkich pacjentów stwierdzono czynniki ryzyka dla PRCA, takie jak zakażenie parwowirusem B19, choroba podstawowa lub stosowane jednocześnie leki związane z rozwojem PRCA.

Szczególne grupy pacjentów

Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów ras innych niż biała i pacjentów ze zwiększonym ryzykiem immunologicznym (tj. ponowne przeszczepienie, wykryte przeciwciała reaktywne w panelu [ang. *Panel Reactive Antibodies*, PRA]).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Dailiport, 0,5 mg i Dailiport, 2 mg

Produkt leczniczy Dailiport zawiera laktozę i barwniki azowe zawierające sód.

Ten 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 barwniki azowe żółcień pomarańczową FCF (E 110), czerwień Allura AC (E 129) i tartrazynę (E 102), które mogą powodować reakcje alergiczne.

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

Dailiport, 1 mg, Dailiport, 3 mg i Dailiport, 5 mg

Produkt leczniczy Dailiport zawiera laktozę i barwniki azowe zawierające sód.

Ten 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 barwniki azowe żółcień pomarańczową FCF (E 110) i czerwień Allura AC (E 129), które mogą powodować reakcje alergiczne.

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

Tusz użyty do oznakowania kapsułek zawiera lecytynę sojową. U pacjentów z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję należy ocenić stosunek ryzyka i nasilenia reakcji nadwrażliwości do korzyści z zastosowania produktu Dailiport.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje w fazie 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 substancji lub produktów roślinnych o znanym wpływie hamującym lub pobudzającym na CYP3A4 może wpływać na metabolizm takrolimus, odpowiednio zwiększając lub zmniejszając jego stężenie we krwi. Podobnie, odstawienie takich produktów lub produktów roślinnych może wpływać na tempo metabolizmu takrolimus, a tym samym na stężenia takrolimus we krwi.

W badaniach farmakokinetycznych wykazano, że zwiększenie stężeń takrolimus we krwi po jednoczesnym podaniu z inhibitorami CYP3A4 wynika głównie ze zwiększenia dostępności biologicznej takrolimus po podaniu doustnym na skutek zahamowania metabolizmu żołądkowo-jelitowego. Wpływ na klirens wątrobowy jest mniej wyraźny.

Dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania jakichkolwiek substancji, które mogą zmieniać procesy metaboliczne przebiegające z udziałem CYP3A4 lub w inny sposób wpływać na stężenie takrolimus we krwi, stanowczo zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia takrolimus we krwi pod nadzorem specjalisty transplantologa, a także czynności przeszczepu i wydłużenia odstępu QT (badanie EKG) oraz czynności nerek i występowania działań niepożądanych, w tym neurotoksyczności, oraz przerwanie stosowania lub odpowiednie dostosowanie jego dawki w celu utrzymania stałej ekspozycji na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4). Podobnie, należy ściśle monitorować pacjentów podczas stosowania takrolimus równocześnie z wieloma substancjami, które wpływają na CYP3A4, ponieważ wpływ na ekspozycję na takrolimus może być nasilony lub osłabiony.

Poniżej wymieniono produkty lecznicze, które mają wpływ na takrolimus. Przykłady interakcji lekowych nie są zbiorem zamkniętymi i nie są wyczerpujące, dlatego należy sprawdzać informacje dołączone do każdego produktu leczniczego, który podaje się jednocześnie z takrolimusem pod kątem szlaku metabolicznego, dróg interakcji, potencjalnego ryzyka i konkretnych działań, które należy podjąć w przypadku jednoczesnego stosowania.

Produkty lecznicze, które mają wpływ na takrolimus

Klasa lub nazwa produktu leczniczego lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
Grejpfrut lub sok grejpfrutowy	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia (ang. <i>trough concentrations</i>) takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) [patrz punkt 4.4].	Unikać grejpfrutów lub soku grejpfrutowego
Cyklosporyna	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi. Ponadto, może wystąpić synergistyczne i (lub) addycyjne działanie nefrotoksyczne.	Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimus (patrz punkt 4.4).

<p>Produkty o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym: aminoglikozydy, inhibitory gyrazy, wankomycyna, sulfametoksazol + trimetoprym, NLPZ, gancyklowir, acyklowir, amfoterycyna B, ibuprofen, cydofowir, foskarnet</p>	<p>Mogą nasilać działanie nefrotoksyczne lub neurotoksyczne takrolimusu.</p>	<p>Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusu z lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy monitorować czynność nerek oraz inne skutki uboczne i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu.</p>
<p>Silne inhibitory CYP3A4: leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, worykonazol), antybiotyki makrolidowe (np. telitromycyna, troleandomycyna, klarytromycyna, jozamycyna), inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir, nelfinawir, sakwinawir), inhibitory proteazy HCV (np. telaprewir, boceprewir oraz połączenie ombitaswiru i parytaprewiru z rytonawirem, w skojarzeniu z dazabuwirem lub bez niego), nefazodon, kobicystat nasilający farmakokinetykę i inhibitory kinazy idelalazyb, cerytynib.</p> <p>Zaobserwowano także silne interakcje z antybiotykiem makrolidowym – erytromycyną.</p>	<p>Mogą zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. nefrotoksyczności, neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT), co wymaga ścisłego monitorowania [patrz punkt 4.4].</p> <p>Mogą wystąpić szybkie i gwałtowne wzrosty stężenia takrolimusu już 1–3 dni po jednoczesnym podaniu, mimo niezwłocznego zmniejszenia dawki takrolimusu.</p> <p>Ogólna ekspozycja na takrolimus może zwiększać się > 5 krotnie. Kiedy podawane są skojarzenia z rytonawirem, ekspozycja na takrolimus może zwiększać się > 50 krotnie. Niemal wszyscy pacjenci mogą wymagać zmniejszenia dawki takrolimusu i konieczne może być czasowe przerwanie stosowania takrolimusu.</p> <p>Wpływ na stężenia takrolimusu we krwi może utrzymywać się przez kilka dni po zakończeniu jednoczesnego podawania.</p>	<p>Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4, należy rozważyć pominięcie dawki takrolimusu w dniu rozpoczęcia podawania silnego inhibitora CYP3A4. Należy wznowić stosowanie takrolimusu następnego dnia, w zmniejszonej dawce, w oparciu o stężenia takrolimusu we krwi. Zmiany dawki i (lub) częstości dawkowania takrolimusu powinny być zindywidualizowane i w razie potrzeby dostosowane w oparciu o najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu, które należy ocenić na początku leczenia, kontrolować często w trakcie leczenia (zaczynając w ciągu kilku pierwszych dni) i ponownie ocenić podczas i po zakończeniu leczenia inhibitorem CYP3A4. Po zakończeniu leczenia odpowiednią dawkę i częstość dawkowania takrolimusu należy ustalać na podstawie stężeń takrolimusu we krwi. Należy uważnie kontrolować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne działania niepożądane.</p>
<p>Umiarkowane lub słabe inhibitory CYP3A4: leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol, izawukonazol, klotrymazol, mikonazol), antybiotyki makrolidowe (np. azytromycyna), blokery kanału wapniowego (np. nifedypina, nikardypina, diltiazem, werapamil), amiodaron, danazol, etynyloestradiol, lanzoprazol, omeprazol, leki przeciwko</p>	<p>Mogą zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) [patrz punkt 4.4]. Może wystąpić szybkie zwiększenie stężenia takrolimusu.</p>	<p>Należy często kontrolować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi, zaczynając od pierwszych dni jednoczesnego podawania. W razie potrzeby zmniejszyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy uważnie kontrolować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne działania niepożądane.</p>

wirusowi HCV elbaswir/grazoprewir i glekaprewir/pibrentaswir, lek przeciwko wirusowi CMV letermowir oraz inhibitory kinazy tyrozynowej nilotynib, kryzotynib, imatynib i (chińskie) produkty roślinne zawierające wyciągi z cytryńca chińskiego (<i>Schisandra sphenanthera</i>)		
W warunkach <i>in vitro</i> wykazano, że następujące substancje są potencjalnymi inhibitorami metabolizmu takrolimusu: bromokryptyna, kortyzon, dapson, ergotamina, gestoden, lidokaina, mefenytoina, midazolam, nilwadypina, noretysteron, chinidyna, tamoksyfen	Mogą zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) (patrz punkt 4.4).	Należy kontrolować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę takrolimusu (patrz punkt 4.2). Należy uważnie kontrolować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne działania niepożądane.
Silne induktory CYP3A4: ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, apalutamid, enzalutamid, mitotan lub ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mogą zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania (patrz punkt 4.4). Maksymalne stężenia takrolimusu we krwi mogą wystąpić 1–2 tygodnie po jednoczesnym podaniu. Efekt może utrzymywać się 1–2 tygodnie po zakończeniu leczenia.	Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania. Jeśli nie można tego uniknąć, pacjenci mogą wymagać zwiększenia dawki takrolimusu. Zmiany dawki takrolimusu powinny być zindywidualizowane i w razie potrzeby dostosowane w oparciu o najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu, które należy ocenić na początku leczenia, kontrolować często w trakcie leczenia (zaczynając w ciągu kilku pierwszych dni) i ponownie ocenić podczas i po zakończeniu leczenia induktorem CYP3A4. Po zakończeniu stosowania induktora CYP3A4 konieczne może być stopniowe dostosowywanie dawki takrolimusu. Należy uważnie kontrolować czynność przeszczepu.
Umiarkowane induktory CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazyd, ryfabutyna, efawirenz, etrawiryna, newirapina; słabe induktory CYP3A4: flukloksacylina	Mogą zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania (patrz punkt 4.4).	Należy kontrolować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zwiększyć dawkę takrolimusu (patrz punkt 4.2). Należy uważnie kontrolować czynność przeszczepu.
Kaspofungina	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania. Mechanizm interakcji nie został potwierdzony.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zwiększyć dawkę takrolimusu (patrz punkt 4.2). Należy uważnie kontrolować czynność przeszczepu.

Kannabidiol (inhibitor P-gp)	Występowały przypadki zwiększonego stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego stosowania takrolimusu z kannabidiolem. Może to być spowodowane hamowaniem aktywności glikoproteiny P w jelitach, co prowadzi do zwiększenia biodostępności takrolimusu.	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu i kannabidiolu, uważnie kontrolując działania niepożądane. Należy kontrolować stężenia minimalne takrolimusu we krwi pełnej i w razie konieczności zmodyfikować jego dawkę (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Produkty o znanym silnym powinowactwie do białek osocza, np. NLPZ, doustne leki przeciwzakrzepowe, doustne leki przeciwcukrzycowe	Takrolimus w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Należy rozważyć możliwe interakcje z innymi substancjami czynnymi o znanym silnym powinowactwie do białek osocza.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu (patrz punkt 4.2).
Leki prokinetyczne: metoklopramid, cymetydyna oraz wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu	Mogą zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT).	Należy kontrolować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę takrolimusu (patrz punkt 4.2). Należy uważnie kontrolować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne działania niepożądane.
Podtrzymujące dawki kortykosteroidów	Mogą zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania [patrz punkt 4.4].	Należy kontrolować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zwiększyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy uważnie kontrolować czynność przeszczepu.
Duża dawka prednizolonu lub metyloprednizolonu	Może wpływać na stężenia takrolimusu we krwi (zwiększać lub zmniejszać) po podaniu w leczeniu ostrego odrzucania.	Należy kontrolować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu.
Bezpośrednio działająca (ang. <i>Direct-acting antiviral</i> , DAA) terapia przeciwwirusowa	Może wpływać na farmakokinetykę takrolimusu poprzez zmiany czynności wątroby w trakcie terapii DAA, związane z klirensem wirusa zapalenia wątroby. Mogą zmniejszać się stężenia takrolimusu we krwi. Jednak potencjał niektórych DAA	Należy kontrolować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu, aby zapewnić ciągłą skuteczność i bezpieczeństwo.

	do hamowania CYP3A4 może przeciwdziałać temu wpływowi lub prowadzić do zwiększenia stężeń takrolimusu we krwi.	
--	--	--

Jednoczesne podawanie takrolimusu z inhibitorem mTOR (np. sirolimusem, ewerolimusem) może zwiększyć ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym zespołu hemolityczno-mocznicowego i zakrzepowej płamicy małopłytkowej) (patrz punkt 4.4).

Ponieważ leczenie takrolimusem może wiązać się z hiperkaliemią lub nasilać istniejącą wcześniej hiperkaliemię, należy unikać dużych dawek potasu lub leków moczopędnych oszczędzających potas (np. amiloryd, triamteren lub spironolakton) (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy krwi, takimi jak trimetoprym i kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, tak jak amiloryd. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

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 addytywne) 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 interakcjach takrolimusu ze statynami jest ograniczona. Dane kliniczne sugerują, że farmakokinetyka statyn pozostaje w znacznym stopniu niezmienną przy jednoczesnym stosowaniu 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 z 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.

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 prowadzone u kobiet wykazały, że takrolimus przenika przez barierę łożyska. Istnieje ryzyko hiperkaliemii u noworodków (częstość występowania u noworodków wynosi 7,2%, tj. 8 na 111), która zazwyczaj ustępuje samoistnie. 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, należy kontrolować stan noworodka w kierunku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, wywołanych przez takrolimus (zwłaszcza wpływ na nerki).

Wyniki nieinterwencyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa, prowadzonego po dopuszczeniu do obrotu [EUPAS37025]

W badaniu dotyczącym bezpieczeństwa, prowadzonym po dopuszczeniu do obrotu, przeanalizowano dane dotyczące 2905 ciąż, pochodzące z Międzynarodowego rejestru ciąż po przeszczepieniu narządów (ang. *Transplant Pregnancy Registry International*, TPRI) i oceniono wyniki u kobiet leczonych takrolimusem (383 przypadki zgłoszone prospektywnie, w tym 247 pacjentek po przeszczepieniu nerki i 136 pacjentek po przeszczepieniu wątroby) oraz leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi. Na podstawie ograniczonych danych (289 prospektywnie zgłoszonych ciąż z ekspozycją na takrolimus w pierwszym trymestrze) wyniki badania nie wskazywały na zwiększone ryzyko powstawania poważnych wad wrodzonych. Zaobserwowano tendencję do większej częstości występowania samoistnych poronień wśród kobiet leczonych takrolimusem w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Wśród pacjentek po przeszczepieniu nerki leczonych takrolimusem zaobserwowano również większą częstość występowania stanu przedrzucawkowego. Jednak zasadniczo dane są niewystarczające, aby wyciągnąć wnioski dotyczące ryzyka takiego działania. Wśród pacjentek po przeszczepieniu nerki i wątroby, poddanych ekspozycji na takrolimus w trakcie ciąży, około 45%–55% żywych urodzeń było przedwczesnych, przy czym 75%–85% żywo urodzonych dzieci miało prawidłową wagę urodzeniową jak na wiek ciążowy. Podobne wyniki uzyskano przy stosowaniu innych leków immunosupresyjnych, jednak ze względu na ograniczone dane, możliwość wyciągnięcia wniosków jest ograniczona.

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

Karmienie piersią

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

Płodność

U szczurów 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.

Nie przeprowadzono badań wpływu takrolimusu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (występującymi u >10% pacjentów) są: drżenie, zaburzenia czynności nerek, hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia, zakażenia, nadciśnienie tętnicze

i bezsenność.

Częstości działań niepożądanych określono następująco: 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). W obrębie każdej kategorii częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, zgłaszano przypadki występowania zakażenia wirusem CMV, nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związane z zakażeniem wirusem JC.

U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym takrolimus, 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, nowotworami skóry oraz mięsaka Kaposiego.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

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: cukrzyca, stany hiperglikemiczne, hiperkaliemia
często: kwasica metaboliczna, inne zaburzenia elektrolitowe, hiponatremia, przeciążenie płynami, hiperurykemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hipokalcemia, zmniejszenie apetytu, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipertriglicerydemia, hipofosfatemia
niezbyt często: odwodnienie, hipoglikemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia

Zaburzenia psychiczne

bardzo często: bezsenność
często: stany splątania i dezorientacja, depresja, objawy lękowe, omamy, zaburzenia psychiczne, pogorszenie nastroju, zaburzenia nastroju, koszmary senne
niezbyt często: zaburzenia psychotyczne

Zaburzenia układu nerwowego

bardzo często: ból głowy, drżenie mięśniowe
często: zaburzenia układu nerwowego, drgawki, zaburzenia świadomości, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, parestezje i zaburzenia czucia, trudności w pisaniu
niezbyt często: encefalopatia, krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe, śpiączka, zaburzenia mowy i wysławiania się, porażenie

i niedowład, amnezja
rzadko: hipertonia
bardzo rzadko: miastenia
częstość nieznana: zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)

Zaburzenia oka

często: zaburzenia oka, niewyraźne widzenie, światłowstręt
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: zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia naczyniowe

bardzo często: nadciśnienie tętnicze
często: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i niedokrwiennie, niedociśnienie pochodzenia obwodowego, krwotok, choroby naczyń obwodowych
niezbyt często: zakrzepica żył głębokich kończyn, wstrząs, zawał

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

często: śródmiąższowe choroby płuc, duszność, wysięk opłucnowy, kaszel, zapalenie gardła, przekrwienie i zapalenie błon śluzowych nosa
niezbyt często: niewydolność oddechowa, zaburzenia układu oddechowego, astma
rzadko: zespół ostrej niewydolności oddechowej

Zaburzenia żołądka i jelit

bardzo często: biegunka, nudności
często: objawy żołądkowo-jelitowe przedmiotowe i podmiotowe, wymioty, bóle przewodu pokarmowego i bóle brzucha, stany zapalne przewodu pokarmowego, krwotok przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, wodobrzusze, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcia, przedmiotowe i podmiotowe objawy dyspepsji, wzdęcia z oddawaniem gazów, wzdęcia i rozdęcia, luźne stolce
niezbyt często: ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, porażenna niedrożność jelita, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia opróżniania żołądka
rzadko: torbiel rzekoma trzustki, podniedrożność jelita

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

często: zaburzenia przewodów żółciowych, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, zastój żółci i żółtaczką
rzadko: wenookluzyjna choroba wątroby, zakrzepica tętnicy wątrobowej
bardzo rzadko: niewydolność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

niezbyt często: zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło
rzadko: toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella)
bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

bardzo często: zaburzenie czynności nerek
często: niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, toksyczna nefropatia, martwica kanalików nerkowych, nieprawidłowe wyniki badania moczu, skąpomocz, objawy dotyczące pęcherza i cewki moczowej
niezbyt często: zespół hemolityczno-mocznicowy, bezmocz
bardzo rzadko: nefropatia, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

niezbyt często: bolesne miesiączkowanie i krwawienie z macicy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

często: gorączka, ból i uczucie dyskomfortu, osłabienie, obrzęki, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała
niezbyt często: objawy grypopodobne, uczucie roztrzęsienia, zmienione samopoczucie, niewydolność wielonarządowa, uczucie ucisku w klatce piersiowej, nietolerancja temperatury
rzadko: upadek, owrzodzenia, ucisk w klatce piersiowej, pragnienie
bardzo rzadko: zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej

Badania diagnostyczne

bardzo często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
często: zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększenie masy ciała
niezbyt często: zwiększona aktywność amylazy we krwi, nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowa częstość akcji serca i nieprawidłowe tętno, zmniejszenie masy ciała, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
bardzo rzadko: nieprawidłowości w echokardiogramie, wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

często: pierwotne zaburzenia czynności przeszczepu

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

Opis wybranych działań niepożądanych

W szeregu opublikowanych przypadków opisano ból kończyn, jako część zespołu bólu wywołanego przez inhibitor kalcyneuryny (ang. Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome, CIPS). Zazwyczaj jest to obustronny i symetryczny, silny, wznoszący się ból kończyn dolnych, który może być związany z większym niż lecznicze stężeniem takrolimusu. Zespół może reagować na zmniejszenie dawki takrolimusu. W niektórych przypadkach konieczna była zmiana na alternatywną immunosupresję.

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 takrolimus, a objawy obejmowały drżenie mięśniowe, bóle głowy, nudności i wymioty, zakażenia, pokrzywkę, ospałość, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej. Brak swoistej odtrutki dla takrolimus. 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 takrolimus nie jest usuwany z organizmu metodą dializy. W pojedynczych przypadkach, u pacjentów z bardzo dużym stężeniem leku w osoczu, hemofiltracja lub hemodiafiltracja skutecznie zmniejszyła stężenia toksyczne leku. W razie zatrucia lekiem podanym doustnie pomocne może być płukanie żołądka i (lub) podanie adsorbentów (takich jak węgiel aktywny), jeśli środki te zostaną zastosowane w krótkim czasie po przyjęciu leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny.
ATC: L04AD02

Mechanizm działania

Wydaje się, że w działaniu takrolimus na poziomie molekularnym pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoicie 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.

Działanie farmakodynamiczne

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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z zastosowaniem takrolimusu podawanego raz na dobę

Przeszczepienie wątroby

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu oraz takrolimusu o natychmiastowym uwalnianiu, obu podawanych w skojarzeniu z kortykosteroidami, porównywano u 471 pacjentów po przeszczepieniu wątroby *de novo*. Wskaźnik epizodów ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego biopsją w ciągu pierwszych 24 tygodni po przeszczepieniu wynosił 32,6% w grupie otrzymującej takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (N=237) i 29,3% w grupie otrzymującej takrolimus o natychmiastowym uwalnianiu (N=234). Różnica w leczeniu (takrolimus

o przedłużonym uwalnianiu – takrolimus o natychmiastowym uwalnianiu) wynosiła 3,3% (95% przedział ufności [-5,7%, 12,3%]). Po roku współczynnik przeżywalności pacjentów w grupie otrzymującej takrolimus o przedłużonym uwalnianiu wynosił 89,2%, a w grupie otrzymującej takrolimus o natychmiastowym uwalnianiu 90,8%; zmarło 25 pacjentów leczonych takrolimusem o przedłużonym uwalnianiu (14 kobiet, 11 mężczyzn) i 24 pacjentów leczonych takrolimusem o natychmiastowym uwalnianiu (5 kobiet, 19 mężczyzn). 12-miesięczne przeżycie z przeszczepem w przypadku stosowania takrolimusu o przedłużonym i o natychmiastowym uwalnianiu wyniosło odpowiednio 85,3% i 85,6%.

Przeszczepienie nerki

Porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu i takrolimusu o natychmiastowym uwalnianiu, obu w połączeniu z mykofenolanem mofetylu i kortykosteroidami, u 667 pacjentów po przeszczepieniu nerki *de novo*. Wskaźnik epizodów ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego biopsją w ciągu pierwszych 24 tygodni po przeszczepieniu wynosił 18,6% w grupie otrzymującej takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (N=331) i 14,9% w grupie leczonej takrolimusem o natychmiastowym uwalnianiu (N=336). Różnica w leczeniu (takrolimus o przedłużonym uwalnianiu - takrolimus o natychmiastowym uwalnianiu) wyniosła 3,8% (95% przedział ufności [-2,1%, 9,6%]). Po roku współczynnik przeżywalności w grupie otrzymującej takrolimus o przedłużonym uwalnianiu wynosił 96,9%, a w grupie otrzymującej takrolimus o natychmiastowym uwalnianiu 97,5%. Zmarło 10 pacjentów leczonych takrolimusem o przedłużonym uwalnianiu (3 kobiety, 7 mężczyzn) i 8 pacjentów otrzymujących takrolimus o natychmiastowym uwalnianiu (3 kobiety, 5 mężczyzn). 12-miesięczne przeżycie z przeszczepem po zastosowaniu takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu wyniosło 91,5%, a po zastosowaniu takrolimusu o natychmiastowym uwalnianiu 92,8%.

Porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu o natychmiastowym uwalnianiu, cyklosporyny i takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu, wszystkich w połączeniu z indukcją przeciwciałami monoklonalnymi (bazyliksymab), mykofenolanem mofetylu i kortykosteroidami, u 638 pacjentów po przeszczepieniu nerki *de novo*. Częstość niepowodzenia terapii po 12 miesiącach (określanego jako zgon, odrzucenie przeszczepu, potwierdzone biopsją ostre odrzucanie przeszczepu lub utrata pacjenta z obserwacji) wyniosła 14,0% u pacjentów otrzymujących takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (N=214), 15,1% u pacjentów otrzymujących takrolimus o natychmiastowym uwalnianiu (N=212) i 17,0% u pacjentów otrzymujących cyklosporynę (N=212). Różnica w leczeniu takrolimusem o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z cyklosporyną wyniosła -3,0% (95,2% przedział ufności [-9,9%, 4,0%]), a w leczeniu takrolimusem o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu z cyklosporyną wyniosła -1,9% (95,2% przedział ufności [-8,9%, 5,2%]). Po roku współczynnik przeżywalności pacjentów wyniósł 98,6% w grupie otrzymującej takrolimus o przedłużonym uwalnianiu, 95,7% w grupie otrzymującej takrolimus o natychmiastowym uwalnianiu i 97,6% w grupie leczonej cyklosporyną. Zmarło 3 pacjentów leczonych takrolimusem o przedłużonym uwalnianiu (mężczyźni), 10 pacjentów leczonych takrolimusem o natychmiastowym uwalnianiu (3 kobiety, 7 mężczyzn) i 6 pacjentów leczonych cyklosporyną (3 kobiety, 3 mężczyzn), a 12-miesięczne przeżycie z przeszczepem wyniosło, odpowiednio 96,7%, 92,9% i 95,7%.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu o natychmiastowym uwalnianiu podawanego dwa razy na dobę w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu narządów

W prospektywnych badaniach takrolimus o natychmiastowym uwalnianiu był oceniany w pierwotnej immunosupresji u 175 pacjentów po przeszczepieniu płuca, 475 pacjentów po przeszczepieniu trzustki i 630 pacjentów po przeszczepieniu jelita. Ogólnie, profil bezpieczeństwa takrolimusu o natychmiastowym uwalnianiu w wymienionych publikacjach wydaje się podobny do opisywanego w dużych badaniach, w których takrolimus o natychmiastowym uwalnianiu był stosowany w immunosupresji pierwotnej po przeszczepieniu wątroby, nerki i serca. Niżej podsumowano wyniki dotyczące skuteczności takrolimusu w największych badaniach.

Przeszczepienie płuca

Pośrednia analiza danych z przeprowadzonego niedawno wieloośrodkowego badania uwzględniała 110 pacjentów przydzielonych losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej takrolimus lub grupy otrzymującej cyklosporynę. Takrolimus podawano początkowo w ciągłej infuzji dożylniej 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 i 83% w grupie otrzymującej cyklosporynę.

W innym randomizowanym badaniu uczestniczyło 66 pacjentów otrzymujących takrolimus i 67 pacjentów leczonych cyklosporyną. Takrolimus podawano początkowo w ciągłej infuzji dożylniej 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 ($n=2$, $p=0,02$).

W dodatkowym badaniu prowadzonym w dwóch ośrodkach 26 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej takrolimus i 24 pacjentów do grupy otrzymującej cyklosporynę. Takrolimus podawano początkowo w ciągłej infuzji dożylniej 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%).

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 z zastosowaniem takrolimusu o natychmiastowym uwalnianiu wzięło udział 205 pacjentów poddanych zabiegowi równoczesnego przeszczepienia trzustki i nerki, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej takrolimus ($n=103$) lub 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 pacjentów 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.

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 po przeszczepieniu 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wykazano, że u ludzi takrolimus może być wchłaniany w całym przewodzie pokarmowym. Dostępny takrolimus jest zazwyczaj szybko wchłaniany. Produkt leczniczy Dailiport zawiera takrolimus o przedłużonym uwalnianiu, co oznacza, że ma przedłużony profil wchłaniania, a maksymalne stężenie we krwi (C_{max}) osiąga średnio po około 2 godzinach (t_{max}).

Zakres wchłaniania jest zmienny, a średnia biodostępność takrolimusu (określana dla postaci o natychmiastowym uwalnianiu) wynosi 20% do 25% (u poszczególnych dorosłych pacjentów w zakresie od 6% do 43%). Biodostępność podanego doustnie takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu zmniejszyła się, gdy lek przyjmowano po posiłku. Przyjmowanie takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu z posiłkiem powodowało zmniejszenie zarówno szybkości, jak i zakresu wchłaniania.

Przepływ żółci nie wpływa na wchłanianie takrolimusu, dlatego leczenie produktem Dailiport można rozpocząć doustnie.

Istnieje ścisła korelacja między wartością AUC a minimalnym stężeniem takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu w stanie stacjonarnym w pełnej krwi. Dlatego monitorowanie stężenia minimalnego w pełnej krwi stanowi dobrą podstawę do oceny ekspozycji ogólnoustrojowej na takrolimus.

Dystrybucja

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-glikoproteiną.

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

Metabolizm

Takrolimus jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie, głównie przez izoenzym 3A4 cytochromu P450 i izoenzym 3A5 cytochromu P450 (CYP3A5). 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.

Wydalenie

Takrolimus jest substancją o małym klirensie. U osób zdrowych średni klirens całkowity, obliczony 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. 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.

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 o przedłużonym działaniu 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 szczura 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

Etyloceluloza
Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Kapsulka

Dailiport, 0,5 mg i Dailiport, 2 mg
Błękit brylantowy FCF (E 133)
Czerwień Allura AC (E 129)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)
Żelatyna
Tartrazyna (E 102)

Dailiport, 1 mg i Dailiport, 3 mg
Błękit brylantowy FCF (E 133)
Czerwień Allura AC (E 129)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)
Żelatyna

Dailiport, 5 mg
Błękit brylantowy FCF (E 133)
Czerwień Allura AC (E 129)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)
Żelatyna
Erytrozyna (E 127)

Tusz do nadruku

Szelak

Czerwień Allura AC lak aluminiowy (E 129)

Błękit brylantowy FCF lak aluminiowy (E 133)

Żółcień pomarańczowa FCF lak aluminiowy (E 110)

Glikol propylenowy

Lecytyna sojowa

Symetykon

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 Dailiport nie powinny zawierać PVC.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu torebki z folii aluminiowej: 1 rok

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w opakowaniu oryginalnym (torebce z folii aluminiowej) w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PCV/PVDC/Aluminium w torebce z folii aluminiowej, zawierającej środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 30, 50, 60 (2x30) i 100 (2x50) kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blistrach oraz 30x1, 50x1, 60x1 (2x30) i 100x1 (2x50) kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w perforowanych jednodawkowych blistrach.

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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dailiport, 0,5 mg	Pozwolenie nr 25750
Dailiport, 1 mg	Pozwolenie nr 25751

Dailiport, 2 mg	Pozwolenie nr 25752
Dailiport, 3 mg	Pozwolenie nr 25753
Dailiport, 5 mg	Pozwolenie nr 25754

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.02.2020

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

17.12.2025 r.