

### 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 białe 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 białe 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 białe 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 białe 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 białe 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.

Jeżeli jednocześnie z takrolimusem stosuje się substancje, które mogą wchodzić z nim w interakcje (patrz punkt 4.5), zwłaszcza silne inhibitory CYP3A4 (takie jak telaprewir, boceprewir, rytonawir, ketokonazol, worykonazol, itraconazol, telitromycyna lub klarytromycyna) lub induktory CYP3A4 (takie jak ryfampicyna, ryfabutylna), należy kontrolować stężenie takrolimusu we krwi w celu dostosowania jego dawki, jeśli to konieczne do utrzymania podobnej ogólnoustrojowej ekspozycji na lek.

#### P-glikoproteina

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

Podczas leczenia 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).

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).

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

#### Zaburzenia żołądka i jelit

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

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

#### Zaburzenia serca

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 rozpoznaniem albo podejrzanym zespołem wrodzonego lub nabytego wydłużenia odstępu QT, bądź u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze wydłużające odstęp 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), patrz punkt 4.8. Połączenie leków immunosupresyjnych, takich jak przeciwciała przeciwlimfocytarne (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.

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

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.

#### Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek

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.

#### 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.

#### 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

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 o znanym wpływie hamującym lub pobudzającym na CYP3A4 może wpływać na metabolizm takrolimusu, odpowiednio zwiększając lub zmniejszając jego stężenie we krwi.

Dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania jakichkolwiek substancji, które mogą zmieniać procesy metaboliczne przebiegające z udziałem CYP3A4, stanowczo zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia takrolimusu we krwi, a także wydłużenia odstępu QT (badanie EKG) oraz czynności nerek i występowania działań niepożądanych oraz przerwanie stosowania lub odpowiednie dostosowanie jego dawki w celu utrzymania stałej ekspozycji na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4).

##### *Inhibitory CYP3A4, które mogą powodować zwiększenie stężenia takrolimusu we krwi*

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

Silne interakcje obserwowano z lekami przeciwgrzybiczymi, takimi jak ketokonazol, flukonazol, itraconazol, worykonazol i izawukonazol, antybiotykiem makrolidowym erytromycyną, inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir, nelfinawir, sakwinawir), inhibitorami proteazy HCV (np. telaprewir, boceprewir oraz połączenie ombitaswiru i parytaprewiru z rytonawirem, stosowane w skojarzeniu z dazabuwirem i bez niego) lub przeciwwirusowym letermowirem działającym na wirusa cytomegalii (CMV), zwiększającym farmakokinetykę kobicystatem oraz inhibitorami kinazy tyrozynowej - nilotinib i imatynib. Jednoczesne stosowanie tych substancji może wymagać zmniejszenia dawek takrolimusu u niemal wszystkich pacjentów. Badania farmakokinetyczne wykazały, że zwiększenie stężenia takrolimusu we krwi jest wynikiem głównie zwiększenia jego biodostępności na skutek hamowania metabolizmu w przewodzie pokarmowym. Mniejszy jest wpływ na klirens wątrobowy.

Jednoczesne stosowanie tych substancji może wymagać zmniejszenia dawek takrolimusu u niemal wszystkich pacjentów.

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

Wykazano, że w warunkach *in vitro* następujące substancje mogą hamować metabolizm takrolimusu: bromokryptyna, kortyzon, dapson, ergotamina, gestoden, lidokaina, mefenytoina, mikonazol, midazolam, nilwadypina, noretysteron, chinidyna, tamoksyfen, (triacetylo)oleandomycyna.

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

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

##### Kannabidiol (inhibitor P-gp)

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

Takrolimus i kannabidiol należy podawać jednocześnie z zachowaniem ostrożności, ściśle monitorując działania niepożądane. Należy monitorować stężenia maksymalne takrolimusu we krwi

pełnej i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

*Inne interakcje, które mogą spowodować zwiększenie stężenia takrolimusu we krwi*

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

Inne potencjalne interakcje, które mogą zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus, dotyczą leków prokinetycznych (takich jak metoklopramid i cyzapryd), cymetydyny i leków zawierających wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu.

*Induktory CYP3A4, które mogą powodować zmniejszenie stężenia takrolimusu we krwi*

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

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

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

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

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

*Słabe induktory CYP3A4: flukloksacylina*

Jednoczesne podawanie może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucenia (patrz punkt 4.4). Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zwiększyć dawkę takrolimusu (patrz punkt 4.2). Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.

Wpływ takrolimusu na metabolizm innych produktów leczniczych

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

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

Wykazano, że takrolimus zwiększa stężenie fenytoiny we krwi.

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

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

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

#### Kwas mykofenolowy

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

#### Inne interakcje prowadzące do niekorzystnych skutków klinicznych

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

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

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.

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

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

### Ciąża

Badania przeprowadzone u kobiet wskazują, że takrolimus przenika przez łożysko. Ograniczone dane uzyskane w badaniach kobiet po przeszczepieniu narządów nie dowiodły zwiększonego ryzyka niekorzystnego wpływu na przebieg i rozwiązanie ciąży podczas leczenia takrolimusem w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Jednak opisywano przypadki spontanicznych poronień. Do chwili obecnej brak dostępnych innych istotnych danych epidemiologicznych. Stosowanie takrolimusu u kobiet w ciąży można rozważyć, jeśli nie ma bezpieczniejszego leczenia alternatywnego i jeśli oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. W razie ekspozycji w życiu płodowym zalecana jest obserwacja, czy u noworodka nie występują działania niepożądane takrolimusu (zwłaszcza wpływ na nerki). Istnieje ryzyko porodu przedwczesnego (<37 tygodnia) (częstość 66 na 123 urodzenia, tzn. 53,7%; jednak dane wskazują, że masa urodzeniowa większości noworodków była odpowiednia dla wieku ciążowego) oraz ustępującej samoistnie hiperkaliemii u noworodka (częstość 8 na 111 urodzeń, tzn. 7,2%).

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 i nowotworami skóry.

##### Zaburzenia układu immunologicznego

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

#### Działania niepożądane

| Klasyfikacja układów i narządów    | Częstość          | Działanie niepożądane   |
|------------------------------------|-------------------|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Często            | Niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, nieprawidłowe wyniki badań krwinek czerwonych, leukocytoza  |
|                                    | Niezbyt często    | Koagulopatie, pancytopenia, neutropenia, nieprawidłowe wyniki badań parametrów krzepnięcia i krwawienia |
|                                    | Rzadko            | Plamica małopłytkowa, hipoprotrombinemia, mikroangiopatia zakrzepowa                                    |
|                                    | Częstość nieznana | Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna                       |

|   |                   |  |
|---|-------------------|--|
| <b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>                                   | Rzadko            | Hirsutyzm  |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            | Bardzo często     | Cukrzyca, stany hiperglikemii, hiperkaliemia   |
|   | Często            | Kwasica metaboliczna, inne zaburzenia elektrolitowe, hiponatremia, nadmierne obciążenie płynami, hiperurykemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hipokalcemia, zmniejszenie apetytu, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipertriglicerydemia, hipofosfatemia |
|   | Niezbyt często    | Odwodnienie, hipoglikemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia  |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>  | Bardzo często     | Bezsensowność  |
|   | Często            | Splątanie i dezorientacja, depresja, objawy lękowe, omamy, zaburzenia psychiczne, nastroj depresyjny, zaburzenia nastroju, koszmary senne  |
|   | Niezbyt często    | Zaburzenia psychotyczne  |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    | Bardzo często     | Ból głowy, drżenie   |
|   | Często            | Zaburzenia układu nerwowego, napady drgawek, zaburzenia świadomości, neuropatie obwodowe, zawroty głowy, parestezje i zaburzenia czucia, problemy z pisaniem   |
|   | Niezbyt często    | Encefalopatia, krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, incydenty mózgowo-naczyniowe, śpiączka, zaburzenia mowy i wysławiania się, porażenia i niedowłady, niepamięć   |
|   | Rzadko            | Wzmoczone napięcie mięśniowe   |
|   | Bardzo rzadko     | Miastenia  |
| <b>Zaburzenia oka</b>   | Często            | Zaburzenia oka, niewyraźne widzenie, światłowstręt   |
|   | Niezbyt często    | Zaćma  |
|   | Rzadko            | Ślepotą  |
|   | Częstość nieznaną | Neuropatia nerwu wzrokowego  |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     | Często            | Szumy uszne  |
|   | Niezbyt często    | Niedosłuch   |
|   | Rzadko            | Głuchota nerwowo-czuciowa  |
|   | Bardzo rzadko     | Oslabienie sluchu  |
| <b>Zaburzenia serca</b>   | Często            | Zaburzenia związane z niedokrwieniem tętnicy wieńcowej, tachykardia  |
|   | Niezbyt często    | Niewydolność serca, komorowe zaburzenia rytmu serca i zatrzymanie czynności serca, arytmie nadkomorowe, kardiomiopatie, przerost komór serca, kołatanie serca  |
|   | Rzadko            | Wysięk w osierdziu   |
|   | Bardzo rzadko     | Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsades de pointes</i>   |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>  | Bardzo często     | Nadciśnienie tętnicze  |
|   | Często            | Incydenty zakrzepowo-zatorowe i niedokrwienne, niedociśnienie pochodzenia naczyniowego, krwawienie, choroby naczyń obwodowych  |
|   | Niezbyt często    | Zakrzepica żył głębokich kończyn, zawał  |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> | Często            | Choroby śródmiąższowe płuc, duszność, wysięk opłucnowy, kaszel, zapalenie gardła, przekrwienie i zapalenie błony śluzowej nosa   |
|   | Niezbyt często    | Niewydolność oddechowa, choroby dróg oddechowych, astma oskrzelowa   |
|   | Rzadko            | Zespół ostrej niewydolności oddechowej   |

|  |                   |  |
|--|-------------------|--|
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                        | Bardzo często     | Biegunka, nudności   |
|  | Często            | Przedmiotowe i podmiotowe objawy żołądkowo-jelitowe, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha, stany zapalne przewodu pokarmowego, krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacja przewodu pokarmowego, wodobrzusze, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcie, przedmiotowe i podmiotowe objawy dyspeptyczne, wzdęcia z oddawaniem gazów, wzdęcie i rozdęcie, luźne stolce |
|  | Niezbyt często    | Ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, niedrożność porażenna jelit, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia opróżniania żołądka   |
|  | Rzadko            | Torbiel rzekoma trzustki, niedrożność przepuszczająca (podniedrożność) jelit   |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>              | Często            | Zaburzenia dróg żółciowych, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, zastój żółci i żółtaczk   |
|  | Rzadko            | Zarostowa choroba żył wątrobowych, zakrzepica tętnicy wątrobowej,  |
|  | Bardzo rzadko     | Niewydolność wątroby   |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              | Często            | Wysypka, świąd, łysienie, trądzik, zwiększone pocenie się  |
|  | Niezbyt często    | Zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło  |
|  | Rzadko            | Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella)   |
|  | Bardzo rzadko     | Zespół Stevensa-Johnsona   |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> | Często            | Bóle stawów, ból pleców, skurcze mięśni, bóle kończyn  |
|  | Niezbyt często    | Choroby stawów   |
|  | Rzadko            | Zmniejszenie ruchliwości   |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 | Bardzo często     | Zaburzenia 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  |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>            | Niezbyt często    | Bolesne miesiączkowanie, krwawienia maciczne   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       | Często            | Gorączka, bóle i odczucie dyskomfortu, stany osłabienia, obrzęki, zaburzenia odczuwania temperatury ciała  |
|  | Niezbyt często    | Objawy grypopodobne, odczucie roztrzęsienia, zmienione samopoczucie, niewydolność wielonarządowa, odczucie ucisku w klatce piersiowej, nietolerancja temperatury   |
|  | Rzadko            | Upadki, owrzodzenia, ucisk w klatce piersiowej, pragnienie   |
|  | Bardzo rzadko     | Zwiększenie tkanki tłuszczowej   |
|  | Częstość nieznaną | Gorączka neutropeniczna  |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                             | Bardzo często     | Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby   |
|  | Często            | Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej,  |

|  |                |  |
|--|----------------|--|
|  |                | zwiększenie masy ciała   |
|  | Niezbyt często | Zwiększona aktywność amylazy we krwi, nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowa częstość akcji serca i nieprawidłowe tętno, zmniejszenie masy ciała, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi |
|  | Bardzo rzadko  | Nieprawidłowy echokardiogram, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie  |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b> | Często         | 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 takrolimusu, 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 takrolimusu. W razie przedawkowania należy wdrożyć ogólne postępowanie podtrzymujące czynności życiowe organizmu i leczenie objawowe.

Ze względu na dużą masę cząsteczkową, słabą rozpuszczalność w wodzie oraz znaczne wiązanie z erytrocytami i białkami osocza uważa się, że takrolimus nie jest usuwany z organizmu metodą dializy. W pojedynczych przypadkach, u pacjentów z bardzo dużym stężeniem leku w osoczu, hemofiltracja lub hemodiafiltracja skutecznie zmniejszyły 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 takrolimusu na poziomie molekularnym pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i hamuje ją, co prowadzi do zależnego od wapnia hamowania szlaków przewodzenia sygnałów w komórkach T, zapobiegając transkrypcji określonej grupy genów dla limfokin.

### 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  $\gamma$ -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 wyniósł 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 wyniosło 83%, a w grupie otrzymującej cyklosporynę 71%, natomiast współczynnik dwuletniego przeżycia wyniósł 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 wyniosło 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 zmniejszała 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 dożyłnej 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  $\alpha$ -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. Takrolimus jest także w istotnym stopniu metabolizowany w ścianie jelita. Zidentyfikowano kilka metabolitów, ale tylko jeden z nich wykazuje *in vitro* działanie immunosupresyjne podobne do takrolimusu. Pozostałe metabolity charakteryzują się słabym działaniem immunosupresyjnym lub są go pozbawione. Tylko jeden z nieczynnych metabolitów występuje w niewielkim stężeniu w krążeniu ogólnym. Dlatego też metabolity nie wpływają na działanie farmakologiczne takrolimusu.

### Wydalanie

Takrolimus jest substancją o małym klirensie. U osób zdrowych średni klirens całkowity, obliczany na podstawie stężeń leku w pełnej krwi, wynosił 2,25 l/h. U dorosłych biorców przeszczepów wątroby, nerki i serca obserwowane wartości klirensu wynosiły odpowiednio 4,1 l/h, 6,7 l/h i 3,9 l/h. 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  $^{14}\text{C}$  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 kardi toksyczne 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 blisterach oraz 30x1, 50x1, 60x1 (2x30) i 100x1 (2x50) kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w perforowanych jednodawkowych blisterach.

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**

14.07.2022r.