

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prograf, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 5 mg takrolimusu.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 200 mg oleju rycynowego polioksyetylenowego uwodornionego i 638 mg etanolu odwodnionego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Koncentrat jest bezbarwnym, przejrzystym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca.

Leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu allogenicznego, opornych na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Prograf wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony i wyposażony personel. Ten produkt leczniczy mogą przepisywać oraz wprowadzać zmiany w leczeniu immunosupresyjnym, wyłącznie lekarze posiadający doświadczenie w stosowaniu leków immunosupresyjnych oraz postępowaniu z pacjentami po przeszczepieniu narządów.

Zalecenia ogólne

Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące dawek początkowych należy traktować wyłącznie jako wskazówkę. Dawkowanie produktu Prograf należy początkowo ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania przeszczepu i tolerancji produktu oraz monitorowania stężenia leku we krwi (patrz poniżej, „Zalecenia dotyczące docelowego najmniejszego skutecznego stężenia w pełnej krwi”). W razie wystąpienia klinicznych objawów odrzucenia, należy rozważyć zmianę leczenia immunosupresyjnego.

Produkt Prograf można podawać dożylnie lub doustnie. Na ogół można rozpocząć od podawania leku doustnie; w razie potrzeby zawartość kapsułki można podać z wodą w postaci zawiesiny przez zgłąbnik nosowo-żołądkowy.

W początkowym okresie pooperacyjnym produkt Prograf podaje się rutynowo jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi. Można podawać różne dawki produktu Prograf w zależności od stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego.

Sposób podawania

Koncentrat należy stosować do wlewów dożylnych wyłącznie po uprzednim rozcieńczeniu w odpowiednim rozpuszczalniku.

Stężenie sporządzonego roztworu do infuzji powinno wynosić od 0,004 mg/ml do 0,1 mg/ml.

Całkowita objętość roztworu do podawania we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny wynosi od 20 ml do 500 ml.

Rozcieńzonego roztworu nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) (patrz punkt 6.6).

Czas terapii

Należy zmienić podawanie produktu z dożylnego na produkt doustny tak szybko, jak pozwala na to indywidualny stan pacjenta. Leczenie dożylnie nie powinno trwać dłużej niż 7 dni.

Zalecane dawkowanie – przeszczepienie wątroby

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dorośli

Doustne leczenie produktem Prograf należy rozpocząć od dawki 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,20 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie należy rozpocząć po ok. 12 godzinach od zakończenia zabiegu chirurgicznego.

Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć leczenie dożylnie w dawce od 0,01 mg/kg mc./dobę do 0,05 mg/kg mc./dobę we wlewie ciągłym trwającym 24 godziny.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dzieci

Początkową dawkę doustną 0,30 mg/kg mc./dobę należy podać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, początkową dawkę 0,05 mg/kg mc./dobę należy podawać w ciągłym wlewie dożylnym przez 24 godziny.

Dostosowanie dawki w okresie po przeszczepieniu u dorosłych i dzieci

Zazwyczaj dawki produktu Prograf zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach można odstawić jednocześnie stosowane inne leki immunosupresyjne i stosować produkt Prograf w monoterapii. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Leczenie odrzucania przeszczepu – dorośli i dzieci

W leczeniu epizodów odrzucania przeszczepu stosowano zwiększone dawki produktu Prograf, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono-/poliklonalnych. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego (np. nasilenie działań niepożądanych – patrz punkt 4.8), może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Prograf.

W przypadku zmiany leczenia innymi lekami immunosupresyjnymi na stosowanie produktu Prograf, leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki początkowej zalecanej w immunosupresji pierwotnej. Informacje dotyczące zmiany leczenia cyklosporyną na produkt Prograf zawarto poniżej w podpunkcie „Dostosowanie dawkowania w szczególnych populacjach pacjentów”.

Zalecane dawkowanie – przeszczepienie nerki

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dorośli

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

Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć leczenie dożylnie w dawce od 0,05 mg/kg mc./dobę do 0,10 mg/kg mc./dobę, w ciągłym wlewie trwającym 24 godziny.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dzieci

Początkową dawkę doustną 0,30 mg/kg mc./dobę należy podać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, początkową dawkę od 0,075 mg/kg mc./dobę do 0,100 mg/kg mc./dobę należy podawać w ciągłym wlewie dożylnym przez 24 godziny.

Dostosowanie dawki w okresie po przeszczepieniu u dorosłych i dzieci

Zazwyczaj dawki produktu Prograf zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach można odstawić jednocześnie stosowane inne leki immunosupresyjne i stosować leczenie produktem Prograf oraz drugim lekiem. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusy i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Leczenie odrzucania przeszczepu – dorośli i dzieci

W leczeniu epizodów odrzucania przeszczepu stosowano zwiększone dawki produktu Prograf, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono-/poliklonalnych. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego (np. nasilenie działań niepożądanych – patrz punkt 4.8), może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Prograf. W przypadku zmiany leczenia innymi lekami immunosupresyjnymi na stosowanie produktu Prograf, leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki początkowej zalecanej w immunosupresji pierwotnej. Informacje dotyczące zmiany ze stosowania cyklosporyny na stosowanie produktu Prograf zawarto poniżej w podpunkcie „Dostosowanie dawkowania w szczególnych populacjach pacjentów”.

Zalecane dawkowanie – przeszczepienie serca

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dorośli

Prograf można stosować jednocześnie z indukcją przeciwciałami (co pozwala na późniejsze rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Prograf lub, alternatywnie, u stabilnych klinicznie pacjentów bez indukcji przeciwciałami).

Po indukcji przeciwciałami doustne leczenie produktem Prograf należy rozpocząć od dawki 0,075 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie należy rozpocząć w ciągu 5 dni po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, niezwłocznie po ustabilizowaniu stanu klinicznego pacjenta. Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć leczenie dożylnie w dawce od 0,01 mg/kg mc./dobę do 0,02 mg/kg mc./dobę we wlewie ciągłym trwającym 24 godziny.

Opublikowano także inny schemat dawkowania, który polega na podawaniu takrolimusy doustnie w ciągu 12 godzin po zabiegu przeszczepienia. Ten schemat stosowano jedynie u pacjentów, u których nie stwierdzano niewydolności narządu (np. niewydolności nerek). W tym przypadku stosowano początkową dawkę takrolimusy wynoszącą od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę, podając jednocześnie mykofenolan mofetylu i kortykosteroidy lub syrolimus i kortykosteroidy.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dzieci

Po przeszczepieniu serca u dzieci, produkt Prograf stosowano z indukcją przeciwciałami lub bez. U pacjentów bez indukcji przeciwciałami, jeśli leczenie produktem Prograf rozpoczyna się od dożylnego podawania leku, zalecana dawka początkowa wynosi od 0,03 mg/kg mc./dobę do 0,05 mg/kg mc./dobę w ciągłym wlewie przez 24 godziny, aż do osiągnięcia stężenia takrolimusy w pełnej krwi, wynoszącego od 15 ng/ml do 25 ng/ml. Należy zmienić drogę podania na podanie doustne, gdy tylko jest to możliwe z klinicznego punktu widzenia. Pierwsza dawka stosowana w leczeniu doustnym powinna wynosić 0,30 mg/kg mc./dobę, a podawanie należy rozpocząć od 8 do 12 godzin po zaprzestaniu wlewu dożylnego.

Po indukcji przeciwciałami, gdy podawanie produktu Prograf rozpoczyna się doustnie, zalecana dawka początkowa wynosi od 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę, w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Dostosowanie dawki w okresie po przeszczepieniu u dorosłych i dzieci

Zazwyczaj dawki produktu Prograf zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Leczenie odrzucania przeszczepu – dorośli i dzieci

W leczeniu epizodów odrzucania przeszczepu stosowano zwiększone dawki produktu Prograf, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono-/poliklonalnych.

U dorosłych pacjentów, u których nastąpiła zmiana na leczenie produktem Prograf, początkową dawkę doustną 0,15 mg/kg mc./dobę należy podawać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

U dzieci, u których nastąpiła zmiana na leczenie produktem Prograf, początkową dawkę doustną od 0,20 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę należy podawać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Informacje dotyczące zmiany ze stosowania cyklosporyny na stosowanie produktu Prograf zawarto poniżej w podpunkcie „Dostosowanie dawkowania w szczególnych populacjach pacjentów”.

Zalecane dawkowanie – terapia w odrzucaniu przeszczepu, inne przeszczepy allogeniczne

Dawkowanie po przeszczepieniu płuc, trzustki lub jelita opiera się na ograniczonych danych pochodzących z klinicznych badań prospektywnych. U pacjentów po przeszczepieniu płuc, produkt Prograf stosowano w doustnej dawce początkowej od 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,15 mg/kg mc./dobę, u pacjentów po przeszczepieniu trzustki w doustnej dawce początkowej 0,2 mg/kg mc./dobę, a u pacjentów po przeszczepieniu jelita w doustnej dawce początkowej 0,3 mg/kg mc./dobę.

Dostosowanie dawkowania w szczególnych populacjach pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki w celu utrzymania najmniejszego skutecznego stężenia we krwi w zalecanym zakresie docelowym.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Dzieci

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

Osoby starsze

Obecnie nie ma danych wskazujących na konieczność dostosowywania dawki u osób starszych.

Zmiana leczenia ze stosowania cyklosporyny

Należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia cyklosporyną na leczenie produktem Prograf (patrz punkty 4.4 i 4.5). Leczenie produktem Prograf można rozpocząć po oznaczeniu stężenia cyklosporyny we krwi oraz ocenie stanu klinicznego pacjenta. W przypadku stwierdzenia zwiększonego stężenia cyklosporyny we krwi należy opóźnić podanie produktu. W praktyce leczenie produktem Prograf rozpoczyna się od 12 do 24 godzin po odstawieniu cyklosporyny. Po zmianie leczenia na leczenie produktem Prograf należy w dalszym ciągu monitorować stężenie cyklosporyny we krwi, ponieważ jej klirens może ulegać zmianie.

Zalecenia dotyczące docelowego najmniejszego skutecznego stężenia w pełnej krwi

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

Jako pomoc w ocenie optymalnego dawkowania dostępnych jest kilka metod immunologicznych do oznaczenia stężenia takrolimusu w pełnej krwi, w tym półautomatyczny mikrocząsteczkowy test immunoenzymatyczny (ang. MEIA). Porównując dane literaturowe z wartościami stężeń oznaczonymi u pacjentów należy zachować rozwagę i uwzględniać zastosowaną metodykę oznaczania. W obecnej praktyce klinicznej stężenia w pełnej krwi oznacza się stosując metody immunologiczne.

Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy monitorować w okresie po przeszczepieniu narządu. Kiedy produkt podawany jest doustnie najmniejsze skuteczne stężenia we krwi należy oznaczać około 12 godzin po podaniu dawki, bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki. Częstość oznaczania stężenia leku we krwi zależy od potrzeb klinicznych. Ponieważ Prograf jest produktem leczniczym o małym klirensie, dostosowanie dawkowania może trwać nawet kilka dni zanim wystąpią zmiany w stężeniu leku we krwi. Najmniejsze skuteczne stężenia we krwi należy oznaczać około 2 razy w tygodniu w początkowym okresie po przeszczepieniu narządu, a następnie okresowo w czasie leczenia podtrzymującego. Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy również monitorować po dostosowaniu dawki, wprowadzeniu zmian w terapii immunosupresyjnej oraz po jednoczesnym podawaniu substancji, które mogą zmieniać stężenie takrolimusu w pełnej krwi (patrz punkt 4.5).

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na takrolimus lub inne makrolidy.

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 - szczególnie na olej rycynowy polioksyetylenowy uwodorniony lub podobną substancję.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Substancje mogące wywoływać interakcje

Jeżeli jednocześnie z takrolimusem przyjmuje się substancje, które mogą wywoływać interakcje (patrz punkt 4.5) - zwłaszcza silne inhibitory izoenzymu CYP3A4 (takie jak telaprewir, boceprewir, rytonawir, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, telitromycyna lub klarytromycyna) lub induktory CYP3A4 (takie jak ryfampicyna, ryfabutyna), należy monitorować stężenie takrolimusu we krwi aby w razie konieczności dostosować dawkę i utrzymać podobną ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus.

W czasie przyjmowania produktu Prograf należy unikać stosowania produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub innych produktów roślinnych ze względu na ryzyko wystąpienia interakcji prowadzących do zmniejszenia stężenia

takrolimusu we krwi i zmniejszenia działania leczniczego takrolimusu lub zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi i związanego z nim ryzyka toksycznego działania takrolimusu (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego podawania cyklosporyny i takrolimusu oraz zachować ostrożność podczas stosowania takrolimusu u pacjentów, którym wcześniej podawano cyklosporynę (patrz punkty 4.2 i 4.5).

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

Takrolimus przyjmowany jednocześnie z niektórymi lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym może zwiększać ryzyko wystąpienia tych działań (patrz punkt 4.5).

Szczepienia

Leki immunosupresyjne mogą mieć wpływ na odpowiedź na szczepionki i 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 przypadku wystąpienia biegunki należy dodatkowo monitorować stężenie takrolimusu.

Zaburzenia serca

Rzadko obserwowano przerost mięśnia komór serca lub przegrody międzykomorowej, opisywanych jako kardiomiopatie. W większości przypadków zmiany te były przemijające i występowały głównie u dzieci z o wiele większymi minimalnymi skutecznymi stężeniami takrolimusu we krwi niż zalecane stężenia maksymalne. Do innych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia tych stanów klinicznych zaliczono stwierdzoną wcześniej chorobę serca, stosowanie kortykosteroidów, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zakażenia, przeciążenie płynami i obrzęki. Dlatego zaleca się monitorowanie stanu klinicznego szczególnie zagrożonych pacjentów, zwłaszcza małych dzieci i pacjentów ze znacznym stopniem immunosupresji, z zastosowaniem procedur, takich jak echokardiografia lub EKG w okresie przed i po przeszczepieniu (np. początkowo po 3 miesiącach, a następnie po 9-12 miesiącach). W razie wystąpienia nieprawidłowości należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Prograf lub zastąpienie go innym lekiem immunosupresyjnym. Takrolimus może wydłużać odstęp QT i może powodować częstoskurcz komorowy typu *Torsades de Pointes*. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których istnieją czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, także dotyczącym rodziny pacjenta, zastoinową niewydolnością serca, bradyarytmią i zaburzeniami elektrolitowymi. Ostrożność należy zachować również u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się zespół wrodzonego lub nabytego wydłużenia odstępu QT lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT, wywołującym zaburzenia elektrolitowe lub zwiększającym ekspozycję na takrolimus (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia limfoproliferacyjne i zmiany złośliwe

U pacjentów leczonych produktem Prograf obserwowano zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Ebsteina-Barr (EBV) (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których nastąpiła zmiana na leczenie produktem Prograf nie należy jednocześnie stosować terapii przeciwlifocytarnej. Informowano o zwiększonym ryzyku wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych u bardzo małych dzieci (<2 lat), u

których nie stwierdza się przeciwciał przeciwko antygenowi kapsydu wirusa EBV (ang. *viral capsid antigen*, EBV-VCA). Dlatego w tej grupie pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Prograf należy wykonać odpowiednie badania serologiczne. W czasie leczenia zaleca się dokładne monitorowanie pacjentów w kierunku EBV, z zastosowaniem metody łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, EBV-PCR). Dodatni wynik badania EBV-PCR może utrzymywać się miesiącami i *per se* nie wskazuje na schorzenie limfoproliferacyjne ani chłoniaka.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, ze względu na ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, należy ograniczyć narażenie na światło słoneczne i promieniowanie ultrafioletowe, przez noszenie odpowiedniej odzieży i stosowanie filtrów słonecznych o wysokim wskaźniku ochrony przed promieniowaniem UV.

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

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES). Jeżeli u pacjentów przyjmujących takrolimus wystąpią objawy wskazujące na PRES, takie jak: ból głowy, zaburzenia stanu psychicznego, drgawki lub zaburzenia widzenia, należy wykonać radiologiczne badanie obrazowe (np. rezonans magnetyczny). W przypadku rozpoznania PRES, zaleca się utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi i leczenie przeciwdrgawkowe oraz natychmiastowe przerwanie ogólnoustrojowego stosowania takrolimusu. Po podjęciu właściwego postępowania większość pacjentów całkowicie powraca do zdrowia.

Zaburzenia oka

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

Zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne

Pacjenci leczeni produktami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, są bardziej narażeni na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe i pierwotniakowe) takie, jak 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 zakażenie 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. Lekarz powinien uwzględnić te choroby w diagnostyce różnicowej u pacjentów z immunosupresją, u których pogarsza się czynności wątroby lub nerek, lub nasilają się objawy neurologiczne. Zapobieganie i leczenie należy prowadzić zgodnie z odpowiednimi wytycznymi klinicznymi.

Aplazja czysto czerwono krwinkowa (ang. pure red cell aplasia – PRCA)

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano przypadki wystąpienia aplazji czysto czerwono krwinkowej (PRCA). Wszyscy pacjenci zgłosili występowanie czynników ryzyka PRCA, takich jak zakażenie parwowirusem B19, choroba podstawowa lub jednoczesne przyjmowanie leków wywołujących PRCA.

Przypadkowe podanie do tętnicy lub okołonaczyniowo roztworu przygotowanego z produktu Prograf 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji może spowodować podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia.

Substancje pomocnicze

Prograf 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera olej rycynowy polioksyetylenowy uwodorniony, który, jak informowano, był przyczyną reakcji rzekomoanafilaktycznych. Należy zatem zachować ostrożność u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali drogą wstrzyknięcia dożylnego lub wlewu produkty zawierające pochodne polioksyetylenowego uwodornionego oleju rycynowego i u pacjentów ze skłonnością do alergii. Ryzyko anafilaksji można zmniejszyć przez powolny wlew roztworu przygotowanego z produktu Prograf 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji lub przez uprzednie podanie leku przeciwhistaminowego. Należy dokładnie obserwować pacjentów w ciągu 30 minut po podaniu wlewu, w kierunku ewentualnego wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznej.

Należy wziąć pod uwagę, że produkt Prograf 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera etanol (638 mg/ml).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje w fazie metabolizmu

Dostępny układowo takrolimus jest metabolizowany głównie z udziałem wątrobowego izoenzymu CYP3A4. Istnieją również dowody na żołądkowo-jelitowy metabolizm z udziałem CYP3A4 w ścianie jelita. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych lub produktów roślinnych, o których wiadomo, że hamują lub indukują CYP3A4, może wpływać na metabolizm takrolimusu i w ten sposób zwiększać lub zmniejszać jego stężenie we krwi. Dlatego zdecydowanie zaleca się ściśle monitorowanie stężeń takrolimusu we krwi a także wydłużenia odstępu QT (badanie EKG) oraz czynności nerek i innych działań niepożądanych, jeśli jednocześnie podaje się substancje, które zmieniają jego metabolizm poprzez wpływ na CYP3A4, a także przerwania stosowania lub odpowiednie dostosowanie dawki takrolimusu, w celu zapewnienia podobnej ekspozycji na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inhibitory metabolizmu

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

Silne interakcje obserwowano z lekami przeciwgrzybicznymi: ketokonazolem, flukonazolem, itraconazolem, worykonazolem i izawukonazolem, antybiotykiem makrolidowym erytromycyną, inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir, nelfinawir, sakwinawir) lub inhibitorami proteazy HCV (np. telaprewir, boceprewir oraz połączenie ombitaswiru i parytaprewiru z rytonawirem, stosowane w skojarzeniu z dazabuwirem i bez niego), zwiększający farmakokinetykę kobicystat oraz inhibitory kinazy tyrozynowej – nilotynib i imatynib. Jednoczesne stosowanie tych substancji może wymagać zmniejszenia dawek takrolimusu u prawie wszystkich pacjentów.

Słabsze interakcje obserwowano z lekami, takimi jak: klotrymazol, klarytromycyna, jozamycyna, nifedypina, nikardypina, diltiazem, werapamil, amiodaron, danazol, etynyloestradiol, omeprazol, nefazodon i (chińskimi) produktami roślinnymi zawierającymi ekstrakt z cytryńca chińskiego (*Schisandra sphenanthera*).

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

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

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

Inne rodzaje interakcji, które mogą prowadzić do zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi

Takrolimus w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi o znanym, dużym powinowactwie do białek osocza (np.

niesteroidowe leki przeciwzapalne, doustne leki przeciwzakrzepowe lub doustne leki przeciwcukrzycowe).

Inne możliwe rodzaje interakcji, które mogą zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus dotyczą leków pobudzających motorykę przewodu pokarmowego, takich jak metoklopramid, cymetydyna i leków zawierających wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu.

Induktory metabolizmu

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

Silne interakcje obserwowano z ryfampicyną, fenytoiną lub zielem dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Ich stosowanie może wymagać zwiększenia dawki takrolimusu u prawie wszystkich pacjentów. Obserwowano istotne klinicznie interakcje z fenobarbitem.

Podtrzymujące dawki kortykosteroidów zmniejszają stężenie takrolimusu we krwi.

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

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

Wpływ takrolimusu na metabolizm innych produktów leczniczych

Takrolimus jest znanym inhibitorem CYP3A4; z tego powodu jednoczesne stosowanie takrolimusu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że są metabolizowane z udziałem CYP3A4, może wpływać na metabolizm tych produktów leczniczych.

Okres półtrwania cyklosporyny ulega wydłużeniu, gdy podawana jest jednocześnie z takrolimusem.

Ponadto może wystąpić synergistyczne i (lub) addycyjne działanie nefrotoksyczne. Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania cyklosporyny i takrolimusu. Należy też zachować ostrożność podczas podawania takrolimusu pacjentom leczonym wcześniej cyklosporyną (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wykazano, że takrolimus zwiększa stężenie fenytoiny we krwi.

Ponieważ takrolimus może zmniejszać klirens środków antykoncepcyjnych zawierających steroidy i w następstwie zwiększać stężenia hormonów, należy wziąć to pod uwagę podczas podejmowania decyzji o wyborze metody zapobiegania ciąży.

Dane na temat interakcji takrolimusu ze statynami są ograniczone. Dostępne dane wskazują, że farmakokinetyka statyn nie ulega większym zmianom podczas jednoczesnego stosowania takrolimusu. Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wykazały, że takrolimus może zmniejszać klirens i zwiększać okres półtrwania pentobarbitalu 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 rodzaje interakcji istotnych klinicznie

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

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

Ponieważ podczas leczenia takrolimusem może wystąpić lub nasilić się istniejąca wcześniej hiperkaliemia, należy unikać przyjmowania dużych dawek potasu lub stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas (np. amilorid, triamteren lub spironolakton) (patrz punkt 4.4).

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania prowadzone u kobiet wykazały, że takrolimus przenika przez barierę łożyska. Ograniczone dane uzyskane w badaniach u kobiet z przeszczepionymi narządami leczonych takrolimusem nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych w czasie ciąży i u noworodka w porównaniu z leczeniem innymi produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym. Zgłaszano jednak przypadki samoistnego poronienia. Do chwili obecnej nie ma innych istotnych danych epidemiologicznych. W związku z koniecznością podjęcia leczenia można rozważyć stosowanie takrolimusu u kobiet w ciąży w przypadku braku bezpieczniejszych leków oraz wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. W przypadku narażenia płodu na działanie leku, należy kontrolować stan noworodka w kierunku wystąpienia działań niepożądanych wywołanych przez takrolimus (zwłaszcza wpływ na nerki). Istnieje ryzyko przedwczesnego porodu (<37. tygodnia), jak również ryzyko hiperkaliemii u noworodka, która z czasem ustępuje samoistnie. W badaniach prowadzonych na szczurach i królikach wykazano szkodliwe działanie na zarodek i płód takrolimusu stosowanego w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

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

Płodność

W badaniach na szczurach obserwowano szkodliwy wpływ takrolimusu na płodność samców, spowodowany zmniejszoną ilością spermy i zmniejszoną ruchliwością plemników (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Ustalenie profilu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunosupresyjnych jest często trudne ze względu na zasadniczą chorobę i równoczesne stosowanie wielu leków.

Wiele niepożądanych działań leku wymienionych poniżej jest odwracalnych i (lub) ustępuje po zmniejszeniu dawki. Wydaje się, że stosowanie produktu drogą doustną związane jest z mniejszą częstością występowania działań niepożądanych w porównaniu do stosowania dożylnego. Działania niepożądane wymieniono poniżej według malejącej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$; nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Podobnie jak w przypadku innych silnie działających leków immunosupresyjnych, u pacjentów otrzymujących takrolimus często zwiększa się ryzyko zakażenia (wirusowego, bakteryjnego, grzybiczego, pierwotniakowego). Istniejące zakażenia mogą ulec nasileniu. Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i miejscowe.

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

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

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. W związku ze stosowaniem takrolimusu zgłaszano wystąpienie łagodnych

oraz złośliwych nowotworów, w tym zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z EBV oraz nowotworów złośliwych skóry.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

U pacjentów otrzymujących takrolimus obserwowano reakcje alergiczne i anafilaktoidalne (patrz punkt 4.4 Substancje pomocnicze).

Zaburzenia endokrynologiczne

rzadko:	hirsutyzm
---------	-----------

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

bardzo często:	hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia
często:	hipomagnezemia, hipofosfatemia, hipokaliemia, hipokalcemia, hiponatremia, zatrzymanie płynów w ustroju, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zmniejszenie apetytu, kwasica metaboliczna, hiperlipidemia, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie triglicerydów, inne zaburzenia elektrolitowe
niezbyt często:	odwodnienie, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne

bardzo często:	bezsenna
często:	objawy niepokoju, stany splątania i dezorientacja, depresja, obniżenie nastroju, zaburzenia nastroju, koszmary senne, omamy, zaburzenia psychiczne
niezbyt często:	zaburzenia psychotyczne

Zaburzenia układu nerwowego

bardzo często:	drżenie mięśniowe, ból głowy
często:	drgawki, zaburzenia świadomości, parestezje i zaburzenie czucia, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, trudności w pisaniu, zaburzenia układu nerwowego
niezbyt często:	śpiączka, krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego i epizod naczyniowo-mózgowy, porażenie i niedowład, encefalopatia, zaburzenia mowy i wysławiania, amnezja
rzadko:	hipertonia
bardzo rzadko:	nużliwość mięśni

Zaburzenia oka

często:	niewyraźne widzenie, światłowstręt, schorzenia oczu
niezbyt często:	zaćma
rzadko:	ślepotą
nieznana:	neuropatia nerwu wzrokowego

Zaburzenia ucha i błędnika

często:	szumy uszne
niezbyt często:	niedosłuch

rzadko: nerwowo-czuciowa głuchota
bardzo rzadko: zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia naczyniowe

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

bardzo często: zaburzenie czynności nerek

często:	niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, skąpomocz, martwica kanalików nerkowych, toksyczna nefropatia, nieprawidłowe wyniki badania moczu, zaburzenia pęcherza i cewki moczowej
niezbyt często:	bezmocz, zespół hemolityczno-mocznicy
bardzo rzadko:	nefropatie, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

niezbyt często:	bolesne miesiączkowanie, krwawienie z macicy
-----------------	--

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Badania diagnostyczne

często:	nieprawidłowe wyniki badań enzymów wątrobowych i zaburzenia czynności wątroby, 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
---------	--

Opis wybranych działań niepożądanych

Ból kończyn został opisany w wielu opublikowanych opisach przypadków zgłaszanych jako część zespołu bólowego indukowanego przez inhibitor kalcyneuryny (ang. Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome, CIPS). Zazwyczaj występuje jako obustronny i symetryczny, silny ból w kończynach dolnych i może być związany z większymi niż terapeutyczne stężeniami takrolimusu we krwi. Zmniejszenie dawki takrolimusu może zmniejszyć objawy zespołu bólowego. W niektórych przypadkach konieczne było zastosowanie alternatywnej immunosupresji.

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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Brak swoistej odtrutki dla produktu Prograf. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne postępowanie podtrzymujące czynności organizmu i leczenie objawowe.

Zważywszy na dużą masę cząsteczkową takrolimusu, jego słabą rozpuszczalność w wodzie i bardzo duży stopień wiązania z erytrocytami i białkami osocza przypuszcza się, że takrolimusu nie można usunąć za pomocą dializy. W pojedynczych przypadkach, u pacjentów z bardzo dużym stężeniem leku w osoczu, hemofiltracja lub hemodiafiltracja skutecznie zmniejszyła toksyczne stężenie. W przypadkach zatrucia podanym doustnie lekiem, pomocne może być płukanie żołądka i (lub) podanie adsorbentów (takich jak węgiel aktywowany), jeżeli nastąpią w krótkim czasie po przyjęciu produktu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

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

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

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

Wyniki z opublikowanych danych dotyczących pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu innych narządów

Stosowanie produktu Prograf jest obecnie zaakceptowanym postępowaniem w pierwotnej immunosupresji u chorych po przeszczepieniu trzustki, płuca i jelita. W opublikowanych badaniach prospektywnych takrolimus stosowano w pierwotnej immunosupresji u około 175 pacjentów po przeszczepieniu płuca, 475 pacjentów po przeszczepieniu trzustki i 630 pacjentów po przeszczepieniu jelita. Profil bezpieczeństwa takrolimusu w tych opublikowanych badaniach wydaje się zbliżony do opisywanego w dużych badaniach, gdzie takrolimus stosowano w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu wątroby, nerki i serca. Wyniki skuteczności uzyskanej w największych badaniach w każdym ze wskazań przedstawiono w skrócie poniżej.

Przeszczepienie płuca

Wstępna analiza przeprowadzonego niedawno wielośrodkowego badania dotyczy leczenia 110 pacjentów, których losowo przydzielono w proporcji 1:1 do grupy otrzymującej takrolimus lub do grupy otrzymującej cyklosporynę. Początkowo takrolimus podawano w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,01 mg/kg mc./dobę do 0,03 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę do 0,3 mg/kg mc./dobę. W pierwszym roku po przeszczepieniu u pacjentów leczonych takrolimusem informowano o mniejszej częstości występowania epizodów odrzucania przeszczepu o ostrym przebiegu w porównaniu do pacjentów otrzymujących cyklosporynę (11,5% vs. 22,6%) oraz o mniejszej częstości występowania odrzucania o przewlekłym przebiegu, zespół zarostowego zapalenia oskrzelików (2,86% vs. 8,57%). Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 80,8% w grupie leczonej takrolimusem i 83% w grupie otrzymującej cyklosporynę (Treede i wsp., 3-ci ICI San Diego, USA, 2004; Abstrakt 22).

W innym randomizowanym badaniu uczestniczyło 66 pacjentów leczonych takrolimusem oraz 67 pacjentów leczonych cyklosporyną. Takrolimus początkowo podawano w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,025 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę, dostosowując dawkę tak, aby osiągnąć docelowe najmniejsze skuteczne stężenia leku w zakresie 10 ng/ml do 20 ng/ml. Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 83% w grupie otrzymującej takrolimus i 71% w grupie otrzymującej cyklosporynę, a po 2 latach odpowiednio 76% i 66%. Epizody odrzucania przeszczepu o ostrym przebiegu na 100 pacjento-dni występowały rzadziej w grupie otrzymującej takrolimus (0,85 epizodów) niż w grupie otrzymującej cyklosporynę (1,09 epizodów). Zarostowe zapalenie oskrzelików wystąpiło u 21,7% pacjentów otrzymujących takrolimus w porównaniu do 38,0% pacjentów otrzymujących cyklosporynę ($p = 0,025$). U istotnie większej liczby pacjentów leczonych cyklosporyną ($n = 13$) była konieczna zmiana na takrolimus niż u pacjentów leczonych takrolimusem zmiana na cyklosporynę ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan i wsp., *Ann Thoracic Surg* 1995; 60:580).

W dodatkowym dwuośrodkowym badaniu, 26 pacjentów losowo przydzielono do grupy leczonej takrolimusem, a 24 pacjentów otrzymywało cyklosporynę. Takrolimus zaczęto podawać w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,1 mg/kg mc./dobę do 0,3 mg/kg mc./dobę, dostosowując dawkę tak, aby osiągnąć docelowe najmniejsze skuteczne stężenia leku w zakresie 12-15 ng/ml. Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 73,1% w grupie otrzymującej takrolimus w porównaniu do 79,2% w grupie otrzymującej cyklosporynę. U większego odsetka pacjentów otrzymujących takrolimus po przeszczepieniu płuca stwierdzono brak epizodów odrzucania o ostrym przebiegu po 6 miesiącach (57,7% vs. 45,8%) i po roku (50% vs. 33,3%) (Treede i wsp., *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:511).

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

Przeszczepienie trzustki

Badaniem wieloośrodkowym objęto 205 pacjentów poddawanych jednoczesnemu przeszczepieniu trzustki i nerki, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej takrolimus ($n = 103$) lub do grupy otrzymującej cyklosporynę ($n = 102$). Zgodnie z protokołem badania początkowa dawka doustna takrolimusu wynosiła 0,2 mg/kg mc./dobę, a następnie dostosowywano ją tak, aby osiągnąć docelowe najmniejsze skuteczne stężenie 8-15 ng/ml przed upływem 5. dnia oraz 5-10 ng/ml po upływie 6 miesięcy. Po roku przeżywalność trzustki była znacznie większa w grupie otrzymującej takrolimus: 91,3% vs. 74,5% w grupie otrzymującej cyklosporynę ($p < 0,0005$), podczas gdy przeżywalność przeszczepu nerki była podobna w obu grupach. Ogółem 34 pacjentów przestawiono z leczenia cyklosporyną na stosowanie takrolimusu, podczas gdy zaledwie u 6 pacjentów otrzymujących takrolimus konieczne było zastosowanie innego leczenia (Bechstein i wsp., *Transplantation* 2004; 77:1221).

Przeszczepienie jelita

Opublikowane dane kliniczne z jednego ośrodka dotyczące stosowania takrolimusu w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu jelita wykazały, że wyliczone dla celów ubezpieczeniowych współczynniki przeżywalności u 155 pacjentów (65 z przeszczepionym wyłącznie jelitem, 75 z przeszczepioną wątrobą i jelitem oraz 25 z przeszczepieniem wielonarządowym) otrzymujących takrolimus i prednizon wynosiły 75% po roku, 54% po 5 latach i 42% po 10 latach. We wczesnych latach początkowa dawka takrolimusu wynosiła 0,3 mg/kg mc./dobę. W okresie 11 lat, wraz z rosnącym doświadczeniem, uzyskiwano coraz lepsze wyniki. Stwierdzono, że do poprawy wyników w tym wskazaniu przyczyniło się szereg nowych sposobów postępowania takich, jak techniki wczesnego wykrywania zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV) i cytomegalii (CMV), augmentacja szpiku kostnego, dodatkowe stosowanie daklizumabu będącego antagonistą interleukiny-2, mniejsze początkowe dawki takrolimusu i docelowe najmniejsze skuteczne stężenia wynoszące od 10 ng/ml do 15 ng/ml oraz ostatnio napromienianie przeszczepu allogenicznego (Abu-Elmagd i wsp., *Ann Surg* 2001; 234:404).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U ludzi wykazano, że takrolimus wchłaniany jest w przewodzie pokarmowym. Po podaniu doustnym produktu Prograf kapsułki, maksymalne stężenie (C_{max}) takrolimusu we krwi występuje po około 1 do 3 godzin. Wydaje się, że u niektórych pacjentów takrolimus jest wchłaniany w sposób ciągły przez dłuższy czas, co daje stosunkowo płaski profil wchłaniania. Średnia dostępność biologiczna takrolimusu po podaniu doustnym wynosi 20% do 25%.

Po podaniu doustnym (0,30 mg/kg mc./dobę) pacjentom po przeszczepieniu wątroby, stężenie w stanie stacjonarnym u większości pacjentów osiągnięte jest w ciągu 3 dni.

U zdrowych ochotników, wykazano biorównoważność twardych kapsułek Prograf 0,5 mg, 1 mg i 5 mg, podawanych w równoważnych dawkach.

Stopień i szybkość wchłaniania takrolimusu są największe, jeżeli przyjmuje się go na czczo. Obecność pokarmu zmniejsza oba parametry wchłaniania, szczególnie po spożyciu posiłku z dużą zawartością tłuszczu. W przypadku posiłku z dużą zawartością węglowodanów wpływ pokarmu na wchłanianie preparatu jest mniejszy.

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby w stanie stabilnym, dostępność biologiczna produktu Prograf zmniejszyła się, gdy lek podawano po posiłku z umiarkowaną zawartością tłuszczu (34% kalorii).

Wyraźnie zmniejszyła się wartość AUC (27%) i C_{max} (50%) oraz zwiększył się T_{max} (173%) w pełnej krwi.

W badaniach u pacjentów po przeszczepieniu nerki w stanie stabilnym, którym podawano doustnie produkt Prograf niezwłocznie po śniadaniu kontynentalnym, wpływ pokarmu na dostępność biologiczną był mniej zaznaczony. Wyraźnie zmniejszyła się wartość AUC (2-12%) i C_{max} (15-38%) oraz zwiększył się T_{max} (38-80%) w pełnej krwi.

Wydzielanie żółci nie wpływa na wchłanianie produktu Prograf.

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

Dystrybucja i eliminacja

U ludzi dystrybucję takrolimusu po wlewie dożylnym można opisać jako dwufazową.

W układzie krążenia takrolimus silnie wiąże się z erytrocytami, w wyniku czego stosunek stężenia leku w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi w przybliżeniu 20:1. W osoczu takrolimus w znacznym stopniu (> 98,8%) wiąże się z białkami osocza, głównie albuminą surowicy i kwaśną glikoproteiną α -1.

Takrolimus podlega szerokiej dystrybucji do tkanek organizmu. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym obliczona na podstawie stężenia w osoczu wynosi około 1300 litrów (u zdrowych ochotników). Odpowiednia wartość obliczona na podstawie stężenia w pełnej krwi wynosi średnio 47,6 l.

Takrolimus jest substancją o małym klirensie. U zdrowych ochotników, średni całkowity klirens (TBC) obliczony na podstawie stężeń w pełnej krwi wynosił 2,25 l/godz.. U dorosłych biorców wątroby, nerki i serca obserwowano wartości wynoszące odpowiednio 4,1 l/godz., 6,7 l/godz. i 3,9 l/godz. U dzieci po przeszczepieniu wątroby całkowity klirens jest w przybliżeniu dwa razy większy niż u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Uważa się, że czynniki takie, jak mała wartość hematokrytu i stężenia białek, które powodują zwiększenie niezwiązanej frakcji takrolimusu lub wywołane przez kortykosteroidy zwiększenie metabolizmu mogą być odpowiedzialne za zwiększony klirens obserwowany po przeszczepieniu.

Okres półtrwania takrolimusu jest długi i osiąga różne wartości. U zdrowych ochotników średni okres półtrwania w pełnej krwi wynosi około 43 godzin. U dorosłych i dzieci po przeszczepieniu wątroby wynosi średnio odpowiednio 11,7 godziny i 12,4 godziny w porównaniu do 15,6 godzin u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu nerki. Zwiększony klirens przyczynia się do krótszego okresu półtrwania u biorców przeszczepów.

Metabolizm i biotransformacja

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

Eliminacja

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach i pawianach stwierdzono, że głównymi narządami, na które takrolimus działał toksycznie były nerki i trzustka. U szczurów takrolimus wykazywał toksyczne działanie na układ nerwowy i oczy. W czasie dożylnego podawania takrolimusu królikom obserwowano odwracalne działanie kardiotoksyczne.

Gdy takrolimus podawano w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce od 0,1 mg/kg mc. do 1,0 mg/kg mc., u niektórych gatunków zwierząt obserwowano wydłużenie odstępu QT. Po podaniu tych dawek, maksymalne stężenia takrolimusu we krwi wynosiły powyżej 150 ng/ml i były ponad 6-krotnie większe niż średnie maksymalne stężenia obserwowane po stosowaniu produktu Prograf w transplantologii klinicznej.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Olej rycynowy polioksyetylenowy uwodorniony
Etanol odwodniony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W czasie rozcieńczania, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

Takrolimus wchodzi w reakcję z PVC. Strzykawki, zestawy do infuzji i inny sprzęt stosowany do przygotowania i podawania produktu Prograf 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie powinny zawierać PVC.

Takrolimus jest niestabilny w roztworach o pH zasadowym. Należy unikać podawania roztworu przygotowanego z produktu Prograf 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji z innymi produktami o odczynie zasadowym (np. acyklowir, gancyklowir).

6.3 Okres ważności

2 lata

Sporządzony roztwór zachowuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór należy użyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik, jednak prawidłowo czas ten nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w warunkach kontrolowanej i potwierdzonej jałowości.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w ampułce z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 2 ml.

Każde pudełko zawiera 10 ampulek.

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

Produktu Prograf 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie wolno podawać bez rozcieńczenia.

Prograf 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu w naczyniach z polietylenu, polipropylenu lub w naczyniach szklanych, ale nie w naczyniach z PVC (patrz punkt 6.2). Należy podawać tylko przezroczysty i bezbarwny roztwór.

Stężenie sporządzonego roztworu do infuzji powinno wynosić od 0,004 mg/ml do 0,1 mg/ml. Całkowita objętość roztworu do podawania we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny wynosi od 20 ml do 500 ml.

Rozcieńzonego roztworu nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).

Jakąkolwiek niez użytą ilość koncentratu z otwartej ampułki lub niez użyty roztwór należy niezwłocznie usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami, aby uniknąć zanieczyszczenia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Astellas Pharma Sp. z o.o.
ul. Osmańska 14
02-823 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4471

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 październik 1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 marzec 2012

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

14/02/2019

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ