CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prograf, 0,5 mg, kapsułki, twarde
Prograf, 1 mg, kapsułki, twarde
Prograf, 5 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Prograf, 0,5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka zawiera 0,5 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 62,85 mg laktozy jednowodnej.
Tusz stosowny do nadruku na kapsułce zawiera śladową ilość lecytyny sojowej (0,48% całkowitego składu tuszu).

Prograf, 1 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka zawiera 1 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 61,35 mg laktozy jednowodnej.
Tusz stosowny do nadruku na kapsułce zawiera śladową ilość lecytyny sojowej (0,48% całkowitego składu tuszu).

Prograf, 5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka zawiera 5 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 123,60 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Prograf, 0,5 mg, kapsułki, twarde
Kapsułka, twarda
Nieprzezroczyste, jasnożółte kapsułki żelatynowe twarde, z nadrukiem „0,5 mg” i nadrukiem „[f] 607” w kolorze czerwonym, zawierające biały proszek.

Prograf, 1 mg, kapsułki, twarde
Kapsułka twarda
Nieprzezroczyste, białe kapsułki żelatynowe twarde, z nadrukiem „1 mg” i nadrukiem „[f] 617” w kolorze czerwonym, zawierające biały proszek.

Prograf, 5 mg, kapsułki, twarde
Kapsułka, twarda
Nieprzezroczyste, szarawoczerwone kapsułki żelatynowe twarde, z nadrukiem „5 mg” i nadrukiem „[f] 657” w kolorze białym, zawierające biały proszek.

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.

Nieumyślna, niezamierzona lub nienadzorowana przez lekarza zamiana produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na jakikolwiek inny produkt leczniczy zawierający takrolimus jest niebezpieczna. Może ona prowadzić do odrzucania przeszczepionego narządu lub zwiększenia częstości działań niepożądanych, w tym niewystarczającej lub nadmiernej immunosupresji, w wyniku klinicznie znaczących różnic w ogólnoustrojowej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt zawierający takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania; zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkt 4.4 i 4.8). Podczas zamiany na jakikolwiek inny produkt zawierający takrolimus konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie dawki, aby mieć pewność, że ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus pozostała niezmieniona.

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 odrzucania, 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 zgłębnik 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.

Dawkowanie

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 około 12 godzinach od zakończenia zabiegu chirurgicznego.
Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć leczenie dożylne 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 dożylne 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 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 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 dożylne 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 takrolimusu 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 takrolimusu 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 takrolimusu 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 i młodzież
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.

Sposób podawania
Zaleca się doustne podawanie dawki dobowej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Kapsułki należy przyjąć natychmiast po wyjęciu z blistra. Należy poinformować pacjenta, aby nie połknął środka pochłaniającego wilgoć. Kapsułki należy popić płynem (najlepiej wodą).
Kapsułki należy przyjmować na czczo lub co najmniej 1 godzinę przed lub 2 do 3 godzin po posiłku, w celu uzyskania maksymalnego wchłaniania (patrz punkt 5.2).

Czas terapii
W celu zahamowania odrzucania przeszczepu należy utrzymać immunosupresję. W związku z tym nie ma ograniczenia odnośnie czasu trwania leczenia doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na takrolimus lub inne makrolidy.
Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obserwowano przypadki błędnego stosowania leku, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt leczniczy zawierający takrolimus. Prowadziło to do ciężkich działań niepożądanych, w tym odrzucania przeszczepionego narządu lub innych działań niepożądanych, które mogły być skutkiem zmniejszonej lub zwiększonej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt zawierający takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania; zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkt 4.2 i 4.8).

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

Inhibitory CYP3A4
Jednoczesne stosowanie z inhibitorami CYP3A4 może zwiększać stężenia takrolimusu we krwi, co może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, w tym nefrotoksyczności, neurotoksyczności i wydłużenia odstępu QT. Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak rytonawir, kobicystat, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, worykonazol, telitromycyna, klarytromycyna lub jozamycyna) z takrolimusem. Jeśli nie można tego uniknąć, należy często monitorować stężenia takrolimusu we krwi, zaczynając w ciągu kilku dni od rozpoczęcia jednoczesnego stosowania pod nadzorem specjalisty transplantologa, aby w razie konieczności dostosować dawkę i utrzymać podobną ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus. Należy również ściśle monitorować czynność nerek, EKG z odstępem QT włącznie oraz stan kliniczny pacjenta. Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej sytuacji każdego pacjenta. W czasie rozpoczęcia leczenia może być wymagane natychmiastowe zmniejszenie dawki (patrz punkt 4 5).

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

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

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

Glikoproteina P
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu z lekami hamującymi glikoproteinę P, ponieważ może dojść do zwiększenia stężenia takrolimusu. Należy ściśle kontrolować stężenie takrolimusu we krwi pełnej i stan kliniczny pacjenta. Konieczna może być modyfikacja dawki takrolimusu (patrz punkt 4.5).

Produkty ziołowe
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).

Inne interakcje
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 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.

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

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

Ponieważ stężenie takrolimusu we krwi może znacząco zmieniać się podczas biegunki, w 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) oraz inne zmiany złośliwe, w tym rak skóry i mięsak Kaposiego (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których nastąpiła zmiana na leczenie produktem Prograf nie należy jednocześnie stosować terapii przeciwlimfocytarnej. 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.

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

Podobnie jak w przypadku 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.

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 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 zakażenie wirusem zapalenia wątroby (np. reaktywacja wirusowego zapalenie 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.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *Thrombotic Microangiopathy,* TMA*)* (w tym zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *Haemolytic Uraemic Syndrome,* HUS) i zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. *Thrombotic Thrombocytopaenic Purpura*, TTP))
Rozpoznanie TMA, w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) i zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS), która czasem prowadzi do niewydolności nerek lub zgonu, należy rozważyć u pacjentów z niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością, zmęczeniem, zmiennymi objawami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek i gorączką. W przypadku rozpoznania TMA konieczne jest podjęcie natychmiastowego leczenia, a także, według uznania lekarza prowadzącego, należy rozważyć przerwanie leczenia takrolimusem.

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

Aplazja czysto czerwonokrwinkowa (ang. Pure red cell aplasia – PRCA)
U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano przypadki wystąpienia aplazji czysto czerwonokrwinkowej (PRCA). Wszyscy pacjenci zgłosili występowanie czynników ryzyka PRCA, takich jak zakażenie parwowirusem B19, choroba podstawowa lub jednoczesne przyjmowanie leków wywołujących PRCA.

Substancje pomocnicze
Ponieważ produkt leczniczy Prograf zawiera laktozę, nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Tusz używany do oznakowania kapsułek produktu leczniczego Prograf 0,5 mg i 1 mg zawiera lecytynę sojową. U pacjentów, u których występuje uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, należy rozważyć stosunek ryzyka i ciężkości reakcji nadwrażliwości do korzyści ze stosowania produktu Prograf. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu".

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. Podobnie, odstawienie takich produktów lub produktów roślinnych może wpływać na tempo metabolizmu takrolimusu, a tym samym na stężenia takrolimus we krwi.

Badania farmakokinetyczne wykazały, że zwiększenie stężeń takrolimusu we krwi po jednoczesnym podaniu z inhibitorami CYP3A4 wynika głównie ze zwiększenia dostępności biologicznej takrolimusu po podaniu doustnym na skutek zahamowania metabolizmu żołądkowo-jelitowego. Wpływ na klirens wątrobowy jest mniej wyraźny.

Zdecydowanie zaleca się ścisłe monitorowanie stężeń takrolimusu we krwi pod nadzorem specjalisty transplantologa, a także czynności przeszczepu i wydłużenia odstępu QT (badanie EKG) oraz czynności nerek i innych działań niepożądanych, w tym neurotoksyczności, jeśli jednocześnie podaje się substancje, które zmieniają jego metabolizm poprzez wpływ na CYP3A4 , a także dostosowanie dawki lub przerwanie stosowania takrolimusu, w celu zapewnienia podobnej ekspozycji na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4). Podobnie, należy ściśle monitorować pacjentów podczas stosowania takrolimusu równocześnie z wieloma substancjami, które wpływają na CYP3A4, ponieważ wpływ na ekspozycję na takrolimus może być nasilony lub osłabiony.

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

Produkty lecznicze, które mają wpływ na takrolimus

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
Grejpfrut lub sok grejpfrutowy	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) *[patrz punkt 4.4]*.	Unikać grejpfrutów lub soku grejpfrutowego
Cyklosporyna	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi. Ponadto, może wystąpić synergistyczne i (lub) addycyjne działanie nefrotoksyczne.	Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu *[patrz punkt 4.4]*.
Produkty o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym: aminoglikozydy, inhibitory gyrazy, wankomycyna, sulfametoksazol + trimetoprym, NLPZ, gancyklowir, acyklowir, amfoterycyna B, ibuprofen, cydofowir, foskarnet	Może nasilać działanie nefrotoksyczne lub neurotoksyczne takrolimusu.	Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusu z lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy monitorować czynność nerek oraz inne skutki uboczne i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu.
Silne inhibitory CYP3A4: leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, worykonazol), antybiotyki makrolidowe (np. telitromycyna, troleandomycyna, klarytromycyna, jozamycyna),	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. nefrotoksyczności, neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT), co	Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4, należy rozważyć pominięcie dawki takrolimusu w dniu rozpoczęcia podawania silnego

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir, nelfinawir, sakwinawir), inhibitory proteazy HCV (np. telaprewir, boceprewir, i połączenie ombitaswiru i parytaprewiru z rytonawirem, w skojarzeniu z dazabuwirem lub bez niego), nefazodon, kobicystat zwiększający farmakokinetykę i inhibitory kinazy idelalizyb, cerytynib. Zaobserwowano także silne interakcje z antybiotykiem makrolidowym – erytromycyną.	wymaga ścisłego monitorowania *[patrz punkt 4.4]*. Mogą wystąpić szybkie i gwałtowne wzrosty stężenia takrolimusu już 1–3 dni po jednoczesnym podaniu, mimo niezwłocznego zmniejszenia dawki takrolimusu. Ogólna ekspozycja na takrolimus może zwiększać się > 5 krotnie. Kiedy jednocześnie podawane są skojarzenia z rytonawirem, ekspozycja na takrolimus może zwiększać się > 50 krotnie. Niemal wszyscy pacjenci mogą wymagać zmniejszenia dawki takrolimusu i konieczne może być czasowe przerwanie stosowania takrolimusu. Wpływ na stężenia takrolimusu we krwi może utrzymywać się przez kilka dni po zakończeniu jednoczesnego podawania.	inhibitora CYP3A4. Należy wznowić stosowanie takrolimusu następnego dnia w zmniejszonej dawce w oparciu o stężenia takrolimusu we krwi. Zmiany dawki i (lub) częstości dawkowania takrolimusu powinny być zindywidualizowane i w razie potrzeby dostosowane w oparciu o najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu, które należy ocenić na początku leczenia, monitorować często w trakcie leczenia (zaczynając w ciągu kilku pierwszych dni) i ponownie ocenić podczas i po zakończeniu leczenia inhibitorem CYP3A4. Po zakończeniu leczenia odpowiednią dawkę i częstość dawkowania takrolimusu należy ustalać na podstawie stężeń takrolimusu we krwi. Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.
Umiarkowane lub słabe inhibitory CYP3A4: leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol, izawukonazol, klotrymazol, mikonazol), antybiotyki makrolidowe (np. azytromycyna), blokery kanału wapniowego (np. nifedypina, nikardypina, diltiazem, werapamil), amiodaron, danazol, etynyloestradiol, lanzoprazol, omeprazol, leki przeciwko wirusowi HCV elbaswir/grazoprewir i glekaprewir/pibrentaswir, lek przeciwko wirusowi CMV letermowir oraz inhibitory kinazy tyrozynowej nilotynib, kryzotynib, imatynib i (chińskie) produkty roślinne zawierające wyciągi z cytryńca chińskiego *(Schisandra sphenanthera)*	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) *[patrz punkt 4.4]*. Może wystąpić szybkie zwiększenie stężenia takrolimusu.	Należy często monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi, zaczynając od pierwszych dni jednoczesnego podawania. W razie potrzeby zmniejszyć dawkę takrolimusu *[patrz punkt 4.2]*. Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.
W warunkach *in vitro* wykazano, że następujące	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
substancje są potencjalnymi inhibitorami metabolizmu takrolimusu: bromokryptyna, kortyzon, dapson, ergotamina, gestoden, lidokaina, mefenytoina, midazolam, nilwadypina, noretysteron, chinidyna, tamoksyfen	w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) *[patrz punkt 4.4]*.	takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę takrolimusu *[patrz punkt 4.2]*. Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.
Silne induktory CYP3A4: ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, apalutamid, enzalutamid, mitotan lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania *[patrz punkt 4.4]*. Maksymalne stężenia takrolimusu we krwi mogą wystąpić 1–2 tygodnie po jednoczesnym podaniu. Efekt może utrzymywać się 1–2 tygodnie po zakończeniu leczenia.	Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania. Jeśli nie można tego uniknąć, pacjenci mogą wymagać zwiększenia dawki takrolimusu. Zmiany dawki takrolimusu powinny być zindywidualizowane i w razie potrzeby dostosowane w oparciu o najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu, które należy ocenić na początku leczenia, monitorować często w trakcie leczenia (zaczynając w ciągu kilku pierwszych dni) i ponownie ocenić podczas i po zakończeniu leczenia induktorem CYP3A4. Po zakończeniu stosowania induktora CYP3A4 konieczne może być stopniowe dostosowywanie dawki takrolimusu. Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Umiarkowane induktory CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazyd, ryfabutyna, efawirenz, etrawiryna, newirapina; słabe induktory CYP3A4: flukloksacylina	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania *[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.
Kaspofungina	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania. Mechanizm interakcji nie został potwierdzony.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zwiększyć dawkę takrolimusu *[patrz punkt 4.2]*. Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Kannabidiol (inhibitor P-gp)	Występowały przypadki zwiększonego stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego stosowania takrolimusu z kannabidiolem.	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu i kannabidiolu, ściśle monitorując działania niepożądane. Należy

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
	Może to być spowodowane hamowaniem aktywności glikoproteiny P w jelitach, co prowadzi do zwiększenia biodostępności takrolimusu.	kontrolować stężenia minimalne takrolimusu we krwi pełnej i w razie konieczności zmodyfikować jego dawkę *[patrz punkty 4.2 i 4.4]*.
Produkty o znanym silnym powinowactwie do białek osocza, np. NLPZ, doustne leki przeciwzakrzepowe, doustne leki przeciwcukrzycowe	Takrolimus w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Należy rozważyć możliwe interakcje z innymi substancjami czynnymi o znanym silnym powinowactwie do białek osocza.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu *[patrz punkt 4.2]*.
Leki prokinetyczne: metoklopramid, cymetydyna oraz wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT).	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę takrolimusu *[patrz punkt 4.2]*. Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.
Podtrzymujące dawki kortykosteroidów	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania *[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.
Duża dawka prednizolonu lub metyloprednizolonu	Może wpływać na stężenia takrolimusu we krwi (zwiększać lub zmniejszać) po podaniu w leczeniu ostrego odrzucania.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu.
Bezpośrednio działająca (ang. *Direct-acting antiviral*, DAA) terapia przeciwwirusowa	Może wpływać na farmakokinetykę takrolimusu poprzez zmiany czynności wątroby w trakcie terapii DAA, związane z klirensem wirusa zapalenia wątroby. Mogą zmniejszać się stężenia takrolimusu we krwi. Jednak potencjał niektórych DAA do hamowania CYP3A4 może przeciwdziałać temu wpływowi lub prowadzić do zwiększenia stężeń takrolimusu we krwi.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu, aby zapewnić ciągłą skuteczność i bezpieczeństwo.

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

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

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. Istnieje ryzyko hiperkaliemii u noworodków (częstość występowania u noworodków wynosi 7,2%, tj. 8 na 111), która zazwyczaj ustępuje samoistnie. Można rozważyć stosowanie takrolimusu u kobiet w ciąży w przypadku braku bezpieczniejszych leków oraz wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają 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).

Wyniki nieinterwencyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa prowadzonego po dopuszczeniu do obrotu [EUPAS37025]
W badaniu dotyczącym bezpieczeństwa, prowadzonym po dopuszczeniu do obrotu, przeanalizowano dane 2905 ciąż pochodzące z Międzynarodowego rejestru ciąż po przeszczepieniu narządów (ang. Transplant Pregnancy Registry International, TPRI) i oceniono wyniki u kobiet leczonych takrolimusem (383 przypadki zgłoszone prospektywnie, w tym 247 pacjentek po przeszczepieniu nerki

i 136 pacjentek po przeszczepieniu wątroby) oraz leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi. Na podstawie ograniczonych danych (289 prospektywnie zgłoszonych ciąż z ekspozycją na takrolimus w pierwszym trymestrze) wyniki badania nie wskazywały na zwiększone ryzyko powstawania poważnych wad wrodzonych. Zaobserwowano tendencję do większej częstości występowania samoistnych poronień wśród kobiet leczonych takrolimusem w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Wśród pacjentek po przeszczepieniu nerki leczonych takrolimusem zaobserwowano również większą częstość występowania stanu przedrzucawkowego. Jednak dane są niewystarczające, aby wyciągnąć wnioski dotyczące ryzyka takich wyników. Wśród pacjentek po przeszczepieniu nerki i wątroby poddanych ekspozycji na takrolimus w trakcie ciąży około 45%–55% żywych urodzeń było przedwczesnych, przy czym 75%–85% żywo urodzonych dzieci miało prawidłową wagę urodzeniową jak na wiek ciążowy. Podobne wyniki uzyskano przy stosowaniu innych leków immunosupresyjnych jednak ze względu na ograniczone dane możliwość wyciągnięcia wniosków jest ograniczona.

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 przenika do mleka ludzkiego. 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 obsługiwania maszyn

Takrolimus może powodować zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne. Działanie to może się nasilać, jeżeli produkt Prograf jest stosowany jednocześnie z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Ustalenie profilu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunosupresyjnych jest często trudne ze względu na zasadniczą chorobę i równoczesne stosowanie wielu leków.
Wiele 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 (≥1/10); często (≥1/100, <1/10); niezbyt często (≥1/1000, <1/100); rzadko (≥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 zakażenia wirusem CMV, nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związane 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, nowotworów złośliwych skóry oraz mięsaka Kaposiego.

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, mikroangiopatia zakrzepowa
rzadko:	plamica zakrzepowa małopłytkowa, hipoprotrombinemia
nieznana:	aplazja czysto czerwonokrwinkowa, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, gorączka neutropeniczna

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:	bezsenność
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
nieznana:	zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)

Zaburzenia oka

często:	niewyraźne widzenie, światłowstręt, schorzenia oczu
niezbyt często:	zaćma
rzadko:	ślepota
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-przełykowy, zaburzenia opróżniania żołądka
rzadko:	podniedrożność przewodu pokarmowego, torbiel rzekoma trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach
często: pierwotne zaburzenia czynności przeszczepu

Obserwowano przypadki błędnego stosowania produktu, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt leczniczy zawierający takrolimus. W związku z nimi zgłaszano szereg przypadków odrzucania przeszczepionego narządu (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Opis wybranych działań niepożądanych
Ból kończyn został opisany w wielu opublikowanych opisach przypadków zgłaszanych jako część zespołu bólowego indukowanego przez inhibitor kalcyneuryny (ang. Calcineurinum-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
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące przedawkowania jest ograniczone. Opisano kilka przypadków nieumyślnego przedawkowania, którego objawami 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 zmniejszały 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 wieloośrodkowego 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 osiągane 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 (CYP3A4) i cytochromu P450-3A5 (CYP3A5). 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 ^{14}C większość substancji radioaktywnej została wydalona z kałem. Około 2% substancji radioaktywnej zostało wydalone w moczu. Mniej niż 1% niezmienionego takrolimusu wykrywano w moczu i kale, co wskazuje, że takrolimus jest 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

Prograf, 0,5 mg, kapsułki, twarde
Zawartość kapsułki:
Hypromeloza 6 mPas
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Skład otoczki:
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelatyna

Tusz na otoczce kapsułki: szelak, lecytyna sojowa, hydroksypropyloceluloza, symetykon, żelaza tlenek czerwony (E172).

Prograf, 1 mg, kapsułki, twarde
Zawartość kapsułki:
Hypromeloza 6 mPas
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Skład otoczki:
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Tusz na otoczce kapsułki: szelak, lecytyna sojowa, hydroksypropyloceluloza, symetykon, żelaza tlenek czerwony (E172).

Prograf, 5 mg, kapsułki, twarde

Zawartość kapsułki:
Hypromeloza 6 mPas
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Skład otoczki:
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelatyna

Tusz na otoczce kapsułki: szelak, tytanu dwutlenek (E171) i glikol propylenowy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Takrolimus wykazuje niezgodność z PVC. Systemy łączące, strzykawki i inny sprzęt stosowany do przygotowania lub podawania zawiesiny sporządzonej z zawartości kapsułek produktu Prograf nie powinny zawierać PVC.

6.3 Okres ważności

3 lata
Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej: 1 rok.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Kapsułki należy przyjąć natychmiast po wyjęciu z blistra.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium lub blister PVC/PVDC/Aluminium perforowany podzielny na dawki pojedyncze. Po dziesięć kapsułek w blistrze. Dwa, trzy, pięć, sześć, dziewięć lub dziesięć blistrów w opakowaniu z folii aluminiowej, ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

Prograf, 0,5 mg, kapsułki, twarde
Opakowania po 20, 30, 50, 60 i 100 kapsułek twardych w blistrach.
Opakowania po 20x1, 30x1, 50x1, 60x1 i 100x1 kapsułek twardych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Prograf, 1 mg, kapsułki, twarde
Opakowania po 20, 30, 50, 60, 90 i 100 kapsułek twardych w blistrach.
Opakowania po 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1 i 100x1 kapsułek twardych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Prograf, 5 mg, kapsułki, twarde
Opakowania po 30, 50, 60 i 100 kapsułek twardych w blistrach.
Opakowania po 30x1, 50x1, 60x1 i 100x1 kapsułek twardych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Ze względu na immunosupresyjne działanie takrolimusu należy unikać wdychania lub bezpośredniego kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi produktów zawierających takrolimus w postaci roztworu,

proszku lub granulatu. W przypadku takiego kontaktu należy przemyć skórę i przepłukać zanieczyszczone oko lub oczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Astellas Pharma Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 16C
02-092 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Prograf, 0,5 mg, kapsułki, twarde
11487

Prograf, 1 mg, kapsułki, twarde
4472

Prograf, 5 mg, kapsułki, twarde
4473

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

Prograf, 0,5 mg, kapsułki, twarde
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 kwiecień 2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 marzec 2012

Prograf, 1 mg, kapsułki, twarde
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 październik 1999
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 marzec 2012

Prograf, 5 mg, kapsułki, twarde
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

20/02/2025