

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, <POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DRÓG PODANIA, <WNIOSKODAWCA(Y)>, <PODMIOTY
ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH ORAZ W NORWEGII I ISLANDII**

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austria	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Austria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austria	Prograf	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Austria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austria	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Austria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austria	Prograf	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Belgia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Niemcy	Prograft	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Belgia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Niemcy	Prograft	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Belgia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Niemcy	Prograft	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Belgia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Niemcy	Prograft	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne

Cypr	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Cypr	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Cypr	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Cypr	Prograf	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Cypr	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Cypr	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Czechy	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Czechy	Prograf	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Czechy	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Czechy	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Czechy	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Czechy	Prograf	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Czechy	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Czechy	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne

Niemcy	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Niemcy	Prograf	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Niemcy	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Niemcy	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Niemcy	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Niemcy	Prograf	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Niemcy	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Niemcy	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Dania	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dania	Prograf	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Dania	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dania	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Dania	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dania	Prograf	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Dania	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dania	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Grecja	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grecja	Prograf	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

Grecja	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grecja	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Grecja	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grecja	Prograf	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Grecja	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grecja	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Hiszpania	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Hiszpania	Prograf	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Hiszpania	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Hiszpania	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Hiszpania	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Hiszpania	Prograf	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Hiszpania	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Hiszpania	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Finlandia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dania	Prograf	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

Finlandia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dania	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Finlandia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dania	Prograf	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Finlandia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dania	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Francja	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francja	Prograf	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francja	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francja	Prograf	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francja	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Węgry	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Niemcy	Prograf	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Węgry	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Niemcy	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

Węgry	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Niemcy	Prograf	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Węgry	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Niemcy	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Irlandia	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlandia	Prograf	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Irlandia	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlandia	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Irlandia	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlandia	Prograf	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Irlandia	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlandia	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Włochy	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Włochy	Prograf	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Włochy	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Włochy	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

Włochy	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Włochy	Prograf	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Włochy	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Włochy	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Luksemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Niemcy	Prograft	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Luksemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Niemcy	Prograft	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Luksemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Niemcy	Prograft	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Luksemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Niemcy	Prograft	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Holandia	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Holandia	Prograft	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Holandia	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Holandia	Prograft	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Holandia	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Holandia	Prograft	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

Holandia	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Holandia	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Norge	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dania	Prograf	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Norge	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dania	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Norge	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dania	Prograf	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Norge	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dania	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Polska	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Niemcy	Prograf	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Polska	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Niemcy	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Polska	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Niemcy	Prograf	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Polska	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Niemcy	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne

Portugalia	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalia	Prograf	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Portugalia	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalia	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Portugalia	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalia	Prograf	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Portugalia	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalia	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Słowacja	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Niemcy	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Słowacja	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Niemcy	Prograf	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Słowacja	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Niemcy	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Słowenia	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Słowenia	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

Słowenia	PharmaSwiss d.o.o. Wolfowa 1 1000 Ljubljana Słowenia	Prograf	5mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Wielka Brytania	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dania	Prograf	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Wielka Brytania	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dania	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Wielka Brytania	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dania	Prograf	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Wielka Brytania	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dania	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Förenade Kungariket	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Förenade Kungariket	Prograf	0,5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Förenade Kungariket	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Förenade Kungariket	Prograf	1 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Förenade Kungariket	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Förenade Kungariket	Prograf	5 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

Förenade Kungariket	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Förenade Kungariket	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
------------------------	--	---------	---------	---	-----------------

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY WNIESIENIA POPRAWKI DO CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE NAUKOWEJ OCENY PREPARATU PROGRAF / PROGRAFT W POSTACI TWARDYCH KAPSULEK I W POSTACI KONCENTRATU DO SPORZĄDZENIA ROZTWORU DO WLEWÓW DOŻYLNÝCH

Z uwagi na fakt, że oryginalny preparat Prograf oraz preparaty o nazwach pokrewnych w poszczególnych państwach członkowskich Unii Europejskiej posiadają różniące się Charakterystyki produktu leczniczego, oraz z uwagi na rozbieżne decyzje tychże krajów, koniecznością stała się harmonizacja charakterystyk produktu leczniczego dla preparatu Prograf oraz preparatów o nazwach pokrewnych we wszystkich krajach Unii Europejskiej.

Firma Fujisawa GmbH występująca w imieniu wszystkich podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (zob. Aneks I) złożyła wniosek o harmonizację zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, ze zmianami, preparatu Prograf i preparatów o nazwach pokrewnych 0,5, 1 i 5 mg w postaci twardych kapsulek (podawanych doustnie) oraz preparatu Prograf i preparatów o nazwach pokrewnych 5 mg/ml w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do wlewów dożylnych.

Aspekty dotyczące jakości nie stanowią części bieżącej procedury arbitrażowej, podjęto jednakże kwestie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu:

- Kwestie skuteczności

Transplantacja nerek:

Skuteczność takrolimusu w transplantacji nerek poddano ocenie w kilku badaniach oraz przy różnych schematach leczenia, które obecnie można uznać za przyjęte opcje leczenia, zarówno w przypadku terapii immunosupresyjnej pierwszego rzutu, jak i terapii ratunkowej.

W badaniach uczestniczyło niewiele dzieci, przeprowadzono jednakże jedno randomizowane badanie z grupą kontrolną (w porównaniu z cyklosporyną w formie mikroemulsji oraz w skojarzeniu z kortykosterydami i azatiopryną) z udziałem 6-miesięcznych niemowląt. Jedynym problemem, jeśli chodzi o wskazania do stosowania preparatu u niemowląt, jest brak danych na temat jego długotrwałego stosowania. Problem ten należy poddać pod dyskusję w kolejnym wniosku.

Transplantacja serca u dorosłych:

Badania wykazały, że takrolimus stanowi alternatywę dla cyklosporyny w leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepie serca. Wnioski takie wyciągnięto z długoletnich doświadczeń ze stosowaniem leku w różnych ośrodkach w Europie oraz w USA. Dane pochodzące z „Rejestru Międzynarodowego Towarzystwa Transplantacji Serca i Płuc” (ISHLT) potwierdzają wyniki z badania podstawowego podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w przypadku transplantacji serca w pierwszym rzucie oraz wyniki kilku mniejszych, jednoośrodkowych, otwartych badań randomizowanych/nierandomizowanych. W oparciu o dane skuteczność takrolimusu wydaje się być dobrze udokumentowana.

W leczeniu ostrego odrzucenia przeszczepu wykazano, że schemat leczenia z podaniem takrolimusu przyczynia się do znacznej poprawy klasyfikacji odrzucenia w histologicznej biopsji serca lub eliminacji odrzucenia. Większość danych na poparcie tego stwierdzenia jest, jak się można było spodziewać, danymi retrospektywnymi. Jednakże w przypadku, gdy ponowna transplantacja lub zgon mogą stanowić potencjalny skutek, pojawia się bardziej liberalne nastawienie do wskazań do stosowania leku.

Transplantacja serca u dzieci:

Wskutek niewielkiej liczby transplantacji przeprowadzanych co roku u dzieci, dane dotyczące transplantacji serca u dzieci są skąpe. Sprawozdanie roczne ISHLT stanowi zatem źródło cennych informacji na temat transplantacji serca u dzieci. Jak pokazują opublikowane dane oraz sprawozdanie roczne ISHLT, takrolimus może być stosowany zamiast cyklosporyny w terapii immunosupresyjnej pierwszego rzutu.

W leczeniu ostrego odrzucenia przeszczepu wykazano, że schemat leczenia z podaniem takrolimusu przyczynia się do znacznej poprawy klasyfikacji odrzucenia w histologicznej biopsji serca lub eliminacji odrzucenia. Większość danych na poparcie tego stwierdzenia jest, jak się można było spodziewać, danymi retrospektywnymi. Jednakże w przypadku, gdy ponowna transplantacja lub zgon mogą stanowić potencjalny skutek, pojawia się bardziej liberalne nastawienie do wskazań do stosowania leku.

Transplantacja wątroby:

Istnieje wiele spójnych dowodów pochodzących z wielu małych i średniej wielkości badań klinicznych wskazujących na skuteczność takrolimusu w immunosupresyjnej terapii podtrzymującej, stosowanego jako część schematu leczenia wieloczynnikowego. W porównaniu działania takrolimusu i cyklosporyny, takrolimus wydaje się w niewielkim stopniu bardziej skuteczny niż cyklosporyna. Twierdzenie to znalazło swoje potwierdzenie u wielu pacjentów, w przypadku których w terapii ratunkowej częściej dochodziło do zamiany cyklosporyny na takrolimus, niż odwrotnie. Należałoby uznać *de facto*, że takrolimus jest stosowany w terapii immunosupresyjnej pierwszego rzutu oraz terapii ratunkowej przy transplantacji wątroby i podać odpowiednie wskazania do stosowania leczniczego.

Inne przeszczepy (płuca, trzustka i jelita)

Zalecane dawki podawane są dla leczenia odrzucenia przeszczepu, dotyczącego „innych przeszczepów”. Zalecane dawki w przypadku transplantacji płuc, trzustki i jelit oparte są na ograniczonych danych pochodzących z prospektywnych badań klinicznych.

Do Charakterystyki produktu leczniczego wprowadzono kilka zmian, w szczególności dotyczących wskazań klinicznych (4.1) oraz do punktu dotyczącego dawkowania i metod podawania (4.2).

Ponadto, do punktów poświęconych specjalnym ostrzeżeniom i środkom ostrożności przy stosowaniu (4.4), interakcjom z innymi produktami leczniczymi oraz innym formom interakcji (4.5), a także punktu dotyczącego właściwości farmakokinetycznych (5.2) wprowadzono dane dotyczące farmakologii klinicznej.

- Kwestie bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa takrolimusu są niepełne i niesprawdzone. Badania kliniczne przeprowadzone przy wskazaniach innych niż transplantacja wątroby czy nerek były nieliczne i raczej stymulowane przez badaczy, niż podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Nawet badania nad transplantacją wątroby czy nerek nie były badaniami prowadzonymi na szeroką skalę.

Warto zwrócić uwagę na większą tendencję takrolimusu i cyklosporyny do wywoływania nietolerancji glukozy oraz klinicznej manifestacji cukrzycy.

Skutki długotrwałego leczenia immunosupresyjnego, infekcje oraz powstanie guzów, mogą nasilać się z czasem, ale kwestia ta nie była rozpatrywana. Przytaczano jedynie historie pojedynczych pacjentów lub niewielkich grup pacjentów, podając różnice we wskazaniach przy przeszczepach organów. Nie zbadano dokładnie długotrwałego stosunku korzyści do ryzyka stosowania takrolimusu.

Do różnych punktów Charakterystyki produktu leczniczego wprowadzono kilka zmian. Punkt dotyczący przeciwwskazań (4.3) pozostał bez zmian. W punkcie dotyczącym ciąży i laktacji (4.6) zmieniono brzmienie tekstu w celu przejrzystości oraz dostosowania do wskazówek dotyczących charakterystyki produktu leczniczego. Poprawiono nieścisłości pomiędzy punktem 4.6 (Ciąża i laktacja) oraz 5.3 (Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa) i dodano więcej informacji na temat płodności mężczyzn. Punkt dotyczący działań niepożądanych (4.8) dostosowano do wytycznych dotyczących Charakterystyki produktu leczniczego. Klasyfikacja i terminologia zostały zmienione zgodnie z klasą organów systemu Medard.

Stosunek ryzyka do korzyści

W oparciu o dokumenty przedstawione przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oraz dyskusje naukowe wewnątrz Komitetu, CPMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla preparatu Prograf oraz preparatów o nazwach pokrewnych jest zadowalający odnośnie do stosowania preparatu w następujących przypadkach:

- Profilaktyka odrzucenia przeszczepu wątroby, nerek lub serca u biorców przeszczepów.
- Leczenie odrzucenia przeszczepu, w przypadku niepowodzenia leczenia z zastosowaniem innych leków immunosupresyjnych.

Rozbieżności podane na początku wniosku kierującego zostały zniesione.

UZASADNIENIE POPRAWKI DO CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO, ETYKIETY ORAZ ULOTKI DLA PACJENTA

Zważysz, że

- przedmiotem wniosku kierującego była harmonizacja charakterystyk produktu leczniczego,
- Charakterystyka produktu leczniczego, etykieta i ulotka dla pacjenta proponowana przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu została poddana ocenie w oparciu o przedstawioną dokumentację oraz ocenę naukową wydaną przez Komitet.

CHMP zalecił dodanie zmiany do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dla którego Charakterystyka produktu leczniczego, etykieta oraz ulotka dla pacjenta zostały zawarte w Aneksie III do opinii CHMP dla preparatu Prograf i preparatów o nazwach pokrewnych (zob. Aneks I).

ANEKS III
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 0,5 mg kapsułki twarde

Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 1 mg kapsułki twarde

Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 5 mg kapsułki twarde

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem <Nazwa (własna) produktu> wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony i wyposażony personel. 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 <Nazwa (własna) produktu> należy ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania i tolerowania przeszczepu oraz monitorowania stężenia leku we krwi (patrz poniżej, zalecane docelowe stężenia najniższe w pełnej krwi). W razie wystąpienia klinicznych objawów odrzucania, należy rozważyć zmianę leczenia immunosupresyjnego.

Produkt <Nazwa (własna) produktu> można podawać dożylnie lub doustnie. Na ogół można rozpocząć od podawania leku doustnie. W razie potrzeby zawartość kapsułki można zawiesić w wodzie i podawać przez sondę nosowo-żołądkową.

W początkowym okresie pooperacyjnym produkt <Nazwa (własna) produktu> podaje się rutynowo jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi. Można podawać różne dawki produktu <Nazwa (własna) produktu> w zależności od stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego.

Sposób podawania

Zaleca się doustne podawanie dawki dobowej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Kapsułki należy przyjmować natychmiast po wyjęciu z blistra. Kapsułki należy popić płynem (najlepiej wodą).

W celu uzyskania maksymalnego wchłaniania kapsułki należy przyjmować na czczo lub co najmniej 1 godzinę przed lub 2 do 3 godzin po posiłku (patrz punkt 5.2).

Czas terapii

W celu zahamowania odrzucania przeszczepu należy utrzymać immunosupresję. Nie ma wobec tego ograniczeń czasu trwania leczenia doustnego.

Zalecane dawkowanie – przeszczepienie wątroby

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dorośli

Doustne leczenie produktem <Nazwa (własna) produktu> 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 leku należy rozpocząć ok. 12 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego.

Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na podawanie dawki doustnie, należy rozpocząć dożylnie podawanie w dawce 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 kliniczny stan 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 <Nazwa (własna) produktu> zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu.

W niektórych przypadkach można odstawić jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych i stosować produkt <Nazwa (własna) produktu> w monoterapii. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Terapia w odrzucaniu przeszczepu – dorośli i dzieci

W epizodach odrzucania stosowano zwiększone dawki produktu <Nazwa (własna) produktu>, 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 <Nazwa (własna) produktu>.

W przypadku zmiany na stosowanie produktu <Nazwa (własna) produktu>, leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki początkowej zalecanej w immunosupresji podstawowej.

Informacje dotyczące zmiany ze stosowania cyklosporyny na stosowanie produktu <Nazwa (własna) produktu> zawarto poniżej w podpunkcie „Dostosowanie dawki w szczególnych populacjach pacjentów”.

Zalecane dawkowanie – przeszczepienie nerki

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dorośli

Doustne leczenie produktem <Nazwa (własna) produktu> 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 leku należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego.

Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć podawanie dożylnie w dawce 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 kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, początkową dawkę 0,075 mg/kg mc./dobę do 0,100 mg/kg mc./dobę należy podawać w ciągłym wlewie dożylnym przez 24 godziny.

Dostosowanie dawki w okresie po przeszczepieniu u dorosłych i dzieci

Zazwyczaj dawki produktu <Nazwa (własna) produktu> zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach można odstawić jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych i stosować leczenie produktem <Nazwa (własna) produktu> oraz drugim lekiem. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Terapia w odrzucaniu przeszczepu – dorośli i dzieci

W epizodach odrzucania stosowano zwiększone dawki produktu <Nazwa (własna) produktu>, 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 <Nazwa (własna) produktu>.

W przypadku zmiany na stosowanie produktu <Nazwa (własna) produktu>, leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki początkowej zalecanej w immunosupresji podstawowej.

Informacje dotyczące zmiany ze stosowania cyklosporyny na stosowanie produktu <Nazwa (własna) produktu> zawarto poniżej w podpunkcie „Dostosowanie dawki w szczególnych populacjach pacjentów”.

Zalecane dawkowanie – przeszczepienie serca

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dorośli

<Nazwa (własna) produktu> można stosować jednocześnie z leczeniem indukującym przeciwciała (co pozwala na późniejsze rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym <Nazwa (własna) produktu>) lub, alternatywnie, u stabilnych klinicznie pacjentów bez leczenia indukującego przeciwciała.

Po indukcji przeciwciał doustne leczenie produktem <Nazwa (własna) produktu> należy rozpocząć od dawki 0,075 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Podawanie leku należy rozpocząć w ciągu 5 dni od zakończenia zabiegu chirurgicznego, niezwłocznie po ustabilizowaniu stanu klinicznego pacjenta. Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć dożylną podawanie w dawce 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 włączeniu takrolimusu doustnie w ciągu 12 godzin od zabiegu przeszczepienia. Ten schemat stosowano u pacjentów, u których nie stwierdzano niewydolności narządów (np. niewydolności nerek). W tych przypadkach leczenie rozpoczynano od dawki początkowej takrolimusu wynoszącej 2 mg/dobę do 4 mg/dobę, podając jednocześnie mykofenolan mofetylu i steroidy lub syrolimus i steroidy.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dzieci

W przeszczepach serca u dzieci, produkt <Nazwa (własna) produktu> stosowano z indukcją przeciwciał lub bez. U pacjentów bez indukcji przeciwciał, jeśli leczenie produktem <Nazwa (własna) produktu> rozpoczyna się od dożylnego podawania leku, zalecana dawka początkowa wynosi 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 8 do 12 godzin po zaprzestaniu wlewu dożylnego.

Po indukcji przeciwciał, gdy podawanie produktu <Nazwa (własna) produktu> rozpoczyna się doustnie, zalecana dawka początkowa wynosi 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 <Nazwa (własna) produktu> 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.

Terapia w odrzucaniu przeszczepu – dorośli i dzieci

W epizodach odrzucania stosowano zwiększone dawki produktu <Nazwa (własna) produktu>, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono-/poliklonalnych.

U dorosłych pacjentów, u których nastąpiła zmiana na stosowanie produktu <Nazwa (własna) produktu>, 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 stosowanie produktu <Nazwa (własna) produktu>, początkową dawkę doustną 0,20 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę należy podawać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Informacje dotyczące zmiany ze stosowania cyklosporyny na stosowanie produktu <Nazwa (własna) produktu> zawarto poniżej w podpunkcie „Dostosowanie dawki w szczególnych populacjach pacjentów”.

Zalecane dawkowanie – terapia w odrzucaniu przeszczepu, inne przeszczepy allogeniczne

Dawkowanie zalecane w przeszczepieniach płuc, trzustki i jelit podano w oparciu o ograniczone dane pochodzące z klinicznych badań prospektywnych.

U pacjentów po przeszczepieniu płuc, produkt <Nazwa (własna) produktu> stosowano doustnie w dawce początkowej 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,15 mg/kg mc./dobę, u pacjentów po przeszczepieniu trzustki w doustnej dawce początkowej 0,2 mg/kg mc./dobę, a u pacjentów po przeszczepieniu jelita w doustnej dawce początkowej 0,3 mg/kg mc./dobę.

Dostosowywanie dawki w szczególnych populacjach pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki w celu utrzymania najniższego stężenia we krwi w zalecany zakres docelowy.

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 (takie badania, jak seryjne oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy, obliczanie klirensu kreatyniny oraz monitorowanie ilości wydalanego moczu).

Dzieci

Na ogół dzieciom należy podawać dawki 1½-2 większe niż dawki stosowane u dorosłych w celu osiągnięcia zbliżonych stężeń we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zmiana ze stosowania cyklosporyny

Należy zachować ostrożność podczas zmiany terapii opartej na cyklosporynie na leczenie oparte na stosowaniu produktu <Nazwa (własna) produktu> (patrz punkty 4.4 i 4.5). Leczenie produktem <Nazwa (własna) produktu> można rozpocząć po oznaczeniu stężenia cyklosporyny we krwi oraz ocenie stanu klinicznego pacjenta. W przypadku stwierdzenia zwiększonego stężenia cyklosporyny we krwi należy opóźnić podawanie produktu <Nazwa (własna) produktu>. W praktyce leczenie produktem <Nazwa (własna) produktu> rozpoczyna się od 12 do 24 godzin po odstawieniu cyklosporyny. Po zmianie na stosowanie produktu <Nazwa (własna) produktu> należy w dalszym ciągu monitorować stężenie cyklosporyny we krwi, ponieważ jej klirens może ulegać zmianie.

Zalecenia dotyczące docelowych najniższych skutecznych stężeń w pełnej krwi

Dawkowanie należy dostosować przede wszystkim w oparciu o indywidualną ocenę kliniczną odrzucenia 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 uwzględnić zastosowaną metodykę oznaczania. W obecnej praktyce klinicznej stężenia w pełnej krwi oznacza się z użyciem metod immunologicznych.

Najniższe stężenia takrolimusu we krwi należy monitorować w okresie po przeszczepieniu narządu. Kiedy preparat podawany jest doustnie najniższe 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. <Nazwa (własna) produktu> jest produktem leczniczym o małym klirensie i dlatego zmiany w jego stężeniu we krwi mogą się pojawić dopiero po kilku dniach od zmiany dawkowania. Najniższe stężenia we krwi należy oznaczać około 2 razy w tygodniu w początkowym okresie po przeszczepieniu, a następnie okresowo w czasie leczenia podtrzymującego. Najniższe stężenia takrolimusu we krwi należy również monitorować po dostosowaniu dawki, wprowadzeniu zmian w terapii immunosupresyjnej oraz po jednoczesnym podawaniu związków, 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 najniższe stężenia takrolimusu we krwi utrzymują się poniżej 20 ng/ml. Podczas interpretacji zmian w stężeniach leku w pełnej krwi należy uwzględnić kliniczny stan pacjenta. W praktyce klinicznej najniższe stężenia leku w pełnej krwi na ogół utrzymywały się w zakresie 5 ng/ml do 20 ng/ml u biorców wątroby oraz 10 ng/ml do 20 ng/ml u biorców nerek i serca we wczesnym okresie po przeszczepieniu. Następnie, w okresie leczenia podtrzymującego, stężenia we krwi na ogół utrzymywały się w zakresie 5 ng/ml do 15 ng/ml u pacjentów z przeszczepioną wątrobą, nerkami i sercem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na takrolimus lub inne makrolidy.

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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), próby czynnościowe wątroby i nerek, parametry hematologiczne, parametry krzepnięcia krwi oraz oznaczenia stężenia białek w osoczu. W razie stwierdzenia istotnych klinicznie zaburzeń należy rozważyć wprowadzenie zmian w stosowanym leczeniu immunosupresyjnym.

W czasie przyjmowania produktu <Nazwa (własna) produktu> należy unikać stosowania produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) oraz innych produktów ziołowych ze względu na ryzyko wystąpienia interakcji prowadzących do zmniejszenia stężenia takrolimusu we krwi i zmniejszenia działania leczniczego takrolimusu (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami lub inne rodzaje interakcji).

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

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).

Rzadko obserwowano przerost komór serca lub przegrody, opisywanych jako kardiomiopatie. W większości przypadków zmiany te były przemijające i występowały głównie u dzieci z o wiele większymi minimalnymi 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, 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, za pomocą badań echokardiograficznych lub EKG przed i po zabiegu przeszczepienia (np. początkowo po trzech miesiącach, a następnie po 9-12 miesiącach). W razie wystąpienia nieprawidłowości należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu <Nazwa (własna) produktu> lub jego zastąpienie innym lekiem immunosupresyjnym. Takrolimus może wydłużać odcinek QT ale w chwili obecnej brak wyraźnych dowodów, że powoduje częstoskurcz komorowy typu Torsades de Pointes. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się zespół wrodzonego wydłużenia odcinka QT.

U pacjentów leczonych produktem <Nazwa (własna) produktu> obserwowano zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Ebsteina-Barra (EBV). U pacjentów, u których nastąpiła zmiana na leczenie produktem <Nazwa (własna) produktu> nie należy jednocześnie stosować terapii antylimfocytarnej. Informowano o zwiększonym ryzyku wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych, u bardzo małych dzieci (<2. roku życia), 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 <Nazwa (własna) produktu> 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.

Jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, należy ograniczyć narażenie na światło słoneczne i promienie ultrafioletowe, przez noszenie odpowiedniej odzieży i stosowanie filtrów słonecznych o wysokim wskaźniku czynnika ochronnego przed słońcem.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami lub 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 preparatów ziołowych, o których wiadomo, że hamują lub indukują CYP3A4, może wpływać na metabolizm takrolimusu i w ten sposób zwiększać lub zmniejszać jego stężenie we krwi. Dlatego zaleca się monitorowanie stężeń takrolimusu we krwi, jeśli jednocześnie podaje się substancje, które zmieniają jego metabolizm poprzez wpływ na CYP3A. Zaleca się także odpowiednie dostosowanie dawki takrolimusu w celu zapewnienia stałego narażenia na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inhibitory metabolizmu

Obserwacje kliniczne wykazały, że niektóre leki zwiększają stężenie takrolimusu we krwi. Silne interakcje obserwowano z lekami przeciwgrzybicznymi: ketokonazolem, flukonazolem, itrakonazolem i worykonazolem, antybiotykiem makrolidowym erytromycyną lub inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawirem). Jednoczesne stosowanie tych substancji może wymagać zmniejszenia dawek takrolimusu u prawie wszystkich pacjentów. Słabsze interakcje obserwowano z lekami, takimi jak: klotrymazol, klarytromycyna, nifedypina, nikardypina, diltiazem, werapamil, danazol, etynyloestradiol, omeprazol i nefazodon.

W badaniach prowadzonych w warunkach *in vitro* wykazano, że następujące substancje mogą hamować metabolizm takrolimusu: bromokryptyna, kortyzon, dapson, ergotamina, gestoden, lidokaina, mefenytoina, mykonazol, midazolam, nilwadypina, noretindron, chinidyna, tamoksyfen, (triacetylo)oleandomycyna.

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

Induktory metabolizmu

Obserwacje kliniczne wykazały, że niektóre leki zmniejszają stężenie takrolimusu we krwi. Silne interakcje obserwowano z ryfampicyną, fenytoiną lub dziurawcem zwyczajnym (*Hypericum perforatum*). Stosowanie tych leków może wymagać zwiększenia dawki takrolimusu u prawie wszystkich pacjentów. Informowano o istotnych klinicznie interakcjach 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 leków 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 antypiryny.

Inne rodzaje interakcji istotnych klinicznie

Takrolimus podawany jednocześnie z produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym (np. aminoglikozydy, inhibitory gyrazy, wankomycyna, kotrimoksazol, 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. amyloryd, triamteren lub spironolakton).

Leki immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepionki, dlatego szczepienia podczas leczenia takrolimusem mogą być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe, inaktywowane drobnoustroje.

Interakcje na poziomie wiązania z białkami osocza

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).

4.6 Ciąża i laktacja

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. Na dzień dzisiejszy nie ma innych istotnych danych epidemiologicznych. W związku z koniecznością podjęcia leczenia można rozważyć stosowanie takrolimusu u kobiet w ciąży w przypadku braku bezpieczniejszych leków oraz wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. W przypadku narażenia płodu na działanie leku, 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.

W badaniach prowadzonych na szczurach i królikach wykazano teratogenne działanie takrolimusu stosowanego w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3). W badaniach na szczurach takrolimus wywierał szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Laktacja

Badania u kobiet wykazują, że takrolimus wydziela się z mlekiem matki. Ponieważ nie można wykluczyć szkodliwego działania u noworodka, kobiety otrzymujące produkt <Nazwa (własna) produktu> nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Takrolimus może powodować zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne. Działanie to może się nasilać, jeżeli produkt <Nazwa (własna) produktu> jest stosowany w połączeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

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

Wiele z niepożądanych działań leku wymienionych poniżej jest odwracalna i (lub) ustępuje po zmniejszeniu dawki. Wydaje się, że stosowanie leku drogą doustną związane jest z mniejszą częstością występowania działań niepożądanych w porównaniu do stosowania dożylnego. Działania niepożądane wymieniono poniżej w porządku 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, w tym pojedyncze doniesienia).

Zakażenia i infestacja

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.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów. 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, nie mieszczące się w normie wyniki badań krwinek czerwonych
niezbyt często:	koagulopatie, nie mieszczące się w normie parametry krzepnięcia krwi i krwawienia, pancytopenia, neutropenia
rzadko:	plamica zakrzepowa małopłytkowa, hipoprotrombinemia

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia endokrynologiczne

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

bardzo często:	hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia
często:	hipomagnezemia, hipofosfatemia, hipokaliemia, hipokalcemia, hiponatremia, zatrzymanie płynów w ustroju, nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi, zmniejszenie apetytu, anoreksja, kwasica metaboliczna, hiperlipidemia,

niezbyt często: zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie triglicerydów, inne zaburzenia elektrolitowe
odwodnienie, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne

bardzo często: bezsenność
często: objawy niepokoju, stany splątania i dezorientacja, depresja, pogorszenie nastroju, zaburzenia nastroju, koszmary senne, omamy, zaburzenia umysłowe
niezbyt często: zaburzenia psychiatryczne

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, udar krwotoczny ośrodkowego układu nerwowego i udar mózgowo-naczyniowy, porażenie i niedowład, encefalopatia, zaburzenia mowy i wysławiania, amnezja
rzadko: wzmożone napięcie
bardzo rzadko: nużliwość mięśni

Zaburzenia oka

często: niewyraźne widzenie, światłowstręt, schorzenia oczu
niezbyt często: zaćma
rzadko: ślepotą

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: zaburzenia rytmu serca pochodzenia komorowego i zatrzymanie czynności serca, niewydolność serca, kardiomiopatie, przerost komór, zaburzenia rytmu serca pochodzenia nadkomorowego, kołatanie serca, nieprawidłowy wynik badania EKG, nieprawidłowe tętno i częstość akcji serca
rzadko: wysięk osierdziowy
bardzo rzadko: nieprawidłowy echokardiogram

Zaburzenia naczyń

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

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

bardzo często: biegunka, nudności

często:	stany zapalne, owrzodzenie i perforacja żołądka i jelit, krwotok z żołądka lub jelit, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, puchlina brzuszna, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha, niestrawność, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wzdęcia i rozdęcia, luźne stolce, objawy żołądkowo-jelitowe przedmiotowe i podmiotowe
niezbyt często:	porażenna niedrożność jelita, zapalenie otrzewnej, ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, zwiększona aktywność amylazy we krwi, refluks żołądkowo-przłykowy, upośledzone opróżnianie żołądka
rzadko:	uchyłek krętnicy, torbiel rzekoma trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

często:	zaburzenia czynności wątroby i nieprawidłowe wyniki badań enzymów wątrobowych, zastój żółci i żółtaczka, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, zapalenie dróg żółciowych
rzadko:	zakrzepica tętnicy wątrobowej, zatorowe choroby żył wątrobowych
bardzo rzadko:	niewydolność wątroby, zwężenie dróg żółciowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

często:	świąd, wysypka, łysienie, trądzik, nadmierne pocenie się
niezbyt często:	zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło
rzadko:	martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella)
bardzo rzadko:	zespół Stevensa-Johnsona

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

często:	bóle stawów, kurcze mięśni, ból kończyn i pleców
niezbyt często:	zaburzenia stawów

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, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększenie masy ciała, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała
niezbyt często:	niewydolność wielonarządowa, objawy grypopodobne, nietolerancja temperatury, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zdenerwowanie, złe samopoczucie, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie masy ciała
rzadko:	pragnienie, upadek, ucisk w klatce piersiowej, zmniejszenie ruchliwości, owrzodzenia
bardzo rzadko:	zwiększenie tkanki tłuszczowej

Urazy, zatrucia, procedury medyczne i chirurgiczne

często:	zaburzenia czynności przeszczepu
---------	----------------------------------

4.9 Przedawkowanie

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

Brak jest swoistego antidotum dla produktu <Nazwa (własna) produktu>. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne postępowanie podtrzymujące czynności organizmu i leczenie objawowe. Zważywszy na dużą masę cząsteczkową takrolimus, jego słabą rozpuszczalność w wodzie i bardzo duży stopień wiązania z erytrocytami i białkami osocza, przypuszcza się, że takrolimus nie można usunąć dializą. W pojedynczych przypadkach, u pacjentów z bardzo wysokim 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: makrolidowy lek immunosupresyjny, kod ATC: L04A A05

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimus 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 środkiem 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 komórek T i proliferację komórek B zależną od wspomagających komórek T, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2, -3 oraz γ -interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.

Wyniki z opublikowanych danych dotyczących podstawowej immunosupresji po przeszczepieniu innych narządów

Produkt <Nazwa (własna) produktu> jest obecnie stosowany 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 takrolimus w tych opublikowanych badaniach wydaje się zbliżony do opisywanego w dużych badaniach, gdzie takrolimus stosowano w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu wątroby, nerek i serca. Wyniki skuteczności uzyskanej w największych badaniach w każdym z 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 najniższe 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 najniższe 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 najniższe stężenie 8-15 ng/ml przed upływem 5. dnia oraz 5-10 ng/ml po upływie 6 miesięcy. Po roku przeżywalność trzustki była znacznie lepsza w grupie otrzymującej takrolimus: 91,3% vs. 74,5% w grupie otrzymującej cyklosporynę ($p < 0,0005$), podczas gdy przeżywalność przeszczepionych nerek 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'a (EBV) i cytomegalii (CMV), augmentacja szpiku kostnego, dodatkowe stosowanie daklizumabu będącego antagonistą interleukiny-2, mniejsze początkowe dawki takrolimusu i docelowe najniższe 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 przez przewód pokarmowy. Po podaniu doustnym produktu <Nazwa (własna) produktu> w kapsułkach, takrolimus osiąga maksymalne stężenie (C_{max}) we krwi po około 1 do 3 godzinach. Wydaje się, że u niektórych pacjentów takrolimus jest wchłaniany w sposób ciągły przez dłuższy czas, co daje stosunkowo płaski profil wchłaniania. Średni zakres dostępności biologicznej podanego doustnie takrolimusu wynosi 20% do 25%.

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

U zdrowych osób, wykazano biorównoważność twardych kapsułek <Nazwa (własna) produktu> 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 z przeszczepioną wątrobą w stanie stabilnym, dostępność biologiczna produktu <Nazwa (własna) produktu> 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 z przeszczepioną nerką w stanie stabilnym, którym podawano doustnie produkt <Nazwa (własna) produktu> niezwłocznie po lekkim śniadaniu, 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 <Nazwa (własna) produktu>.

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

Dystrybucja i eliminacja

U ludzi dystrybucję takrolimusu po wlewie dożylnym opisywano jako dwufazową.

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

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

Takrolimus jest substancją o małym klirensie. U zdrowych osób, średni całkowity klirens (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 z przeszczepioną wątrobą całkowity klirens jest w przybliżeniu dwa razy większy niż u dorosłych pacjentów z przeszczepioną wątrobą. Uważa się, że czynniki takie, jak mała wartość hematokrytu i stężenia białek, które powodują zwiększenie niezwiązanej frakcji takrolimusu lub wywołane przez kortykosteroidy zwiększenie metabolizmu mogą być odpowiedzialne za zwiększony klirens obserwowany po przeszczepieniu.

Okres półtrwania takrolimusu jest długi i osiąga różne wartości. U zdrowych osób średni okres półtrwania w pełnej krwi wynosi około 43 godzin. U dorosłych i dzieci z przeszczepioną wątrobą wynosi przeciętnie odpowiednio 11,7 godziny i 12,4 godziny w porównaniu do 15,6 godziny u dorosłych pacjentów z przeszczepioną nerką. 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 nieaktywnych metabolitów występuje w niewielkim stężeniu. Tak więc metabolity nie wpływają na farmakologiczną aktywność takrolimusu.

Wydalenie

Po podaniu dożylnym i doustnym takrolimusu znakowanego ^{14}C większość substancji radioaktywnej została wydalona z kałem. Około 2% substancji radioaktywnej zostało wydalone w moczu. Mniej niż 1% niezmiennego takrolimusu wykrywano w moczu i kale, co wskazuje, że takrolimus jest nieomal 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 nerki i trzustka są głównymi docelowymi narządami toksycznego działania takrolimusu. U szczurów takrolimus wykazywał toksyczne działanie na układ nerwowy i oczy. W czasie dożylnego podawania takrolimusu królikom obserwowano odwracalne działanie kardiotoksyczne.

W badaniach na szczurach i królikach obserwowano działanie toksyczne na zarodek i płód wyłącznie podczas stosowania dawek, które wykazywały istotne działanie toksyczne u samic. U samic szczurów szkodliwy wpływ na reprodukcję oraz poród stwierdzono jedynie podczas stosowania dawek toksycznych. Zmniejszeniu 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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.3 Okres trwałości

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem <Nazwa (własna) produktu> wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony i wyposażony personel. 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 <Nazwa (własna) produktu> należy ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania i tolerowania przeszczepu oraz monitorowania stężenia leku we krwi (patrz poniżej, zalecane docelowe stężenia najniższe w pełnej krwi). W razie wystąpienia klinicznych objawów odrzucania, należy rozważyć zmianę leczenia immunosupresyjnego.

Produkt <Nazwa (własna) produktu> można podawać dożylnie lub doustnie. Na ogół można rozpocząć od podawania leku doustnie. W razie potrzeby zawartość kapsułki można zawiesić w wodzie i podawać przez sondę nosowo-żołądkową.

W początkowym okresie pooperacyjnym produkt <Nazwa (własna) produktu> podaje się rutynowo jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi. Można podawać różne dawki produktu <Nazwa (własna) produktu> w zależności od stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego.

Sposób podawania

Koncentrat należy stosować do wlewów dożylnych wyłącznie po uprzednim rozcieńczeniu w odpowiednim rozpuszczalniku (patrz punkt 6.6).

Czas terapii

Tak szybko jak to możliwe należy zmienić podawanie leku z dożylnego na doustne. Leczenie dożylnie nie powinno trwać dłużej niż 7 dni.

Zalecane dawkowanie – przeszczepienie wątroby

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dorośli

Doustne leczenie produktem <Nazwa (własna) produktu> 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 leku należy rozpocząć ok. 12 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego. Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć dożylnie podawanie w dawce 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 kliniczny stan 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 <Nazwa (własna) produktu> zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach można odstawić jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych i stosować produkt <Nazwa (własna) produktu> w monoterapii. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Terapia w odrzucaniu przeszczepu – dorośli i dzieci

W epizodach odrzucania stosowano zwiększone dawki produktu <Nazwa (własna) produktu>, 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 <Nazwa (własna) produktu>.

W przypadku zmiany na stosowanie produktu <Nazwa (własna) produktu>, leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki początkowej zalecanej w immunosupresji podstawowej.

Informacje dotyczące zmiany ze stosowania cyklosporyny na stosowanie produktu <Nazwa (własna) produktu> zawarto poniżej w podpunkcie „Dostosowanie dawki w szczególnych populacjach pacjentów”.

Zalecane dawkowanie – przeszczepienie nerki

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dorośli

Doustne leczenie produktem <Nazwa (własna) produktu> 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 leku należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć podawanie dożylnie w dawce 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 kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, początkową dawkę 0,075 mg/kg mc./dobę do 0,100 mg/kg mc./dobę należy podawać w ciągłym wlewie dożylnym przez 24 godziny.

Dostosowanie dawki w okresie po przeszczepieniu u dorosłych i dzieci

Zazwyczaj dawki produktu <Nazwa (własna) produktu> zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach można odstawić jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych i stosować leczenie produktem <Nazwa (własna) produktu> oraz drugim lekiem. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepie narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Terapia w odrzucaniu przeszczepu – dorośli i dzieci

W epizodach odrzucania stosowano zwiększone dawki produktu <Nazwa (własna) produktu>, 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 <Nazwa (własna) produktu>.

W przypadku zmiany na stosowanie produktu <Nazwa (własna) produktu>, leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki początkowej zalecanej w immunosupresji podstawowej.

Informacje dotyczące zmiany ze stosowania cyklosporyny na stosowanie produktu <Nazwa (własna) produktu> zawarto poniżej w podpunkcie „Dostosowanie dawki w szczególnych populacjach pacjentów”.

Zalecane dawkowanie – przeszczepienie serca

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dorośli

<Nazwa (własna) produktu> można stosować jednocześnie z leczeniem indukującym przeciwciała (co pozwala na późniejsze rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym <Nazwa (własna) produktu>) lub, alternatywnie, u stabilnych klinicznie pacjentów bez leczenia indukującego przeciwciała.

Po indukcji przeciwciał doustne leczenie produktem <Nazwa (własna) produktu> należy rozpocząć od dawki 0,075 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Podawanie leku należy rozpocząć w ciągu 5 dni od zakończenia zabiegu chirurgicznego, niezwłocznie po ustabilizowaniu stanu klinicznego pacjenta. Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć dożylną podawanie w dawce 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 włączeniu takrolimusu doustnie w ciągu 12 godzin od zabiegu przeszczepienia. Ten schemat stosowano u pacjentów, u których nie stwierdzano niewydolności narządów (np. niewydolności nerek). W tych przypadkach leczenie rozpoczynano od dawki początkowej takrolimusu wynoszącej 2 mg/dobę do 4 mg/dobę, podając jednocześnie mykofenolan mofetylu i steroidy lub syrolimus i steroidy.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dzieci

W przeszczepach serca u dzieci, produkt <Nazwa (własna) produktu> stosowano z indukcją przeciwciał lub bez. U pacjentów bez indukcji przeciwciał, jeśli leczenie produktem <Nazwa (własna) produktu> rozpoczyna się od dożylnego podawania leku, zalecana dawka początkowa wynosi 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 8 do 12 godzin po zaprzestaniu wlewu dożylnego.

Po indukcji przeciwciał, gdy podawanie produktu <Nazwa (własna) produktu> rozpoczyna się doustnie, zalecana dawka początkowa wynosi 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 <Nazwa (własna) produktu> 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.

Terapia w odrzucaniu przeszczepu – dorośli i dzieci

W epizodach odrzucania stosowano zwiększone dawki produktu <Nazwa (własna) produktu>, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono-/poliklonalnych.

U dorosłych pacjentów, u których nastąpiła zmiana na stosowanie produktu <Nazwa (własna) produktu>, 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 stosowanie produktu <Nazwa (własna) produktu>, początkową dawkę doustną 0,20 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę należy podawać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Informacje dotyczące zmiany ze stosowania cyklosporyny na stosowanie produktu <Nazwa (własna) produktu> zawarto poniżej w podpunkcie „Dostosowanie dawki w szczególnych populacjach pacjentów”.

Zalecane dawkowanie – terapia w odrzucaniu przeszczepu, inne przeszczepy allogeniczne

Dawkowanie zalecane w przeszczepieniach płuc, trzustki i jelit podano w oparciu o ograniczone dane pochodzące z klinicznych badań prospektywnych.

U pacjentów po przeszczepieniu płuc, produkt <Nazwa (własna) produktu> stosowano doustnie w dawce początkowej 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,15 mg/kg mc./dobę, u pacjentów po przeszczepieniu trzustki w doustnej dawce początkowej 0,2 mg/kg mc./dobę, a u pacjentów po przeszczepieniu jelita w doustnej dawce początkowej 0,3 mg/kg mc./dobę.

Dostosowywanie dawki w szczególnych populacjach pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki w celu utrzymania najniższego 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 (takie badania, jak seryjne oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy, obliczanie klirensu kreatyniny oraz monitorowanie ilości wydalanego moczu).

Dzieci

Na ogół dzieciom należy podawać dawki 1½-2 większe niż dawki stosowane u dorosłych w celu osiągnięcia zbliżonych stężeń we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zmiana ze stosowania cyklosporyny

Należy zachować ostrożność podczas zmiany terapii opartej na cyklosporynie na leczenie oparte na stosowaniu produktu <Nazwa (własna) produktu> (patrz punkty 4.4 i 4.5). Leczenie produktem <Nazwa (własna) produktu> można rozpocząć po oznaczeniu stężenia cyklosporyny we krwi oraz ocenie stanu klinicznego pacjenta. W przypadku stwierdzenia zwiększonego stężenia cyklosporyny we krwi należy opóźnić podawanie produktu <Nazwa (własna) produktu>. W praktyce leczenie produktem <Nazwa (własna) produktu> rozpoczyna się od 12 do 24 godzin po odstawieniu cyklosporyny. Po zmianie na stosowanie produktu <Nazwa (własna) produktu> należy w dalszym ciągu monitorować stężenie cyklosporyny we krwi, ponieważ jej klirens może ulegać zmianie.

Zalecenia dotyczące docelowych najniższych skutecznych stężeń w pełnej krwi

Dawkowanie należy dostosować przede wszystkim w oparciu o indywidualną ocenę kliniczną odrzucenia 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 uwzględnić zastosowaną metodykę oznaczania. W obecnej praktyce klinicznej stężenia w pełnej krwi oznacza się z użyciem metod immunologicznych.

Najniższe stężenia takrolimusu we krwi należy monitorować w okresie po przeszczepieniu narządu. Kiedy preparat podawany jest doustnie najniższe 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. <Nazwa (własna) produktu> jest produktem leczniczym o małym klirensie i dlatego zmiany w jego stężeniu we krwi mogą się pojawić dopiero po kilku dniach od zmiany dawkowania. Najniższe stężenia we krwi należy oznaczać około 2 razy w tygodniu w początkowym okresie po przeszczepieniu, a następnie okresowo w czasie leczenia podtrzymującego. Najniższe stężenia takrolimusu we krwi należy również monitorować po dostosowaniu dawki,

wprowadzeniu zmian w terapii immunosupresyjnej oraz po jednoczesnym podawaniu związków, 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 najniższe stężenia takrolimusu we krwi utrzymują się poniżej 20 ng/ml. Podczas interpretacji zmian w stężeniach leku w pełnej krwi należy uwzględnić kliniczny stan pacjenta.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na takrolimus lub inne makrolidy.

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą <Do uzupełnienia na szczelbu krajowym – szczególnie na polioksyetylowany uwodorniony olej rycynowy 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), próby czynnościowe wątroby i nerek, parametry hematologiczne, parametry krzepnięcia krwi oraz oznaczenia stężenia białek w osoczu. W razie stwierdzenia istotnych klinicznie zaburzeń należy rozważyć wprowadzenie zmian w stosowanym leczeniu immunosupresyjnym.

W czasie przyjmowania produktu <Nazwa (własna) produktu> należy unikać stosowania produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) oraz innych produktów ziołowych ze względu na ryzyko wystąpienia interakcji prowadzących do zmniejszenia stężenia takrolimusu we krwi i zmniejszenia działania leczniczego takrolimusu (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami lub inne rodzaje interakcji).

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

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).

Rzadko obserwowano przerost komór serca lub przegrody, opisywanych jako kardiomiopatie. W większości przypadków zmiany te były przemijające i występowały głównie u dzieci z o wiele większymi minimalnymi 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, 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, za pomocą badań echokardiograficznych lub EKG przed i po zabiegu przeszczepienia (np. początkowo po trzech miesiącach, a następnie po 9-12 miesiącach). W razie wystąpienia nieprawidłowości należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu <Nazwa (własna) produktu> lub jego zastąpienie innym lekiem immunosupresyjnym. Takrolimus może wydłużać odcinek QT ale w chwili obecnej brak wyraźnych dowodów, że powoduje częstoskurcz komorowy typu *Torsades de Pointes*. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się zespół wrodzonego wydłużenia odcinka QT.

U pacjentów leczonych produktem <Nazwa (własna) produktu> obserwowano zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Ebsteina-Barra (EBV). U pacjentów, u których nastąpiła

zmiana na leczenie produktem <Nazwa (własna) produktu> nie należy jednocześnie stosować terapii antylimfocytarnej. Informowano o zwiększonym ryzyku wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych, u bardzo małych dzieci (<2. roku życia), 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 <Nazwa (własna) produktu> 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.

Jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, należy ograniczyć narażenie na światło słoneczne i promienie ultrafioletowe, przez noszenie odpowiedniej odzieży i stosowanie filtrów słonecznych o wysokim wskaźniku czynnika ochronnego przed słońcem.

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

Przypadkowe podanie do tętnicy lub okołonaczyniowo roztworu przygotowanego z produktu <Nazwa (własna) produktu> 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji może spowodować podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

<Nazwa (własna) produktu> 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera polioksyetylowany uwodorniony olej rycynowy, 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 lub u pacjentów ze skłonnością do alergii. Ryzyko anafilaksji można zmniejszyć przez powolny wlew roztworu przygotowanego z produktu <Nazwa (własna) produktu> 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji lub przez uprzednie podanie leku przeciwhistaminowego.

Należy wziąć pod uwagę, że produkt <Nazwa (własna) produktu> 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera etanol (638 mg/ml).

4.5 Interakcje z innymi lekami lub 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 preparatów ziołowych, o których wiadomo, że hamują lub indukują CYP3A4, może wpływać na metabolizm takrolimusu i w ten sposób zwiększać lub zmniejszać jego stężenie we krwi. Dlatego zaleca się monitorowanie stężeń takrolimusu we krwi, jeśli jednocześnie podaje się substancje, które zmieniają jego metabolizm poprzez wpływ na CYP3A. Zaleca się także odpowiednie dostosowanie dawki takrolimusu w celu zapewnienia stałego narażenia na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inhibitory metabolizmu

Obserwacje kliniczne wykazały, że niektóre leki zwiększają stężenie takrolimusu we krwi. Silne interakcje obserwowano z lekami przeciwgrzybicznymi: ketokonazolem, flukonazolem, itrakonazolem i worykonazolem, antybiotykiem makrolidowym erytromycyną lub inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawirem). Jednoczesne stosowanie tych substancji może wymagać zmniejszenia dawek takrolimusu u prawie wszystkich pacjentów. Słabsze interakcje obserwowano z lekami, takimi jak: klotrymazol, klarytromycyna, nifedypina, nikardypina, diltiazem, werapamil, danazol, etynyloestradiol, omeprazol i nefazodon.

W badaniach prowadzonych w warunkach *in vitro* wykazano, że następujące substancje mogą hamować metabolizm takrolimusu: bromokryptyna, kortyzon, dapson, ergotamina, gestoden,

lidokaina, mefenytoina, mykonazol, midazolam, nilwadypina, noretindron, chinidyna, tamoksyfen, (triacetylo)oleandomycyna.

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

Induktory metabolizmu

Obserwacje kliniczne wykazały, że niektóre leki zmniejszają stężenie takrolimusu we krwi. Silne interakcje obserwowano z ryfampicyną, fenytoiną lub dziurawcem zwyczajnym (*Hypericum perforatum*). Stosowanie tych leków może wymagać zwiększenia dawki takrolimusu u prawie wszystkich pacjentów. Informowano o istotnych klinicznie interakcjach z fenobarbitalem. 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, metamazol 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 leków 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 antypiryny.

Inne rodzaje interakcji istotnych klinicznie

Takrolimus podawany jednocześnie z produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym (np. aminoglikozydy, inhibitory gyrazy, wankomycyna, kotrimoksazol, 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 hiperkalemia, należy unikać przyjmowania dużych dawek potasu lub stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas (np. amyloryd, triamteren lub spironolakton).

Leki immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepionki, dlatego szczepienia podczas leczenia takrolimusem mogą być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe, inaktywowane drobnoustroje.

Interakcje na poziomie wiązania z białkami osocza

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).

4.6 Ciąża i laktacja

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. Na dzień dzisiejszy nie ma innych istotnych danych epidemiologicznych. W związku z koniecznością podjęcia leczenia można rozważyć stosowanie takrolimusu u kobiet w ciąży w przypadku braku bezpieczniejszych leków oraz wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. W przypadku narażenia płodu na działanie leku, 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.

W badaniach prowadzonych na szczurach i królikach wykazano teratogenne działanie takrolimusu stosowanego w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3). W badaniach na szczurach takrolimus wywierał szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Laktacja

Badania u kobiet wykazują, że takrolimus wydziela się z mlekiem matki. Ponieważ nie można wykluczyć szkodliwego działania u noworodka, kobiety otrzymujące produkt <Nazwa (własna) produktu> nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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 z niepożądanych działań leku wymienionych poniżej jest odwracalna i (lub) ustępuje po zmniejszeniu dawki. Wydaje się, że stosowanie leku drogą doustną związane jest z mniejszą częstością występowania działań niepożądanych w porównaniu do stosowania dożylnego. Działania niepożądane wymieniono poniżej w porządku 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, w tym pojedyncze doniesienia).

Zakażenia i infestacja

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.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów. 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, nie mieszczące się w normie wyniki badań krwinek czerwonych
niezbyt często:	koagulopatie, nie mieszczące się w normie parametry krzepnięcia krwi i krwawienia, pancytopenia, neutropenia
rzadko:	plamica zakrzepowa małopłytkowa, hipoprotrombinemia

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia endokrynologiczne

rzadko: hirsutyzm

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

bardzo często: hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia

często: hipomagnezemia, hipofosfatemia, hipokaliemia, hipokalcemia, hiponatremia, zatrzymanie płynów w ustroju, nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi, zmniejszenie apetytu, anoreksja, kwasica metaboliczna, hiperlipidemia, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie triglicerydów, inne zaburzenia elektrolitowe

niezbyt często: odwodnienie, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne

bardzo często: bezsenność

często: objawy niepokoju, stany splątania i dezorientacja, depresja, pogorszenie nastroju, zaburzenia nastroju, koszmary senne, omamy, zaburzenia umysłowe

niezbyt często: zaburzenia psychiatryczne

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, udar krwotoczny ośrodkowego układu nerwowego i udar mózgowo-naczyniowy, porażenie i niedowład, encefalopatia, zaburzenia mowy i wysławiania, amnezja

rzadko: wzmożone napięcie

bardzo rzadko: nużliwość mięśni

Zaburzenia oka

często: niewyraźne widzenie, światłowstręt, schorzenia oczu

niezbyt często: zaćma

rzadko: ślepoty

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: zaburzenia rytmu serca pochodzenia komorowego i zatrzymanie czynności serca, niewydolność serca, kardiomiopatie, przerost komór, zaburzenia rytmu serca pochodzenia nadkomorowego, kołatanie serca, nieprawidłowy wynik badania EKG, nieprawidłowe tętno i częstość akcji serca

rzadko: wysięk osierdziowy

bardzo rzadko: nieprawidłowy echokardiogram

Zaburzenia naczyń

bardzo często: nadciśnienie

często: krwotok, zdarzenia zatorowo-zakrzepowe i niedokrwienne, choroby naczyń obwodowych, niedociśnienie pochodzenia obwodowego
niezbyt często: zawał, zakrzepica żył głębokich kończyn, wstrząs

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

bardzo często: biegunka, nudności
często: stany zapalne, owrzodzenie i perforacja żołądka i jelit, krwotok z żołądka lub jelit, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, puchlina brzuszna, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha, niestrawność, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wzdęcia i rozdęcia, luźne stolce, objawy żołądkowo-jelitowe przedmiotowe i podmiotowe
niezbyt często: porażenna niedrożność jelita, zapalenie otrzewnej, ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, zwiększona aktywność amylazy we krwi, refluks żołądkowo-przłykowy, upośledzone opróżnianie żołądka
rzadko: uchyłek krętnicy, torbiel rzekoma trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

często: zaburzenia czynności wątroby i nieprawidłowe wyniki badań enzymów wątrobowych, zastój żółci i żółtaczka, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, zapalenie dróg żółciowych
rzadko: zakrzepica tętnicy wątrobowej, zatorowe choroby żył wątrobowych
bardzo rzadko: niewydolność wątroby, zwężenie dróg żółciowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

często: świąd, wysypka, łysienie, trądzik, nadmierne pocenie się
niezbyt często: zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło
rzadko: martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella)
bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

często: bóle stawów, kurcze mięśni, ból kończyn i pleców
niezbyt często: zaburzenia stawów

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, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększenie masy ciała, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała

niezbyt często:	niewydolność wielonarządowa, objawy grypopodobne, nietolerancja temperatury, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zdenerwowanie, złe samopoczucie, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie masy ciała
rzadko:	pragnienie, upadek, ucisk w klatce piersiowej, zmniejszenie ruchliwości, owrzodzenia
bardzo rzadko:	zwiększenie tkanki tłuszczowej

Urazy, zatrucia, procedury medyczne i chirurgiczne
często: zaburzenia czynności przeszczepu

4.9 Przedawkowanie

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

Brak jest swoistego antidotum dla produktu <Nazwa (własna) produktu>. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne postępowanie podtrzymujące czynności organizmu i leczenie objawowe. Zważywszy na dużą masę cząsteczkową takrolimus, jego słabą rozpuszczalność w wodzie i bardzo duży stopień wiązania z erytrocytami i białkami osocza, przypuszcza się, że takrolimus nie można usunąć dializą. W pojedynczych przypadkach, u pacjentów z bardzo wysokim stężeniem leku w osoczu, hemofiltracja lub hemodiafiltracja skutecznie zmniejszyły 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: makrolidowy lek immunosupresyjny, kod ATC: L04A A05

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimus 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 środkiem 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 komórek T i proliferację komórek B zależną od wspomagających komórek T, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2, -3 oraz γ -interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.

Wyniki z opublikowanych danych dotyczących podstawowej immunosupresji po przeszczepieniu innych narządów

Produkt <Nazwa (własna) produktu> jest obecnie stosowany 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 takrolimus w tych opublikowanych badaniach wydaje się zbliżony do opisywanego w dużych badaniach, gdzie takrolimus stosowano w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu

wątroby, nerek i serca. Wyniki skuteczności uzyskanej w największych badaniach w każdym z 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 najniższe 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 dwuśrodkowym 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 najniższe 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 najniższe stężenie 8-15 ng/ml przed upływem 5. dnia oraz 5-10 ng/ml po upływie 6 miesięcy. Po roku przeżywalność trzustki była znacznie lepsza w grupie otrzymującej takrolimus: 91,3% vs. 74,5% w grupie otrzymującej cyklosporynę ($p < 0,0005$), podczas gdy przeżywalność przeszczepionych nerek była podobna w obu grupach. Ogółem 34 pacjentów przestawiono z leczenia cyklosporyną na stosowanie takrolimusu, podczas gdy załedwie 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'a (EBV) i cytomegalii (CMV), augmentacja szpiku kostnego, dodatkowe stosowanie daklizumabu będącego antagonistą interleukiny-2, mniejsze początkowe dawki takrolimusu i docelowe najniższe 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 przez przewód pokarmowy. Po podaniu doustnym produktu <Nazwa (własna) produktu> w kapsułkach takrolimus osiąga maksymalne stężenie (C_{max}) we krwi po około 1 do 3 godzinach. Wydaje się, że u niektórych pacjentów takrolimus jest wchłaniany w sposób ciągły przez dłuższy czas, co daje stosunkowo płaski profil wchłaniania. Średni zakres dostępności biologicznej podanego doustnie takrolimusu wynosi 20% do 25%.

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

U zdrowych osób, wykazano biorównoważność twardych kapsułek <Nazwa (własna) produktu> 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 z przeszczepioną wątrobą w stanie stabilnym, dostępność biologiczna produktu <Nazwa (własna) produktu> 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 z przeszczepioną nerką w stanie stabilnym, którym podawano doustnie produkt <Nazwa (własna) produktu> niezwłocznie po lekkim śniadaniu, 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 <Nazwa (własna) produktu>.

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

Dystrybucja i eliminacja

U ludzi dystrybucję takrolimusu po wlewie dożylnym opisywano jako dwufazową.

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

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

Takrolimus jest substancją o małym klirensie. U zdrowych osób, średni całkowity klirens (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 z przeszczepioną wątrobą całkowity klirens jest w przybliżeniu dwa razy większy niż u dorosłych pacjentów z przeszczepioną wątrobą. Uważa się, że czynniki takie, jak mała wartość hematokrytu i stężenia białek, które powodują zwiększenie niezwiązanej frakcji takrolimusu lub

wywołane przez kortykosteroidy zwiększenie metabolizmu mogą być odpowiedzialne za zwiększony klirens obserwowany po przeszczepieniu.

Okres półtrwania takrolimusu jest długi i osiąga różne wartości. U zdrowych osób średni okres półtrwania w pełnej krwi wynosi około 43 godzin. U dorosłych i dzieci z przeszczepioną wątrobą wynosi przeciętnie odpowiednio 11,7 godziny i 12,4 godziny w porównaniu do 15,6 godziny u dorosłych pacjentów z przeszczepioną nerką. 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 nieaktywnych metabolitów występuje w niewielkim stężeniu. Tak więc metabolity nie wpływają na farmakologiczną aktywność takrolimusu.

Wydalenie

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% niezmiennego takrolimusu wykrywano w moczu i kale, co wskazuje, że takrolimus jest niemal 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 nerki i trzustka są głównymi docelowymi narządami toksycznego działania takrolimusu. U szczurów takrolimus wykazywał toksyczne działanie na układ nerwowy i oczy. W czasie dożylnego podawania takrolimusu królikom obserwowano odwracalne działanie kardiotoksyczne.

W badaniach na szczurach i królikach obserwowano działanie toksyczne na zarodek i płód wyłącznie podczas stosowania dawek, które wykazywały istotne działanie toksyczne u samic. U samic szczurów szkodliwy wpływ na reprodukcję oraz poród stwierdzono jedynie podczas stosowania dawek toksycznych. Zmniejszeniu 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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.3 Okres trwałości

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO 0,5 mg KAPSUŁKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 0,5 mg kapsułki twarde
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]
Takrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP): {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW,

JEŚLI WŁAŚCIWE

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot): {Numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 0,5 mg KAPSUŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 0,5 mg kapsułki twarde
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Takrolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot: {Numer}

5. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TOREBKA Z FOLII ALUMINIOWEJ 0,5 mg KAPSUŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 0,5 mg kapsułki twarde
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Takrolimus
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot: {Numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH> <ORAZ>
<OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH>**

TEKTUROWE PUDEŁKO 1 mg KAPSUŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 1 mg kapsułki twarde
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]
Takrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot): {Numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 1 mg KAPSUŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 1 mg kapsułki twarde
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Takrolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot: {Numer}

5. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TOREBKA Z FOLII ALUMINIOWEJ 1 mg KAPSUŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 1 mg kapsułki twarde
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Takrolimus
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot: {Numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO 5 mg KAPSUŁKI**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 5 mg kapsułki twarde
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]
Takrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW,**

JEŚLI WŁAŚCIWE

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot): {Numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 5 mg KAPSUŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 5 mg kapsułki twarde
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Takrolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot: {Numer}

5. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TOREBKA Z FOLII ALUMINIOWEJ 5 mg KAPSUŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 5 mg kapsułki twarde
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Takrolimus
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot: {Numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO 5 mg/ml KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Takrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM/RRRR}
Po rozcieńczeniu:
[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot): {Numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**OZNAKOWANIE AMPUŁKI 5 mg/ml KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU
DO INFUZJI**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]
Takrolimus
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot: {Numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

6. INNE

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 0,5 mg kapsułki twarde
Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 1 mg kapsułki twarde
Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 5 mg kapsułki twarde
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Takrolimus

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest <Nazwa (własna) produktu> i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem <Nazwa (własna) produktu>
3. Jak stosować <Nazwa (własna) produktu>
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek <Nazwa (własna) produktu>
6. Inne informacje

1. CO TO JEST <NAZWA (WŁASNA) PRODUKTU> I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

<Nazwa (własna) produktu> należy do leków immunosupresyjnych. Po przeszczepieniu narządów (np. wątroby, nerki lub serca) system immunologiczny próbuje odrzucić nowy narząd. <Nazwa (własna) produktu> stosuje się w celu kontrolowania odpowiedzi układu immunologicznego organizmu i umożliwienia przyjęcia przeszczepionego narządu.

<Nazwa (własna) produktu> jest zwykle stosowany jednocześnie z innymi lekami, które również hamują układ immunologiczny.

<Nazwa (własna) produktu> może być również stosowany w przypadku odrzucenia przeszczepionej wątroby, nerki lub serca lub jeżeli zastosowane wcześniej leczenie nie kontrolowało odpowiedzi układu immunologicznego po przeszczepieniu narządów.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM <NAZWA (WŁASNA) PRODUKTU>

Kiedy nie stosować leku <Nazwa (własna) produktu>

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na takrolimus lub którykolwiek z pozostałych składników leku <Nazwa (własna) produktu>.
- Jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość na jakikolwiek antybiotyki należący do grupy antybiotyków makrolidowych.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując <Nazwa (własna) produktu>

- <Nazwa (własna) produktu> należy przyjmować codziennie, tak długo, jak wymaga tego utrzymanie immunosupresji i zapobieganie odrzuceniu przeszczepionego narządu. Zaleca się pozostanie po stałą kontrolą lekarza.
- gdy stosuje się <Nazwa (własna) produktu> lekarz może zlecić wykonanie badań okresowych (badanie krwi, moczu, badanie czynności serca, badanie wzroku i badanie neurologiczne). Są to rutynowe badania, które pomogą w ustaleniu odpowiedniej dawki leku <Nazwa (własna) produktu>.
- należy unikać stosowania preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) oraz innych preparatów ziołowych ponieważ mogą one wpływać na skuteczność i wielkość dawki leku <Nazwa (własna) produktu>, którą trzeba przyjąć. W razie wątpliwości przed zastosowaniem jakichkolwiek preparatów ziołowych należy skonsultować się z lekarzem
- jeżeli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub występowały one w przeszłości należy poinformować lekarza, ponieważ schorzenia te mogą wpływać na wielkość dawki leku <Nazwa (własna) produktu>.
- jeżeli wystąpi biegunka utrzymująca się dłużej niż jeden dzień należy poinformować lekarza, ponieważ może być konieczne dostosowanie przyjmowanej dawki leku <Nazwa (własna) produktu>.
- ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych w trakcie leczenia immunosupresyjnego, należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promienie ultrafioletowe, nosząc odpowiednią odzież i stosując filtry słoneczne o wysokim wskaźniku czynnika ochronnego przed słońcem i promieniami UV.
- jeżeli zachodzi konieczność szczepienia, należy wcześniej poinformować lekarza. Lekarz zaleci najlepszy sposób postępowania.

Stosowanie leku <Nazwa (własna) produktu> z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty, z preparatami ziołowymi włącznie.

Stężenie leku <Nazwa (własna) produktu> we krwi może ulec zmianie w wyniku przyjmowania innych leków, jak również stężenie innych leków we krwi może zmienić się na skutek stosowania leku <Nazwa (własna) produktu>. Stosowanie tych leków może wymagać zwiększenia lub zmniejszenia dawki <Nazwa (własna) produktu>. Szczególnie należy powiedzieć lekarzowi o obecnie stosowanych lub przyjmowanych w przeszłości lekach zawierających substancje czynne, takich jak:

- leki przeciwgrzybicze i antybiotyki, zwłaszcza antybiotyki tzw. makrolidowe, stosowane w leczeniu zakażeń, np. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, worikonazol, klotrymazol, erytromycyna, klarytromycyna, jozamicyna, i ryfampicyna
- inhibitory proteazy HIV, np. rytonawir
- substancja przeciw chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy - omeprazol
- leki hormonalne zawierające etynyloestradiol (np. środki antykoncepcyjne) lub danazol
- leki stosowane w nadciśnieniu lub chorobach serca, takie jak nifedypina, nikardypina, diltiazem i werapamil
- leki znane jako „statyny” stosowane w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu i triglicerydów
- leki przeciwpadaczkowe, np. fenytoina lub fenobarbital
- kortykosteroidy, np. prednizolon i metyloprednizolon
- leki przeciwdepresyjne, np. nefazodon
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)

Leku <Nazwa (własna) produktu> nie należy przyjmować z cyklosporyną.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli jednocześnie z lekiem <Nazwa (własna) produktu> przyjmuje się dodatkowo potas lub stosuje leki moczopędne oszczędzające potas (np. amyloryd, triamteren lub spironolakton), pewne leki przeciwbólowe (tzw. NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. ibuprofen), leki przeciwzakrzepowe lub doustne leki przeciwcukrzycowe.

Stosowanie ibuprofenu, amfoterycyny B, leków przeciwwirusowych (np. acyklowir) jednocześnie z lekiem <Nazwa (własna) produktu> może nasilać zaburzenia czynności nerek i układu nerwowego.

Stosowanie leku <Nazwa (własna) produktu> z jedzeniem i pićm

<Nazwa (własna) produktu> należy przyjmować na czczo lub co najmniej 1 godzinę przed lub 2 do 3 godzin po posiłku. Należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego w czasie stosowania leku <Nazwa (własna) produktu>.

Ciąża i karmienie piersią

Jeżeli planuje się lub podejrzewa ciążę, przed zażyciem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

<Nazwa (własna) produktu> wydziela się z mlekiem matki, dlatego w czasie przyjmowania <Nazwa (własna) produktu> nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych lub obsługiwać żadnych urządzeń mechanicznych ani nie posługiwać się narzędziami jeżeli po stosowaniu leku <Nazwa (własna) produktu> występują zawroty głowy lub senność, lub zaburzenia widzenia. Objawy te występują częściej, jeżeli jednocześnie z lekiem <Nazwa (własna) produktu> spożywa się alkohol.

3. JAK STOSOWAĆ <NAZWA (WŁASNA) PRODUKTU>

Zawsze <Nazwa (własna) produktu> należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz ustali początkową dawkę zapobiegającą odrzuceniu przeszczepionego narządu na podstawie masy ciała. Zwykle początkowa dawka leku podawana zaraz po przeszczepie jest zależna od rodzaju przeszczepionego narządu i wynosi zwykle

0,075 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę.

Wielkość dawki zależy również od ogólnego stanu zdrowia oraz od innych stosowanych leków immunosupresyjnych. Aby móc ustalić odpowiednią dawkę i modyfikować wielkość dawki w trakcie leczenia, lekarz zaleci regularne badania krwi. Jeżeli stan kliniczny będzie stabilny, lekarz zmniejszy dawkę leku <Nazwa (własna) produktu>. Lekarz powie dokładnie ile kapsułek należy zażywać i jak często.

<Nazwa (własna) produktu> przyjmuje się dwa razy na dobę, zwykle rano i wieczorem. Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie połykać środka suszającego, znajdującego się w opakowaniu z folii.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku <Nazwa (własna) produktu>

Jeżeli przez przypadek zażyje się większą dawkę leku <Nazwa (własna) produktu> niż zalecana, Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać do najbliższego szpitala.

Pominięcie zastosowania leku <Nazwa (własna) produktu>

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeżeli zapomni się o przyjęciu kapsułek <Nazwa (własna) produktu> należy poczekać do czasu, w którym zwykle zażywa się kolejną dawkę, a następnie przyjmować kapsułki zgodnie z ustalonym schematem.

Przerwanie stosowania leku <Nazwa (własna) produktu>

Przerwanie przyjmowania leku <Nazwa (własna) produktu> może zwiększyć ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu. Nie należy przerywać leczenia dopóki nie zdecyduje o tym lekarz.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, <Nazwa (własna) produktu> może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Możliwe działania niepożądane leku wymieniono poniżej w następującej kolejności:
bardzo często - działania występujące u więcej niż 1 na 10 pacjentów;
często - działania występujące u ponad 1 na 100 pacjentów, ale rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów;
niezbyt często - działania występujące u ponad 1 na 1 000 pacjentów, ale rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów;
rzadko - działania występujące u ponad 1 na 10 000 pacjentów, ale rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów;
bardzo rzadko - działania występujące rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów.

<Nazwa (własna) produktu> zmniejsza mechanizm obronny organizmu, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepionego organu. W efekcie organizm nie jest odporny na tyle, by zwalczać zakażenia. Dlatego w czasie przyjmowania leku <Nazwa (własna) produktu> jest się bardziej podatnym na infekcje niż zazwyczaj.

Obserwowano występowanie ciężkich działań niepożądanych, np. reakcje alergiczne i anafilaktyczne. W czasie stosowania leku <Nazwa (własna) produktu> zgłaszano łagodne i złośliwe zmiany nowotworowe występujące w wyniku immunosupresji.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

często: zmniejszenie liczby komórek krwi (płytek krwi, krwinek czerwonych lub krwinek białych), zwiększenie liczby krwinek białych, zmiany ilości krwinek czerwonych
niezbyt często: zmiany parametrów krzepnięcia krwi i krwawienia, zmniejszenie ogólnej liczby krwinek
rzadko: niewielkie, krwawe wybroczyny na skórze w wyniku tworzenia się zakrzepów

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

bardzo często: zwiększenie stężenia cukru we krwi, cukrzyca, zwiększenie stężenia potasu we krwi
często: zmniejszenie stężenia magnezu, fosforu, potasu, wapnia lub sodu we krwi, zatrzymanie płynów w organizmie, zwiększenie stężenia kwasu moczowego lub tłuszczów we krwi, zmniejszenie apetytu, zwiększenie kwasowości krwi, inne zaburzenia elektrolitowe
niezbyt często: odwodnienie, zmniejszenie poziomu białek lub cukru we krwi, zwiększenie stężenia fosforanów we krwi

Zaburzenia psychiczne

bardzo często: bezsenność
często: objawy niepokoju, stany splątania i dezorientacja, depresja, zmiany nastroju, koszmary senne, halucynacje, zaburzenia umysłowe

Zaburzenia układu nerwowego

bardzo często: drżenie mięśniowe, ból głowy
często: drgawki, zaburzenia świadomości, mrowienie i drętwienie (czasem bolesne) rąk i stóp, zawroty głowy, zaburzona zdolność pisania, zaburzenia układu nerwowego

niezbyt często: śpiączka, udar krwotoczny, udar, porażenie i niedowład, zaburzenia mózgowie, zaburzenia mowy i zaburzenia wystawiania, kłopoty z pamięcią
rzadko: zwiększone napięcie mięśni
bardzo rzadko: nużliwość mięśni

Zaburzenia oka

często: niewyraźne widzenie, zwiększona wrażliwość na światło, schorzenia oczu
niezbyt często: zmętnienie soczewki
rzadko: ślepotą

Zaburzenia ucha

często: dzwonięcie w uszach
niezbyt często: zaburzenia słuchu
rzadko: głuchota

Zaburzenia serca

często: zmniejszony przepływ krwi w naczyniach serca, przyspieszone bicie serca
niezbyt często: nieregularne bicie serca, zatrzymanie czynności serca, niewydolność serca, zaburzenia serca, powiększenie serca, silniejsze bicie serca, nieprawidłowy wynik badania EKG, nieprawidłowe tętno i częstość akcji serca
rzadko: zbieranie się płynu wokół serca
bardzo rzadko: nieprawidłowy echokardiogram

Zaburzenia naczyń krwionośnych

bardzo często: zwiększone ciśnienie tętnicze krwi
często: krwotok, częściowe lub całkowite zablokowanie naczyń krwionośnych, zmniejszone ciśnienie tętnicze krwi
niezbyt często: powstawanie zakrzepów w żyłach kończyn, wstrząs

Zaburzenia układu oddechowego

często: skrócenie oddechu, zmiany w tkance płucnej, gromadzenie się płynu w płucach, zapalenie gardła, kaszel, objawy grypopodobne
niezbyt często: trudności w oddychaniu, zaburzenia układu oddechowego, astma
rzadko: silne duszności

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

bardzo często: biegunka, nudności
często: stany zapalne lub owrzodzenie powodujące ból brzucha lub biegunkę, krwotok żołądkowy, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, gromadzenie się płynu w jamie brzusznej, wymioty, bóle brzucha, niestrawność, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wzdęcia i rozdęcia, luźne stolce, objawy żołądkowe
niezbyt często: niedrożność jelita, zwiększona aktywność enzymu amylazy we krwi, powrót treści żołądkowej do przełyku, opóźnione opróżnianie żołądka
rzadko: torbiel trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

często: zaburzenia czynności wątroby i nieprawidłowe wyniki badań enzymów wątrobowych, zażółcenie skóry w wyniku schorzeń wątroby, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby
rzadko: utrudniony przepływ krwi przez wątrobę
bardzo rzadko: niewydolność wątroby, zwężenie dróg żółciowych

Zaburzenia skóry

często: swędzenie, wysypka, wypadanie włosów, trądzik, nadmierne pocenie się

niezbyt często: zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło słoneczne
rzadko: poważne schorzenia z występowaniem łuszczących zmian na skórze, ustach, oczach, narządach płciowych, nadmierne owłosienie

Zaburzenia kości i stawów

często: ból stawów, kończyn i pleców, kurcze mięśni
niezbyt często: schorzenia stawów

Zaburzenia nerek, dróg moczowych i organów płciowych

bardzo często: zaburzenie czynności nerek
często: niewydolność nerek, zmniejszone wytwarzanie moczu, utrudnione lub bolesne oddawanie moczu
niezbyt często: niezdolność do oddania moczu, bolesne miesiączki i nieprawidłowe krwawienie miesiączkowe
bardzo rzadko: bolesne oddawanie moczu z zawartością krwi

Zaburzenia ogólne

często: ogólne osłabienie, gorączka, zatrzymanie płynu w organizmie, dolegliwości bólowe i dyskomfort, zwiększona aktywność enzymu fosfatazy alkalicznej, zwiększenie masy ciała, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała,
niezbyt często: niewydolność niektórych narządów, objawy grypopodobne, zwiększona wrażliwość na ciepło i zimno, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zdenerwowanie lub złe samopoczucie, zwiększenie aktywności enzymu dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie masy ciała
rzadko: pragnienie, upadek, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zmniejszenie ruchliwości, owrzodzenia
bardzo rzadko: zwiększenie tkanki tłuszczowej

Zaburzenia przeszczepionego narządu

często: zaburzenia czynności przeszczepionego narządu

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK <NAZWA (WŁASNA) PRODUKTU>

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku <Nazwa (własna) produktu> po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku po {skrót stosowany do opisu terminu ważności [Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]}. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek <Nazwa (własna) produktu>

- Substancją czynną leku jest takrolimus
- Inne składniki leku to [Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Jak wygląda lek <Nazwa (własna) produktu> i co zawiera opakowanie

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach należących do Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Prograf:

Austria, Cypr, Republika Czeska, Dania, Niemcy, Grecja, Hiszpania, Finlandia, Francja, Węgry, Irlandia, Włochy, Norwegia, Polska, Portugalia, Słowacja, Słowenia, Szwecja, Wielka Brytania

Prograft:

Belgia, Luksemburg, Holandia

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Prograf i inne nazwy własne [Patrz Aneks I] 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Takrolimus

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest <Nazwa (własna) produktu> i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem <Nazwa (własna) produktu>
3. Jak zażywać <Nazwa (własna) produktu>
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek <Nazwa (własna) produktu>
6. Inne informacje

1. CO TO JEST <NAZWA (WŁASNA) PRODUKTU> I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

<Nazwa (własna) produktu> należy do leków immunosupresyjnych. Po przeszczepieniu narządów (np. wątroby, nerki lub serca) system immunologiczny próbuje odrzucić nowy narząd. <Nazwa (własna) produktu> stosuje się w celu kontrolowania odpowiedzi układu immunologicznego organizmu i umożliwienia przyjęcia przeszczepionego narządu.

<Nazwa (własna) produktu> jest zwykle stosowany jednocześnie z innymi lekami, które również hamują układ immunologiczny.

<Nazwa (własna) produktu> może być również stosowany w przypadku odrzucenia przeszczepionej wątroby, nerki lub serca lub jeżeli zastosowane wcześniej leczenie nie kontrolowało odpowiedzi układu immunologicznego po przeszczepieniu narządów.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM <NAZWA (WŁASNA) PRODUKTU>

Kiedy nie stosować leku <Nazwa (własna) produktu>

- Jeśli u pacjenta występuje uczulenie (nadwrażliwość) na takrolimus lub jakiegokolwiek antybiotyk należący do grupy antybiotyków makrolidowych.
- Jeśli u pacjenta występuje uczulenie (nadwrażliwość) na jakąkolwiek substancję pomocniczą <Do uzupełnienia na szczeblu krajowym – szczególnie na polioksyetylowany uwodorniony olej rycynowy lub podobną substancję >.

Kiedy nie zażywać leku <Nazwa (własna) produktu>

- jeżeli przyjmuje się <Nazwa (własna) produktu> lekarz może zlecić wykonanie badań okresowych (badanie krwi, moczu, badanie czynności serca, badanie wzroku i badanie

- neurologiczne). Są to rutynowe badania, które pomogą w ustaleniu odpowiedniej dawki leku <Nazwa (własna) produktu>.
- należy unikać stosowania preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) oraz innych preparatów ziołowych ponieważ mogą one wpływać na skuteczność i wielkość dawki leku <Nazwa (własna) produktu>, którą trzeba przyjąć. W razie wątpliwości przed zastosowaniem jakichkolwiek preparatów ziołowych należy skonsultować się z lekarzem
 - jeżeli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub występowały one w przeszłości należy poinformować lekarza, ponieważ schorzenia te mogą wpływać na wielkość dawki leku <Nazwa (własna) produktu>.
 - jeżeli wystąpi biegunka utrzymująca się dłużej niż jeden dzień należy poinformować lekarza, ponieważ może być konieczne dostosowanie przyjmowanej dawki leku <Nazwa (własna) produktu>.
 - ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych w trakcie leczenia immunosupresyjnego, należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promienie ultrafioletowe, nosząc odpowiednią odzież i stosując filtry słoneczne o wysokim wskaźniku czynnika ochronnego przed słońcem i promieniami UV.
 - jeżeli zachodzi konieczność szczepienia, należy wcześniej poinformować lekarza. Lekarz zaleci najlepszy sposób postępowania.

Zażywanie leku <Nazwa (własna) produktu> z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty, z preparatami ziołowymi włącznie.

Stężenie leku <Nazwa (własna) produktu> we krwi może ulec zmianie w wyniku przyjmowania innych leków, jak również stężenie innych leków we krwi może zmienić się na skutek stosowania leku <Nazwa (własna) produktu>. Stosowanie tych leków może wymagać zwiększenia lub zmniejszenia dawki <Nazwa (własna) produktu>. Szczególnie należy powiedzieć lekarzowi o obecnie stosowanych lub przyjmowanych w przeszłości lekach zawierających substancje czynne, takich jak:

- leki przeciwgrzybicze i antybiotyki, zwłaszcza antybiotyki tzw. makrolidowe, stosowane w leczeniu zakażeń, np. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, worikonazol, klotrymazol, erytromycyna, klarytromycyna, jozamycyna, i ryfampicyna
- inhibitory proteazy HIV, np. rytonawir
- substancja przeciw chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy - omeprazol
- leki hormonalne zawierające etynyloestradiol (np. środki antykoncepcyjne) lub danazol
- leki stosowane w nadciśnieniu lub chorobach serca, takie jak nifedypina, nikardypina, diltiazem i werapamil
- leki znane jako „statyny” stosowane w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu i triglicerydów
- leki przeciwpadaczkowe, np. fenytoina lub fenobarbital
- kortykosteroidy, np. prednizolon i metyloprednizolon
- leki przeciwdepresyjne, np. nefazodon
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)

Leku <Nazwa (własna) produktu> nie należy podawać z cyklosporyną.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli jednocześnie z lekiem <Nazwa (własna) produktu> przyjmuje się dodatkowo potas lub stosuje leki moczopędne oszczędzające potas (np. amyloryd, triamteren lub spironolakton), pewne leki przeciwbólowe (tzw. NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. ibuprofen), leki przeciwzakrzepowe lub doustne leki przeciwcukrzycowe.

Stosowanie ibuprofenu, amfoterycyny B, leków przeciwwirusowych (np. acyklowir) jednocześnie z lekiem <Nazwa (własna) produktu> może nasilać zaburzenia czynności nerek i układu nerwowego.

Zażywanie leku <Nazwa (własna) produktu> z jedzeniem i pićm

Należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego w czasie stosowania leku <Nazwa (własna) produktu>.

Ciąża i karmienie piersią

Jeżeli planuje się lub podejrzewa ciążę, przed zażyciem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

<Nazwa (własna) produktu> wydziela się z mlekiem matki, dlatego w czasie przyjmowania <Nazwa (własna) produktu> nie należy karmić piersią.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku <Nazwa (własna) produktu>

- <Nazwa (własna) produktu> zawiera polioksyetylowany uwodorniony olej rycynowy, który może, u niewielkiej liczby pacjentów, powodować ciężkie reakcje alergiczne. Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli w przeszłości występowały tego typu reakcje.

- Należy wziąć pod uwagę, że lek <Nazwa (własna) produktu> 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera alkohol (638 mg/ml).

3. JAK STOSOWAĆ <NAZWA (WŁASNA) PRODUKTU>

Lekarz ustali początkową dawkę zapobiegającą odrzuceniu przeszczepionego narządu na podstawie masy ciała. Zwykle początkowa dawka leku podawana zaraz po przeszczepie jest zależna od rodzaju przeszczepionego narządu i wynosi zwykle

0,01 mg/kg mc./dobę do 0,10 mg/kg mc./dobę.

Koncentrat należy stosować do wlewów dożylnych wyłącznie po uprzednim rozcieńczeniu. Lek <Nazwa (własna) produktu> będzie podawany w postaci ciągłego wlewu dożylnego, trwającego 24 godziny, nigdy jako szybkie wstrzyknięcie dożylnie.

Lek <Nazwa (własna) produktu> może spowodować łagodne podrażnienie, jeżeli nie zostanie podany bezpośrednio do żyły.

Leczenie drogą dożylną nie powinno trwać dłużej niż 7 dni. Następnie lekarz zaleci kontynuowanie leczenia drogą doustną.

Wielkość dawki zależy również od ogólnego stanu zdrowia oraz od innych stosowanych leków immunosupresyjnych. Aby móc ustalić odpowiednią dawkę i modyfikować wielkość dawki w trakcie leczenia, lekarz zaleci regularne badania krwi.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku <Nazwa (własna) produktu>

Jeżeli zastosuje się większą dawkę leku <Nazwa (własna) produktu> lekarz zmieni wielkość następnej dawki.

Zaprzestanie stosowania leku <Nazwa (własna) produktu>

Przerwanie przyjmowania leku <Nazwa (własna) produktu> może zwiększyć ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu. Nie należy przerywać leczenia dopóki nie zdecyduje o tym lekarz.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, <Nazwa (własna) produktu> może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Możliwe działania niepożądane leku wymieniono poniżej w następującej kolejności:

bardzo często - działania występujące u więcej niż 1 na 10 pacjentów;
często - działania występujące u ponad 1 na 100 pacjentów, ale rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów;
niezbyt często - działania występujące u ponad 1 na 1 000 pacjentów, ale rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów;
rzadko - działania występujące u ponad 1 na 10 000 pacjentów, ale rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów;
bardzo rzadko - działania występujące rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów.

<Nazwa (własna) produktu> zmniejsza mechanizm obronny organizmu, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepionego organu. W efekcie organizm nie jest odporny na tyle, by zwalczać zakażenia. Dlatego w czasie przyjmowania leku <Nazwa (własna) produktu> jest się bardziej podatnym na infekcje niż zazwyczaj.

Obserwowano występowanie ciężkich działań niepożądanych, np. reakcje alergiczne i anafilaktyczne. W czasie stosowania leku <Nazwa (własna) produktu> zgłaszano łagodne i złośliwe zmiany nowotworowe występujące w wyniku immunosupresji.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

często: zmniejszenie liczby komórek krwi (płytek krwi, krwinek czerwonych lub krwinek białych), zwiększenie liczby krwinek białych, zmiany ilości krwinek czerwonych
niezbyt często: zmiany parametrów krzepnięcia krwi i krwawienia, zmniejszenie ogólnej liczby krwinek
rzadko: niewielkie, krwawe wybroczyny na skórze w wyniku tworzenia się zakrzepów

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

bardzo często: zwiększenie stężenia cukru we krwi, cukrzyca, zwiększenie stężenia potasu we krwi
często: zmniejszenie stężenia magnezu, fosforu, potasu, wapnia lub sodu we krwi, zatrzymanie płynów w organizmie, zwiększenie stężenia kwasu moczowego lub tłuszczów we krwi, zmniejszenie apetytu, zwiększenie kwasowości krwi, inne zaburzenia elektrolitowe
niezbyt często: odwodnienie, zmniejszenie poziomu białek lub cukru we krwi, zwiększenie stężenia fosforanów we krwi

Zaburzenia psychiczne

bardzo często: bezsenność
często: objawy niepokoju, stany splątania i dezorientacja, depresja, zmiany nastroju, koszmary senne, halucynacje, zaburzenia umysłowe

Zaburzenia układu nerwowego

bardzo często: drżenie mięśniowe, ból głowy
często: drgawki, zaburzenia świadomości, mrowienie i drętwienie (czasem bolesne) rąk i stóp, zawroty głowy, zaburzona zdolność pisania, zaburzenia układu nerwowego
niezbyt często: śpiączka, udar krwotoczny, udar, porażenie i niedowład, zaburzenia mózgowo, zaburzenia mowy i zaburzenia wysławiania, kłopoty z pamięcią
rzadko: zwiększone napięcie mięśni
bardzo rzadko: nużliwość mięśni

Zaburzenia oka

często: niewyraźne widzenie, zwiększona wrażliwość na światło, schorzenia oczu
niezbyt często: zmętnienie soczewki
rzadko: ślepotą

Zaburzenia ucha

często:	dzwonienie w uszach
niezbyt często:	zaburzenia słuchu
rzadko:	głuchota

Zaburzenia serca

często:	zmniejszony przepływ krwi w naczyniach serca, przyspieszone bicie serca
niezbyt często:	nieregularne bicie serca, zatrzymanie czynności serca, niewydolność serca, zaburzenia serca, powiększenie serca, silniejsze bicie serca, nieprawidłowy wynik badania EKG, nieprawidłowe tętno i częstość akcji serca
rzadko:	zbieranie się płynu wokół serca
bardzo rzadko:	nieprawidłowy echokardiogram

Zaburzenia naczyń krwionośnych

bardzo często:	zwiększone ciśnienie tętnicze krwi
często:	krwotok, częściowe lub całkowite zablokowanie naczyń krwionośnych, zmniejszone ciśnienie tętnicze krwi
niezbyt często:	powstawanie zakrzepów w żyłach kończyn, wstrząs

Zaburzenia układu oddechowego

często:	skrócenie oddechu, zmiany w tkance płucnej, gromadzenie się płynu w płucach, zapalenie gardła, kaszel, objawy grypopodobne
niezbyt często:	trudności w oddychaniu, zaburzenia układu oddechowego, astma
rzadko:	silne duszności

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

bardzo często:	biegunka, nudności
często:	stany zapalne lub owrzodzenie powodujące ból brzucha lub biegunkę, krwotok żołądkowy, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, gromadzenie się płynu w jamie brzusznej, wymioty, bóle brzucha, niestrawność, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wzdęcia i rozdęcia, luźne stolce, objawy żołądkowe
niezbyt często:	niedrożność jelita, zwiększona aktywność enzymu amylazy we krwi, powrót treści żołądkowej do przełyku, opóźnione opróżnianie żołądka
rzadko:	torbiel trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

często:	zaburzenia czynności wątroby i nieprawidłowe wyniki badań enzymów wątrobowych, zażółcenie skóry w wyniku schorzeń wątroby, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby
rzadko:	utrudniony przepływ krwi przez wątrobę
bardzo rzadko:	niewydolność wątroby, zwężenie dróg żółciowych

Zaburzenia skóry

często:	swędzenie, wysypka, wypadanie włosów, trądzik, nadmierne pocenie się
niezbyt często:	zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło słoneczne
rzadko:	poważne schorzenia z występowaniem łuszczących zmian na skórze, ustach, oczach, narządach płciowych, nadmierne owłosienie

Zaburzenia kości i stawów

często:	ból stawów, kończyn i pleców, kurcze mięśni
niezbyt często:	schorzenia stawów

Zaburzenia nerek, dróg moczowych i organów płciowych

bardzo często:	zaburzenie czynności nerek
----------------	----------------------------

często:	niewydolność nerek, zmniejszone wytwarzanie moczu, utrudnione lub bolesne oddawanie moczu
niezbyt często:	niezdolność do oddania moczu, bolesne miesiączki i nieprawidłowe krwawienie miesiączkowe
bardzo rzadko:	bolesne oddawanie moczu z zawartością krwi

Zaburzenia ogólne

często:	ogólne osłabienie, gorączka, zatrzymanie płynu w organizmie, dolegliwości bólowe i dyskomfort, zwiększona aktywność enzymu fosfatazy alkalicznej, zwiększenie masy ciała, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała,
niezbyt często:	niewydolność niektórych narządów, objawy grypopodobne, zwiększona wrażliwość na ciepło i zimno, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zdenerwowanie lub złe samopoczucie, zwiększenie aktywności enzymu dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie masy ciała
rzadko:	pragnienie, upadek, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zmniejszenie ruchliwości, owrzodzenia
bardzo rzadko:	zwiększenie tkanki tłuszczowej

Zaburzenia przeszczepionego narządu

często:	zaburzenia czynności przeszczepionego narządu
---------	---

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK <NAZWA (WŁASNA) PRODUKTU>

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku <Nazwa (własna) produktu> po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku po {skrót stosowany do opisu terminu ważności [Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]}. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek <Nazwa (własna) produktu>

- Substancją czynną leku jest takrolimus.
- Inne składniki leku to [Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Jak wygląda lek <Nazwa (własna) produktu> i co zawiera opakowanie

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach należących do Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Prograf:

Austria, Cypr, Republika Czeska, Dania, Niemcy, Grecja, Hiszpania, Finlandia, Francja, Węgry, Irlandia, Włochy, Norwegia, Polska, Portugalia, Słowacja, Słowenia, Szwecja, Wielka Brytania

Prograft:

Belgia, Luksemburg, Holandia

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}