

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Envarsus 0,75 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Envarsus 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Envarsus 4 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Envarsus 0,75 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,75 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 41,7 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

### Envarsus 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 41,7 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

### Envarsus 4 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 4 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 104 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

0,75mg:

Owalne tabletki niepowlekane, barwy białej do prawie białej, z wytłoczonym oznakowaniem „0,75” po jednej stronie i „TCS” po drugiej stronie.

1 mg:

Owalne tabletki niepowlekane, barwy białej do prawie białej, z wytłoczonym oznakowaniem „1” po jednej stronie i „TCS” po drugiej stronie.

4 mg:

Owalne tabletki niepowlekane, barwy białej do prawie białej, z wytłoczonym oznakowaniem „4” po jednej stronie i „TCS” po drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznego przeszczepu nerki lub wątroby.

Leczenie w przypadku odrzucania allogenicznego przeszczepu opornego na leczenie innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Envarsus jest doustną postacią takrolimusu przeznaczoną do stosowania raz na dobę. Leczenie produktem Envarsus wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony

i wyposażony personel. Tylko lekarze posiadający doświadczenie w stosowaniu leków immunosupresyjnych oraz w postępowaniu z pacjentami po przeszczepieniu narządów, mogą przepisywać ten produkt leczniczy oraz wprowadzać zmiany w leczeniu immunosupresyjnym.

Nieumyślna, niezamierzona lub nienadzorowana przez lekarza zamiana produktów leczniczych zawierających takrolimus w postaci o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu jest niebezpieczna. Może to prowadzić do odrzucania przeszczepionego narządu lub częstszego występowania działań niepożądanych, w tym niewystarczającej lub nadmiernej immunosupresji, w wyniku klinicznie istotnych różnic w ogólnoustrojowej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt leczniczy z takrolimusem, zgodnie z odpowiednim dobowym schematem dawkowania; zmiana postaci farmaceutycznej lub schematu dawkowania powinna odbywać się wyłącznie pod ścisłym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkt 4.4 i 4.8). Podczas zamiany na jakąkolwiek inną alternatywną postać farmaceutyczną, konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie dawki, aby upewnić się, że ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus pozostała niezmienną.

#### Dawkowanie

Zalecane początkowe dawki, które są przedstawione poniżej, należy traktować wyłącznie jako wskazówkę. W początkowym okresie pooperacyjnym Envarsus podaje się rutynowo w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Dawka może być zróżnicowana w zależności od wybranego schematu leczenia immunosupresyjnego.

Dawkowanie produktu Envarsus należy ustalać indywidualnie u każdego pacjenta przede wszystkim na podstawie klinicznej oceny odrzucania i tolerowania przeszczepu oraz monitorowania stężenia leku we krwi (patrz niżej „Monitorowanie stężenia leku”). Jeżeli wystąpią kliniczne objawy odrzucania przeszczepu, należy rozważyć zmianę leczenia immunosupresyjnego.

Takrolimus jest substancją o małym klirensie, dlatego dostosowanie schematu dawkowania produktu Envarsus może trwać nawet kilka dni, zanim uzyska się stałe stężenie leku we krwi.

Aby zahamować odrzucanie przeszczepu, należy utrzymywać immunosupresję; z tego względu nie ma ograniczeń dotyczących czasu trwania leczenia doustnego.

Zazwyczaj dawki produktu Envarsus zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. Zmiany stanu pacjenta po przeszczepieniu mogą spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Dawkę pominiętą należy przyjąć jak najszybciej tego samego dnia. Nie należy przyjmować podwójnej dawki następnego dnia.

#### Profilaktyka odrzucania przeszczepu nerki

Leczenie produktem Envarsus należy rozpocząć od dawki 0,17 mg/kg mc./dobę podawanej raz na dobę, rano. Podawanie produktu należy rozpocząć w ciągu 24 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego.

#### Profilaktyka odrzucania przeszczepu wątroby

Leczenie produktem Envarsus należy rozpocząć od dawki 0,11-0,13 mg/kg mc./dobę podawanej raz na dobę, rano. Pierwszą dawkę należy podać w ciągu 24 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego.

#### Zamiana leczenia produktem Prograf lub Advagraf na leczenie produktem Envarsus - biorcy przeszczepów allogenicznych

U biorców przeszczepów allogenicznych leczonych przyjmowanym dwa razy na dobę produktem Prograf (postać o natychmiastowym uwalnianiu) lub produktem Advagraf (postać przyjmowana raz na dobę), u których konieczna jest zamiana produktu na Envarsus przyjmowany raz na dobę, całkowitą dawkę dobową należy przeliczyć w stosunku 1 : 0,7 (mg:mg), i dlatego dawka podtrzymująca

produktu Envarsus powinna być o 30% mniejsza niż dawka produktów Prograf lub Advagraf. Envarsus należy przyjmować rano.

U pacjentów w stabilnym stanie, u których zmieniono leczenie produktami z takrolimusem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (przyjmowanymi dwa razy na dobę) na leczenie produktem Envarsus (przyjmowanym raz na dobę) przeliczając całkowitą dawkę dobową w stosunku 1 : 0,7 (mg:mg), średnia ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus ( $AUC_{0-24}$ ) była podobna jak podczas leczenia produktem z takrolimusem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Zależność między minimalnymi stężeniami takrolimusu ( $C_{24}$ ) a ogólnoustrojową ekspozycją ( $AUC_{0-24}$ ) na Envarsus, jest podobna jak dla produktu z takrolimusem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Nie przeprowadzono badań dotyczących zamiany leczenia produktem Advagraf na Envarsus, jednak dane z badań u zdrowych ochotników sugerują, że należy zastosować taki sam przelicznik, jak przy zamianie produktu Prograf na Envarsus.

Jeżeli zmienia się leczenie produktami z takrolimusem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (np. kapsułki Prograf) lub kapsułkami o przedłużonym uwalnianiu (Advagraf) na leczenie produktem Envarsus, należy oznaczyć minimalne stężenia takrolimusu przed zmianą leczenia i w ciągu dwóch tygodni po zmianie. Należy zmodyfikować dawkę aby upewnić się, że po zamianie utrzymano podobną ekspozycję ogólnoustrojową. Należy podkreślić, że u pacjentów rasy czarnej może być konieczne zastosowanie większych dawek, aby osiągnąć docelowe stężenia minimalne.

#### Zamiana leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem

Należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem (patrz punkty 4.4 i 4.5). Nie zaleca się skojarzonego stosowania cyklosporyny i takrolimusu. Leczenie produktem Envarsus należy rozpocząć po oznaczeniu stężenia cyklosporyny we krwi oraz ocenie stanu klinicznego pacjenta. W przypadku zwiększonego stężenia cyklosporyny we krwi, należy opóźnić rozpoczęcie leczenia. W praktyce, leczenie takrolimusem rozpoczyna się po upływie 12 do 24 godzin po odstawieniu cyklosporyny. Po zmianie leczenia należy nadal monitorować stężenie cyklosporyny we krwi, ponieważ jej klirens może ulec zmianie.

#### Leczenie w odrzucaniu przeszczepu allogenicznego

W leczeniu epizodów odrzucania stosowano zwiększone dawki takrolimusu, dodatkowe leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzano krótkotrwałą terapię przeciwciałami mono-/poliklonalnymi. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego, takich jak ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.8), może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Envarsus.

#### Leczenie w odrzucaniu allogenicznego przeszczepu nerek lub wątroby

W przypadku zmiany z leczenia innymi lekami immunosupresyjnymi na leczenie produktem Envarsus stosowanym raz na dobę, leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki początkowej zalecanej w profilaktyce odrzucania przeszczepu, odpowiednio nerek i wątroby.

#### Monitorowanie stężenia leku

Dawkowanie należy ustalić przede wszystkim na podstawie klinicznej oceny odrzucania i tolerancji przeszczepu, indywidualnie dla każdego pacjenta, przy jednoczesnym monitorowaniu minimalnego stężenia takrolimusu w pełnej krwi.

Jako pomoc w ustalaniu optymalnego dawkowania, dostępnych jest kilka immunologicznych metod oznaczania stężenia takrolimusu w pełnej krwi. Porównując stężenia opublikowane w piśmiennictwie z indywidualnymi wartościami stężeń uzyskanymi w praktyce klinicznej, należy zachować rozwagę i uwzględniać zastosowane metody oznaczania. W obecnej praktyce klinicznej, stężenia w pełnej krwi monitoruje się stosując metody immunologiczne. Zależność między minimalnymi stężeniami takrolimusu we krwi a ogólnoustrojową ekspozycją na substancję czynną ( $AUC_{0-24}$ ) wykazuje dobrą korelację i jest podobna dla produktów w postaci o natychmiastowym uwalnianiu i produktu Envarsus.

W okresie po przeszczepieniu narządu, należy monitorować minimalne stężenia takrolimusu we krwi. Minimalne stężenia takrolimusu we krwi należy oznaczać około 24 godziny po przyjęciu dawki produktu Envarsus, tuż przed przyjęciem kolejnej dawki. Minimalne stężenia takrolimusu we krwi

należy również dokładnie monitorować po zmianie leczenia produktami zawierającymi takrolimus, dostosowaniu dawek, zmianie schematu terapii immunosupresyjnej oraz w przypadku skojarzonego podawania substancji, które mogą zmieniać stężenie takrolimusu w pełnej krwi (patrz punkt 4.5). Częstość oznaczania stężenia substancji czynnej we krwi zależy od potrzeb klinicznych. Takrolimus jest substancją o małym klirensie, dlatego po dostosowaniu schematu dawkowania produktu Envarsus może upłynąć nawet kilka dni, zanim uzyska się stałe stężenie leku we krwi..

Dane z badań klinicznych sugerują, że u większości pacjentów leczenie może być skuteczne, gdy minimalne stężenia takrolimusu we krwi utrzymują się poniżej 20 ng/ml. Podczas interpretacji stężenia leku w pełnej krwi, należy uwzględnić kliniczny stan pacjenta. W praktyce klinicznej, minimalne stężenia leku w pełnej krwi u biorców nerek na ogół utrzymywały się w zakresie 5-20 ng/ml we wczesnym okresie po przeszczepieniu i 5-15 ng/ml w czasie leczenia podtrzymującego.

### Szczególne populacje

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby konieczne może być zmniejszenie dawki w celu utrzymania minimalnego stężenia takrolimusu we krwi w zalecanym zakresie docelowym.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Czynność nerek nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne takrolimusu (patrz punkt 5.2), dlatego dostosowanie dawki nie jest konieczne. Takrolimus wykazuje jednak potencjalne działanie nefrotoksyczne, dlatego zaleca się dokładne monitorowanie czynności nerek (w tym seryjne oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy, obliczanie klirensu kreatyniny oraz monitorowanie ilości wydalanego moczu).

#### *Rasa*

W porównaniu z rasą białą, u pacjentów rasy czarnej może być konieczne stosowanie większych dawek takrolimusu, aby uzyskać podobne stężenia leku. W badaniach klinicznych zmieniono leczenie produktem Prograf podawanym dwa razy na dobę na leczenie produktem Envarsus w stosunku 1:0,85mg: mg.

#### *Płeć*

Nie ma danych wskazujących, że kobiety i mężczyźni wymagają innych dawek, aby uzyskać podobne minimalne stężenia leku.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)*

Obecnie nie ma danych wskazujących na konieczność dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Envarsus u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Envarsus jest postacią doustną takrolimusu do stosowania raz na dobę. Zaleca się podawanie dobowej dawki produktu Envarsus doustnie raz na dobę.

Należy poinformować pacjenta, by nie połknął środka pochłaniającego wilgoć. Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem (najlepiej wodą), natychmiast po wyjęciu z blistra. W celu uzyskania maksymalnego wchłaniania (patrz punkt 5.2), Envarsus zwykle należy przyjmować na czczo.

Produktu Envarsus **nie** można stosować zamiennie w równych dawkach z innymi dostępnymi produktami leczniczymi zawierającymi takrolimus (w postaci o natychmiastowym uwalnianiu lub o przedłużonym uwalnianiu).

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Obserwowano przypadki błędnego stosowania produktów zawierających takrolimus, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus w postaci o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu. Prowadziło to do ciężkich działań niepożądanych, w tym odrzucania przeszczepu lub innych działań niepożądanych, które mogły być następstwem zmniejszonej lub zwiększonej ekspozycji na takrolimus. Pacjenci powinni otrzymywać jeden produkt leczniczy zawierający takrolimus, zgodnie z właściwym dla tego produktu dobowym schematem dawkowania; zamiana produktu leczniczego lub schematu dawkowania powinna się odbywać wyłącznie pod wnikliwym nadzorem transplantologa (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Envarsus w postaci o przedłużonym uwalnianiu, w leczeniu odrzucania przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.

Dotychczas nie uzyskano danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Envarsus w profilaktyce odrzucania allogenicznych przeszczepów serca, płuc, trzustki lub jelit u dorosłych biorców.

W początkowym okresie po przeszczepieniu narządu, należy rutynowo monitorować następujące parametry: ciśnienie tętnicze krwi, EKG, stan neurologiczny, wzrok, stężenie glukozy we krwi na czczo, stężenie elektrolitów (szczególnie potasu), wskaźniki czynności wątroby i nerek, parametry hematologiczne, parametry krzepnięcia krwi oraz stężenia białek w osoczu. W razie stwierdzenia klinicznie istotnych zaburzeń, należy rozważyć zmianę schematu leczenia immunosupresyjnego.

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

W czasie leczenia produktem Envarsus należy unikać stosowania produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ze względu na ryzyko wystąpienia interakcji mogących zmniejszyć zarówno stężenie takrolimusu we krwi, jak i działanie lecznicze takrolimusu (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

#### Zaburzenia żołądka i jelit

U pacjentów leczonych takrolimusem opisywano perforację przewodu pokarmowego. Perforacja przewodu pokarmowego jest poważnym incydentem, który może zagrażać życiu chorego lub

spowodować jego ciężki stan, dlatego natychmiast po wystąpieniu budzących podejrzenie objawów podmiotowych lub przedmiotowych, należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego leczenia. Ze względu na to, że stężenie takrolimusu we krwi może znacząco się zmienić podczas biegunki, zaleca się dodatkowe monitorowanie stężenia takrolimusu we krwi podczas epizodów biegunki.

#### Zaburzenia serca

U pacjentów leczonych takrolimusem rzadko obserwowano przerost komór serca lub przegrody, opisywanych jako kardiomiopatie. W większości przypadków zmiany te były odwracalne i występowały, gdy minimalne stężenia takrolimusu we krwi były o wiele większe niż zalecane stężenia maksymalne. Do innych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia tych stanów klinicznych zaliczono wcześniej stwierdzoną chorobę serca, stosowanie kortykosteroidów, nadciśnienie, zaburzenie czynności nerek lub wątroby, zakażenia, przeciążenie płynami i obrzęki. Z tego względu, wszystkich pacjentów z grupy dużego ryzyka, którzy są poddawani znacznej immunosupresji, należy monitorować stosując procedury, takie jak echokardiografię lub EKG w okresie przed i po przeszczepieniu (np. początkowo po 3 miesiącach, a następnie po 9-12 miesiącach). W razie pojawienia się nieprawidłowości, należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Envarsus lub zastąpienie go innym lekiem immunosupresyjnym. Takrolimus może wydłużać odstęp QT, ale aktualnie nie ma istotnych dowodów, że powoduje częstoskurcz komorowy typu *Torsades de pointes*. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się Wrodzony Zespół Wydłużonego QT.

#### Zaburzenia limfoproliferacyjne i nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Epsteina-Barra (EBV) (patrz punkt 4.8). Skojarzone leczenie produktami immunosupresyjnymi, takimi jak przeciwciała przeciwlifocytarne (np. bazyliksymab, daklizumab) podawanymi jednocześnie, zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z EBV. U pacjentów, u których nie stwierdza się przeciwciał przeciwko antygenowi kapsydu wirusa EBV (ang. EBV-VCA) opisywano zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych. Dlatego w tej grupie pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem Envarsus, należy wykonać badania serologiczne w celu wykrycia przeciwciał EBV-VCA. W czasie leczenia zaleca się dokładne monitorowanie tych pacjentów w celu wykrycia zakażenia EBV z zastosowaniem metody polimerazowej reakcji łańcuchowej (ang.: *Polymerase chain reaction* - PCR). Dodatni wynik EBV-PCR może się utrzymywać przez wiele miesięcy i *per se* nie wskazuje na chorobę limfoproliferacyjną lub chłoniaka.

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

Podobnie, jak w przypadku innych leków immunosupresyjnych, ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia złośliwych nowotworów skóry, należy ograniczyć narażenie na światło słoneczne i promieniowanie ultrafioletowe (UV), przez noszenie odzieży ochronnej i stosowanie kosmetyków z filtrami o wysokim wskaźniku, chroniącymi przed promieniowaniem UV.

Pacjenci leczeni lekami immunosupresyjnymi, w tym produktem Envarsus, są narażeni na większe ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pierwotniakowych). Należy do nich nefropatia związana z zakażeniem wirusem BK oraz postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang.: *Progressive multifocal leucoencephalopathy* - PML) związana z zakażeniem wirusem JC. Zakażenia te są często następstwem silnego całkowitego obciążenia immunosupresyjnego i mogą prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych stanów, które lekarz musi uwzględnić w diagnostyce różnicowej w przypadku pogorszenia się czynności nerek lub objawów neurologicznych u pacjentów poddanych immunosupresji.

U pacjentów leczonych takrolimusem opisywano zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang.: *Posterior reversible encephalopathy syndrome* - PRES). Jeżeli u pacjentów leczonych takrolimusem wystąpią objawy wskazujące na PRES, takie jak: ból głowy, zaburzenia stanu psychicznego, drgawki lub zaburzenia widzenia, należy wykonać badanie obrazowe (np. metodą rezonansu magnetycznego - MR). Jeżeli rozpoznano PRES, zaleca się utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego i leczenie

przeciwdrgawkowe, jak również natychmiastowe przerwanie ogólnoustrojowego leczenia takrolimusem. Po podjęciu właściwego postępowania większość pacjentów całkowicie powraca do zdrowia.

#### Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ang.: *Pure Red Cell Aplasia* – PRCA)

U pacjentów leczonych takrolimusem opisywano występowanie wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA). Wszyscy pacjenci zgłosili występowanie czynników ryzyka PRCA, takich jak: zakażenie parwowirusem B19, choroba zasadnicza lub jednoczesne stosowanie leku wywołującego PRCA.

#### Szczególne populacje

Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów rasy innej niż biała oraz u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń immunologicznych (np. ponowna transplantacja, stwierdzenie alloprzeciwciał anti-HLA (ang. *Panel reactive antibodies* - PRA) jest ograniczone.

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

#### Substancje pomocnicze

Envarsus zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego leku.

#### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Envarsus u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i (lub) skuteczności.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Takrolimus stosowany ogólnoustrojowo jest metabolizowany z udziałem wątrobowego izoenzymu CYP3A4. Wykazano również dowody na metabolizm żołądkowo-jelitowy z udziałem CYP3A4 w ścianie jelita. Jednoczesne stosowanie substancji, które hamują lub indukują CYP3A4, może wpływać na metabolizm takrolimusu i przez to zwiększać lub zmniejszać stężenie takrolimusu we krwi.

Zdecydowanie zaleca się staranne monitorowanie stężeń takrolimusu we krwi oraz czynności nerek i innych działań niepożądanych, jeśli jednocześnie przyjmuje się substancje, które mogą zmieniać metabolizm takrolimusu poprzez wpływ na CYP3A4 lub mają inny wpływ na stężenie takrolimusu we krwi, a także zaleca się przerwać stosowanie takrolimusu lub odpowiednio dostosować jego dawkę w celu zapewnienia podobnej ekspozycji na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Inhibitory izoenzymu CYP3A4, które mogą zwiększać stężenia takrolimusu we krwi*

Podczas obserwacji klinicznych wykazano, że następujące substancje zwiększają stężenie takrolimusu we krwi:

Obserwowano silne interakcje z lekami przeciwgrzybiczymi, takimi jak ketokonazol, flukonazol, itraconazol i worykonazol; antybiotykiem makrolidowym erytromycyną; inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir, nelfinawir, sakwinawir) lub inhibitorami proteazy wirusa zapalenia wątroby typu C (ang.: *Hepatitis C Virus* - HCV) (np. telaprewir, boceprewir). Jednoczesne stosowanie tych substancji może wymagać zmniejszenia dawek takrolimusu prawie u wszystkich pacjentów.

Badania farmakokinetyczne wykazały, że zwiększenie stężenia we krwi następuje głównie w wyniku zwiększonej dostępności biologicznej takrolimusu podanego doustnie wskutek zahamowania metabolizmu w przewodzie pokarmowym. Wpływ na klirens wątrobowy jest mniej nasilony.

Obserwowano słabsze interakcje z klotrimazolem, klarytromycyną, jozamycyną, nifedypiną, nikardypiną, diltiazemem, werapamilem, amiodaronem, danazolem, etynyloestradiolem, omeprazolem i nefazodonem.

W badaniach *in vitro* wykazano, że następujące substancje mogą być inhibitorami metabolizmu takrolimusu: bromokryptyna, kortyzon, dapson, ergotamina, gestoden, lidokaina, mefenytoina,



mikonazol, midazolam, nilwadygina, noretynodron, chinidyna, tamoksyfen i (triacetylo)oleandomycyna.

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

Lanzoprazol i cyklosporyna mogą hamować metabolizm takrolimusu z udziałem CYP3A4 i w ten sposób zwiększać stężenie takrolimusu w pełnej krwi.

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

Takrolimus w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza. Należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z innymi substancjami czynnymi o znanym dużym powinowactwie do białek osocza (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), doustne leki przeciwzakrzepowe lub doustne leki przeciwcukrzycowe).

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

*Induktory izoenzymu CYP3A4, które mogą zmniejszać stężenie takrolimusu we krwi*

W obserwacjach klinicznych wykazano, że poniższe substancje zmniejszają stężenie takrolimusu we krwi:

Obserwowano silne interakcje z ryfampicyną, fenytoiną, i dziurawcem zwyczajnym (*Hypericum perforatum*), a ich stosowanie może wymagać zwiększenia dawek takrolimusu prawie u wszystkich pacjentów. Obserwowano również klinicznie istotne interakcje z fenobarbitem. Wykazano, że podtrzymujące dawki kortykosteroidów zmniejszają stężenie takrolimusu we krwi.

Duże dawki prednizolonu lub metyloprednizolonu, podawane w leczeniu ostrego odrzucania 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 izoenzymu CYP3A4. Z tego powodu, jednoczesne stosowanie takrolimusu z produktami leczniczymi metabolizowanymi z udziałem CYP3A4 może wpływać na metabolizm tych produktów leczniczych.

Okres półtrwania cyklosporyny ulega wydłużeniu, gdy jest ona podawana jednocześnie z takrolimusem. Ponadto, może wystąpić synergistyczne /addycyjne działanie nefrotoksyczne. Z tego względu, nie zaleca się skojarzonego stosowania cyklosporyny i takrolimusu, i należy zachować ostrożność podczas podawania takrolimusu pacjentom otrzymującym wcześniej cyklosporynę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wykazano, że takrolimus zwiększa stężenie fenytoiny we krwi.

Ze względu na to, że takrolimus może zmniejszać klirens leków antykoncepcyjnych zawierających steroidy, co może zwiększać ekspozycję na te hormony, należy zachować szczególną ostrożność podejmując decyzję o wyborze metody antykoncepcyjnej.

Dane na temat interakcji takrolimusu ze statynami są ograniczone. Dane kliniczne sugerują, że farmakokinetyka statyn nie ulega większym zmianom podczas jednoczesnego stosowania takrolimusu. Badania na zwierzętach wykazały, że takrolimus może zmniejszać klirens i wydłużać okres półtrwania pentobarbitalu i antypiryny.

#### Inne rodzaje interakcji prowadzące do negatywnych skutków klinicznych

Takrolimus podawany jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym (np. aminoglikozydy, inhibitory gyrazy, wankomycyna, kotrimoksazol, NLPZ, gancyklowir lub acyklowir) może nasilać to działanie.

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

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

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

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

#### Ciąża

Badania prowadzone u kobiet wykazały, że takrolimus przenika przez barierę łożyska. Ograniczone dane uzyskane u biorczyń przeszczepów narządowych nie wskazują, aby leczenie takrolimusem wiązało się z większym ryzykiem niekorzystnego wpływu na przebieg i wynik ciąży w porównaniu z leczeniem innymi lekami immunosupresyjnymi. Opisywano jednak przypadki samoistnych poronień. Do chwili obecnej, nie uzyskano innych istotnych danych epidemiologicznych. Można rozważyć leczenie takrolimusem u kobiet w ciąży, jeżeli nie ma bezpieczniejszych leków oraz wówczas, gdy oczekiwane korzyści uzasadniają narażenie płodu na potencjalne ryzyko. W przypadku narażenia płodu na działanie leku, zalecane jest monitorowanie stanu noworodka w celu wykrycia działań niepożądanych takrolimusu (zwłaszcza wpływu na nerki). Istnieje ryzyko przedwczesnego porodu (<37. tygodnia) (częstość 66 na 123 urodzenia, tj. 53,7% ; dane wskazują jednak, że u większości noworodków urodzeniowa masa ciała była prawidłowa w stosunku do wieku ciążowego), jak również ryzyko hiperkalemii u noworodka (częstość 8 na 111 noworodków, tj. 7,2%), która jednak ustępowała samoistnie.

W badaniach prowadzonych na szczurach i królikach wykazano, że takrolimus stosowany w dawkach toksycznych dla matek ma toksyczne działanie na zarodek i płód (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

Badania u kobiet wykazują, że takrolimus przenika do mleka matki. Ze względu na to, że nie można wykluczyć szkodliwego działania u noworodka, kobiety leczone produktem Envarsus nie powinny karmić piersią.

#### Płodność

W badaniach na szczurach obserwowano szkodliwy wpływ takrolimusu na płodność u samców jako zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Envarsus może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Takrolimus może powodować zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne. Działanie to może się nasilać, jeżeli Envarsus jest stosowany w połączeniu z alkoholem.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu takrolimusu (produktu Envarsus) na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ustalenie profilu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunosupresyjnych jest często trudne ze względu na zasadniczą chorobę i równoczesne stosowanie wielu produktów leczniczych. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych takrolimusu (występujących u >10% pacjentów) należą drżenie mięśniowe, zaburzenie czynności nerek, hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia, zakażenia, nadciśnienie tętnicze i bezsenność.

#### Lista działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko: ( $< 1/10000$ ); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie

dostępnych danych). W zakresie każdej z grup o określonej częstości, działania niepożądane przedstawione zostały od najcięższego do najłagodniejszego.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Podobnie, jak w przypadku innych silnie działających leków immunosupresyjnych, pacjenci otrzymujący takrolimus są często narażeni na zwiększone ryzyko zakażenia (wirusowego, bakteryjnego, grzybiczego, pierwotniakowego). Przebieg istniejących zakażeń może ulec nasileniu. Mogą wystąpić uogólnione i miejscowe zakażenia.

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

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

Pacjenci stosujący leczenie immunosupresyjne są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. W związku z leczeniem takrolimusem, zgłaszano występowanie łagodnych oraz złośliwych nowotworów, w tym zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z zakażeniem EBV oraz nowotworów złośliwych skóry.

##### Zaburzenia układu immunologicznego

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>		niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, nieprawidłowe wyniki badań krwinek czerwonych, leukocytoza	koagulopatie, pancytopenia, neutropenia, nieprawidłowe parametry krwawienia i krzepnięcia krwi	plamica zakrzepowa małopłytkowa, hipoprotrombinemia		wybiórcza aplazja czerwono-krwinkowa, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna
<u>Zaburzenia endokrynologiczne</u>				hirsutyzm		

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	cukrzyca, hiperglikemia, hiperkalie-mia	jadłowstręt, kwasica metaboliczna, inne zaburzenia elektrolitowe, hiponatremia, nadmiar płynów w organizmie, hiperurykemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hipokalcemia, zmniejszenie łaknienia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipertriglicydemia, hipofosfatemia	odwodnienie, hipoglikemia, hipoproteine-mia, hiperfosfa-temia			
<u>Zaburzenia psychiczne</u>	bezsenność	splątanie i dezorientacja, depresja, objawy lękowe, omamy, zaburzenia umysłowe, pogorszenie nastroju, zaburzenia nastroju, koszmary senne	zaburzenia psychotyczne			
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	ból głowy, drżenie mięśniowe	zaburzenia układu nerwowego, drgawki, zaburzenia świadomości, neuropatie obwodowe, zawroty głowy, parestezje i zaburzenie czucia, trudności w pisaniu	encefalopatia, krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i incydenty mózgowo-naczyniowe, śpiączka, zaburzenia mowy i językowe, porażenie i niedowład, amnezja	wzmoczone napięcie mięśniowe	miastenia	
<u>Zaburzenia oka</u>		zaburzenia oka, niewyraźne widzenie, światłowstręt	zaćma	ślepotą		
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>		szum w uszach	niedosłuch	głuchota nerwowo-czuciowa	zaburzenia słuchu	

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
<u>Zaburzenia serca</u>		choroba niedokrwienna serca, tachykardia	niewydolność serca, komorowe zaburzenia rytmu serca i zatrzymanie czynności serca, nadkomorowe zaburzenia rytmu, kardiomiopatie, nieprawidłowy wynik badania EKG, przerost komór, kołatanie serca, nieprawidłowe tętno i częstotliwość rytmu serca	wysięk w worku osierdziowym	nieprawidłowy echokardiogram	
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	nadciśnienie	incydenty zakrzepowozatorowe i niedokrwienne, niedociśnienie pochodzenia naczyniowego, krwotok, choroby naczyń obwodowych	zakrzepica żył głębokich kończyn, wstrząs, zawał			
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>		śródmiażdżowe choroby płuc, duszność, wysięk w jamie opłucnej, kaszel, zapalenie gardła, przekrwienie i zapalenie błon śluzowych nosa	niewydolność oddechowa, zaburzenia układu oddechowego, astma	zespół ostrej niewydolności oddechowej		

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	biegunka, nudności	przedmiotowe i podmiotowe objawy ze strony przewodu pokarmowego, wymioty, ból w obrębie przewodu pokarmowego i ból brzucha, stany zapalne żołądka i jelit, krwotok z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, wodobrzusze, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcie, przedmiotowe i podmiotowe objawy dyspeptyczne, oddawanie wiatrów, wzdęcie i rozdęcie brzucha, luźne stolce	ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, zwiększona aktywność amylazy we krwi, porażenna niedrożność jelita, choroba refluksowa przełyku, upośledzone opróżnianie żołądka	torbiel rzekoma trzustki, częściowa niedrożność jelit		
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	nieprawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby	zaburzenia przewodów żółciowych, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, zastój żółci i żółtaczka		choroba zarostowa żył wątrobowych, zakrzepica tętnicy wątrobowej	niewydolność wątroby	
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>		wysypka, świąd, łysienie, trądzik, nadmierne pocenie się	zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło	martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella)	zespół Stevensa-Johnsona	
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>		bóle stawów, ból pleców, kurcze mięśni. ból kończyn	zaburzenia stawów			

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	zaburzenie czynności nerek	niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, toksyczna nefropatia, martwica kanalików nerkowych, nieprawidłowe wyniki badania moczu, skąpomocz, objawy ze strony pęcherza i cewki moczowej	zespół hemolityczno-mocznicowy, bezmocz		nefropatia, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	
<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>			bolesne miesiączkowanie, krwawienie z macicy			
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>		gorączka, dolegliwości bólowe i dyskomfort, astenia, obrzęki, zaburzenia odczuwania temperatury ciała, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała, objawy grypopodobne, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, pobudzenie, złe samopoczucie, niewydolność wielonarządowa, uczucie ucisku w klatce piersiowej, nietolerancja temperatury	upadek, owrzodzenia, ucisk w klatce piersiowej, ograniczenie możliwości ruchu, pragnienie	zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej	
<u>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</u>		pierwotne zaburzenie czynności przeszczepu				

Obserwowano przypadki błędów medycznych, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus w postaci o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt zawierający takrolimus. Opisywano związane z tym przypadki odrzucania przeszczepu narządowego.

W badaniach klinicznych obejmujących biorców przeszczepu nerki otrzymujących Envarsus, najczęstszymi działaniami niepożądanymi (u co najmniej 2% pacjentów) były drżenie mięśniowe, cukrzyca, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zakażenie układu moczowego, nadciśnienie, zakażenie wirusem BK, zaburzenie czynności nerek, biegunka, działania toksyczne w odniesieniu do różnych czynników i toksyczna nefropatia. Wszystkie te działania obserwowano w odpowiednich populacjach pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Ogólnie, wydaje się, że nie ma istotnych różnic w rozkładzie podejrzewanych działań niepożądanych, które wydają się mieć związek przyczynowy z badanym lekiem, między stosowanym raz na dobę produktem Envarsus a kapsułkami takrolimusu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (Prograf).

W badaniach klinicznych obejmujących biorców przeszczepu wątroby otrzymujących Envarsus, do najczęstszych działań niepożądanych (co najmniej u 2% pacjentów) należały drżenie mięśniowe, ból głowy, uczucie zmęczenia, hiperkaliemia, nadciśnienie, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zawroty głowy, wirusowe zapalenie wątroby typu C, kurcze mięśni, grzybica skóry, leukopenia, zapalenie zatok i zakażenie górnych dróg oddechowych. Wszystkie te działania obserwowano w odpowiednich populacjach pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Podobnie jak u biorców przeszczepu nerek, wydaje się, że nie ma znaczących różnic w rozkładzie podejrzewanych działań niepożądanych między stosowanym raz na dobę produktem Envarsus i kapsułkami takrolimusu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (Prograf).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie z przedawkowaniem jest ograniczone. Opisano kilka przypadków nieumyślnego przedawkowania takrolimusu. Jego objawy obejmowały drżenie mięśniowe, ból głowy, nudności i wymioty, zakażenia, pokrzywkę, letarg i zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny w surowicy i aktywności aminotransferazy alaninowej.

Nie ma swoistego antidotum dla takrolimusu. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające i leczenie objawowe.

Z uwagi na dużą masę cząsteczkową takrolimusu, jego słabą rozpuszczalność w wodzie i bardzo duży stopień wiązania z erytrocytami i białkami osocza, przypuszcza się, że takrolimusu nie można usunąć za pomocą dializy. W pojedynczych przypadkach, u pacjentów z bardzo dużym stężeniem leku w osoczu, hemofiltracja lub hemodiafiltracja skutecznie zmniejszyły toksyczne stężenie leku.

W przypadkach zatrucia po podaniu doustnym, pomocne może być płukanie żołądka i (lub) podanie adsorbentów (takich jak węgiel aktywowany), jeśli zostanie zastosowane w krótkim czasie po przyjęciu produktu.

Należy jednak zauważyć, że nie ma bezpośrednich doświadczeń z przedawkowaniem produktu Envarsus.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

Wydaje się, że na poziomie molekularnym, działanie takrolimusu zależy od wiązania z białkiem cytozolu (FKBP12) odpowiedzialnym za wewnątrzkomórkowe gromadzenie się leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i hamuje ją, co prowadzi do



zależnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału dla komórek T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji nieciągłego zestawu genów cytokin.

#### Działanie farmakodynamiczne

Takrolimus jest bardzo silnym lekiem immunosupresyjnym, którego działanie udowodniono w doświadczeniach w warunkach *in vivo* i *in vitro*.

W szczególności takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównym czynnikiem odpowiedzialnym za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację limfocytów T i proliferację limfocytów B zależną od pomocniczych limfocytów T, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2, -3 oraz  $\gamma$ -interferon) oraz ekspresję receptora dla interleukiny-2.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Wyniki z badań klinicznych oceniających stosowanie takrolimusu raz na dobę w postaci produktu Envarsus

###### *Przeszczepienie nerki*

W badaniu z randomizacją metodą podwójnie ślepej, podwójnie zamaskowanej próby obejmującym 543 biorców przeszczepu nerki *de novo* badano skuteczność i bezpieczeństwo produktów Envarsus i Prograf, obu w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) i glikokortykosteroidami i antagonistami receptora IL-2 zgodnie ze standardową praktyką.

W ciągu 360 dni trwania badania, odsetek pacjentów z co najmniej 1 epizodem klinicznego podejrzenia odrzucania przeszczepu i związanego z tym leczenia wyniósł 13,8% w grupie stosującej Envarsus (N=268) i 15,6% w grupie stosującej Prograf (N=275). W ciągu 360 dni trwania badania, częstość epizodów ostrego odrzucania przeszczepu, potwierdzonego biopsją (ang.: *Biopsy-confirmed acute rejection - BPAR*), ocenianą centralnie wyniosła 13,1% w grupie stosującej Envarsus (N=268) i 13,5% w grupie stosującej Prograf (N=275).

Odsetek niepowodzeń mierzony wystąpieniem złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon, utratę przeszczepu, ostre BPAR oceniane centralnie oraz utratę pacjenta z obserwacji, wyniósł 18,3% w grupie stosującej Envarsus i 19,6% w grupie stosującej Prograf. Różnica między produktami (Envarsus-Prograf) wyniosła -1,35% (95% przedział ufności [-7,94%, 5,27%]). Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia i zakończone zgonem odnotowano u 1,8% pacjentów leczonych produktem Envarsus i 2,5% pacjentów leczonych produktem Prograf.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych Envarsus i Prograf w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) lub z mykofenolanem sodu (MPS) i z kortykosteroidami, porównano u 324 pacjentów w stabilnym stanie po przeszczepieniu nerki. Częstość występowania epizodów ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego biopsją (ang.: *Biopsy-confirmed acute rejection - BPAR*), ocenianą na miejscu w ciągu 360 dni trwania badania, wyniosła 1,2% w grupie leczonej produktem Envarsus (N=162) po zmianie z produktu Prograf w proporcji dawek 1:0,7mg:mg i 1,2% w grupie nadal leczonej produktem Prograf (N=162). Wskaźnik niepowodzeń, mierzony jako złożony punkt końcowy obejmujący zgon, utratę przeszczepu, ocenianą na miejscu BPAR i brak możliwości dalszej obserwacji, wyniósł 2,5% w grupach leczonych zarówno produktem Envarsus jak i Prograf. Różnica pomiędzy terapiami (Envarsus - Prograf) wyniosła 0% (95% przedział ufności [-4,21%, 4,21%]). Wskaźnik niepowodzenia leczenia z wykorzystaniem takiego samego złożonego punktu końcowego z centralnie ocenianą BPAR wyniósł 1,9% w grupie leczonej produktem Envarsus i 3,7% w grupie leczonej produktem Prograf (95% przedział ufności [-6,51%, 2,31%]). Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia i zakończone zgonem odnotowano u 1,2% pacjentów leczonych produktem Envarsus i 0,6% pacjentów leczonych produktem Prograf.

###### *Przeszczepienie wątroby*

Farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Envarsus i kapsulek takrolimusu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, w obu przypadkach jednocześnie z kortykosteroidami, porównano u 117 biorców przeszczepu wątroby, z których 88 otrzymało Envarsus. W badaniu oceniającym przeszczepienie wątroby *de novo*, 29 uczestników leczono produktem Envarsus. Częstość występowania ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją w ciągu 360 dni trwania badania nie różniła się istotnie w grupach leczonych produktem Envarsus i takrolimusem

w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Łączna częstość zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia i zakończonych zgonem, w połączonej populacji biorców przeszczepu wątroby *de novo* i w stabilnym stanie, nie różniła się istotnie w grupach leczonych produktem Envarsus i takrolimusem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Dostępność biologiczna po doustnym podaniu produktu Envarsus była zmniejszona, gdy lek podano po posiłku. Przyjęcie leku bezpośrednio po bogatotłuszczowym posiłku zmniejszyło wchłanianie o 55%, a maksymalne stężenie w osoczu o 22%. Z tego powodu, w celu uzyskania maksymalnego wchłaniania Envarsus zwykle należy przyjmować na czczo.

Wykazano, że u ludzi takrolimus wchłaniany jest z przewodu pokarmowego. Dostępny takrolimus ulega na ogół szybkiemu wchłanianiu. Envarsus jest postacią farmaceutyczną takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu, charakteryzującą się przedłużonym profilem wchłaniania po podaniu doustnym i maksymalnym stężeniem ( $C_{max}$ ) takrolimusu we krwi występującym średnio po około 6 godzinach ( $t_{max}$ ) w stanie stacjonarnym.

Wchłanianie jest zmienne, a średnia dostępność biologiczna po doustnym podaniu takrolimusu wynosi 20%-25% (zakres u poszczególnych dorosłych pacjentów 6%-43%). U biorców przeszczepu nerki dostępność biologiczna po podaniu doustnym jest o około 40% większa dla produktu Envarsus w porównaniu z taką samą dawką produktu z takrolimusem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (Prograf).

Podczas leczenia produktem Envarsus obserwowano większą wartość  $C_{avg}$  (~50%), mniejsze fluktuacje pomiędzy maksymalnym i minimalnym stężeniem ( $C_{max}/C_{min}$ ) i dłuższy  $T_{max}$  w porównaniu z takrolimusem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (Prograf), jak i z takrolimusem podawanym raz na dobę (Advagraf). Średnie wartości  $C_{max}$ , procentowa wartość fluktuacji oraz procentowa wartość amplitudy stężeń były znamienne mniejsze po podawaniu tabletek Envarsus.

Istnieje ścisła korelacja między wartością AUC a minimalnym stężeniem produktu Envarsus w pełnej krwi w stanie stacjonarnym. Monitorowanie minimalnych stężeń w pełnej krwi pozwala zatem na dobre oszacowanie ogólnoustrojowej ekspozycji na lek.

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że w warunkach *in vivo* nie ma ryzyka zbyt szybkiego uwolnienia dawki w związku ze spożyciem alkoholu.

### Dystrybucja

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

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

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

### Metabolizm

Takrolimus jest intensywnie metabolizowany w wątrobie głównie z udziałem cytochromu P450-3A4. Takrolimus jest również znacząco metabolizowany w ścianie jelita. Zidentyfikowano kilka metabolitów. Tylko jeden z nich w warunkach *in vitro* wykazywał działanie immunosupresyjne podobne do działania takrolimusu. Pozostałe metabolity wykazują jedynie słabe działanie immunosupresyjne lub nie wykazują takiego działania. W krążeniu ogólnym tylko jeden

z nieaktywnych metabolitów obecny jest w niewielkim stężeniu. Z tego względu metabolity nie wpływają na farmakologiczną aktywność takrolimusu.

### Eliminacja

Takrolimus jest substancją o małym klirensie. U zdrowych osób średni całkowity klirens, wyliczony na podstawie stężeń w pełnej krwi, wynosił 2,25 l/godzinę. U dorosłych biorców wątroby, nerki i serca, obserwowano wartości wynoszące odpowiednio 4,1 l/godzinę., 6,7 l/godz. i 3,9 l/godzinę. Uważa się, że za zwiększony klirens obserwowany po przeszczepieniu mogą być odpowiedzialne czynniki, takie jak mała wartość hematokrytu i stężenia białka, które powodują zwiększenie niezwiązanej frakcji takrolimusu, lub zwiększenie metabolizmu wywołane przez kortykosteroidy. Okres półtrwania takrolimusu jest długi i zmienny. U zdrowych osób, średni okres półtrwania w pełnej krwi wynosi około 30 godzin.

Po dożylnym i doustnym podaniu takrolimusu znakowanego izotopem <sup>14</sup>C, większość radioaktywnego znacznika została wydalona z kałem. Około 2% radioaktywnego znacznika zostało wydalone w moczu. Mniej niż 1% niezmienionego takrolimusu wykryto w moczu i kale, co wskazuje, że takrolimus jest prawie całkowicie metabolizowany przed wydaleniem z żółcią, która jest główną drogą eliminacji.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na szczurach i pawianach stwierdzono, że działanie toksyczne dotyczy głównie nerek i trzustki. U szczurów takrolimus działał toksycznie na układ nerwowy i oczy. Po dożylnym podaniu takrolimusu królikom obserwowano odwracalne działanie kardiotoksyczne.

W badaniach na szczurach i królikach obserwowano działanie toksyczne na zarodek i płód, ale tylko po podaniu dawek, które wykazywały znaczne działanie toksyczne u samic. U samic szczurów otrzymujących toksyczne dawki stwierdzono szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym poród, a u potomstwa stwierdzono zmniejszenie masy urodzeniowej, przeżywalności i wzrostu.

W badaniach na szczurach obserwowano szkodliwy wpływ takrolimusu na płodność u samców w postaci zmniejszonej liczby i ruchliwości plemników.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Hypromeloza  
Laktoza jednowodna  
Makrogol 6000  
Poloksamer 188  
Magnezu stearynian  
Kwas winowy (E334)  
Butylohydroksytoluen (E321)  
Dimetykon 350

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy.

Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej: 45 dni.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu z folii aluminiowej, w celu ochrony przed światłem.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC zawierające 10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu. 3 blistry są umieszczone razem w opakowaniu ochronnym z folii aluminiowej zawierającym środek pochłaniający wilgoć.

Wielkości opakowania: 30, 60 i 90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo, 26/A  
43122 Parma  
Włochy

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

0,75mg	1mg	4mg
EU/1/14/935/001	EU/1/14/935/004	EU/1/14/935/007
EU/1/14/935/002	EU/1/14/935/005	EU/1/14/935/008
EU/1/14/935/003	EU/1/14/935/006	EU/1/14/935/009

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:  
18/07/2014

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

11/04/2016

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.