

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Advagraf 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 0,5 mg tacrolimusum (ve formě monohydrátu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 51,09 mg laktosy.

Inkoust potisku používaný k označení tobolky obsahuje stopová množství sójového lecitinu (0,48 % z celkového složení inkoustu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním.

Želatinové tobolky s červeným potiskem „0.5 mg“ na světle žlutém víčku tobolky a „★647“ na oranžovém těle tobolky, obsahující bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých příjemců ledvinového nebo jaterního alogenního štěpu.

Léčba v případě rejekce alogenního štěpu nereagujícího na léčbu jinými imunosupresivními léčivými přípravky u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Advagraf je perorální forma takrolimu určená k podávání jednou denně. Léčba přípravkem Advagraf vyžaduje pečlivé sledování personálem, který je přiměřeně kvalifikován a vybaven. Předepisovat tento léčivý přípravek a provádět změny imunosupresivní léčby může pouze lékař, který má zkušenosti s imunosupresivní léčbou a péčí o pacienty po transplantaci.

Náhodná, nezamýšlená nebo nekontrolovaná záměna různých forem takrolimu, a to jak s okamžitým tak s prodlouženým uvolňováním, je nebezpečná. Může vést k rejekci štěpu nebo zvýšenému výskytu nežádoucích účinků včetně nedostatečné nebo nadměrné imunosuprese v důsledku klinicky významných rozdílů v systémové expozici takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny formy nebo režimu dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii (viz bod 4.4 a 4.8). Po konverzi na jakoukoli jinou formu je nutno monitorovat terapeutické hladiny a provést úpravu dávky tak, aby se systémová expozice takrolimu udržovala na stále stejné úrovni.

Dávkování

Doporučené počáteční dávky, které jsou uvedeny dále, jsou myšleny pouze jako návod. V počátečním pooperačním období je přípravek Advagraf běžně podáván v kombinaci s jinými imunosupresivy. Dávky se mohou lišit v závislosti na zvoleném imunosupresivním režimu. Dávkování léčivého přípravku Advagraf musí být založeno primárně na individuálním klinickém zhodnocení rejekce

a tolerability každého pacienta, doplněném sledováním hladiny takrolimu v krvi (viz níže pod „Sledování terapeutických hladin“). Jestliže jsou zřejmé klinické známky rejekce, je třeba zvážit změnu imunosupresivního režimu.

U pacientů po transplantaci ledvin nebo jater de novo byla 1. den AUC_{0-24} takrolimu při shodných dávkách u přípravku Advagraf o 30 % resp. 50 % nižší než u tobolek s okamžitým uvolňováním (Prograf). Do 4. dne byla systémová expozice vycházející z měření minimálních koncentrací u pacientů po transplantaci ledvin i jater u obou forem podobná. Během prvních dvou týdnů po transplantaci se u přípravku Advagraf doporučuje pečlivé a pravidelné monitorování minimálních hladin takrolimu, aby se zajistila adekvátní expozice léku v časném potransplantačním období. Vzhledem k tomu, že takrolimus je látka s nízkou clearance, může u přípravku Advagraf trvat několik dní než se po úpravě režimu dávkování dosáhne ustáleného stavu.

Aby se zabránilo rejekci transplantovaného štěpu, musí být imunosupresivní léčba dlouhodobá a nelze tedy stanovit maximální délku perorálního podávání.

Profylaxe rejekce transplantátu ledviny

Léčba přípravkem Advagraf by měla začít dávkou 0,20-0,30 mg/kg/den podanou v jedné dávce ráno. Léčba má začít do 24 hodin po ukončení chirurgického zákroku.

V potransplantačním období se dávky přípravku Advagraf obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit souběžnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii přípravkem Advagraf. Potransplantační změny stavu pacienta mohou změnit farmakokinetiku takrolimu a mohou vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Profylaxe rejekce transplantátu jater

Léčbu přípravkem Advagraf je třeba začít dávkou 0,10-0,20 mg/kg/den podanou v jedné dávce ráno. Podávání by mělo začít přibližně 12-18 hodin po skončení operace.

V potransplantačním období se dávky přípravku Advagraf obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit souběžnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii přípravkem Advagraf. Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Konverze pacientů léčených přípravkem Prograf na Advagraf

U pacientů příjemců alotransplantátu, kteří jsou na udržovací terapii přípravkem Prograf tobolek podávaným dvakrát denně a vyžadují převod na Advagraf jednou denně, by měl být tento převod proveden v poměru 1 : 1 (mg:mg) celkové denní dávky. Advagraf se užívá ráno.

U stabilizovaných pacientů převáděných z přípravku Prograf tobolek (podávaného 2 x denně) na Advagraf (podávaný jednou denně) v poměru 1 : 1 (mg:mg) celkové denní dávky byla u přípravku Advagraf systémová expozice takrolimu (AUC_{0-24}) přibližně o 10 % nižší než u přípravku Prograf. Vztah mezi minimálními hladinami takrolimu (C_{24}) a systémovou expozicí (AUC_{0-24}) jsou u přípravku Advagraf podobné jako u přípravku Prograf. Při konverzi z přípravku Prograf tobolek na Advagraf by měly být minimální hladiny takrolimu měřeny před konverzí a během 2 týdnů po konverzi. Po konverzi je třeba monitorovat minimální hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby provést úpravu dávky tak, aby se udržela podobná systémová expozice. Dávky je třeba upravovat tak, aby se zajistila podobná úroveň systémové expozice.

Konverze z cyklosporinu na takrolimus

Pacientům převáděným z terapie založené na cyklosporinu na terapii založenou na takrolimu je nutné věnovat pozornost (viz bod 4.4 a 4.5). Podávání cyklosporinu a takrolimu v kombinaci se nedoporučuje. Terapie přípravkem Advagraf má být zahájena s ohledem na koncentraci cyklosporinu v krvi a po zvážení klinického stavu pacienta. V případě zvýšených hladin cyklosporinu v krvi je vhodné odložit podávání takrolimu. V praxi byla terapie takrolimem zahajována 12-24 hodin po ukončení léčby cyklosporinem. Po změně terapie je třeba pokračovat ve sledování hladiny cyklosporinu v krvi, protože může být ovlivněna jeho clearance.

Léčba rejekce alogenního štěpu

Mezi opatření používaná ke zvládnutí epizod rejekce patří zvýšení dávky takrolimu, doplňková léčba kortikosteroidy nebo krátkodobé podávání monoklonálních nebo polyklonálních protilátek. Pokud se objeví známky toxicity jako je výskyt závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.8) může být nutné dávku přípravku Advagraf snížit.

Léčba rejekce alogenního štěpu po transplantaci ledvin nebo jater

Konverze z jiných imunosupresiv na Advagraf podávaný jednou denně by měla být zahájena počáteční perorální dávkou doporučovanou u transplantace ledvin, resp. jater pro profylaxi rejekce transplantátu.

Léčba rejekce alogenního štěpu po transplantaci srdce

Dospělým pacientům převáděným na Advagraf by měla být podávána počáteční perorální dávka 0,15 mg/kg/den jednou denně, a to ráno.

Léčba rejekce alogenního štěpu po jiných typech transplantací

Ačkoliv nejsou s přípravkem Advagraf žádné klinické zkušenosti u pacientů po transplantaci plic, pankreatu a střeva, Prograf byl u pacientů po transplantaci plic používán v počáteční perorální dávce 0,10 - 0,15 mg/kg/den, u pacientů po transplantaci pankreatu v počáteční perorální dávce 0,2 mg/kg/den a u pacientů po transplantaci střeva v počáteční perorální dávce 0,3 mg/kg/den.

Sledování terapeutických hladin

Dávkování musí být primárně založeno na klinickém odhadu rejekce a tolerance u každého jednotlivého pacienta; pomocným vodítkem jsou výsledky monitorování minimálních hladin takrolimu v krvi.

Pro optimalizaci dávky je dostupných několik imunologických metod stanovení koncentrace takrolimu v krvi. Porovnání koncentrací uveřejněných v literatuře je nutné aplikovat na konkrétní klinické případy opatrně a v souvislosti s použitou metodou. V současné klinické praxi jsou hladiny v plné krvi sledovány pomocí imunologických metod. Vztah mezi minimálními hladinami takrolimu (C_{24}) a systémovou expozicí (AUC_{0-24}) je u obou forem – přípravků Advagraf a Prograf – obdobný.

V potransplantačním období by měly být sledovány minimální hladiny takrolimu v krvi. Stanovení minimální hladiny takrolimu v krvi se má provádět 24 hodin po podání přípravku Advagraf, tedy těsně před podáním další dávky. Doporučuje se časté monitorování minimálních hladin takrolimu během prvních dvou týdnů po transplantaci a další periodické monitorování v udržovací fázi léčby. Minimální hladiny takrolimu je třeba rovněž pečlivě monitorovat po konverzi z přípravku Prograf na Advagraf, při změnách dávky, změně imunosupresivního režimu a současném podávání látek, které mohou ovlivnit koncentraci takrolimu v krvi (viz bod 4.5). Frekvence monitorování krevní hladiny takrolimu je dána klinickou potřebou. Vzhledem k tomu, že takrolimus je látka s nízkou clearance, může trvat několik dní, než se po úpravě režimu dávkování dosáhne cíleného ustáleného stavu.

Údaje z klinických studií naznačují, že většina pacientů může být úspěšně léčena, jestliže se minimální hladina takrolimu v rovnovážném stavu v krvi udržuje pod hodnotou 20 ng/ml. Při interpretaci hladin v plné krvi je nutné zvažovat klinický stav pacienta. V klinické praxi byly minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu v plné krvi v raném potransplantačním období obvykle v rozsahu 5-20 ng/ml u pacientů po transplantaci jater a 10-20 ng/ml u pacientů po transplantaci ledvin a srdce. Potom, v průběhu udržovací léčby, byly krevní hladiny u pacientů po transplantaci jater, ledvin i srdce obvykle v rozmezí 5-15 ng/ml.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

U pacientů se závažným poškozením jater může být nutné snížení dávky, aby se udržely minimální krevní hladiny v rovnovážném stavu v doporučeném cílovém rozmezí.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že farmakokinetika takrolimu není ovlivněna funkcí ledvin (viz bod 5.2), není třeba dávku upravovat. Avšak vzhledem k nefrotoxickému potenciálu takrolimu se

doporučuje pečlivé sledování renálních funkcí (včetně koncentrace sérového kreatininu, výpočtu clearance kreatininu a sledování vylučování moči).

Rasa

Ve srovnání s bělochy mohou černí pacienti vyžadovat k dosažení podobných minimálních hladin vyšší dávky takrolimu.

Pohlaví

Nebyly doloženy žádné rozdíly mezi muži a ženami v dávkách potřebných k dosažení podobných minimálních koncentrací v rovnovážném stavu.

Starší osoby

Z doposud získaných poznatků nevyplývá, že by se dávkování takrolimu u starších osob mělo upravovat.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Advagraf u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti jsou dostupné pouze omezené údaje a na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Advagraf je perorální forma takrolimu podávaná jednou denně. Doporučuje se podávat perorální denní dávku přípravku Advagraf v jedné ranní dávce. Tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním přípravku Advagraf je třeba užít ihned po vyjmutí z blistru. Pacienty je třeba upozornit, aby nepolykali vysoušedlo. Tobolky by měly být spolknuty *celé* s tekutinou (nejlépe vodou).

Obecně by se měl Advagraf užívat nalačno nebo alespoň 1 hodinu před nebo 2 – 3 hodiny po jídle, aby se tak dosáhlo maximální absorpce (viz bod 5.2). Pokud pacient zjistí, že si zapomněl vzít ranní dávku, měl by dávku užít co nejdříve během téhož dne. Neměl by užít dvojnásobnou dávku příští ráno.

U pacientů, kteří nemohou v období těsně po transplantaci užívat perorální formu, lze terapii takrolimem zahájit intravenózně (viz Souhrn údajů o přípravku pro Prograf 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku) v dávce, která by měla činit přibližně 1/5 dávky doporučené v příslušné indikaci pro perorální formu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na takrolimus nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na jiné makrolidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byly pozorovány chyby v medikaci včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn různých forem takrolimu s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. Tyto záměny vedly k závažným nežádoucím účinkům včetně rejekce štěpu a dalším nežádoucím účinkům, které mohou být důsledkem buď nedostatečné nebo nadměrné expozice takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny formy nebo režimu dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii (viz bod 4.2 a 4.8).

Advagraf se nedoporučuje podávat dětem do 18 let vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

Pro Advagraf - formu s prodlouženým uvolňováním – nejsou klinická data pro léčbu rejekce alotransplantátu rezistentní na jiná imunosupresiva u dospělých pacientů dosud k dispozici.

Pro Advagraf nejsou klinická data pro profylaxi rejekce transplantátu u dospělých příjemců srdečního alotransplantátu dosud k dispozici.

V iniciační potransplantační fázi by mělo být rutinně prováděno vyšetřování následujících parametrů: krevní tlak, EKG, neurologický a zrakový stav, glykemie nalačno, ionty (zvláště draslík), jaterní a ledvinové funkční testy, hematologické parametry, srážlivost a hladina bílkovin v plazmě. Pokud dojde ke klinicky relevantním změnám sledovaných parametrů, je třeba imunosupresivní režim příslušně upravit.

Pokud se s takrolimem kombinují látky s potenciálem k interakcím (viz bod 4.5) – zvláště silné inhibitory CYP3A4 (jako telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin nebo klaritromycin) nebo induktory CYP3A4 (jako rifampicin, rifabutin) – je třeba hladiny takrolimu v krvi monitorovat a jeho dávku přizpůsobit tak, aby se udržela podobná úroveň expozice takrolimu.

Vzhledem k riziku interakcí vedoucích buď k poklesu krevních hladin takrolimu a snížení klinického účinku takrolimu, nebo ke zvýšení krevních hladin takrolimu a riziku toxicity takrolimu, je třeba se vyhnout užívání rostlinných léčivých přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nebo jiných rostlinných přípravků současně s přípravkem Advagraf (viz bod 4.5).

Je nutné se vyhnout současnému podávání cyklosporinu a takrolimu a pacientům, kterým je podáván takrolimus poté, co užívali cyklosporin, je nutné věnovat pozornost (viz bod 4.2 a 4.5).

Je třeba se vyhnout vysokému příjmu draslíku a diuretikům šetřícím draslík (viz bod 4.5).

Některé kombinace takrolimu s léčivy, o nichž je známo, že mají nefrotoxický nebo neurotoxický účinek, mohou riziko tohoto účinku zvyšovat (viz bod 4.5).

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na vakcinaci, takže vakcinace v době léčby takrolimem může být méně účinná. Je třeba se vyhnout použití vakcín se živými oslabenými kmeny.

Gastrointestinální poruchy

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny gastrointestinální perforace. Protože gastrointestinální perforace je z léčebného pohledu závažná událost, která může vést k vážnému zdravotnímu stavu nebo k ohrožení života, měla by být zvažována adekvátní léčba ihned, jakmile se objeví podezřelé symptomy nebo příznaky.

Vzhledem k tomu, že hladiny takrolimu v krvi se mohou významně měnit při průjmových stavech, je třeba v těchto případech koncentraci takrolimu v krvi sledovat zvlášť pečlivě.

Srdeční poruchy

Vzácně byly při léčbě přípravkem Prograf pozorovány ventrikulární hypertrofie a hypertrofie septa hlášené jako kardiomyopatie; mohou se vyskytnout i u přípravku Advagraf. Většina takových případů byla reverzibilní a vyskytovala se v případech, kdy byly minimální koncentrace takrolimu v rovnovážném stavu v krvi mnohem vyšší než doporučené maximální hladiny. Další faktory, u nichž bylo zjištěno, že zvyšují riziko výskytu těchto klinických stavů, zahrnovaly již dříve existující srdeční choroby, léčbu kortikosteroidy, hypertenzi, dysfunkci ledvin nebo jater, infekce, retenci tekutin a edém. U vysoce rizikových pacientů s výraznou imunosupresí je proto nutné provádět před transplantací i po transplantaci (např. zpočátku po 3 měsících a později po 9-12 měsících) sledování pomocí takových vyšetření, jako je echokardiografie nebo EKG. Pokud dojde k rozvoji abnormalit, je třeba uvážit snížení dávky přípravku Advagraf, nebo změnu léčby na jiný imunosupresivní přípravek. Takrolimus může prodloužit QT interval a může způsobit torsades de pointes. S opatrností je třeba přistupovat k pacientům s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, včetně pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou prodloužení QT intervalu, městnavým srdečním selháním, bradyarytmiemi a iontovými dysbalancemi. S opatrností je také třeba přistupovat k pacientům s diagnostikovaným nebo suspektním vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu nebo získaným prodloužením QT intervalu nebo k pacientům, kteří užívají konkomitantní medikaci, o níž je známo, že prodlužuje QT interval, vyvolává iontové dysbalance nebo zvyšuje expozici takrolimu (viz bod 4.5).

Lymfoproliferativní poruchy a malignity

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy lymfoproliferativních poruch spojených s virem Epstein-Barr (EBV) (viz bod 4.8). Riziko lymfoproliferativních poruch spojených s EBV zvyšuje současné podávání imunosupresiv, jako jsou antilymfotické protilátky (např. basiliximab, daclizumab). U EBV-VCA (virový kapsidový antigen) negativních pacientů bylo hlášeno zvýšené riziko vývoje lymfoproliferativních poruch. V této skupině pacientů je tedy třeba před podáním přípravku Advagraf ověřit EBV-VCA sérologický stav. Během léčby se doporučuje pečlivé monitorování pomocí EBV-PCR. Pozitivní EBV-PCR může přetrvávat měsíce a sama o sobě nemusí být známkou lymfoproliferativní choroby nebo lymfomu.

Stejně jako u jiných vysoce účinných imunosupresiv není míra rizika vzniku sekundárního novotvaru známa (viz bod 4.8).

Tak jako u jiných imunosupresiv by, vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku maligních změn kůže, mělo být vystavení kůže slunečnímu a ultrafialovému světlu omezeno tím, že pacienti nosí ochranné oblečení a používají ochranný krém s vysokým protektivním faktorem.

Pacienti léčení imunosupresivou včetně přípravku Advagraf mají zvýšené riziko oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových i protozoárních). Mezi tyto stavy patří i nefropatie spojená s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojená s virem JC. Tyto infekce jsou často spojeny s vysokou celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným nebo dokonce fatálním stavům. Je třeba, aby bral lékař tyto skutečnosti v úvahu při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů se zhoršující se funkcí ledvin nebo s neurologickými příznaky.

U pacientů léčených takrolimem byl hlášen výskyt reverzibilního posteriorního encefalopatického syndromu (PRES). Pokud se u pacientů užívajících takrolimus objeví příznaky PRES, jako je bolest hlavy, změny duševního stavu, křeče a poruchy vidění, je třeba provést radiologické vyšetření (např. MRI). Pokud je diagnostikován PRES, doporučuje se odpovídající kontrola krevního tlaku a křečí a okamžité přerušení systémového podávání takrolimu. Pokud se přijmou příslušná opatření, většina pacientů se zcela uzdraví.

Čistá aplazie červené řady

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy čisté aplazie červené řady (PRCA). U všech těchto pacientů se vyskytovaly rizikové faktory PRCA jako je infekce parvovirem B19, prodělané onemocnění nebo současné podávání léčivých přípravků spojených s PRCA .

Zvláštní skupiny pacientů

Zkušenosti u pacientů jiné než bílé populace a u pacientů se zvýšeným imunologickým rizikem (např. retransplantace, průkaz panelu reaktivních protilátek (PRA)) jsou omezené.

U pacientů se závažným poškozením jater může být nutné snížení dávky (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Advagraf tobolky obsahují laktosu. Pacienti se vzácnou hereditární intolerancí galaktosy, vrozenou deficiencí laktázy laponského typu nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by neměli tento přípravek užívat.

Inkoust potisku používaný k označení tobolek přípravku Advagraf obsahuje sójový lecitin. U pacientů přecitlivělých na sóju nebo burské oříšky by měly být riziko a závažnost hypersenzitivity zváženy s ohledem na prospěch z užívání přípravku Advagraf.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován jaterním CYP3A4. Byla také prokázána gastrointestinální metabolizace pomocí CYP3A4 ve střevní stěně. Souběžné užívání látek, o nichž je známo, že inhibují nebo indukují CYP3A4, může ovlivnit metabolismus takrolimu, a tím zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi.

Důrazně se doporučuje důkladně sledovat hladiny takrolimu v krvi, stejně jako prodloužení QT intervalu (EKG), funkci ledvin a jiné nežádoucí účinky, pokud jsou souběžně podávány látky, které

mohou ovlivňovat metabolismus prostřednictvím CYP3A4 nebo jinak působit na hladiny takrolimu v krvi a přerušit nebo přizpůsobit podle potřeby dávku takrolimu tak, aby jeho hladiny zůstaly stejné (viz bod 4.2 a 4.4).

Inhibitory CYP3A4, které mohou vést ke zvýšení hladin takrolimu v krvi

Klinicky vykazují schopnost zvyšovat hladiny takrolimu následující látky:

Silné interakce byly pozorovány u antimykotických látek, jako je ketokonazol, flukonazol, itraconazol a vorikonazol, u makrolidového antibiotika erytromycinu a u inhibitorů HIV proteáz (např. ritonaviru, nelfinaviru, sachinaviru) nebo u inhibitorů HCV proteáz (např. telapreviru, bocepreviru). Současné podávání těchto látek může vyžadovat snížené dávky takrolimu téměř u všech pacientů.

Farmakologické studie ukázaly, že vzestup krevních hladin je hlavně důsledkem zvýšení biologické dostupnosti takrolimu vlivem inhibice gastrointestinálního metabolismu. Účinek na jaterní clearance je vyjádřen méně.

Slabší interakce byly pozorovány u klotrimazolu, klaritromycinu, josamycinu, nifedipinu, nikardipinu, diltiazemu, verapamilu, amiodaronu, danazolu, etinylestradiolu, omeprazolu, nefazodonu a (čínských) bylinných přípravků obsahujících extrakt z rostliny *Schisandra sphenanthera*.

Bylo prokázáno, že následující látky jsou potenciálními inhibitory takrolimového metabolismu *in vitro*: bromokryptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, norethindron, chinidin, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycin.

Bylo zaznamenáno zvýšení hladiny takrolimu v krvi u grapefruitové šťávy, a proto je třeba se vyhnout jejímu požívání.

Lansoprazol a cyklosporin mohou inhibovat metabolismus takrolimu zprostředkovaný CYP3A4 a vést ke zvýšení koncentrací takrolimu v krvi.

Jiné interakce, které mohou vést ke zvýšení hladin takrolimu v krvi

Takrolimus je velkou měrou vázán na plazmatické bílkoviny. Proto je třeba uvážit možnou interakci s jinými léčivými látkami, o nichž je známo, že mají vysokou afinitu k plazmatickým bílkovinám (např. NSAID, perorální antikoagulancia, nebo perorální antidiabetika).

Další potenciální interakce, které mohou zvýšit systémovou expozici takrolimu, zahrnují prokinetika (jako metoklopramid a cisaprid), cimetidin a magnesium-aluminium-hydroxid.

Induktory CYP3A4, které mohou vést ke snížení hladin takrolimu v krvi

Klinicky vykazují schopnost snižovat hladiny takrolimu v krvi následující látky:

Silné interakce byly pozorovány u rifampicinu, fenytoinu, třezalky (*Hypericum perforatum*), což může vyžadovat zvýšení dávky takrolimu téměř u všech pacientů. Klinicky významné interakce byly pozorovány rovněž u fenobarbitalu. Prokázalo se, že udržovací dávky kortikosteroidů snižují hladiny takrolimu v krvi.

Vysoké dávky prednizolonu nebo metylprednizolonu podávané při léčbě akutní rejekce mají potenciál zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi.

Karbamazepin, metamizol a isoniazid mohou snižovat koncentraci takrolimu.

Vliv takrolimu na metabolismus jiných léčivých přípravků

Takrolimus je známý inhibitor CYP3A4. Z toho důvodu může souběžné užívání takrolimu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány pomocí CYP3A4, ovlivnit metabolismus těchto léčivých přípravků.

Současné podávání takrolimu prodlužuje poločas cyklosporinu. Kromě toho se mohou vyskytnout synergistické/aditivní nefrotoxické účinky. Z tohoto důvodu se kombinované podávání cyklosporinu a takrolimu nedoporučuje a pokud podáváme takrolimus pacientům, kteří před tím užívali cyklosporin, je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz bod 4.2 a 4.4).

Bylo prokázáno, že takrolimus zvyšuje hladiny fenytoinu v krvi.

Takrolimus může snížit clearance steroidních antikoncepčních prostředků. Poněvadž to může mít za následek zvýšené hladiny těchto hormonů v krvi, je třeba opatrnosti při rozhodování o kontracepčních opatřeních.

Znalosti o interakcích takrolimu se statiny jsou omezené. Z klinických údajů lze soudit, že farmakokinetika statinů není současným podáváním takrolimu zásadně ovlivněna.

Údaje ze zkoušek na zvířatech ukázaly, že takrolimus může snižovat clearance a zvyšovat poločas

fenobarbitalu a fenazonu.

Ostatní interakce vedoucí ke škodlivým klinickým účinkům

Současné užívání takrolimu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že mají nefrotoxický nebo neurotoxický účinek, může toto působení zvýšit (např. aminoglykozidy, inhibitory gyrázy, vankomycin, kotrimoxazol, NSAID, ganciklovir nebo aciklovir).

Zvýšená nefrotoxicita byla také pozorována po podání amfotericinu B a ibuprofenu ve spojení s takrolimem.

Vzhledem k tomu, že léčba takrolimem může být spojena s hyperkalemií nebo může zvýšit již existující hyperkalemiu, je třeba se vyhnout vysokému příjmu draslíku a diuretikům šetřícím draslík (např. amiloridu, triamterenu nebo spironolaktonu) (viz bod 4.4).

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na vakcinaci, takže vakcinace v době léčby takrolimem může být méně účinná. Je třeba se vyhnout použití vakcín se živými oslabenými kmeny (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje u lidí potvrdily, že takrolimus prochází placentou. Omezené údaje od příjemců transplantovaných orgánů neprokazují, že by ve srovnání s jinými imunosupresivními léčivými přípravky bylo riziko nežádoucích účinků a vlivu na průběh a výsledek těhotenství během léčby takrolimem zvýšeno. Nicméně byly hlášeny případy samovolných potratů. Doposud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní epidemiologické údaje. Podání takrolimu těhotným ženám lze zvážit, pokud je tato léčba nutná, neexistuje bezpečnější alternativa a očekávaný prospěch ospravedlní potenciální riziko pro plod. V případě expozice *in utero* se doporučuje sledování novorozence s ohledem na potenciální nežádoucí příhody takrolimu (zvláště vliv na ledviny). Existuje riziko předčasného porodu (< 37. týden) (incidence byla 66 ze 126 porodů, tj. 53,7 %; ukázalo se nicméně, že většina novorozenců měla vzhledem ke svému gestačnímu věku normální porodní váhu) a také hyperkalemie u novorozence (incidence 8 ze 111 novorozenců, tj. 7,2 %), která se však spontánně upraví. U potkanů a králíků způsobuje takrolimus embryofetální toxicitu a to v dávkách, které vykazují toxicitu pro matku (viz bod 5.3).

Kojení

Údaje u lidí dále potvrdily, že takrolimus je vylučován do mateřského mléka. Protože se nedá vyloučit škodlivý vliv na novorozence, neměly by ženy v době užívání přípravku Advagraf kojit.

Fertilita

U potkanů byl pozorován negativní vliv takrolimu na fertilitu samců (snížený počet a pohyblivost spermií) (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Takrolimus může způsobit zrakové a neurologické poruchy. Tento účinek může být zvýšen, jestliže je současně s takrolimem podáván alkohol.

Studie hodnotící účinky takrolimu (Advagraf) na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Vzhledem k základnímu onemocnění a množství současně podávaných léků je profil nežádoucích účinků spojených s imunosupresivou často těžké stanovit.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (vyskytující se u více než 10 % pacientů) jsou tremor, porucha funkce ledvin, hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkalemie, infekce, hypertenze a insomnie.

Četnost výskytu nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Tak jako u ostatních vysoce účinných imunosupresiv jsou také při léčbě takrolimem pacienti často vystaveni zvýšenému riziku infekcí (virových, bakteriálních, plísňových, protozoálních). Průběh dříve vzniklých infekcí se může zhoršit. Mohou vzniknout jak generalizované, tak lokalizované infekce. U pacientů léčených imunosupresivou včetně přípravku Advagraf byly hlášeny případy nefropatie spojené s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s virem JC.

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené

U pacientů léčených imunosupresivou je zvýšené riziko vzniku malignit. V souvislosti s léčbou takrolimem byly hlášeny benigní a maligní novotvary, včetně lymfoproliferativních poruch spojených s EBV a malignit kůže.

Poruchy krve a lymfatického systému

časté: anemie, trombocytopenie, leukopenie, abnormální výsledky analýzy erytrocytů, leukocytóza
méně časté: koagulopatie, pancytopenie, neutropenie, abnormální výsledky analýz koagulace a krvácení
vzácné: trombotická trombocytopenická purpura, hypoprotrombinemie
není známo: čistá aplazie červené krevní řady, agranulocytóza, hemolytická anemie

Poruchy imunitního systému

U pacientů, kteří užívají takrolimus, byly pozorovány alergické a anafylaktoidní reakce (viz bod 4.4).

Endokrinní poruchy

vzácné: hirsutismus

Poruchy metabolismu a výživy

velmi časté: diabetes mellitus, hyperglykemické stavy, hyperkalemie
časté: metabolické acidózy, abnormality jiných iontů, hyponatremie, retence tekutin, hypeurikemie, hypomagnezemie, hypokalemie, hypokalcemie, snížená chuť k jídlu, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie
méně časté: dehydratace, hypoglykemie, hypoproteinemie, hyperfosfatemie

Psychiatrické poruchy

velmi časté: insomnie
časté: zmatenost a dezorientace, deprese, příznaky úzkosti, halucinace, duševní poruchy, depresivní nálada, poruchy nálady, noční můry
méně časté: psychotické poruchy

Poruchy nervového systému

velmi časté: bolest hlavy, tremor
časté: poruchy nervového systému, záchvaty, poruchy vědomí, periferní neuropatie, závratě, parestezie a dysestezie, zhoršené psaní
méně časté: encefalopatie, krvácení do centrálního nervového systému a cévní mozkové příhody, kóma, poruchy řeči a používání jazyka, plegie a paréza, amnézie
vzácné: hypertonie
velmi vzácné: myastenien

Poruchy oka

časté: oční poruchy, rozmazané vidění, fotofobie
méně časté: katarakta

vzácné: slepota

Poruchy ucha a labyrintu

časté: tinnitus
méně časté: hypoakusie
vzácné: percepční hluchota
velmi vzácné: porucha sluchu

Srdeční poruchy

časté: ischemická choroba srdeční, tachykardie
méně časté: srdeční selhání, ventrikulární arytmie a zástava srdce, supraventrikulární arytmie, kardiomyopatie, ventrikulární hypertrofie, palpitace
vzácné: perikardiální výpotek
velmi vzácné: torsades de pointes

Cévní poruchy

velmi časté: hypertenze
časté: tromboembolické a ischemické příhody, cévní hypotenzivní poruchy, krvácení, periferní vaskulární poruchy,
méně časté: hluboká žilní trombóza končetin, šok, infarkt

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

časté: poruchy parenchymu plic, dušnost, pleurální výpotek, kašel, faryngitis, nazální kongesce a záněty
méně časté: respirační selhání, poruchy respiračního traktu, astma
vzácné: syndrom akutní respirační tísně

Gastrointestinální poruchy

velmi časté: průjem, nauzea
časté: gastrointestinální příznaky, zvracení, gastrointestinální a abdominální bolest, gastrointestinální zánětlivé stavy, gastrointestinální krvácení, gastrointestinální ulcerace a perforace, ascites, stomatitida a ulcerace, zácpa, dyspeptické příznaky, flatulence, plynatost a distenze střev, řídká stolice
méně časté: akutní a chronická pankreatitida, paralytický ileus, refluxní choroba jícnu, porucha vyprazdňování žaludku
vzácné: pankreatická pseudocysta, subileus

Poruchy jater a žlučových cest

časté: poruchy žlučových cest, hepatocelulární poškození a hepatitida, cholestáza a ikterus
vzácné: venookluzivní choroba jater, trombóza arteria hepatica
velmi vzácné: selhání jater

Poruchy kůže a podkožní tkáň

časté: vyrážka, pruritus, alopecie, akné, zvýšené pocení
méně časté: dermatitis, fotosenzitivita
vzácné: toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)
velmi vzácné: Stevens-Johnsonův syndrom

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

časté: artralgie, bolest zad, svalové křeče, bolest v končetině
méně časté: kloubní onemocnění
vzácné: snížená pohyblivost

Poruchy ledvin a močových cest

velmi časté: porucha funkce ledvin
časté: renální selhání, akutní renální selhání, toxická nefropatie, renální tubulární nekróza, močové abnormality, oligurie, příznaky postižení močového měchýře a uretry

méně časté: hemolyticko-uremický syndrom, anurie,
velmi vzácné: nefropatie, hemoragická cystitida

Poruchy reprodukčního systému a prsu

méně časté: dysmenorea a děložní krvácení

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

časté: febrilní stavy, bolest a diskomfort, astenické stavy, edém, porucha percepce tělesné teploty
méně časté: onemocnění podobající se chřipce, nervozita, abnormální pocit, multiorgánové selhání, pocit tlaku na hrudi, teplotní intolerance
vzácné: pády, vředy, tíseň na hrudi, žízeň
velmi vzácné: zmnožení tukové tkáně

Vyšetření

velmi časté: abnormální funkční jaterní testy
časté: zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená tělesná hmotnost
méně časté: zvýšená sérová amyláza, abnormální EKG nálezy, abnormality při vyšetření srdeční frekvence a pulzu, snížená tělesná hmotnost, zvýšená hladina laktát-dehydrogenázy v krvi
velmi vzácné: abnormální echokardiogram, prodloužení intervalu QT na EKG

Poranění, otravy a procedurální komplikace

časté: primární dysfunkce štěpu
Byly pozorovány chyby v medikaci včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn různých forem takrolimu s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. V této souvislosti byla hlášena řada případů rejekce transplantátu (četnost nelze z dostupných údajů určit).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním jsou omezené. Bylo popsáno několik případů náhodného předávkování takrolimem s následujícími příznaky: tremor, bolest hlavy, nauzea a zvracení, infekce, kopřivka, letargie, zvýšené hladiny dusíku močoviny v krvi, sérového kreatininu a hladiny alaninaminotransferázy.

Při předávkování takrolimem neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud k němu dojde, je třeba zahájit obecná podpurná opatření a symptomatickou léčbu.

Vysoká molekulární hmotnost, nízká rozpustnost ve vodě a rozsáhlá vazba na erythrocyty a plazmatické bílkoviny jsou důvodem, proč se předpokládá, že takrolimus nebude dialyzovatelný. U ojedinělých pacientů s velmi vysokými plazmatickými hladinami byla při redukci toxických koncentrací takrolimu efektivní hemofiltrace, eventuálně hemodiafiltrace. Při perorální intoxikaci je užitečný výplach žaludku a/nebo použití adsorbentů (jako je aktivní uhlí), pokud se použijí krátce po podání.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu, ATC kód: L04AD02

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že účinek takrolimu na molekulární úrovni je zprostředkován vazbou na cytosolový

protein (FKBP12), který je zodpovědný za nitrobuněčnou akumulaci sloučeniny. Komplex FKBP12 - takrolimus se specificky a kompetitivně váže na kalcineurin, čímž ho inhibuje. Tím dochází ke kalcium dependentní inhibici signálních drah T buněk, čímž se zamezí transkripci určité skupiny genů cytokinů.

Takrolimus je silné imunosupresivum, jehož účinek byl ověřen v pokusech *in vitro* a *in vivo*.

Takrolimus zejména inhibuje tvorbu cytotoxických lymfocytů, které jsou hlavně zodpovědné za odhojení štěpů. Potlačuje aktivaci T buněk a proliferaci B buněk, která je závislá na T pomocných buňkách, a také tvorbu lymfokinů (jako např. interleukinu 2, interleukinu 3 a γ -interferonu) a expresi receptorů interleukinu 2.

Výsledky z klinických studií s takrolimem podávaným jednou denně – přípravek Advagraf

Transplantace jater

Účinnost a bezpečnost přípravků Advagraf a Prograf, u obou v kombinaci s kortikosteroidy, byla porovnávána u 471 *de novo* příjemců jaterního transplantátu. Četnost biopsií potvrzené akutní rejekce v období prvních 24 týdnů po transplantaci byla 32,6 % ve skupině užívající Advagraf (N = 237) a 29,3 % ve skupině užívající Prograf (N = 234). Rozdíl v účinnosti léčby (Advagraf-Prograf) činil 3,3 % (95 % interval spolehlivosti [-5,7 %, 12,3 %]). Podíl pacientů s dvanáctiměsíčním přežitím byl 89,2 % ve skupině užívající Advagraf a 90,8 % ve skupině užívající Prograf. Ve skupině užívající Advagraf zemřelo 25 pacientů (14 žen, 11 mužů) a ve skupině užívající Prograf 24 pacientů (5 žen, 19 mužů). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 85,3 % (Advagraf) a 85,6 % (Prograf) pacientů.

Transplantace ledvin

Účinnost a bezpečnost přípravků Advagraf a Prograf, u obou v kombinaci s mofetil mykofenolátem (MMF) a kortikosteroidy, byla porovnávána u 667 *de novo* příjemců ledvinového transplantátu. Četnost biopsií potvrzené akutní rejekce v období prvních 24 týdnů po transplantaci byla 18,6 % ve skupině užívající Advagraf (N = 331) a 14,9 % ve skupině užívající Prograf (N = 336). Rozdíl v účinnosti léčby (Advagraf-Prograf) činil 3,8 % (95 % interval spolehlivosti [-2,1 %, 9,6 %]). Podíl pacientů s dvanáctiměsíčním přežíváním byl 96,9 % ve skupině užívající Advagraf a 97,5 % ve skupině užívající Prograf. Ve skupině užívající Advagraf zemřelo 10 pacientů (3 ženy, 7 mužů) a ve skupině užívající Prograf 8 pacientů (3 ženy, 5 mužů). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 91,5 % (Advagraf) a 92,8 % (Prograf) pacientů.

Účinnost a bezpečnost přípravku Prograf, cyklosporinu a přípravku Advagraf, u všech v kombinaci s protilátkovou indukci basiliximabem, MMF a kortikosteroidy, byla porovnávána u 638 *de novo* příjemců ledvinového transplantátu. Incidence selhání léčby po 12 měsících (definovaného jako smrt, ztráta štěpu, biopsií potvrzená akutní rejekce nebo nemožnost dalšího sledování pacienta) byla 14 % ve skupině užívající Advagraf (N = 214), 15,1 % ve skupině užívající Prograf (N = 212) a 17,0 % ve skupině cyklosporinu (N = 212). Rozdíl v účinnosti léčby činil -3,0 % (Advagraf-cyklosporin) (95,2 % interval spolehlivosti [-9,9 %, 4,0 %]) při srovnání přípravku Advagraf s cyklosporinem a -1,9 % (Prograf-cyklosporin) (95,2 % interval spolehlivosti [-8,9 %, 5,2 %]) při srovnání Prografu s cyklosporinem. Podíly pacientů s dvanáctiměsíčním přežíváním byly následující: 98,6 % (Advagraf), 95,7 % (Prograf) a 97,6 % (cyklosporin). Ve skupině užívající Advagraf zemřeli 3 pacienti (všichni byli muži), ve skupině užívající Prograf 10 pacientů (3 ženy, 7 mužů) a v cyklosporinové skupině 6 pacientů (3 muži a 3 ženy). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 96,7 % (Advagraf), 92,9 % (Prograf) a 95,7 % (cyklosporin) pacientů.

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Prograf tobolky podávaného dvakrát denně u primárních transplantací orgánů

V prospektivních studiích byl účinek takrolimu jako primárního imunosupresiva sledován u přibližně 175 pacientů po transplantaci plic, 475 pacientů po transplantaci pankreatu a 630 pacientů po transplantaci střeva. Celkově lze říct, že bezpečnostní profil takrolimu v těchto uveřejněných studiích byl podobný jako v rozsáhlých studiích, kde byl takrolimus použit jako primární léčba u transplantaci jater, ledvin a srdce. Výsledky účinnosti v největších studiích každé indikace jsou shrnuty níže.

Transplantace plic

Předběžná analýza nedávné multicentrické studie s perorálním přípravkem Prograf se zabývala 110 pacienty, kteří podle náhodného výběru 1:1 dostávali buď takrolimus, nebo cyklosporin. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,01 až 0,03 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,05 až 0,3 mg/kg/den. V prvním roce po transplantaci byl hlášen nižší výskyt akutních rejekcí u pacientů léčených takrolimem oproti těm, kteří byli léčeni cyklosporinem (11,5 % proti 22,6 %), nižší výskyt chronických rejekcí a syndromu obliterující bronchiolitidy (2,86 % proti 8,57 %). Podíl jednoletého přežití pacientů byl 80,8 % u takrolimu a 83 % u cyklosporinové skupiny.

Další randomizovaná studie zahrnovala 66 pacientů léčených takrolimem oproti 67 pacientům léčeným cyklosporinem. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,025 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávce 0,15 mg/kg/den s následným přizpůsobením dávky cílovým minimálním hladinám v rovnovážném stavu v krvi v rozmezí 10 až 20 ng/ml. Jeden rok přežilo 83 % pacientů léčených takrolimem a 71 % těch, kteří byli léčeni cyklosporinem, dvouleté přežití bylo podle uvedeného pořadí 76 % a 66 %. Akutní rejekční příhody na 100 pacientů/dnů byly početně méně časté u skupiny s takrolimem (0,85 příhod), než u skupiny užívající cyklosporin (1,09 příhod). Obliterující bronchiolitida vznikla u 21,7 % pacientů léčených takrolimem a u 38,0 % pacientů cyklosporinové skupiny ($p=0,025$). Přejít na takrolimus byl potřebný u významně větší skupiny pacientů léčených cyklosporinem ($n=13$), než přechod takrolimem léčených pacientů na cyklosporin ($n=2$) ($p=0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995; 60:580).

V další dvoucentrické studii bylo náhodně vybráno 26 pacientů do takrolimové skupiny a 24 do cyklosporinové skupiny. Podávání takrolimu bylo zahájeno kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,05 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,1 až 0,3 mg/kg/den s následným přizpůsobováním dávky cílovým minimálním hladinám v rovnovážném stavu v krvi v rozmezí 12 až 15 ng/ml. Jeden rok přežilo 73,1 % pacientů léčených takrolimem a 79,2 % pacientů léčených cyklosporinem. Absence akutní rejekce po transplantaci plic byla vyšší ve skupině léčené takrolimem po 6 měsících (57,7 % proti 45,8 %) i po jednom roce (50 % proti 33,3 %).

Tyto tři studie vykazovaly podobné přežívání. Výskyt akutní rejekce byl ve všech třech studiích početně nižší u takrolimu a jedna ze studií zjistila významně nižší výskyt syndromu obliterující bronchiolitidy při léčbě takrolimem.

Transplantace pankreatu

Multicentrická studie s perorálním přípravkem Prograf zahrnovala 205 pacientů, kteří podstoupili současnou transplantaci pankreatu a ledvin, z nichž bylo metodou náhodného výběru 103 určeno k užívání takrolimu a 102 užívalo cyklosporin. Počáteční perorální dávka takrolimu podle protokolu byla 0,2 mg/kg/den a později byla přizpůsobována tak, aby bylo dosaženo cílových minimálních hladin v rovnovážném stavu v krvi 8 až 15 ng/ml pátého dne a 5 až 10 ng/ml po šestém měsíci. Přežívání transplantovaného pankreatu jeden rok po operaci bylo významně vyšší u takrolimu 91,3 %, než u cyklosporinu 74,5 % ($p<0,0005$), zatímco přežití ledvinového štěpu bylo v obou skupinách podobné. Celkem 34 pacientů bylo převedeno z léčby cyklosporinem na takrolimus, ale pouze 6 pacientů léčených takrolimem vyžadovalo převedení na alternativní terapii.

Transplantace střeva

Uveřejněná klinická studie z jednoho centra o použití perorálního přípravku Prograf k primární léčbě po transplantaci střeva ukázala, že vypočítaná četnost přežití 155 pacientů (65 po transplantaci pouze střeva, 75 jater a střeva, 25 po multiviscerální transplantaci), kteří dostávali takrolimus a prednison byla 75 % po jednom roce, 54 % po 5 letech a 42 % po 10 letech. V prvních letech byla počáteční perorální dávka takrolimu 0,3 mg/kg/den. Současně se vzrůstající zkušeností se v průběhu 11 let trvale zlepšovaly i výsledky. Zřejmě k tomu přispěla v této indikaci během let řada inovací, jako například technika pro časnou detekci infekce virem Epstein-Barr (EBV) a CMV, augmentace kostní dřeně, současné užívání daklizumabu, antagonisty interleukinu 2, nižší počáteční dávky takrolimu s cílovými minimálními hladinami v rovnovážném stavu 10 až 15 ng/ml a nejnověji také ozařování alotransplantátu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bylo prokázáno, že u člověka může docházet k absorpci takrolimu v celém zažívacím traktu. Celkově je takrolimus rychle absorbován. Advagraf je forma takrolimu s prodlouženým uvolňováním; vyznačuje se tedy prodlouženým perorálním absorpčním profilem s průměrným časem k dosažení maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) přibližně 2 hodiny (t_{max}).

Absorpce je variabilní a průměrná perorální biologická dostupnost takrolimu (stanovená u přípravku Prograf) leží v rozmezí 20 – 25 % (individuální rozmezí u dospělých pacientů je 6 % - 43 %).

Perorální biologická dostupnost přípravku Advagraf se snižuje, pokud je podán po jídle. Jak rychlost, tak rozsah absorpce přípravku Advagraf se snižuje, je-li přípravek podáván s jídlem.

Žluč neovlivňuje absorpci takrolimu; léčbu přípravkem Advagraf lze tedy zahájit perorálně.

U přípravku Advagraf existuje těsná korelace mezi AUC a minimálními hladinami v rovnovážném stavu v plné krvi. Monitorování minimálních hladin v rovnovážném stavu v plné krvi je proto vhodným způsobem pro odhad systémové expozice.

Distribuce

Distribuce takrolimu po intravenózním podání má u člověka bifázický průběh. V systémovém oběhu se takrolimus silně váže na erythrocyty, což má za následek distribuční poměr koncentrací mezi plnou krví a plazmou 20:1. V plazmě se takrolimus silně váže (> 98,8 %) na plazmatické bílkoviny, hlavně na sérový albumin a α -1-kyselý glykoprotein.

Takrolimus je v těle do velké míry distribuován. Distribuční objem v rovnovážném stavu odvozený od plazmatické koncentrace je přibližně 1300 l (u zdravých dobrovolníků). Odpovídajícím údajem v plné krvi je průměrně 47,6 l.

Metabolismus

Takrolimus je z velké části metabolizován v játrech, primárně cytochromem P450-3A4. Takrolimus je také ze značné části metabolizován ve střevní stěně. Bylo identifikováno několik metabolitů. Pouze u jednoho z nich byla *in vitro* prokázána imunosupresivní aktivita podobná takrolimu. Ostatní metabolity vykazovaly pouze malou nebo žádnou imunosupresivní aktivitu. V systémovém oběhu byl nalezen pouze jeden z neaktivních metabolitů v nízkých koncentracích. Metabolity tedy nepřispívají k farmakologické aktivitě takrolimu.

Eliminace

Takrolimus je látka s nízkou clearance. U zdravých dobrovolníků byla celková tělesná clearance stanovená z plné krve v průměru 2,25 l/hod. U dospělých pacientů po transplantaci jater, ledvin a srdce byla naměřena clearance 4,1 l/hod., 6,7 l/hod. a 3,9 l/hod. podle uvedeného pořadí.

Předpokládá se, že takové faktory jako nízký hematokrit a nízká hladina bílkovin, které mají za následek zvýšení podílu nevázané frakce takrolimu, nebo zvýšení metabolismu indukované kortikosteroidy mohou být odpovědné za vyšší clearance pozorované u příjemců transplantátů.

Poločas takrolimu je dlouhý a variabilní. U zdravých jedinců je průměrný poločas stanovený v plné krvi přibližně 43 hodin.

Po intravenózním i perorálním podání takrolimu značeného ^{14}C se většina radioaktivity eliminovala stolicí. Přibližně 2 % se vyloučila močí. Méně než 1 % nezměněného takrolimu bylo detekováno v moči a stolicí, což ukazuje, že takrolimus je takřka úplně metabolizován před eliminací a že žluč má zásadní roli v procesu eliminace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve zkouškách toxicity na potkanech a paviánech byly nejvíce postiženými orgány ledviny a pankreas. U potkanů měl takrolimus toxické účinky na nervový systém a oči. U králíků byly po intravenózním podání takrolimu pozorovány reverzibilní kardiotoxické účinky.

U některých živočišných druhů se objevilo prodloužení QTc intervalu po intravenózním podání dávky od 0,1 do 1,0 mg/kg formou rychlé infuze /bolusové injekce. Maximální koncentrace v krvi, dosažené těmito dávkami, přesahovaly hodnotu 150 ng/ml, což je více než 6 násobek průměrné maximální koncentrace naměřené při použití přípravku Advagraf při transplantaci v klinické praxi.

U potkanů a králíků byla pozorována embryofetální toxicita, a to pouze v dávkách, které způsobily významné poškození mateřského organismu. U potkanů byly po podání toxických dávek postiženy samičí rozmnožovací funkce včetně porodu a potomstvo vykazovalo sníženou porodní hmotnost, životaschopnost a zhoršení růstu.

U potkanů byl zaznamenán nepříznivý účinek takrolimu na samčí plodnost projevující se sníženým množstvím a pohyblivostí spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Hypromelosa
Ethylcelulosa
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát.

Obal tobolky:

Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Natrium-lauryl-sulfát
Želatina.

Potiskový inkoust (Opacode S-1-15083):

Šelak
Sójový lecitin
Simetikon
Červený oxid železitý (E 172)
Hydroxypropylcelulosa.

6.2 Inkompatibility

Takrolimus není kompatibilní s PVC (polyvinylchlorid). Sondy, stříkačky nebo jiná zařízení, které se používají k přípravě suspenze z obsahu tobolky přípravku Advagraf nesmí obsahovat PVC.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po otevření hliníkového sáčku: 1 rok.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Transparentní PVC/PVDC/Al blistr nebo perforovaný blistr jednodávkový, Al sáček obsahující vysoušedlo, 10 tobolek v blistru.

Velikost balení: 30, 50 nebo 100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním v blistru nebo 30x1, 50x1 nebo 100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním v perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/387/001
EU/1/07/387/002
EU/1/07/387/009
EU/1/07/387/014
EU/1/07/387/015
EU/1/07/387/016

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. dubna 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 13. dubna 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Advagraf 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 1 mg tacrolimusum (ve formě monohydrátu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 102,17 mg laktosy.

Inkoust potisku používaný k označení tobolky obsahuje stopová množství sójového lecitinu (0,48 % z celkového složení inkoustu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním.

Želatinové tobolky s červeným potiskem „1 mg“ na bílém víčku tobolky a „★677“ na oranžovém těle tobolky, obsahující bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých příjemců ledvinového nebo jaterního alogenního štěpu.

Léčba v případě rejekce alogenního štěpu nereagujícího na léčbu jinými imunosupresivními léčivými přípravky u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Advagraf je perorální forma takrolimu určená k podávání jednou denně. Léčba přípravkem Advagraf vyžaduje pečlivé sledování personálem, který je přiměřeně kvalifikován a vybaven. Předepisovat tento léčivý přípravek a provádět změny imunosupresivní léčby může pouze lékař, který má zkušenosti s imunosupresivní léčbou a péčí o pacienty po transplantaci.

Náhodná, nezamýšlená nebo nekontrolovaná záměna různých forem takrolimu, a to jak s okamžitým tak s prodlouženým uvolňováním, je nebezpečná. Může vést k rejekci štěpu nebo zvýšenému výskytu nežádoucích účinků včetně nedostatečné nebo nadměrné imunosuprese v důsledku klinicky významných rozdílů v systémové expozici takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny formy nebo režimu dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii (viz bod 4.4 a 4.8). Po konverzi na jakoukoli jinou formu je nutno monitorovat terapeutické hladiny a provést úpravu dávky tak, aby se systémová expozice takrolimu udržovala na stále stejné úrovni.

Dávkování

Doporučené počáteční dávky, které jsou uvedeny dále, jsou myšleny pouze jako návod. V počátečním pooperačním období je přípravek Advagraf běžně podáván v kombinaci s jinými imunosupresivy. Dávky se mohou lišit v závislosti na zvoleném imunosupresivním režimu. Dávkování léčivého přípravku Advagraf musí být založeno primárně na individuálním klinickém zhodnocení rejekce

a tolerability každého pacienta, doplněném sledováním hladiny takrolimu v krvi (viz níže pod „Sledování terapeutických hladin“). Jestliže jsou zřejmé klinické známky rejekce, je třeba zvážit změnu imunosupresivního režimu.

U pacientů po transplantaci ledvin nebo jater *de novo* byla 1. den AUC_{0-24} takrolimu při shodných dávkách u přípravku Advagraf o 30 % resp. 50 % nižší než u tobolek s okamžitým uvolňováním (Prograf). Do 4. dne byla systémová expozice vycházející z měření minimálních koncentrací u pacientů po transplantaci ledvin i jater u obou forem podobná. Během prvních dvou týdnů po transplantaci se u přípravku Advagraf doporučuje pečlivé a pravidelné monitorování minimálních hladin takrolimu, aby se zajistila adekvátní expozice léku v časném potransplantačním období. Vzhledem k tomu, že takrolimus je látka s nízkou clearance, může u přípravku Advagraf trvat několik dní než se po úpravě režimu dávkování dosáhne ustáleného stavu.

Aby se zabránilo rejekci transplantovaného štěpu, musí být imunosupresivní léčba dlouhodobá a nelze tedy stanovit maximální délku perorálního podávání.

Profylaxe rejekce transplantátu ledviny

Léčba přípravkem Advagraf by měla začít dávkou 0,20-0,30 mg/kg/den podanou v jedné dávce ráno. Léčba má začít do 24 hodin po ukončení chirurgického zákroku.

V potransplantačním období se dávky přípravku Advagraf obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit souběžnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii přípravkem Advagraf. Potransplantační změny stavu pacienta mohou změnit farmakokinetiku takrolimu a mohou vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Profylaxe rejekce transplantátu jater

Léčbu přípravkem Advagraf je třeba začít dávkou 0,10-0,20 mg/kg/den podanou v jedné dávce ráno. Podávání by mělo začít přibližně 12-18 hodin po skončení operace.

V potransplantačním období se dávky přípravku Advagraf obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit souběžnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii přípravkem Advagraf. Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Konverze pacientů léčených přípravkem Prograf na Advagraf

U pacientů příjemců alotransplantátu, kteří jsou na udržovací terapii přípravkem Prograf tobolky podávaným dvakrát denně a vyžadují převod na Advagraf jednou denně, by měl být tento převod proveden v poměru 1 : 1 (mg:mg) celkové denní dávky. Advagraf se užívá ráno.

U stabilizovaných pacientů převáděných z přípravku Prograf tobolky (podávaného 2 x denně) na Advagraf (podávaný jednou denně) v poměru 1 : 1 (mg:mg) celkové denní dávky byla u přípravku Advagraf systémová expozice takrolimu (AUC_{0-24}) přibližně o 10 % nižší než u přípravku Prograf. Vztah mezi minimálními hladinami takrolimu (C_{24}) a systémovou expozicí (AUC_{0-24}) jsou u přípravku Advagraf podobné jako u přípravku Prograf. Při konverzi z přípravku Prograf tobolky na Advagraf by měly být minimální hladiny takrolimu měřeny před konverzí a během 2 týdnů po konverzi. Po konverzi je třeba monitorovat minimální hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby provést úpravu dávky tak, aby se udržela podobná systémová expozice. Dávky je třeba upravovat tak, aby se zajistila podobná úroveň systémové expozice.

Konverze z cyklosporinu na takrolimus

Pacientům převáděným z terapie založené na cyklosporinu na terapii založenou na takrolimu je nutné věnovat pozornost (viz bod 4.4 a 4.5). Podávání cyklosporinu a takrolimu v kombinaci se nedoporučuje. Terapie přípravkem Advagraf má být zahájena s ohledem na koncentraci cyklosporinu v krvi a po zvážení klinického stavu pacienta. V případě zvýšených hladin cyklosporinu v krvi je vhodné odložit podávání takrolimu. V praxi byla terapie takrolimem zahajována 12-24 hodin po ukončení léčby cyklosporinem. Po změně terapie je třeba pokračovat ve sledování hladiny cyklosporinu v krvi, protože může být ovlivněna jeho clearance.

Léčba rejekce alogenního štěpu

Mezi opatření používaná ke zvládnutí epizod rejekce patří zvýšení dávky takrolimu, doplňková léčba kortikosteroidy nebo krátkodobé podávání monoklonálních nebo polyklonálních protilátek. Pokud se objeví známky toxicity jako je výskyt závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.8) může být nutné dávku přípravku Advagraf snížit.

Léčba rejekce alogenního štěpu po transplantaci ledvin nebo jater

Konverze z jiných imunosupresiv na Advagraf podávaný jednou denně by měla být zahájena počáteční perorální dávkou doporučovanou u transplantace ledvin, resp. jater pro profylaxi rejekce transplantátu.

Léčba rejekce alogenního štěpu po transplantaci srdce

Dospělým pacientům převáděným na Advagraf by měla být podávána počáteční perorální dávka 0,15 mg/kg/den jednou denně, a to ráno.

Léčba rejekce alogenního štěpu po jiných typech transplantací

Ačkoliv nejsou s přípravkem Advagraf žádné klinické zkušenosti u pacientů po transplantaci plic, pankreatu a střeva, Prograf byl u pacientů po transplantaci plic používán v počáteční perorální dávce 0,10 - 0,15 mg/kg/den, u pacientů po transplantaci pankreatu v počáteční perorální dávce 0,2 mg/kg/den a u pacientů po transplantaci střeva v počáteční perorální dávce 0,3 mg/kg/den.

Sledování terapeutických hladin

Dávkování musí být primárně založeno na klinickém odhadu rejekce a tolerance u každého jednotlivého pacienta; pomocným vodítkem jsou výsledky monitorování minimálních hladin takrolimu v krvi.

Pro optimalizaci dávky je dostupných několik imunologických metod stanovení koncentrace takrolimu v krvi. Porovnání koncentrací uveřejněných v literatuře je nutné aplikovat na konkrétní klinické případy opatrně a v souvislosti s použitou metodou. V současné klinické praxi jsou hladiny v plné krvi sledovány pomocí imunologických metod. Vztah mezi minimálními hladinami takrolimu (C_{24}) a systémovou expozicí (AUC_{0-24}) je u obou forem – přípravků Advagraf a Prograf – obdobný.

V potransplantačním období by měly být sledovány minimální hladiny takrolimu v krvi. Stanovení minimální hladiny takrolimu v krvi se má provádět 24 hodin po podání přípravku Advagraf, tedy těsně před podáním další dávky. Doporučuje se časté monitorování minimálních hladin takrolimu během prvních dvou týdnů po transplantaci a další periodické monitorování v udržovací fázi léčby. Minimální hladiny takrolimu je třeba rovněž pečlivě monitorovat po konverzi z přípravku Prograf na Advagraf, při změnách dávky, změně imunosupresivního režimu a současném podávání látek, které mohou ovlivnit koncentraci takrolimu v krvi (viz bod 4.5). Frekvence monitorování krevní hladiny takrolimu je dána klinickou potřebou. Vzhledem k tomu, že takrolimus je látka s nízkou clearance, může trvat několik dní, než se po úpravě režimu dávkování dosáhne cíleného ustáleného stavu.

Údaje z klinických studií naznačují, že většina pacientů může být úspěšně léčena, jestliže se minimální hladina takrolimu v rovnovážném stavu v krvi udržuje pod hodnotou 20 ng/ml. Při interpretaci hladin v plné krvi je nutné zvažovat klinický stav pacienta. V klinické praxi byly minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu v plné krvi v raném potransplantačním období obvykle v rozsahu 5-20 ng/ml u pacientů po transplantaci jater a 10-20 ng/ml u pacientů po transplantaci ledvin a srdce. Potom, v průběhu udržovací léčby, byly krevní hladiny u pacientů po transplantaci jater, ledvin i srdce obvykle v rozmezí 5-15 ng/ml.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

U pacientů se závažným poškozením jater může být nutné snížení dávky, aby se udržely minimální krevní hladiny v rovnovážném stavu v doporučeném cílovém rozmezí.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že farmakokinetika takrolimu není ovlivněna funkcí ledvin (viz bod 5.2), není třeba dávku upravovat. Avšak vzhledem k nefrotoxickému potenciálu takrolimu se

doporučuje pečlivé sledování renálních funkcí (včetně koncentrace sérového kreatininu, výpočtu clearance kreatininu a sledování vylučování moči).

Rasa

Ve srovnání s bělochy mohou černí pacienti vyžadovat k dosažení podobných minimálních hladin vyšší dávky takrolimu.

Pohlaví

Nebyly doloženy žádné rozdíly mezi muži a ženami v dávkách potřebných k dosažení podobných minimálních koncentrací v rovnovážném stavu.

Starší osoby

Z doposud získaných poznatků nevyplývá, že by se dávkování takrolimu u starších osob mělo upravovat.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Advagraf u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti jsou dostupné pouze omezené údaje a na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Advagraf je perorální forma takrolimu podávaná jednou denně. Doporučuje se podávat perorální denní dávku přípravku Advagraf v jedné ranní dávce. Tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním přípravku Advagraf je třeba užít ihned po vyjmutí z blistru. Pacienty je třeba upozornit, aby nepolykali vysoušedlo. Tobolky by měly být spolknuty *celé* s tekutinou (nejlépe vodou).

Obecně by se měl Advagraf užívat nalačno nebo alespoň 1 hodinu před nebo 2 – 3 hodiny po jídle, aby se tak dosáhlo maximální absorpce (viz bod 5.2). Pokud pacient zjistí, že si zapomněl vzít ranní dávku, měl by dávku užít co nejdříve během téhož dne. Neměl by užít dvojnásobnou dávku příští ráno.

U pacientů, kteří nemohou v období těsně po transplantaci užívat perorální formu, lze terapii takrolimem zahájit intravenózně (viz Souhrn údajů o přípravku pro Prograf 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku) v dávce, která by měla činit přibližně 1/5 dávky doporučené v příslušné indikaci pro perorální formu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na takrolimus nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na jiné makrolidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byly pozorovány chyby v medikaci včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn různých forem takrolimu s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. Tyto záměny vedly k závažným nežádoucím účinkům včetně rejekce štěpu a dalším nežádoucím účinkům, které mohou být důsledkem buď nedostatečné nebo nadměrné expozice takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny formy nebo režimu dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii (viz bod 4.2 a 4.8).

Advagraf se nedoporučuje podávat dětem do 18 let vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

Pro Advagraf - formu s prodlouženým uvolňováním – nejsou klinická data pro léčbu rejekce alotransplantátu rezistentní na jiná imunosupresiva u dospělých pacientů dosud k dispozici.

Pro Advagraf nejsou klinická data pro profylaxi rejekce transplantátu u dospělých příjemců srdečního alotransplantátu dosud k dispozici.

V iniciační potransplantační fázi by mělo být rutinně prováděno vyšetřování následujících parametrů: krevní tlak, EKG, neurologický a zrakový stav, glykemie nalačno, ionty (zvláště draslík), jaterní a ledvinové funkční testy, hematologické parametry, srážlivost a hladina bílkovin v plazmě. Pokud dojde ke klinicky relevantním změnám sledovaných parametrů, je třeba imunosupresivní režim příslušně upravit.

Pokud se s takrolimem kombinují látky s potenciálem k interakcím (viz bod 4.5) – zvláště silné inhibitory CYP3A4 (jako telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin nebo klaritromycin) nebo induktory CYP3A4 (jako rifampicin, rifabutin) – je třeba hladiny takrolimu v krvi monitorovat a jeho dávku přizpůsobit tak, aby se udržela podobná úroveň expozice takrolimu.

Vzhledem k riziku interakcí vedoucích buď k poklesu krevních hladin takrolimu a snížení klinického účinku takrolimu, nebo ke zvýšení krevních hladin takrolimu a riziku toxicity takrolimu, je třeba se vyhnout užívání rostlinných léčivých přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nebo jiných rostlinných přípravků současně s přípravkem Advagraf (viz bod 4.5)

Je nutné se vyhnout současnému podávání cyklosporinu a takrolimu a pacientům, kterým je podáván takrolimus poté, co užívali cyklosporin, je nutné věnovat pozornost (viz bod 4.2 a 4.5).

Je třeba se vyhnout vysokému příjmu draslíku a diuretikům šetřícím draslík (viz bod 4.5).

Některé kombinace takrolimu s léčivými, o nichž je známo, že mají nefrotoxický nebo neurotoxický účinek, mohou riziko tohoto účinku zvyšovat (viz bod 4.5).

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na vakcinaci, takže vakcinace v době léčby takrolimem může být méně účinná. Je třeba se vyhnout použití vakcín se živými oslabenými kmeny.

Gastrointestinální poruchy

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny gastrointestinální perforace. Protože gastrointestinální perforace je z léčebného pohledu závažná událost, která může vést k vážnému zdravotnímu stavu nebo k ohrožení života, měla by být zvažována adekvátní léčba ihned, jakmile se objeví podezřelé symptomy nebo příznaky.

Vzhledem k tomu, že hladiny takrolimu v krvi se mohou významně měnit při průjmových stavech, je třeba v těchto případech koncentraci takrolimu v krvi sledovat zvlášť pečlivě.

Srdeční poruchy

Vzácně byly při léčbě přípravkem Prograf pozorovány ventrikulární hypertrofie a hypertrofie septa hlášené jako kardiomyopatie; mohou se vyskytnout i u přípravku Advagraf. Většina takových případů byla reverzibilní a vyskytovala se v případech, kdy byly minimální koncentrace takrolimu v rovnovážném stavu v krvi mnohem vyšší než doporučené maximální hladiny. Další faktory, u nichž bylo zjištěno, že zvyšují riziko výskytu těchto klinických stavů, zahrnovaly již dříve existující srdeční choroby, léčbu kortikosteroidy, hypertenzi, dysfunkci ledvin nebo jater, infekce, retenci tekutin a edém. U vysoce rizikových pacientů s výraznou imunosupresí je proto nutné provádět před transplantací i po transplantaci (např. zpočátku po 3 měsících a později po 9-12 měsících) sledování pomocí takových vyšetření, jako je echokardiografie nebo EKG. Pokud dojde k rozvoji abnormalit, je třeba uvážit snížení dávky přípravku Advagraf, nebo změnu léčby na jiný imunosupresivní přípravek. Takrolimus může prodloužit QT interval a může způsobit torsades de pointes. S opatrností je třeba přistupovat k pacientům s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, včetně pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou prodloužení QT intervalu, městnavým srdečním selháním, bradyarytmiemi a iontovými dysbalancemi. S opatrností je také třeba přistupovat k pacientům s diagnostikovaným nebo suspektním vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu nebo získaným prodloužením QT intervalu nebo k pacientům, kteří užívají konkomitanti medikaci, o níž je známo, že prodlužuje QT interval, vyvolává iontové dysbalance nebo zvyšuje expozici takrolimu (viz bod 4.5).

Lymfoproliferativní poruchy a malignity

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy lymfoproliferativních poruch spojených s virem Epstein-Barr (EBV) (viz bod 4.8). Riziko lymfoproliferativních poruch spojených s EBV zvyšuje současné podávání imunosupresiv, jako jsou antilymfotické protilátky (např. basiliximab, daclizumab). U EBV-VCA (virový kapsidový antigen) negativních pacientů bylo hlášeno zvýšené riziko vývoje lymfoproliferativních poruch. V této skupině pacientů je tedy třeba před podáním přípravku Advagraf ověřit EBV-VCA sérologický stav. Během léčby se doporučuje pečlivé monitorování pomocí EBV-PCR. Pozitivní EBV-PCR může přetrvávat měsíce a sama o sobě nemusí být známkou lymfoproliferativní choroby nebo lymfomu.

Stejně jako u jiných vysoce účinných imunosupresiv není míra rizika vzniku sekundárního novotvaru známa (viz bod 4.8).

Tak jako u jiných imunosupresiv by, vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku maligních změn kůže, mělo být vystavení kůže slunečnímu a ultrafialovému světlu omezeno tím, že pacienti nosí ochranné oblečení a používají ochranný krém s vysokým protektivním faktorem.

Pacienti léčení imunosupresivou včetně přípravku Advagraf mají zvýšené riziko oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových i protozoárních). Mezi tyto stavy patří i nefropatie spojená s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojená s virem JC. Tyto infekce jsou často spojeny s vysokou celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným nebo dokonce fatálním stavům. Je třeba, aby bral lékař tyto skutečnosti v úvahu při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů se zhoršující se funkcí ledvin nebo s neurologickými příznaky.

U pacientů léčených takrolimem byl hlášen výskyt reverzibilního posteriorního encefalopatického syndromu (PRES). Pokud se u pacientů užívajících takrolimus objeví příznaky PRES, jako je bolest hlavy, změny duševního stavu, křeče a poruchy vidění, je třeba provést radiologické vyšetření (např. MRI). Pokud je diagnostikován PRES, doporučuje se odpovídající kontrola krevního tlaku a křečí a okamžité přerušení systémového podávání takrolimu. Pokud se přijmou příslušná opatření, většina pacientů se zcela uzdraví.

Čistá aplazie červené řady

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy čisté aplazie červené řady (PRCA). U všech těchto pacientů se vyskytovaly rizikové faktory PRCA jako je infekce parvovirem B19, prodělané onemocnění nebo současné podávání léčivých přípravků spojených s PRCA .

Zvláštní skupiny pacientů

Zkušenosti u pacientů jiné než bílé populace a u pacientů se zvýšeným imunologickým rizikem (např. retransplantace, průkaz panelu reaktivních protilátek (PRA)) jsou omezené.

U pacientů se závažným poškozením jater může být nutné snížení dávky (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Advagraf tobolky obsahují laktosu. Pacienti se vzácnou hereditární intolerancí galaktosy, vrozenou deficiencí laktázy laponského typu nebo malabsorpcí glukosy-a galaktosy by neměli tento přípravek užívat.

Inkoust potisku používaný k označení tobolek přípravku Advagraf obsahuje sójový lecitin. U pacientů přecitlivělých na sóju nebo burské oříšky by měly být riziko a závažnost hypersenzitivity zváženy s ohledem na prospěch z užívání přípravku Advagraf.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován jaterním CYP3A4. Byla také prokázána gastrointestinální metabolizace pomocí CYP3A4 ve střevní stěně. Souběžné užívání látek, o nichž je známo, že inhibují nebo indukují CYP3A4, může ovlivnit metabolismus takrolimu, a tím zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi.

Důrazně se doporučuje důkladně sledovat hladiny takrolimu v krvi, stejně jako prodloužení QT intervalu (EKG), funkci ledvin a jiné nežádoucí účinky, pokud jsou souběžně podávány látky, které

mohou ovlivňovat metabolismus prostřednictvím CYP3A4 nebo jinak působit na hladiny takrolimu v krvi, a přerušit nebo přizpůsobit podle potřeby dávku takrolimu tak, aby jeho hladiny zůstaly stejné (viz bod 4.2 a 4.4).

Inhibitory CYP3A4, které mohou vést ke zvýšení hladin takrolimu v krvi

Klinicky vykazují schopnost zvyšovat hladiny takrolimu následující látky:

Silné interakce byly pozorovány u antimykotických látek, jako je ketokonazol, flukonazol, itraconazol a vorikonazol, u makrolidového antibiotika erytromycinu a u inhibitorů HIV proteáz (např. ritonaviru, nelfinaviru, sachinaviru) nebo u inhibitorů HCV proteáz (např. telapreviru, bocepreviru). Současné podávání těchto látek může vyžadovat snížené dávky takrolimu téměř u všech pacientů.

Farmakologické studie ukázaly, že vzestup krevních hladin je hlavně důsledkem zvýšení biologické dostupnosti takrolimu vlivem inhibice gastrointestinálního metabolismu. Účinek na jaterní clearance je vyjádřen méně.

Slabší interakce byly pozorovány u klotrimazolu, klaritromycinu, josamycinu, nifedipinu, nikardipinu, diltiazemu, verapamilu, amiodaronu, danazolu, etinylestradiolu, omeprazolu, nefazodonu a (čínských) bylinných přípravků obsahujících extrakt z rostliny *Schisandra sphenanthera*.

Bylo prokázáno, že následující látky jsou potenciálními inhibitory takrolimového metabolismu *in vitro*: bromokryptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, norethindron, chinidin, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycin.

Bylo zaznamenáno zvýšení hladiny takrolimu v krvi u grapefruitové šťávy, a proto je třeba se vyhnout jejímu požívání.

Lansoprazol a cyklosporin mohou inhibovat metabolismus takrolimu zprostředkovaný CYP3A4 a vést ke zvýšení koncentrací takrolimu v krvi.

Jiné interakce, které mohou vést ke zvýšení hladin takrolimu v krvi

Takrolimus je velkou měrou vázán na plazmatické bílkoviny. Proto je třeba uvážit možnou interakci s jinými léčivými látkami, o nichž je známo, že mají vysokou afinitu k plazmatickým bílkovinám (např. NSAID, perorální antikoagulancia, nebo perorální antidiabetika).

Další potenciální interakce, které mohou zvýšit systémovou expozici takrolimu, zahrnují prokinetika (jako metoklopramid a cisaprid), cimetidin a magnesium-aluminium-hydroxid.

Induktory CYP3A4, které mohou vést ke snížení hladin takrolimu v krvi

Klinicky vykazují schopnost snižovat hladiny takrolimu v krvi následující látky:

Silné interakce byly pozorovány u rifampicinu, fenytoinu, třezalky (*Hypericum perforatum*), což může vyžadovat zvýšení dávky takrolimu téměř u všech pacientů. Klinicky významné interakce byly pozorovány rovněž u fenobarbitalu. Prokázalo se, že udržovací dávky kortikosteroidů snižují hladiny takrolimu v krvi.

Vysoké dávky prednizolonu nebo metylprednizolonu podávané při léčbě akutní rejekce mají potenciál zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi.

Karbamazepin, metamizol a isoniazid mohou snižovat koncentraci takrolimu.

Vliv takrolimu na metabolismus jiných léčivých přípravků

Takrolimus je známý inhibitor CYP3A4. Z toho důvodu může souběžné užívání takrolimu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány pomocí CYP3A4, ovlivnit metabolismus těchto léčivých přípravků.

Současné podávání takrolimu prodlužuje poločas cyklosporinu. Kromě toho se mohou vyskytnout synergistické/aditivní nefrotoxické účinky. Z tohoto důvodu se kombinované podávání cyklosporinu a takrolimu nedoporučuje a pokud podáváme takrolimus pacientům, kteří před tím užívali cyklosporin, je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz bod 4.2 a 4.4).

Bylo prokázáno, že takrolimus zvyšuje hladiny fenytoinu v krvi.

Takrolimus může snížit clearance steroidních antikoncepčních prostředků. Poněvadž to může mít za následek zvýšené hladiny těchto hormonů v krvi, je třeba opatrnosti při rozhodování o kontracepčních opatřeních.

Znalosti o interakcích takrolimu se statiny jsou omezené. Z klinických údajů lze soudit, že farmakokinetika statinů není současným podáváním takrolimu zásadně ovlivněna.

Údaje ze zkoušek na zvířatech ukázaly, že takrolimus může snižovat clearance a zvyšovat poločas

fenobarbitalu a fenazonu.

Ostatní interakce vedoucí ke škodlivým klinickým účinkům

Současné užívání takrolimu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že mají nefrotoxický nebo neurotoxický účinek, může toto působení zvýšit (např. aminoglykozidy, inhibitory gyrázy, vankomycin, kotrimoxazol, NSAID, ganciklovir nebo aciklovir).

Zvýšená nefrotoxicita byla také pozorována po podání amfotericinu B a ibuprofenu ve spojení s takrolimem.

Vzhledem k tomu, že léčba takrolimem může být spojena s hyperkalemií nebo může zvýšit již existující hyperkalemiu, je třeba se vyhnout vysokému příjmu draslíku a diuretikům šetřícím draslík (např. amiloridu, triamterenu nebo spironolaktonu) (viz bod 4.4).

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na vakcinaci, takže vakcinace v době léčby takrolimem může být méně účinná. Je třeba se vyhnout použití vakcín se živými oslabenými kmeny (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje u lidí potvrdily, že takrolimus prochází placentou. Omezené údaje od příjemců transplantovaných orgánů neprokazují, že by ve srovnání s jinými imunosupresivními léčivými přípravky bylo riziko nežádoucích účinků a vlivu na průběh a výsledek těhotenství během léčby takrolimem zvýšeno. Nicméně byly hlášeny případy samovolných potratů. Doposud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní epidemiologické údaje. Podání takrolimu těhotným ženám lze zvážit, pokud je tato léčba nutná, neexistuje bezpečnější alternativa a očekávaný prospěch ospravedlní potenciální riziko pro plod. V případě expozice *in utero* se doporučuje sledování novorozence s ohledem na potenciální nežádoucí příhody takrolimu (zvláště vliv na ledviny). Existuje riziko předčasného porodu (< 37. týden) (incidence byla 66 ze 126 porodů, tj. 53,7 %; ukázalo se nicméně, že většina novorozenců měla vzhledem ke svému gestačnímu věku normální porodní váhu) a také hyperkalemie u novorozence (incidence 8 ze 111 novorozenců, tj. 7,2 %), která se však spontánně upraví. U potkanů a králíků způsobuje takrolimus embryofetální toxicitu a to v dávkách, které vykazují toxicitu pro matku (viz bod 5.3).

Kojení

Údaje u lidí dále potvrdily, že takrolimus je vylučován do mateřského mléka. Protože se nedá vyloučit škodlivý vliv na novorozence, neměly by ženy v době užívání přípravku Advagraf kojit.

Fertilita

U potkanů byl pozorován negativní vliv takrolimu na fertilitu samců (snížený počet a pohyblivost spermií) (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Takrolimus může způsobit zrakové a neurologické poruchy. Tento účinek může být zvýšen, jestliže je současně s takrolimem podáván alkohol.

Studie hodnotící účinky takrolimu (Advagraf) na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Vzhledem k základnímu onemocnění a množství současně podávaných léků je profil nežádoucích účinků spojených s imunosupresivou často těžké stanovit.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (vyskytující se u více než 10 % pacientů) jsou tremor, porucha funkce ledvin, hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkalemie, infekce, hypertenze a insomnie.

Četnost výskytu nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Tak jako u ostatních vysoce účinných imunosupresiv jsou také při léčbě takrolimem pacienti často vystaveni zvýšenému riziku infekcí (virových, bakteriálních, plísňových, protozoálních). Průběh dříve vzniklých infekcí se může zhoršit. Mohou vzniknout jak generalizované, tak lokalizované infekce. U pacientů léčených imunosupresivou včetně přípravku Advagraf byly hlášeny případy nefropatie spojené s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s virem JC.

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené

U pacientů léčených imunosupresivou je zvýšené riziko vzniku malignit. V souvislosti s léčbou takrolimem byly hlášeny benigní a maligní novotvary, včetně lymfoproliferativních poruch spojených s EBV a malignit kůže.

Poruchy krve a lymfatického systému

časté: anemie, trombocytopenie, leukopenie, abnormální výsledky analýzy erytrocytů, leukocytóza
méně časté: koagulopatie, pancytopenie, neutropenie, abnormální výsledky analýz koagulace a krvácení
vzácné: trombotická trombocytopenická purpura, hypoprotrombinemie
není známo: čistá aplazie červené krevní řady, agranulocytóza, hemolytická anemie

Poruchy imunitního systému

U pacientů, kteří užívají takrolimus, byly pozorovány alergické a anafylaktoidní reakce (viz bod 4.4).

Endokrinní poruchy

vzácné: hirsutismus

Poruchy metabolismu a výživy

velmi časté: diabetes mellitus, hyperglykemické stavy, hyperkalemie
časté: metabolické acidózy, abnormality jiných iontů, hyponatremie, retence tekutin, hypeurikemie, hypomagnezemie, hypokalemie, hypokalcemie, snížená chuť k jídlu, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie
méně časté: dehydratace, hypoglykemie, hypoproteinemie, hyperfosfatemie

Psychiatrické poruchy

velmi časté: insomnie
časté: zmatenost a dezorientace, deprese, příznaky úzkosti, halucinace, duševní poruchy, depresivní nálada, poruchy nálady, noční můry
méně časté: psychotické poruchy

Poruchy nervového systému

velmi časté: bolest hlavy, tremor
časté: poruchy nervového systému, záchvaty, poruchy vědomí, periferní neuropatie, závratě, parestezie a dysestezie, zhoršené psaní
méně časté: encefalopatie, krvácení do centrálního nervového systému a cévní mozkové příhody, kóma, poruchy v řeči a používání jazyka, plegie a paréza, amnézie
vzácné: hypertonie
velmi vzácné: myastenien

Poruchy oka

časté: oční poruchy, rozmazané vidění, fotofobie
méně časté: katarakta

vzácné: slepota

Poruchy ucha a labyrintu

časté: tinnitus
méně časté: hypoakusie
vzácné: percepční hluchota
velmi vzácné: porucha sluchu

Srdeční poruchy

časté: ischemická choroba srdeční, tachykardie
méně časté: srdeční selhání, ventrikulární arytmie a zástava srdce, supraventrikulární arytmie, kardiomyopatie, ventrikulární hypertrofie, palpitate
vzácné: perikardiální výpotek
velmi vzácné: torsades de pointes

Cévní poruchy

velmi časté: hypertenze
časté: tromboembolické a ischemické příhody, cévní hypotenzivní poruchy, krvácení, periferní vaskulární poruchy,
méně časté: hluboká žilní trombóza končetin, šok, infarkt

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

časté: poruchy parenchymu plic, dušnost, pleurální výpotek, kašel, faryngitis, nazální kongesce a záněty
méně časté: respirační selhání, poruchy respiračního traktu, astma
vzácné: syndrom akutní respirační tísně

Gastrointestinální poruchy

velmi časté: průjem, nauzea
časté: gastrointestinální příznaky, zvracení, gastrointestinální a abdominální bolest, gastrointestinální zánětlivé stavy, gastrointestinální krvácení, gastrointestinální ulcerace a perforace, ascites, stomatitida a ulcerace, zácpa, dyspeptické příznaky, flatulence, plynatost a distenze střev, řídká stolice
méně časté: akutní a chronická pankreatitida, paralytický ileus, refluxní choroba jícnu, porucha vyprazdňování žaludku
vzácné: pankreatická pseudocysta, subileus

Poruchy jater a žlučových cest

časté: poruchy žlučových cest, hepatocelulární poškození a hepatitida, cholestáza a ikterus
vzácné: venookluzivní choroba jater, trombóza arteria hepatica
velmi vzácné: selhání jater

Poruchy kůže a podkožní tkáň

časté: vyrážka, pruritus, alopecie, akné, zvýšené pocení
méně časté: dermatitis, fotosenzitivita
vzácné: toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)
velmi vzácné: Stevens-Johnsonův syndrom

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

časté: artralgie, bolest zad, svalové křeče, bolest v končetině
méně časté: kloubní onemocnění
vzácné: snížená pohyblivost

Poruchy ledvin a močových cest

velmi časté: porucha funkce ledvin
časté: renální selhání, akutní renální selhání, toxická nefropatie, renální tubulární nekróza, močové abnormality, oligurie, příznaky postižení močového měchýře a uretry

méně časté: hemolyticko-uremický syndrom, anurie,
velmi vzácné: nefropatie, hemoragická cystitida

Poruchy reprodukčního systému a prsu

méně časté: dysmenorea a děložní krvácení

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

časté: febrilní stavy, bolest a diskomfort, astenické stavy, edém, porucha percepce tělesné teploty,
méně časté: onemocnění podobající se chřipce, nervozita, abnormální pocit, multiorgánové selhání, pocit tlaku na hrudi, teplotní intolerance
vzácné: pády, vředy, tíseň na hrudi, žízeň
velmi vzácné: zmnožení tukové tkáně

Vyšetření

velmi časté: abnormální funkční jaterní testy
časté: zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená tělesná hmotnost
méně časté: zvýšená sérová amyláza, abnormální EKG nálezy, abnormality při vyšetření srdeční frekvence a pulzu, snížená tělesná hmotnost, zvýšená hladina laktát-dehydrogenázy v krvi
velmi vzácné: abnormální echokardiogram, prodloužení intervalu QT na EKG

Poranění, otravy a procedurální komplikace

časté: primární dysfunkce štěpu
Byly pozorovány chyby v medikaci včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn různých forem takrolimu s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. V této souvislosti byla hlášena řada případů rejekce transplantátu (četnost nelze z dostupných údajů určit).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním jsou omezené. Bylo popsáno několik případů náhodného předávkování takrolimem s následujícími příznaky: tremor, bolest hlavy, nauzea a zvracení, infekce, kopřivka, letargie, zvýšené hladiny dusíku močoviny v krvi, sérového kreatininu a hladiny alaninaminotransferázy.

Při předávkování takrolimem neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud k němu dojde, je třeba zahájit obecná podpurná opatření a symptomatickou léčbu.

Vysoká molekulární hmotnost, nízká rozpustnost ve vodě a rozsáhlá vazba na erytrocyty a plazmatické bílkoviny jsou důvodem, proč se předpokládá, že takrolimus nebude dialyzovatelný. U ojedinělých pacientů s velmi vysokými plazmatickými hladinami byla při redukcí toxických koncentrací takrolimu efektivní hemofiltrace, eventuálně hemodiafiltrace. Při perorální intoxikaci je užitečný výplach žaludku a/nebo použití adsorbentů (jako je aktivní uhlí), pokud se použijí krátce po podání.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu, ATC kód: L04AD02

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že účinek takrolimu na molekulární úrovni je zprostředkován vazbou na cytosolový protein (FKBP12), který je zodpovědný za nitrobuněčnou akumulaci sloučeniny. Komplex FKBP12 - takrolimus se specificky a kompetitivně váže na kalcineurin, čímž ho inhibuje. Tím dochází ke kalcium dependentní inhibici signálních drah T buněk, čímž se zamezí transkripci určité skupiny genů cytokinů.

Takrolimus je silné imunosupresivum, jehož účinek byl ověřen v pokusech *in vitro* a *in vivo*.

Takrolimus zejména inhibuje tvorbu cytotoxických lymfocytů, které jsou hlavně zodpovědné za odhojení štěpů. Potlačuje aktivaci T-buněk a proliferaci B-buněk, která je závislá na T pomocných buňkách, a také tvorbu lymfokinů (jako např. interleukinu 2, interleukinu 3 a γ -interferonu) a expresi receptorů interleukinu 2.

Výsledky z klinických studií s takrolimem podávaným jednou denně – přípravek Advagraf

Transplantace jater

Účinnost a bezpečnost přípravků Advagraf a Prograf, u obou v kombinaci s kortikosteroidy, byla porovnávána u 471 *de novo* příjemců jaterního transplantátu. Četnost biopsií potvrzené akutní rejekce v období prvních 24 týdnů po transplantaci byla 32,6 % ve skupině užívající Advagraf (N = 237) a 29,3 % ve skupině užívající Prograf (N = 234). Rozdíl v účinnosti léčby (Advagraf-Prograf) činil 3,3 % (95 % interval spolehlivosti [-5,7 %, 12,3 %]). Podíl pacientů s dvanáctiměsíčním přežitím byl 89,2 % ve skupině užívající Advagraf a 90,8 % ve skupině užívající Prograf. Ve skupině užívající Advagraf zemřelo 25 pacientů (14 žen, 11 mužů) a ve skupině užívající Prograf 24 pacientů (5 žen, 19 mužů). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 85,3 % (Advagraf) a 85,6 % (Prograf) pacientů.

Transplantace ledvin

Účinnost a bezpečnost přípravků Advagraf a Prograf, u obou v kombinaci s mofetil mykofenolátem (MMF) a kortikosteroidy, byla porovnávána u 667 *de novo* příjemců ledvinového transplantátu. Četnost biopsií potvrzené akutní rejekce v období prvních 24 týdnů po transplantaci byla 18,6 % ve skupině užívající Advagraf (N = 331) a 14,9 % ve skupině užívající Prograf (N = 336). Rozdíl v účinnosti léčby (Advagraf-Prograf) činil 3,8 % (95 % interval spolehlivosti [-2,1 %, 9,6 %]). Podíl pacientů s dvanáctiměsíčním přežíváním byl 96,9 % ve skupině užívající Advagraf a 97,5 % ve skupině užívající Prograf. Ve skupině užívající Advagraf zemřelo 10 pacientů (3 ženy, 7 mužů) a ve skupině užívající Prograf 8 pacientů (3 ženy, 5 mužů). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 91,5 % (Advagraf) a 92,8 % (Prograf) pacientů.

Účinnost a bezpečnost přípravku Prograf, cyklosporinu a přípravku Advagraf, u všech v kombinaci s protilátkovou indukcí basiliximabem, MMF a kortikosteroidy, byla porovnávána u 638 *de novo* příjemců ledvinového transplantátu. Incidence selhání léčby po 12 měsících (definovaného jako smrt, ztráta štěpu, biopsií potvrzená akutní rejekce nebo nemožnost dalšího sledování pacienta) byla 14 % ve skupině užívající Advagraf (N = 214), 15,1 % ve skupině užívající Prograf (N = 212) a 17,0 % ve skupině cyklosporinu (N = 212). Rozdíl v účinnosti léčby činil -3,0 % (Advagraf-cyklosporin) (95,2 % interval spolehlivosti [-9,9 %, 4,0 %]) při srovnání přípravku Advagraf s cyklosporinem a -1,9 % (Prograf-cyklosporin) (95,2 % interval spolehlivosti [-8,9 %, 5,2 %]) při srovnání Prografu s cyklosporinem. Podíly pacientů s dvanáctiměsíčním přežíváním byly následující: 98,6 % (Advagraf), 95,7 % (Prograf) a 97,6 % (cyklosporin). Ve skupině užívající Advagraf zemřeli 3 pacienti (všichni byli muži), ve skupině užívající Prograf 10 pacientů (3 ženy, 7 mužů) a v cyklosporinové skupině 6 pacientů (3 muži a 3 ženy). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 96,7 % (Advagraf), 92,9 % (Prograf) a 95,7 % (cyklosporin) pacientů.

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Prograf tobolky podávaného dvakrát denně u primárních transplantací orgánů

V prospektivních studiích byl účinek takrolimu jako primárního imunosupresiva sledován u přibližně 175 pacientů po transplantaci plic, 475 pacientů po transplantaci pankreatu a 630 pacientů po transplantaci střeva. Celkově lze říct, že bezpečnostní profil takrolimu v těchto uveřejněných studiích byl podobný jako v rozsáhlých studiích, kde byl takrolimus použit jako primární léčba u transplantaci jater, ledvin a srdce. Výsledky účinnosti v největších studiích každé indikace jsou shrnuty níže.

Transplantace plic

Předběžná analýza nedávné multicentrické studie s perorálním přípravkem Prograf se zabývala 110 pacienty, kteří podle náhodného výběru 1:1 dostávali buď takrolimus, nebo cyklosporin. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,01 až 0,03 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,05 až 0,3 mg/kg/den. V prvním roce po transplantaci byl hlášen nižší výskyt akutních rejekcí u pacientů léčených takrolimem oproti těm, kteří byli léčeni cyklosporinem (11,5 % proti 22,6 %), nižší výskyt chronických rejekcí a syndromu obliterující bronchiolitidy (2,86 % proti 8,57 %). Podíl jednoletého přežití pacientů byl 80,8 % u takrolimu a 83 % u cyklosporinové skupiny.

Další randomizovaná studie zahrnovala 66 pacientů léčených takrolimem oproti 67 pacientům léčeným cyklosporinem. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,025 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávce 0,15 mg/kg/den s následným přizpůsobením dávky cílovým minimálním hladinám v rovnovážném stavu v krvi v rozmezí 10 až 20 ng/ml. Jeden rok přežilo 83 % pacientů léčených takrolimem a 71 % těch, kteří byli léčeni cyklosporinem, dvouleté přežití bylo podle uvedeného pořadí 76 % a 66 %. Akutní rejekční příhody na 100 pacientů/dnů byly početně méně časté u skupiny s takrolimem (0,85 příhod), než u skupiny užívající cyklosporin (1,09 příhod). Obliterující bronchiolitida vznikla u 21,7 % pacientů léčených takrolimem a u 38,0 % pacientů cyklosporinové skupiny ($p=0,025$). Přejít na takrolimus byl potřebný u významně větší skupiny pacientů léčených cyklosporinem ($n=13$), než přechod takrolimem léčených pacientů na cyklosporin ($n=2$) ($p=0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995; 60:580).

V další dvoucentrické studii bylo náhodně vybráno 26 pacientů do takrolimové skupiny a 24 do cyklosporinové skupiny. Podávání takrolimu bylo zahájeno kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,05 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,1 až 0,3 mg/kg/den s následným přizpůsobováním dávky cílovým minimálním hladinám v rovnovážném stavu v krvi v rozmezí 12 až 15 ng/ml. Jeden rok přežilo 73,1 % pacientů léčených takrolimem a 79,2 % pacientů léčených cyklosporinem. Absence akutní rejekce po transplantaci plic byla vyšší ve skupině léčené takrolimem po 6 měsících (57,7 % proti 45,8 %) i po jednom roce (50 % proti 33,3 %).

Tyto tři studie vykazovaly podobné přežívání. Výskyt akutní rejekce byl ve všech třech studiích početně nižší u takrolimu a jedna ze studií zjistila významně nižší výskyt syndromu obliterující bronchiolitidy při léčbě takrolimem.

Transplantace pankreatu

Multicentrická studie s perorálním přípravkem Prograf zahrnovala 205 pacientů, kteří podstoupili současnou transplantaci pankreatu a ledvin, z nichž bylo metodou náhodného výběru 103 určeno k užívání takrolimu a 102 užívalo cyklosporin. Počáteční perorální dávka takrolimu podle protokolu byla 0,2 mg/kg/den a později byla přizpůsobována tak, aby bylo dosaženo cílových minimálních hladin v rovnovážném stavu v krvi 8 až 15 ng/ml pátého dne a 5 až 10 ng/ml po šestém měsíci. Přežívání transplantovaného pankreatu jeden rok po operaci bylo významně vyšší u takrolimu 91,3 %, než u cyklosporinu 74,5 % ($p<0,0005$), zatímco přežití ledvinového štěpu bylo v obou skupinách podobné. Celkem 34 pacientů bylo převedeno z léčby cyklosporinem na takrolimus, ale pouze 6 pacientů léčených takrolimem vyžadovalo převedení na alternativní terapii.

Transplantace střeva

Uveřejněná klinická studie z jednoho centra o použití perorálního přípravku Prograf k primární léčbě po transplantaci střeva ukázala, že vypočítaná četnost přežití 155 pacientů (65 po transplantaci pouze střeva, 75 jater a střeva, 25 po multiviscerální transplantaci), kteří dostávali takrolimus a prednison byla 75 % po jednom roce, 54 % po 5 letech a 42 % po 10 letech. V prvních letech byla počáteční perorální dávka takrolimu 0,3 mg/kg/den. Současně se vzrůstající zkušeností se v průběhu 11 let trvale zlepšovaly i výsledky. Zřejmě k tomu přispěla v této indikaci během let řada inovací, jako například technika pro časnou detekci infekce virem Epstein-Barr (EBV) a CMV, augmentace kostní dřeně, současné užívání deklizumabu, antagonisty interleukinu 2, nižší počáteční dávky takrolimu s cílovými minimálními hladinami v rovnovážném stavu 10 až 15 ng/ml a nejnověji také ozařování alotransplantátu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bylo prokázáno, že u člověka může docházet k absorpci takrolimu v celém zažívacím traktu. Celkově je takrolimus rychle absorbován. Advagraf je forma takrolimu s prodlouženým uvolňováním; vyznačuje se tedy prodlouženým perorálním absorpčním profilem s průměrným časem k dosažení maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) přibližně 2 hodiny (t_{max}).

Absorpce je variabilní a průměrná perorální biologická dostupnost takrolimu (stanovená u přípravku Prograf) leží v rozmezí 20 – 25 % (individuální rozmezí u dospělých pacientů je 6 % - 43 %).

Perorální biologická dostupnost přípravku Advagraf se snižuje, pokud je podán po jídle. Jak rychlost, tak rozsah absorpce přípravku Advagraf se snižuje, je-li přípravek podáván s jídlem.

Žluč neovlivňuje absorpci takrolimu; léčbu přípravkem Advagraf lze tedy zahájit perorálně.

U přípravku Advagraf existuje těsná korelace mezi AUC a minimálními hladinami v rovnovážném stavu v plné krvi. Monitorování minimálních hladin v rovnovážném stavu v plné krvi je proto vhodným způsobem pro odhad systémové expozice.

Distribuce

Distribuce takrolimu po intravenózním podání má u člověka bifázický průběh. V systémovém oběhu se takrolimus silně váže na erythrocyty, což má za následek distribuční poměr koncentrací mezi plnou krví a plazmou 20:1. V plazmě se takrolimus silně váže (> 98,8 %) na plazmatické bílkoviny, hlavně na sérový albumin a α -1-kyselý glykoprotein.

Takrolimus je v těle do velké míry distribuován. Distribuční objem v rovnovážném stavu odvozený od plazmatické koncentrace je přibližně 1300 l (u zdravých dobrovolníků). Odpovídajícím údajem v plné krvi je průměrně 47,6 l.

Metabolismus

Takrolimus je z velké části metabolizován v játrech, primárně cytochromem P450-3A4. Takrolimus je také ze značné části metabolizován ve střevní stěně. Bylo identifikováno několik metabolitů. Pouze u jednoho z nich byla *in vitro* prokázána imunosupresivní aktivita podobná takrolimu. Ostatní metabolity vykazovaly pouze malou nebo žádnou imunosupresivní aktivitu. V systémovém oběhu byl nalezen pouze jeden z neaktivních metabolitů v nízkých koncentracích. Metabolity tedy nepřispívají k farmakologické aktivitě takrolimu.

Eliminace

Takrolimus je látka s nízkou clearance. U zdravých dobrovolníků byla celková tělesná clearance stanovená z plné krve v průměru 2,25 l/hod. U dospělých pacientů po transplantaci jater, ledvin a srdce byla naměřena clearance 4,1 l/hod., 6,7 l/hod. a 3,9 l/hod. podle uvedeného pořadí.

Předpokládá se, že takové faktory jako nízký hematokrit a nízká hladina bílkovin, které mají za následek zvýšení podílu nevázané frakce takrolimu, nebo zvýšení metabolismu indukované kortikosteroidy mohou být odpovědné za vyšší clearance pozorované u příjemců transplantátů. Poločas takrolimu je dlouhý a variabilní. U zdravých jedinců je průměrný poločas stanovený v plné krvi přibližně 43 hodin.

Po intravenózním i perorálním podání takrolimu značeného ^{14}C se většina radioaktivity eliminovala stolicí. Přibližně 2 % se vyloučila močí. Méně než 1 % nezměněného takrolimu bylo detekováno v moči a stolicí, což ukazuje, že takrolimus je takřka úplně metabolizován před eliminací a že žluč má zásadní roli v procesu eliminace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve zkouškách toxicity na potkanech a paviánech byly nejvíce postiženými orgány ledviny a pankreas. U potkanů měl takrolimus toxické účinky na nervový systém a oči. U králíků byly po intravenózním podání takrolimu pozorovány reverzibilní kardiotoxické účinky.

U některých živočišných druhů se objevilo prodloužení QTc intervalu po intravenózním podání dávky od 0,1 do 1,0 mg/kg formou rychlé infuze /bolusové injekce. Maximální koncentrace v krvi, dosažené těmito dávkami, přesahovaly hodnotu 150 ng/ml, což je více než 6 násobek průměrné maximální koncentrace naměřené při použití přípravku Advagraf při transplantaci v klinické praxi.

U potkanů a králíků byla pozorována embryofetální toxicita, a to pouze v dávkách, které způsobily významné poškození mateřského organismu. U potkanů byly po podání toxických dávek postiženy samičí rozmnožovací funkce včetně porodu a potomstvo vykazovalo sníženou porodní hmotnost, životaschopnost a zhoršení růstu.

U potkanů byl zaznamenán nepříznivý účinek takrolimu na samčí plodnost projevující se sníženým množstvím a pohyblivostí spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Hypromelosa
Ethylcelulosa
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát.

Obal tobolky:

Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Natrium-lauryl-sulfát
Želatina.

Potiskový inkoust potisku (Opacode S-1-15083):

Šelak
Sójový lecitin
Simetikon
Červený oxid železitý (E 172)
Hydroxypropylcelulosa.

6.2 Inkompatibility

Takrolimus není kompatibilní s PVC (polyvinylchlorid). Sondy, stříkačky nebo jiná zařízení, které se používají k přípravě suspenze z obsahu tobolky přípravku Advagraf nesmí obsahovat PVC.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po otevření hliníkového sáčku: 1 rok.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Transparentní PVC/PVDC/Al blistr nebo perforovaný blistr jednodávkový, Al sáček obsahující vysoušedlo, 10 tobolek v blistru.

Velikost balení: 30, 50, 60 nebo 100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním v blistru nebo 30x1, 50x1, 60x1 nebo 100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním v perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/387/003
EU/1/07/387/004
EU/1/07/387/005
EU/1/07/387/006
EU/1/07/387/017
EU/1/07/387/018
EU/1/07/387/019
EU/1/07/387/020

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. dubna 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 13. dubna 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Advagraf 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 3 mg tacrolimusum (ve formě monohydrátu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 306,52 mg laktosy.

Inkoust potisku používaný k označení tobolky obsahuje stopová množství sójového lecitinu (0,48 % z celkového složení inkoustu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním.

Želatinové tobolky s červeným potiskem „3 mg“ na oranžovém víčku tobolky a „★637“ na oranžovém těle tobolky, obsahující bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých příjemců ledvinového nebo jaterního alogenního štěpu.

Léčba v případě rejekce alogenního štěpu nereagujícího na léčbu jinými imunosupresivními léčivými přípravky u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Advagraf je perorální forma takrolimu určená k podávání jednou denně. Léčba přípravkem Advagraf vyžaduje pečlivé sledování personálem, který je přiměřeně kvalifikován a vybaven. Předepisovat tento léčivý přípravek a provádět změny imunosupresivní léčby může pouze lékař, který má zkušenosti s imunosupresivní léčbou a péčí o pacienty po transplantaci.

Náhodná, nezamýšlená nebo nekontrolovaná záměna různých forem takrolimu, a to jak s okamžitým tak s prodlouženým uvolňováním, je nebezpečná. Může vést k rejekci štěpu nebo zvýšenému výskytu nežádoucích účinků včetně nedostatečné nebo nadměrné imunosuprese v důsledku klinicky významných rozdílů v systémové expozici takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny formy nebo režimu dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii (viz bod 4.4 a 4.8). Po konverzi na jakoukoli jinou formu je nutno monitorovat terapeutické hladiny a provést úpravu dávky tak, aby se systémová expozice takrolimu udržovala na stále stejné úrovni.

Dávkování

Doporučené počáteční dávky, které jsou uvedeny dále, jsou myšleny pouze jako návod. V počátečním pooperačním období je přípravek Advagraf běžně podáván v kombinaci s jinými imunosupresivy. Dávky se mohou lišit v závislosti na zvoleném imunosupresivním režimu. Dávkování léčivého přípravku Advagraf musí být založeno primárně na individuálním klinickém zhodnocení rejekce

a tolerability každého pacienta, doplněném sledováním hladiny takrolimu v krvi (viz níže pod „Sledování terapeutických hladin“). Jestliže jsou zřejmé klinické známky rejekce, je třeba zvážit změnu imunosupresivního režimu.

U pacientů po transplantaci ledvin nebo jater *de novo* byla 1. den AUC_{0-24} takrolimu při shodných dávkách u přípravku Advagraf o 30 % resp. 50 % nižší než u tobolek s okamžitým uvolňováním (Prograf). Do 4. dne byla systémová expozice vycházející z měření minimálních koncentrací u pacientů po transplantaci ledvin i jater u obou forem podobná. Během prvních dvou týdnů po transplantaci se u přípravku Advagraf doporučuje pečlivé a pravidelné monitorování minimálních hladin takrolimu, aby se zajistila adekvátní expozice léku v časném potransplantačním období. Vzhledem k tomu, že takrolimus je látka s nízkou clearance, může u přípravku Advagraf trvat několik dní než se po úpravě režimu dávkování dosáhne ustáleného stavu.

Aby se zabránilo rejekci transplantovaného štěpu, musí být imunosupresivní léčba dlouhodobá a nelze tedy stanovit maximální délku perorálního podávání.

Profylaxe rejekce transplantátu ledviny

Léčba přípravkem Advagraf by měla začít dávkou 0,20-0,30 mg/kg/den podanou v jedné dávce ráno. Léčba má začít do 24 hodin po ukončení chirurgického zákroku.

V potransplantačním období se dávky přípravku Advagraf obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit souběžnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii přípravkem Advagraf. Potransplantační změny stavu pacienta mohou změnit farmakokinetiku takrolimu a mohou vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Profylaxe rejekce transplantátu jater

Léčbu přípravkem Advagraf je třeba začít dávkou 0,10-0,20 mg/kg/den podanou v jedné dávce ráno. Podávání by mělo začít přibližně 12-18 hodin po skončení operace.

V potransplantačním období se dávky přípravku Advagraf obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit souběžnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii přípravkem Advagraf. Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Konverze pacientů léčených přípravkem Prograf na Advagraf

U pacientů příjemců alotransplantátu, kteří jsou na udržovací terapii přípravkem Prograf tobolky podávaným dvakrát denně a vyžadují převod na Advagraf jednou denně, by měl být tento převod proveden v poměru 1 : 1 (mg:mg) celkové denní dávky. Advagraf se užívá ráno.

U stabilizovaných pacientů převáděných z přípravku Prograf tobolky (podávaného 2 x denně) na Advagraf (podávaný jednou denně) v poměru 1 : 1 (mg:mg) celkové denní dávky byla u přípravku Advagraf systémová expozice takrolimu (AUC_{0-24}) přibližně o 10 % nižší než u přípravku Prograf. Vztah mezi minimálními hladinami takrolimu (C_{24}) a systémovou expozicí (AUC_{0-24}) jsou u přípravku Advagraf podobné jako u přípravku Prograf. Při konverzi z přípravku Prograf tobolky na Advagraf by měly být minimální hladiny takrolimu měřeny před konverzí a během 2 týdnů po konverzi. Po konverzi je třeba monitorovat minimální hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby provést úpravu dávky tak, aby se udržela podobná systémová expozice. Dávky je třeba upravovat tak, aby se zajistila podobná úroveň systémové expozice.

Konverze z cyklosporinu na takrolimus

Pacientům převáděným z terapie založené na cyklosporinu na terapii založenou na takrolimu je nutné věnovat pozornost (viz bod 4.4 a 4.5). Podávání cyklosporinu a takrolimu v kombinaci se nedoporučuje. Terapie přípravkem Advagraf má být zahájena s ohledem na koncentraci cyklosporinu v krvi a po zvážení klinického stavu pacienta. V případě zvýšených hladin cyklosporinu v krvi je vhodné odložit podávání takrolimu. V praxi byla terapie takrolimem zahajována 12-24 hodin po ukončení léčby cyklosporinem. Po změně terapie je třeba pokračovat ve sledování hladiny cyklosporinu v krvi, protože může být ovlivněna jeho clearance.

Léčba rejekce alogenního štěpu

Mezi opatření používaná ke zvládnutí epizod rejekce patří zvýšení dávky takrolimu, doplňková léčba kortikosteroidy nebo krátkodobé podávání monoklonálních nebo polyklonálních protilátek. Pokud se objeví známky toxicity jako je výskyt závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.8) může být nutné dávku přípravku Advagraf snížit.

Léčba rejekce alogenního štěpu po transplantaci ledvin nebo jater

Konverze z jiných imunosupresiv na Advagraf podávaný jednou denně by měla být zahájena počáteční perorální dávkou doporučovanou u transplantace ledvin, resp. jater pro profylaxi rejekce transplantátu.

Léčba rejekce alogenního štěpu po transplantaci srdce

Dospělým pacientům převáděným na Advagraf by měla být podávána počáteční perorální dávka 0,15 mg/kg/den jednou denně, a to ráno.

Léčba rejekce alogenního štěpu po jiných typech transplantací

Ačkoliv nejsou s přípravkem Advagraf žádné klinické zkušenosti u pacientů po transplantaci plic, pankreatu a střeva, Prograf byl u pacientů po transplantaci plic používán v počáteční perorální dávce 0,10 - 0,15 mg/kg/den, u pacientů po transplantaci pankreatu v počáteční perorální dávce 0,2 mg/kg/den a u pacientů po transplantaci střeva v počáteční perorální dávce 0,3 mg/kg/den.

Sledování terapeutických hladin

Dávkování musí být primárně založeno na klinickém odhadu rejekce a tolerance u každého jednotlivého pacienta; pomocným vodítkem jsou výsledky monitorování minimálních hladin takrolimu v krvi.

Pro optimalizaci dávky je dostupných několik imunologických metod stanovení koncentrace takrolimu v krvi. Porovnání koncentrací uveřejněných v literatuře je nutné aplikovat na konkrétní klinické případy opatrně a v souvislosti s použitou metodou. V současné klinické praxi jsou hladiny v plné krvi sledovány pomocí imunologických metod. Vztah mezi minimálními hladinami takrolimu (C_{24}) a systémovou expozicí (AUC_{0-24}) je u obou forem – přípravků Advagraf a Prograf – obdobný.

V potransplantačním období by měly být sledovány minimální hladiny takrolimu v krvi. Stanovení minimální hladiny takrolimu v krvi se má provádět 24 hodin po podání přípravku Advagraf, tedy těsně před podáním další dávky. Doporučuje se časté monitorování minimálních hladin takrolimu během prvních dvou týdnů po transplantaci a další periodické monitorování v udržovací fázi léčby. Minimální hladiny takrolimu je třeba rovněž pečlivě monitorovat po konverzi z přípravku Prograf na Advagraf, při změnách dávky, změně imunosupresivního režimu a současném podávání látek, které mohou ovlivnit koncentraci takrolimu v krvi (viz bod 4.5). Frekvence monitorování krevní hladiny takrolimu je dána klinickou potřebou. Vzhledem k tomu, že takrolimus je látka s nízkou clearance, může trvat několik dní, než se po úpravě režimu dávkování dosáhne cíleného ustáleného stavu.

Údaje z klinických studií naznačují, že většina pacientů může být úspěšně léčena, jestliže se minimální hladina takrolimu v rovnovážném stavu v krvi udržuje pod hodnotou 20 ng/ml. Při interpretaci hladin v plné krvi je nutné zvažovat klinický stav pacienta. V klinické praxi byly minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu v plné krvi v raném potransplantačním období obvykle v rozsahu 5-20 ng/ml u pacientů po transplantaci jater a 10-20 ng/ml u pacientů po transplantaci ledvin a srdce. Potom, v průběhu udržovací léčby, byly krevní hladiny u pacientů po transplantaci jater, ledvin i srdce obvykle v rozmezí 5-15 ng/ml.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

U pacientů se závažným poškozením jater může být nutné snížení dávky, aby se udržely minimální krevní hladiny v rovnovážném stavu v doporučeném cílovém rozmezí.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že farmakokinetika takrolimu není ovlivněna funkcí ledvin (viz bod 5.2), není třeba dávku upravovat. Avšak vzhledem k nefrotoxickému potenciálu takrolimu se

doporučuje pečlivé sledování renálních funkcí (včetně koncentrace sérového kreatininu, výpočtu clearance kreatininu a sledování vylučování moči).

Rasa

Ve srovnání s bělochy mohou černí pacienti vyžadovat k dosažení podobných minimálních hladin vyšší dávky takrolimu.

Pohlaví

Nebyly doloženy žádné rozdíly mezi muži a ženami v dávkách potřebných k dosažení podobných minimálních koncentrací v rovnovážném stavu.

Starší osoby

Z doposud získaných poznatků nevyplývá, že by se dávkování takrolimu u starších osob mělo upravovat.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Advagraf u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti jsou dostupné pouze omezené údaje a na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Advagraf je perorální forma takrolimu podávaná jednou denně. Doporučuje se podávat perorální denní dávku přípravku Advagraf v jedné ranní dávce. Tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním přípravku Advagraf je třeba užít ihned po vyjmutí z blistru. Pacienty je třeba upozornit, aby nepolykali vysoušedlo. Tobolky by měly být spolknuty *celé* s tekutinou (nejlépe vodou).

Obecně by se měl Advagraf užívat nalačno nebo alespoň 1 hodinu před nebo 2 – 3 hodiny po jídle, aby se tak dosáhlo maximální absorpce (viz bod 5.2). Pokud pacient zjistí, že si zapomněl vzít ranní dávku, měl by dávku užít co nejdříve během téhož dne. Neměl by užít dvojnásobnou dávku příští ráno.

U pacientů, kteří nemohou v období těsně po transplantaci užívat perorální formu, lze terapii takrolimem zahájit intravenózně (viz Souhrn údajů o přípravku pro Prograf 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku) v dávce, která by měla činit přibližně 1/5 dávky doporučené v příslušné indikaci pro perorální formu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na takrolimus nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na jiné makrolidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byly pozorovány chyby v medikaci včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn různých forem takrolimu s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. Tyto záměny vedly k závažným nežádoucím účinkům včetně rejekce štěpu a dalším nežádoucím účinkům, které mohou být důsledkem buď nedostatečné nebo nadměrné expozice takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny formy nebo režimu dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii (viz bod 4.2 a 4.8).

Advagraf se nedoporučuje podávat dětem do 18 let vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

Pro Advagraf - formu s prodlouženým uvolňováním – nejsou klinická data pro léčbu rejekce alotransplantátu rezistentní na jiná imunosupresiva u dospělých pacientů dosud k dispozici.

Pro Advagraf nejsou klinická data pro profylaxi rejekce transplantátu u dospělých příjemců srdečního alotransplantátu dosud k dispozici.

V iniciační potransplantační fázi by mělo být rutinně prováděno vyšetřování následujících parametrů: krevní tlak, EKG, neurologický a zrakový stav, glykemie nalačno, ionty (zvláště draslík), jaterní a ledvinové funkční testy, hematologické parametry, srážlivost a hladina bílkovin v plazmě. Pokud dojde ke klinicky relevantním změnám sledovaných parametrů, je třeba imunosupresivní režim příslušně upravit.

Pokud se s takrolimem kombinují látky s potenciálem k interakcím (viz bod 4.5) – zvláště silné inhibitory CYP3A4 (jako telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin nebo klaritromycin) nebo induktory CYP3A4 (jako rifampicin, rifabutin) – je třeba hladiny takrolimu v krvi monitorovat a jeho dávku přizpůsobit tak, aby se udržela podobná úroveň expozice takrolimu.

Vzhledem k riziku interakcí vedoucích buď k poklesu krevních hladin takrolimu a snížení klinického účinku takrolimu, nebo ke zvýšení krevních hladin takrolimu a riziku toxicity takrolimu, je třeba se vyhnout užívání rostlinných léčivých přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nebo jiných rostlinných přípravků současně s přípravkem Advagraf (viz bod 4.5).

Je nutné se vyhnout současnému podávání cyklosporinu a takrolimu a pacientům, kterým je podáván takrolimus poté, co užívali cyklosporin, je nutné věnovat pozornost (viz bod 4.2 a 4.5).

Je třeba se vyhnout vysokému příjmu draslíku a diuretikům šetřícím draslík (viz bod 4.5).

Některé kombinace takrolimu s léčivy, o nichž je známo, že mají nefrotoxický nebo neurotoxický účinek, mohou riziko tohoto účinku zvyšovat (viz bod 4.5).

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na vakcinaci, takže vakcinace v době léčby takrolimem může být méně účinná. Je třeba se vyhnout použití vakcín se živými oslabenými kmeny.

Gastrointestinální poruchy

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny gastrointestinální perforace. Protože gastrointestinální perforace je z léčebného pohledu závažná událost, která může vést k vážnému zdravotnímu stavu nebo k ohrožení života, měla by být zvažována adekvátní léčba ihned, jakmile se objeví podezřelé symptomy nebo příznaky.

Vzhledem k tomu, že hladiny takrolimu v krvi se mohou významně měnit při průjmových stavech, je třeba v těchto případech koncentraci takrolimu v krvi sledovat zvlášť pečlivě.

Srdeční poruchy

Vzácně byly při léčbě přípravkem Prograf pozorovány ventrikulární hypertrofie a hypertrofie septa hlášené jako kardiomyopatie; mohou se vyskytnout i u přípravku Advagraf. Většina takových případů byla reverzibilní a vyskytovala se v případech, kdy byly minimální koncentrace takrolimu v rovnovážném stavu v krvi mnohem vyšší než doporučené maximální hladiny. Další faktory, u nichž bylo zjištěno, že zvyšují riziko výskytu těchto klinických stavů, zahrnovaly již dříve existující srdeční choroby, léčbu kortikosteroidy, hypertenzi, dysfunkci ledvin nebo jater, infekce, retenci tekutin a edém. U vysoce rizikových pacientů s výraznou imunosupresí je proto nutné provádět před transplantací i po transplantaci (např. zpočátku po 3 měsících a později po 9-12 měsících) sledování pomocí takových vyšetření, jako je echokardiografie nebo EKG. Pokud dojde k rozvoji abnormalit, je třeba uvážit snížení dávky přípravku Advagraf, nebo změnu léčby na jiný imunosupresivní přípravek. Takrolimus může prodloužit QT interval a může způsobit torsades de pointes. S opatrností je třeba přistupovat k pacientům s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, včetně pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou prodloužení QT intervalu, městnavým srdečním selháním, bradyarytmiemi a iontovými dysbalancemi. S opatrností je také třeba přistupovat k pacientům s diagnostikovaným nebo suspektním vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu nebo získaným prodloužením QT intervalu nebo k pacientům, kteří užívají konkomitanti medikaci, o níž je známo, že prodlužuje QT interval, vyvolává iontové dysbalance nebo zvyšuje expozici takrolimu (viz bod 4.5).

Lymfoproliferativní poruchy a malignity

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy lymfoproliferativních poruch spojených s virem Epstein-Barr (EBV) (viz bod 4.8). Riziko lymfoproliferativních poruch spojených s EBV zvyšuje současné podávání imunosupresiv, jako jsou antilymfotické protilátky (např. basiliximab, daclizumab). U EBV-VCA (virový kapsidový antigen) negativních pacientů bylo hlášeno zvýšené riziko vývoje lymfoproliferativních poruch. V této skupině pacientů je tedy třeba před podáním přípravku Advagraf ověřit EBV-VCA sérologický stav. Během léčby se doporučuje pečlivé monitorování pomocí EBV-PCR. Pozitivní EBV-PCR může přetrvávat měsíce a sama o sobě nemusí být známkou lymfoproliferativní choroby nebo lymfomu.

Stejně jako u jiných vysoce účinných imunosupresiv není míra rizika vzniku sekundárního novotvaru známa (viz bod 4.8).

Tak jako u jiných imunosupresiv by, vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku maligních změn kůže, mělo být vystavení kůže slunečnímu a ultrafialovému světlu omezeno tím, že pacienti nosí ochranné oblečení a používají ochranný krém s vysokým protektivním faktorem.

Pacienti léčení imunosupresivou včetně přípravku Advagraf mají zvýšené riziko oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových i protozoárních). Mezi tyto stavy patří i nefropatie spojená s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojená s virem JC. Tyto infekce jsou často spojeny s vysokou celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným nebo dokonce fatálním stavům. Je třeba, aby bral lékař tyto skutečnosti v úvahu při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů se zhoršující se funkcí ledvin nebo s neurologickými příznaky.

U pacientů léčených takrolimem byl hlášen výskyt reverzibilního posteriorního encefalopatického syndromu (PRES). Pokud se u pacientů užívajících takrolimus objeví příznaky PRES, jako je bolest hlavy, změny duševního stavu, křeče a poruchy vidění, je třeba provést radiologické vyšetření (např. MRI). Pokud je diagnostikován PRES, doporučuje se odpovídající kontrola krevního tlaku a křečí a okamžité přerušení systémového podávání takrolimu. Pokud se přijmou příslušná opatření, většina pacientů se zcela uzdraví.

Čistá aplazie červené řady

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy čisté aplazie červené řady (PRCA). U všech těchto pacientů se vyskytovaly rizikové faktory PRCA jako je infekce parvovirem B19, prodělané onemocnění nebo současné podávání léčivých přípravků spojených s PRCA .

Zvláštní skupiny pacientů

Zkušenosti u pacientů jiné než bílé populace a u pacientů se zvýšeným imunologickým rizikem (např. retransplantace, průkaz panelu reaktivních protilátek (PRA)) jsou omezené.

U pacientů se závažným poškozením jater může být nutné snížení dávky (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Advagraf tobolky obsahují laktosu. Pacienti se vzácnou hereditární intolerancí galaktosy, vrozenou deficiencí laktázy laponského typu nebo malabsorpcí glukosy- a galaktosy by neměli tento přípravek užívat.

Inkoust potisku používaný k označení tobolek přípravku Advagraf obsahuje sójový lecitin. U pacientů přecitlivělých na sóju nebo burské oříšky by měly být riziko a závažnost hypersenzitivity zváženy s ohledem na prospěch z užívání přípravku Advagraf.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován jaterním CYP3A4. Byla také prokázána gastrointestinální metabolizace pomocí CYP3A4 ve střevní stěně. Souběžné užívání látek, o nichž je známo, že inhibují nebo indukují CYP3A4, může ovlivnit metabolismus takrolimu, a tím zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi.

Důrazně se doporučuje důkladně sledovat hladiny takrolimu v krvi, stejně jako prodloužení QT intervalu (EKG), funkci ledvin a jiné nežádoucí účinky, pokud jsou souběžně podávány látky, které

mohou ovlivňovat metabolismus prostřednictvím CYP3A4 nebo jinak působit na hladiny takrolimu v krvi a přerušit nebo přizpůsobit podle potřeby dávku takrolimu tak, aby jeho hladiny zůstaly stejné (viz bod 4.2 a 4.4).

Inhibitory CYP3A4, které mohou vést ke zvýšení hladin takrolimu v krvi

Klinicky vykazují schopnost zvyšovat hladiny takrolimu následující látky:

Silné interakce byly pozorovány u antimykotických látek, jako je ketokonazol, flukonazol, itraconazol a vorikonazol, u makrolidového antibiotika erytromycinu a u inhibitorů HIV proteáz (např. ritonaviru, nelfinaviru, sachinaviru) nebo u inhibitorů HCV proteáz (např. telapreviru, bocepreviru). Současné podávání těchto látek může vyžadovat snížené dávky takrolimu téměř u všech pacientů.

Farmakologické studie ukázaly, že vzestup krevních hladin je hlavně důsledkem zvýšení biologické dostupnosti takrolimu vlivem inhibice gastrointestinálního metabolismu. Účinek na jaterní clearance je vyjádřen méně.

Slabší interakce byly pozorovány u klotrimazolu, klaritromycinu, josamycinu, nifedipinu, nikardipinu, diltiazemu, verapamilu, amiodaronu, danazolu, etinylestradiolu, omeprazolu, nefazodonu a (čínských) bylinných přípravků obsahujících extrakt z rostliny *Schisandra sphenanthera*.

Bylo prokázáno, že následující látky jsou potenciálními inhibitory takrolimového metabolismu *in vitro*: bromokryptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, norethindron, chinidin, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycin.

Bylo zaznamenáno zvýšení hladiny takrolimu v krvi u grapefruitové šťávy, a proto je třeba se vyhnout jejímu požívání.

Lansoprazol a cyklosporin mohou inhibovat metabolismus takrolimu zprostředkovaný CYP3A4 a vést ke zvýšení koncentrací takrolimu v krvi.

Jiné interakce, které mohou vést ke zvýšení hladin takrolimu v krvi

Takrolimus je velkou měrou vázán na plazmatické bílkoviny. Proto je třeba uvážit možnou interakci s jinými léčivými látkami, o nichž je známo, že mají vysokou afinitu k plazmatickým bílkovinám (např. NSAID, perorální antikoagulantia, nebo perorální antidiabetika).

Další potenciální interakce, které mohou zvýšit systémovou expozici takrolimu, zahrnují prokinetika (jako metoklopramid a cisaprid), cimetidin a magnesium-aluminium-hydroxid.

Induktory CYP3A4, které mohou vést ke snížení hladin takrolimu v krvi

Klinicky vykazují schopnost snižovat hladiny takrolimu v krvi následující látky:

Silné interakce byly pozorovány u rifampicinu, fenytoinu, třezalky (*Hypericum perforatum*), což může vyžadovat zvýšení dávky takrolimu téměř u všech pacientů. Klinicky významné interakce byly pozorovány rovněž u fenobarbitalu. Prokázalo se, že udržovací dávky kortikosteroidů snižují hladiny takrolimu v krvi.

Vysoké dávky prednizolonu nebo metylprednizolonu podávané při léčbě akutní rejekce mají potenciál zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi.

Karbamazepin, metamizol a isoniazid mohou snižovat koncentraci takrolimu.

Vliv takrolimu na metabolismus jiných léčivých přípravků

Takrolimus je známý inhibitor CYP3A4. Z toho důvodu může souběžné užívání takrolimu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány pomocí CYP3A4, ovlivnit metabolismus těchto léčivých přípravků.

Současné podávání takrolimu prodlužuje poločas cyklosporinu. Kromě toho se mohou vyskytnout synergistické/aditivní nefrotoxické účinky. Z tohoto důvodu se kombinované podávání cyklosporinu a takrolimu nedoporučuje a pokud podáváme takrolimus pacientům, kteří před tím užívali cyklosporin, je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz bod 4.2 a 4.4).

Bylo prokázáno, že takrolimus zvyšuje hladiny fenytoinu v krvi.

Takrolimus může snížit clearance steroidních antikoncepčních prostředků. Poněvadž to může mít za následek zvýšené hladiny těchto hormonů v krvi, je třeba opatrnosti při rozhodování o kontracepčních opatřeních.

Znalosti o interakcích takrolimu se statiny jsou omezené. Z klinických údajů lze soudit, že farmakokinetika statinů není současným podáváním takrolimu zásadně ovlivněna.

Údaje ze zkoušek na zvířatech ukázaly, že takrolimus může snižovat clearance a zvyšovat poločas

fenobarbitalu a fenazonu.

Ostatní interakce vedoucí ke škodlivým klinickým účinkům

Současné užívání takrolimu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že mají nefrotoxický nebo neurotoxický účinek, může toto působení zvýšit (např. aminoglykozidy, inhibitory gyrázy, vankomycin, kotrimoxazol, NSAID, ganciklovir nebo aciklovir).

Zvýšená nefrotoxicita byla také pozorována po podání amfotericinu B a ibuprofenu ve spojení s takrolimem.

Vzhledem k tomu, že léčba takrolimem může být spojena s hyperkalemií nebo může zvýšit již existující hyperkalemiu, je třeba se vyhnout vysokému příjmu draslíku a diuretikům šetřícím draslík (např. amiloridu, triamterenu nebo spironolaktonu) (viz bod 4.4).

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na vakcinaci, takže vakcinace v době léčby takrolimem může být méně účinná. Je třeba se vyhnout použití vakcín se živými oslabenými kmeny (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje u lidí potvrdily, že takrolimus prochází placentou. Omezené údaje od příjemců transplantovaných orgánů neprokazují, že by ve srovnání s jinými imunosupresivními léčivými přípravky bylo riziko nežádoucích účinků a vlivu na průběh a výsledek těhotenství během léčby takrolimem zvýšeno. Nicméně byly hlášeny případy samovolných potratů. Doposud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní epidemiologické údaje. Podání takrolimu těhotným ženám lze zvážit, pokud je tato léčba nutná, neexistuje bezpečnější alternativa a očekávaný prospěch ospravedlní potenciální riziko pro plod. V případě expozice *in utero* se doporučuje sledování novorozence s ohledem na potenciální nežádoucí příhody takrolimu (zvláště vliv na ledviny). Existuje riziko předčasného porodu (< 37. týden) (incidence byla 66 ze 126 porodů, tj. 53,7 %; ukázalo se nicméně, že většina novorozenců měla vzhledem ke svému gestačnímu věku normální porodní váhu) a také hyperkalemie u novorozence (incidence 8 ze 111 novorozenců, tj. 7,2 %), která se však spontánně upraví. U potkanů a králíků způsobuje takrolimus embryofetální toxicitu a to v dávkách, které vykazují toxicitu pro matku (viz bod 5.3).

Kojení

Údaje u lidí dále potvrdily, že takrolimus je vylučován do mateřského mléka. Protože se nedá vyloučit škodlivý vliv na novorozence, neměly by ženy v době užívání přípravku Advagraf kojit.

Fertilita

U potkanů byl pozorován negativní vliv takrolimu na fertilitu samců (snížený počet a pohyblivost spermií) (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Takrolimus může způsobit zrakové a neurologické poruchy. Tento účinek může být zvýšen, jestliže je současně s takrolimem podáván alkohol.

Studie hodnotící účinky takrolimu (Advagraf) na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Vzhledem k základnímu onemocnění a množství současně podávaných léků je profil nežádoucích účinků spojených s imunosupresivou často těžké stanovit.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (vyskytující se u více než 10 % pacientů) jsou tremor, porucha funkce ledvin, hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkalemie, infekce, hypertenze a insomnie.

Četnost výskytu nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Tak jako u ostatních vysoce účinných imunosupresiv jsou také při léčbě takrolimem pacienti často vystaveni zvýšenému riziku infekcí (virových, bakteriálních, plísňových, protozoálních). Průběh dříve vzniklých infekcí se může zhoršit. Mohou vzniknout jak generalizované, tak lokalizované infekce. U pacientů léčených imunosupresivou včetně přípravku Advagraf byly hlášeny případy nefropatie spojené s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s virem JC.

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené

U pacientů léčených imunosupresivou je zvýšené riziko vzniku malignit. V souvislosti s léčbou takrolimem byly hlášeny benigní a maligní novotvary, včetně lymfoproliferativních poruch spojených s EBV a malignit kůže.

Poruchy krve a lymfatického systému

časté: anemie, trombocytopenie, leukopenie, abnormální výsledky analýzy erytrocytů, leukocytóza
méně časté: koagulopatie, pancytopenie, neutropenie, abnormální výsledky analýz koagulace a krvácení
vzácné: trombotická trombocytopenická purpura, hypoprotrombinemie
není známo: čistá aplazie červené krevní řady, agranulocytóza, hemolytická anemie

Poruchy imunitního systému

U pacientů, kteří užívají takrolimus, byly pozorovány alergické a anafylaktoidní reakce (viz bod 4.4).

Endokrinní poruchy

vzácné: hirsutismus

Poruchy metabolismu a výživy

velmi časté: diabetes mellitus, hyperglykemické stavy, hyperkalemie
časté: metabolické acidózy, abnormality jiných iontů, hyponatremie, retence tekutin, hypeurikemie, hypomagnezemie, hypokalemie, hypokalcemie, snížená chuť k jídlu, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie
méně časté: dehydratace, hypoglykemie, hypoproteinemie, hyperfosfatemie

Psychiatrické poruchy

velmi časté: insomnie
časté: zmatenost a dezorientace, deprese, příznaky úzkosti, halucinace, duševní poruchy, depresivní nálada, poruchy nálady, noční můry
méně časté: psychotické poruchy

Poruchy nervového systému

velmi časté: bolest hlavy, tremor
časté: poruchy nervového systému, záchvaty, poruchy vědomí, periferní neuropatie, závratě, parestezie a dysestezie, zhoršené psaní
méně časté: encefalopatie, krvácení do centrálního nervového systému a cévní mozkové příhody, kóma, poruchy řeči a používání jazyka, plegie a paréza, amnézie
vzácné: hypertonie
velmi vzácné: myastenien

Poruchy oka

časté: oční poruchy, rozmazané vidění, fotofobie
méně časté: katarakta

vzácné: slepota

Poruchy ucha a labyrintu

časté: tinnitus
méně časté: hypoakusie
vzácné: percepční hluchota
velmi vzácné: porucha sluchu

Srdeční poruchy

časté: ischemická choroba srdeční, tachykardie
méně časté: srdeční selhání, ventrikulární arytmie a zástava srdce, supraventrikulární arytmie, kardiomyopatie, ventrikulární hypertrofie, palpitate
vzácné: perikardiální výpotek
velmi vzácné: torsades de pointes

Cévní poruchy

velmi časté: hypertenze
časté: tromboembolické a ischemické příhody, cévní hypotenzivní poruchy, krvácení, periferní vaskulární poruchy,
méně časté: hluboká žilní trombóza končetin, šok, infarkt

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

časté: poruchy parenchymu plic, dušnost, pleurální výpotek, kašel, faryngitis, nazální kongesce a záněty
méně časté: respirační selhání, poruchy respiračního traktu, astma
vzácné: syndrom akutní respirační tísně

Gastrointestinální poruchy

velmi časté: průjem, nauzea
časté: gastrointestinální příznaky, zvracení, gastrointestinální a abdominální bolest, gastrointestinální zánětlivé stavy, gastrointestinální krvácení, gastrointestinální ulcerace a perforace, ascites, stomatitida a ulcerace, zácpa, dyspeptické příznaky, flatulence, plynatost a distenze střev, řídká stolice
méně časté: akutní a chronická pankreatitida, paralytický ileus, refluxní choroba jícnu, porucha vyprazdňování žaludku
vzácné: pankreatická pseudocysta, subileus

Poruchy jater a žlučových cest

časté: poruchy žlučových cest, hepatocelulární poškození a hepatitida, cholestáza a ikterus,
vzácné: venookluzivní choroba jater, trombóza arteria hepatica
velmi vzácné: selhání jater

Poruchy kůže a podkožní tkáně

časté: vyrážka, pruritus, alopecie, akné, zvýšené pocení
méně časté: dermatitis, fotosenzitivita
vzácné: toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)
velmi vzácné: Stevens-Johnsonův syndrom

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

časté: artralgie, bolest zad, svalové křeče, bolest v končetině
méně časté: kloubní onemocnění
vzácné: snížená pohyblivost

Poruchy ledvin a močových cest

velmi časté: porucha funkce ledvin
časté: renální selhání, akutní renální selhání, toxická nefropatie, renální tubulární nekróza, močové abnormality, oligurie, příznaky postižení močového měchýře a uretry

méně časté: hemolyticko-uremický syndrom, anurie,
velmi vzácné: nefropatie, hemoragická cystitida

Poruchy reprodukčního systému a prsu

méně časté: dysmenorea a děložní krvácení

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

časté: febrilní stavy, bolest a diskomfort, astenické stavy, edém, porucha percepce tělesné teploty, méně časté: onemocnění podobající se chřipce, nervozita, abnormální pocit, multiorgánové selhání, pocit tlaku na hrudi, teplotní intolerance
vzácné: pády, vředy, tíseň na hrudi, žízeň
velmi vzácné: zmnožení tukové tkáně

Vyšetření

velmi časté: abnormální funkční jaterní testy
časté: zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená tělesná hmotnost
méně časté: zvýšená sérová amyláza, abnormální EKG nálezy, abnormality při vyšetření srdeční frekvence a pulzu, snížená tělesná hmotnost, zvýšená hladina laktát-dehydrogenázy v krvi
velmi vzácné: abnormální echokardiogram, prodloužení intervalu QT na EKG

Poranění, otravy a procedurální komplikace

časté: primární dysfunkce štěpu
Byly pozorovány chyby v medikaci včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn různých forem takrolimu s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. V této souvislosti byla hlášena řada případů rejekce transplantátu (četnost nelze z dostupných údajů určit).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním jsou omezené. Bylo popsáno několik případů náhodného předávkování takrolimem s následujícími příznaky: tremor, bolest hlavy, nauzea a zvracení, infekce, kopřivka, letargie, zvýšené hladiny dusíku močoviny v krvi, sérového kreatininu a hladiny alaninaminotransferázy.

Při předávkování takrolimem neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud k němu dojde, je třeba zahájit obecná podpůrná opatření a symptomatickou léčbu.

Vysoká molekulární hmotnost, nízká rozpustnost ve vodě a rozsáhlá vazba na erythrocyty a plazmatické bílkoviny jsou důvodem, proč se předpokládá, že takrolimus nebude dialyzovatelný. U ojedinělých pacientů s velmi vysokými plazmatickými hladinami byla při redukci toxických koncentrací takrolimu efektivní hemofiltrace, eventuálně hemodiafiltrace. Při perorální intoxikaci je užitečný výplach žaludku a/nebo použití adsorbentů (jako je aktivní uhlí), pokud se použijí krátce po podání.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu, ATC kód: L04AD02

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že účinek takrolimu na molekulární úrovni je zprostředkován vazbou na cytosolový protein (FKBP12), který je zodpovědný za nitrobuňčnou akumulaci sloučeniny. Komplex FKBP12 -

takrolimus se specificky a kompetitivně váže na kalcineurin, čímž ho inhibuje. Tím dochází ke kalcium dependentní inhibici signálních drah T buněk, čímž se zamezí transkripci určité skupiny genů cytokinů.

Takrolimus je silné imunosupresivum, jehož účinek byl ověřen v pokusech *in vitro* a *in vivo*.

Takrolimus zejména inhibuje tvorbu cytotoxických lymfocytů, které jsou hlavně zodpovědné za odhojení štěpů. Potlačuje aktivaci T buněk a proliferaci B buněk, která je závislá na T pomocných buňkách, a také tvorbu lymfokinů (jako např. interleukinu 2, interleukinu 3 a γ -interferonu) a expresi receptorů interleukinu 2.

Výsledky z klinických studií s takrolimem podávaným jednou denně – přípravek Advagraf

Transplantace jater

Účinnost a bezpečnost přípravků Advagraf a Prograf, u obou v kombinaci s kortikosteroidy, byla porovnávána u 471 *de novo* příjemců jaterního transplantátu. Četnost biopsií potvrzené akutní rejekce v období prvních 24 týdnů po transplantaci byla 32,6 % ve skupině užívající Advagraf (N = 237) a 29,3 % ve skupině užívající Prograf (N = 234). Rozdíl v účinnosti léčby (Advagraf-Prograf) činil 3,3 % (95 % interval spolehlivosti [-5,7 %, 12,3 %]). Podíl pacientů s dvanáctiměsíčním přežitím byl 89,2 % ve skupině užívající Advagraf a 90,8 % ve skupině užívající Prograf. Ve skupině užívající Advagraf zemřelo 25 pacientů (14 žen, 11 mužů) a ve skupině užívající Prograf 24 pacientů (5 žen, 19 mužů). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 85,3 % (Advagraf) a 85,6 % (Prograf) pacientů.

Transplantace ledvin

Účinnost a bezpečnost přípravků Advagraf a Prograf, u obou v kombinaci s mofetil mykofenolátem (MMF) a kortikosteroidy, byla porovnávána u 667 *de novo* příjemců ledvinového transplantátu. Četnost biopsií potvrzené akutní rejekce v období prvních 24 týdnů po transplantaci byla 18,6 % ve skupině užívající Advagraf (N = 331) a 14,9 % ve skupině užívající Prograf (N = 336). Rozdíl v účinnosti léčby (Advagraf-Prograf) činil 3,8 % (95 % interval spolehlivosti [-2,1 %, 9,6 %]). Podíl pacientů s dvanáctiměsíčním přežíváním byl 96,9 % ve skupině užívající Advagraf a 97,5 % ve skupině užívající Prograf. Ve skupině užívající Advagraf zemřelo 10 pacientů (3 ženy, 7 mužů) a ve skupině užívající Prograf 8 pacientů (3 ženy, 5 mužů). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 91,5 % (Advagraf) a 92,8 % (Prograf) pacientů.

Účinnost a bezpečnost přípravku Prograf, cyklosporinu a přípravku Advagraf, u všech v kombinaci s protilátkovou indukcí basiliximabem, MMF a kortikosteroidy, byla porovnávána u 638 *de novo* příjemců ledvinového transplantátu. Incidence selhání léčby po 12 měsících (definovaného jako smrt, ztráta štěpu, biopsií potvrzená akutní rejekce nebo nemožnost dalšího sledování pacienta) byla 14 % ve skupině užívající Advagraf (N = 214), 15,1 % ve skupině užívající Prograf (N = 212) a 17,0 % ve skupině cyklosporinu (N = 212). Rozdíl v účinnosti léčby činil -3,0 % (Advagraf-cyklosporin) (95,2 % interval spolehlivosti [-9,9 %, 4,0 %]) při srovnání přípravku Advagraf s cyklosporinem a -1,9 % (Prograf-cyklosporin) (95,2 % interval spolehlivosti [-8,9 %, 5,2 %]) při srovnání Prografu s cyklosporinem. Podíly pacientů s dvanáctiměsíčním přežíváním byly následující: 98,6 % (Advagraf), 95,7 % (Prograf) a 97,6 % (cyklosporin). Ve skupině užívající Advagraf zemřeli 3 pacienti (všichni byli muži), ve skupině užívající Prograf 10 pacientů (3 ženy, 7 mužů) a v cyklosporinové skupině 6 pacientů (3 muži a 3 ženy). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 96,7 % (Advagraf), 92,9 % (Prograf) a 95,7 % (cyklosporin) pacientů.

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Prograf tobolky podávaného dvakrát denně u primárních transplantací orgánů

V prospektivních studiích byl účinek takrolimu jako primárního imunosupresiva sledován u přibližně 175 pacientů po transplantaci plic, 475 pacientů po transplantaci pankreatu a 630 pacientů po transplantaci střeva. Celkově lze říct, že bezpečnostní profil takrolimu v těchto uveřejněných studiích byl podobný jako v rozsáhlých studiích, kde byl takrolimus použit jako primární léčba u transplantací jater, ledvin a srdce. Výsledky účinnosti v největších studiích každé indikace jsou shrnuty níže.

Transplantace plic

Předběžná analýza nedávné multicentrické studie s perorálním přípravkem Prograf se zabývala 110 pacienty, kteří podle náhodného výběru 1:1 dostávali buď takrolimus, nebo cyklosporin. Léčba

takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,01 až 0,03 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,05 až 0,3 mg/kg/den. V prvním roce po transplantaci byl hlášen nižší výskyt akutních rejekcí u pacientů léčených takrolimem oproti těm, kteří byli léčeni cyklosporinem (11,5 % proti 22,6 %), nižší výskyt chronických rejekcí a syndromu obliterující bronchiolitidy (2,86 % proti 8,57 %). Podíl jednoletého přežití pacientů byl 80,8 % u takrolimu a 83 % u cyklosporinové skupiny.

Další randomizovaná studie zahrnovala 66 pacientů léčených takrolimem oproti 67 pacientům léčeným cyklosporinem. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,025 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávce 0,15 mg/kg/den s následným přizpůsobením dávky cílovým minimálním hladinám v rovnovážném stavu v krvi v rozmezí 10 až 20 ng/ml. Jeden rok přežilo 83 % pacientů léčených takrolimem a 71 % těch, kteří byli léčeni cyklosporinem, dvouleté přežití bylo podle uvedeného pořadí 76 % a 66 %. Akutní rejekční příhody na 100 pacientů/dnů byly početně méně časté u skupiny s takrolimem (0,85 příhod), než u skupiny užívající cyklosporin (1,09 příhod). Obliterující bronchiolitida vznikla u 21,7 % pacientů léčených takrolimem a u 38,0 % pacientů cyklosporinové skupiny ($p=0,025$). Přejít na takrolimus byl potřebný u významně větší skupiny pacientů léčených cyklosporinem ($n=13$), než přechod takrolimem léčených pacientů na cyklosporin ($n=2$) ($p=0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995; 60:580).

V další dvoucentrické studii bylo náhodně vybráno 26 pacientů do takrolimové skupiny a 24 do cyklosporinové skupiny. Podávání takrolimu bylo zahájeno kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,05 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,1 až 0,3 mg/kg/den s následným přizpůsobováním dávky cílovým minimálním hladinám v rovnovážném stavu v krvi v rozmezí 12 až 15 ng/ml. Jeden rok přežilo 73,1 % pacientů léčených takrolimem a 79,2 % pacientů léčených cyklosporinem. Absence akutní rejekce po transplantaci plic byla vyšší ve skupině léčené takrolimem po 6 měsících (57,7 % proti 45,8 %) i po jednom roce (50 % proti 33,3 %).

Tyto tři studie vykazovaly podobné přežívání. Výskyt akutní rejekce byl ve všech třech studiích početně nižší u takrolimu a jedna ze studií zjistila významně nižší výskyt syndromu obliterující bronchiolitidy při léčbě takrolimem.

Transplantace pankreatu

Multicentrická studie s perorálním přípravkem Prograf zahrnovala 205 pacientů, kteří podstoupili současnou transplantaci pankreatu a ledvin, z nichž bylo metodou náhodného výběru 103 určeno k užívání takrolimu a 102 užívalo cyklosporin. Počáteční perorální dávka takrolimu podle protokolu byla 0,2 mg/kg/den a později byla přizpůsobována tak, aby bylo dosaženo cílových minimálních hladin v rovnovážném stavu v krvi 8 až 15 ng/ml pátého dne a 5 až 10 ng/ml po šestém měsíci. Přežívání transplantovaného pankreatu jeden rok po operaci bylo významně vyšší u takrolimu 91,3 %, než u cyklosporinu 74,5 % ($p<0,0005$), zatímco přežití ledvinového štěpu bylo v obou skupinách podobné. Celkem 34 pacientů bylo převedeno z léčby cyklosporinem na takrolimus, ale pouze 6 pacientů léčených takrolimem vyžadovalo převedení na alternativní terapii.

Transplantace střeva

Uveřejněná klinická studie z jednoho centra o použití perorálního přípravku Prograf k primární léčbě po transplantaci střeva ukázala, že vypočítaná četnost přežití 155 pacientů (65 po transplantaci pouze střeva, 75 jater a střeva, 25 po multiviscerální transplantaci), kteří dostávali takrolimus a prednizon byla 75 % po jednom roce, 54 % po 5 letech a 42 % po 10 letech. V prvních letech byla počáteční perorální dávka takrolimu 0,3 mg/kg/den. Současně se vzrůstající zkušeností se v průběhu 11 let trvale zlepšovaly i výsledky. Zřejmě k tomu přispěla v této indikaci během let řada inovací, jako například technika pro časnou detekci infekce virem Epstein-Barr (EBV) a CMV, augmentace kostní dřeně, současné užívání daklizumabu, antagonisty interleukinu 2, nižší počáteční dávky takrolimu s cílovými minimálními hladinami v rovnovážném stavu 10 až 15 ng/ml a nejnověji také ozařování alotransplantátu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bylo prokázáno, že u člověka může docházet k absorpci takrolimu v celém zažívacím traktu. Celkově je takrolimus rychle absorbován. Advagraf je forma takrolimu s prodlouženým uvolňováním;

vyznačuje se tedy prodlouženým perorálním absorpčním profilem s průměrným časem k dosažení maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) přibližně 2 hodiny (t_{max}).

Absorpce je variabilní a průměrná perorální biologická dostupnost takrolimu (stanovená u přípravku Prograf) leží v rozmezí 20 – 25 % (individuální rozmezí u dospělých pacientů je 6 % - 43 %).

Perorální biologická dostupnost přípravku Advagraf se snižuje, pokud je podán po jídle. Jak rychlost, tak rozsah absorpce přípravku Advagraf se snižuje, je-li přípravek podáván s jídlem.

Žluč neovlivňuje absorpci takrolimu; léčbu přípravkem Advagraf lze tedy zahájit perorálně.

U přípravku Advagraf existuje těsná korelace mezi AUC a minimálními hladinami v rovnovážném stavu v plné krvi. Monitorování minimálních hladin v rovnovážném stavu v plné krvi je proto vhodným způsobem pro odhad systémové expozice.

Distribuce

Distribuce takrolimu po intravenózním podání má u člověka bifázický průběh. V systémovém oběhu se takrolimus silně váže na erytrocyty, což má za následek distribuční poměr koncentrací mezi plnou krví a plazmou 20:1. V plazmě se takrolimus silně váže (> 98,8 %) na plazmatické bílkoviny, hlavně na sérový albumin a α -1-kyselý glykoprotein.

Takrolimus je v těle do velké míry distribuován. Distribuční objem v rovnovážném stavu odvozený od plazmatické koncentrace je přibližně 1300 l (u zdravých dobrovolníků). Odpovídajícím údajem v plné krvi je průměrně 47,6 l.

Metabolismus

Takrolimus je z velké části metabolizován v játrech, primárně cytochromem P450-3A4. Takrolimus je také ze značné části metabolizován ve střevní stěně. Bylo identifikováno několik metabolitů. Pouze u jednoho z nich byla *in vitro* prokázána imunosupresivní aktivita podobná takrolimu. Ostatní metabolity vykazovaly pouze malou nebo žádnou imunosupresivní aktivitu. V systémovém oběhu byl nalezen pouze jeden z neaktivních metabolitů v nízkých koncentracích. Metabolity tedy nepřispívají k farmakologické aktivitě takrolimu.

Eliminace

Takrolimus je látka s nízkou clearance. U zdravých dobrovolníků byla celková tělesná clearance stanovená z plné krve v průměru 2,25 l/hod. U dospělých pacientů po transplantaci jater, ledvin a srdce byla naměřena clearance 4,1 l/hod., 6,7 l/hod. a 3,9 l/hod. podle uvedeného pořadí. Předpokládá se, že takové faktory jako nízký hematokrit a nízká hladina bílkovin, které mají za následek zvýšení podílu nevázané frakce takrolimu, nebo zvýšení metabolismu indukované kortikosteroidy mohou být odpovědné za vyšší clearance pozorované u příjemců transplantátů.

Poločas takrolimu je dlouhý a variabilní. U zdravých jedinců je průměrný poločas stanovený v plné krvi přibližně 43 hodin.

Po intravenózním i perorálním podání takrolimu značeného ^{14}C se většina radioaktivity eliminovala stolicí. Přibližně 2 % se vyloučila močí. Méně než 1 % nezměněného takrolimu bylo detekováno v moči a stolicí, což ukazuje, že takrolimus je takřka úplně metabolizován před eliminací a že žluč má zásadní roli v procesu eliminace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve zkouškách toxicity na potkanech a paviánech byly nejvíce postiženými orgány ledviny a pankreas. U potkanů měl takrolimus toxické účinky na nervový systém a oči. U králíků byly po intravenózním podání takrolimu pozorovány reverzibilní kardiotoxické účinky.

U některých živočišných druhů se objevilo prodloužení QTc intervalu po intravenózním podání dávky od 0,1 do 1,0 mg/kg formou rychlé infuze /bolusové injekce. Maximální koncentrace v krvi, dosažené těmito dávkami, přesahovaly hodnotu 150 ng/ml, což je více než 6 násobek průměrné maximální koncentrace naměřené při použití přípravku Advagraf při transplantaci v klinické praxi.

U potkanů a králíků byla pozorována embryofetální toxicita, a to pouze v dávkách, které způsobily významné poškození mateřského organismu. U potkanů byly po podání toxických dávek postiženy samičí rozmnožovací funkce včetně porodu a potomstvo vykazovalo sníženou porodní hmotnost, životaschopnost a zhoršení růstu.

U potkanů byl zaznamenán nepříznivý účinek takrolimu na samčí plodnost projevující se sníženým množstvím a pohyblivostí spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Hypromelosa
Ethylcelulosa
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát.

Obal tobolky:

Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Natrium-lauryl-sulfát
Želatina.

Potiskový inkoust (Opacode S-1-15083):

Šelak
Sójový lecitin
Simetikon
Červený oxid železitý (E 172)
Hydroxypropylcelulosa.

6.2 Inkompatibility

Takrolimus není kompatibilní s PVC (polyvinylchlorid). Sondy, stříkačky nebo jiná zařízení, které se používají k přípravě suspenze z obsahu tobolky přípravku Advagraf nesmí obsahovat PVC.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po otevření hliníkového sáčku: 1 rok.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Transparentní PVC/PVDC/Al blistr nebo perforovaný blistr jednodávkový, Al sáček obsahující vysoušedlo, 10 tobolek v blistru.

Velikost balení: 30, 50 nebo 100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním v blistru nebo 30x1, 50x1 nebo 100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním v perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/387/011
EU/1/07/387/012
EU/1/07/387/013
EU/1/07/387/021
EU/1/07/387/022
EU/1/07/387/023

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. dubna 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 13. dubna 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Advagraf 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 5 mg tacrolimusum (ve formě monohydrátu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 510,9 mg laktosy.

Inkoust potisku používaný k označení tobolky obsahuje stopová množství sójového lecitinu (0,48 % z celkového složení inkoustu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním.

Želatinové tobolky s červeným potiskem „5 mg“ na šedočerveném víčku tobolky a „★687“ na oranžovém těle tobolky, obsahující bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých příjemců ledvinového nebo jaterního alogenního štěpu.

Léčba v případě rejekce alogenního štěpu nereagujícího na léčbu jinými imunosupresivními léčivými přípravky u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Advagraf je perorální forma takrolimu určená k podávání jednou denně. Léčba přípravkem Advagraf vyžaduje pečlivé sledování personálem, který je přiměřeně kvalifikován a vybaven. Předepisovat tento léčivý přípravek a provádět změny imunosupresivní léčby může pouze lékař, který má zkušenosti s imunosupresivní léčbou a péčí o pacienty po transplantaci.

Náhodná, nezamýšlená nebo nekontrolovaná záměna různých forem takrolimu, a to jak s okamžitým tak s prodlouženým uvolňováním, je nebezpečná. Může vést k rejekci štěpu nebo zvýšenému výskytu nežádoucích účinků včetně nedostatečné nebo nadměrné imunosuprese v důsledku klinicky významných rozdílů v systémové expozici takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny formy nebo režimu dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii (viz bod 4.4 a 4.8). Po konverzi na jakoukoli jinou formu je nutno monitorovat terapeutické hladiny a provést úpravu dávky tak, aby se systémová expozice takrolimu udržovala na stále stejné úrovni.

Dávkování

Doporučené počáteční dávky, které jsou uvedeny dále, jsou myšleny pouze jako návod. V počátečním pooperačním období je přípravek Advagraf běžně podáván v kombinaci s jinými imunosupresivy. Dávky se mohou lišit v závislosti na zvoleném imunosupresivním režimu. Dávkování léčivého přípravku Advagraf musí být založeno primárně na individuálním klinickém zhodnocení rejekce a

tolerability každého pacienta, doplněném sledováním hladiny takrolimu v krvi (viz níže pod „Sledování terapeutických hladin“). Jestliže jsou zřejmé klinické známky rejekce, je třeba zvážit změnu imunosupresivního režimu.

U pacientů po transplantaci ledvin nebo jater *de novo* byla 1. den AUC_{0-24} takrolimu při shodných dávkách u přípravku Advagraf o 30 % resp. 50 % nižší než u tobolek s okamžitým uvolňováním (Prograf). Do 4. dne byla systémová expozice vycházející z měření minimálních koncentrací u pacientů po transplantaci ledvin i jater u obou forem podobná. Během prvních dvou týdnů po transplantaci se u přípravku Advagraf doporučuje pečlivé a pravidelné monitorování minimálních hladin takrolimu, aby se zajistila adekvátní expozice léku v časném potransplantačním období. Vzhledem k tomu, že takrolimus je látka s nízkou clearance, může u přípravku Advagraf trvat několik dní než se po úpravě režimu dávkování dosáhne ustáleného stavu.

Aby se zabránilo rejekci transplantovaného štěpu, musí být imunosupresivní léčba dlouhodobá a nelze tedy stanovit maximální délku perorálního podávání.

Profylaxe rejekce transplantátu ledviny

Léčba přípravkem Advagraf by měla začít dávkou 0,20-0,30 mg/kg/den podanou v jedné dávce ráno. Léčba má začít do 24 hodin po ukončení chirurgického zákroku.

V potransplantačním období se dávky přípravku Advagraf obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit souběžnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii přípravkem Advagraf. Potransplantační změny stavu pacienta mohou změnit farmakokinetiku takrolimu a mohou vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Profylaxe rejekce transplantátu jater

Léčbu přípravkem Advagraf je třeba začít dávkou 0,10-0,20 mg/kg/den podanou v jedné dávce ráno. Podávání by mělo začít přibližně 12-18 hodin po skončení operace.

V potransplantačním období se dávky přípravku Advagraf obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit souběžnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii přípravkem Advagraf. Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Konverze pacientů léčených přípravkem Prograf na Advagraf

U pacientů příjemců alotransplantátu, kteří jsou na udržovací terapii přípravkem Prograf tobolky podávaným dvakrát denně a vyžadují převod na Advagraf jednou denně, by měl být tento převod proveden v poměru 1 : 1 (mg:mg) celkové denní dávky. Advagraf se užívá ráno.

U stabilizovaných pacientů převáděných z přípravku Prograf tobolky (podávaného 2 x denně) na Advagraf (podávaný jednou denně) v poměru 1 : 1 (mg:mg) celkové denní dávky byla u přípravku Advagraf systémová expozice takrolimu (AUC_{0-24}) přibližně o 10 % nižší než u přípravku Prograf. Vztah mezi minimálními hladinami takrolimu (C_{24}) a systémovou expozicí (AUC_{0-24}) jsou u přípravku Advagraf podobné jako u přípravku Prograf. Při konverzi z přípravku Prograf tobolky na Advagraf by měly být minimální hladiny takrolimu měřeny před konverzí a během 2 týdnů po konverzi. Po konverzi je třeba monitorovat minimální hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby provést úpravu dávky tak, aby se udržela podobná systémová expozice. Dávky je třeba upravovat tak, aby se zajistila podobná úroveň systémové expozice.

Konverze z cyklosporinu na takrolimus

Pacientům převáděným z terapie založené na cyklosporinu na terapii založenou na takrolimu je nutné věnovat pozornost (viz bod 4.4 a 4.5). Podávání cyklosporinu a takrolimu v kombinaci se nedoporučuje. Terapie přípravkem Advagraf má být zahájena s ohledem na koncentraci cyklosporinu v krvi a po zvážení klinického stavu pacienta. V případě zvýšených hladin cyklosporinu v krvi je vhodné odložit podávání takrolimu. V praxi byla terapie takrolimem zahajována 12-24 hodin po ukončení léčby cyklosporinem. Po změně terapie je třeba pokračovat ve sledování hladiny cyklosporinu v krvi, protože může být ovlivněna jeho clearance.

Léčba rejekce alogenního štěpu

Mezi opatření používaná ke zvládnutí epizod rejekce patří zvýšení dávky takrolimu, doplňková léčba kortikosteroidy nebo krátkodobé podávání monoklonálních nebo polyklonálních protilátek. Pokud se objeví známky toxicity jako je výskyt závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.8) může být nutné dávku přípravku Advagraf snížit.

Léčba rejekce alogenního štěpu po transplantaci ledvin nebo jater

Konverze z jiných imunosupresiv na Advagraf podávaný jednou denně by měla být zahájena počáteční perorální dávkou doporučovanou u transplantace ledvin, resp. jater pro profylaxi rejekce transplantátu.

Léčba rejekce alogenního štěpu po transplantaci srdce

Dospělým pacientům převáděným na Advagraf by měla být podávána počáteční perorální dávka 0,15 mg/kg/den jednou denně, a to ráno.

Léčba rejekce alogenního štěpu po jiných typech transplantací

Ačkoliv nejsou s přípravkem Advagraf žádné klinické zkušenosti u pacientů po transplantaci plic, pankreatu a střeva, Prograf byl u pacientů po transplantaci plic používán v počáteční perorální dávce 0,10 - 0,15 mg/kg/den, u pacientů po transplantaci pankreatu v počáteční perorální dávce 0,2 mg/kg/den a u pacientů po transplantaci střeva v počáteční perorální dávce 0,3 mg/kg/den.

Sledování terapeutických hladin

Dávkování musí být primárně založeno na klinickém odhadu rejekce a tolerance u každého jednotlivého pacienta; pomocným vodítkem jsou výsledky monitorování minimálních hladin takrolimu v krvi.

Pro optimalizaci dávky je dostupných několik imunologických metod stanovení koncentrace takrolimu v krvi. Porovnání koncentrací uveřejněných v literatuře je nutné aplikovat na konkrétní klinické případy opatrně a v souvislosti s použitou metodou. V současné klinické praxi jsou hladiny v plné krvi sledovány pomocí imunologických metod. Vztah mezi minimálními hladinami takrolimu (C_{24}) a systémovou expozicí (AUC_{0-24}) je u obou forem – přípravků Advagraf a Prograf – obdobný.

V potransplantačním období by měly být sledovány minimální hladiny takrolimu v krvi. Stanovení minimální hladiny takrolimu v krvi se má provádět 24 hodin po podání přípravku Advagraf, tedy těsně před podáním další dávky. Doporučuje se časté monitorování minimálních hladin takrolimu během prvních dvou týdnů po transplantaci a další periodické monitorování v udržovací fázi léčby. Minimální hladiny takrolimu je třeba rovněž pečlivě monitorovat po konverzi z přípravku Prograf na Advagraf, při změnách dávky, změně imunosupresivního režimu a současném podávání látek, které mohou ovlivnit koncentraci takrolimu v krvi (viz bod 4.5). Frekvence monitorování krevní hladiny takrolimu je dána klinickou potřebou. Vzhledem k tomu, že takrolimus je látka s nízkou clearance, může trvat několik dní, než se po úpravě režimu dávkování dosáhne cíleného ustáleného stavu.

Údaje z klinických studií naznačují, že většina pacientů může být úspěšně léčena, jestliže se minimální hladina takrolimu v rovnovážném stavu v krvi udržuje pod hodnotou 20 ng/ml. Při interpretaci hladin v plné krvi je nutné zvažovat klinický stav pacienta. V klinické praxi byly minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu v plné krvi v raném potransplantačním období obvykle v rozsahu 5-20 ng/ml u pacientů po transplantaci jater a 10-20 ng/ml u pacientů po transplantaci ledvin a srdce. Potom, v průběhu udržovací léčby, byly krevní hladiny u pacientů po transplantaci jater, ledvin i srdce obvykle v rozmezí 5-15 ng/ml.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

U pacientů se závažným poškozením jater může být nutné snížení dávky, aby se udržely minimální krevní hladiny v rovnovážném stavu v doporučeném cílovém rozmezí.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že farmakokinetika takrolimu není ovlivněna funkcí ledvin (viz bod 5.2), není třeba dávku upravovat. Avšak vzhledem k nefrotoxickému potenciálu takrolimu se

doporučuje pečlivé sledování renálních funkcí (včetně koncentrace sérového kreatininu, výpočtu clearance kreatininu a sledování vylučování moči).

Rasa

Ve srovnání s bělochy mohou černí pacienti vyžadovat k dosažení podobných minimálních hladin vyšší dávky takrolimu.

Pohlaví

Nebyly doloženy žádné rozdíly mezi muži a ženami v dávkách potřebných k dosažení podobných minimálních koncentrací v rovnovážném stavu.

Starší osoby

Z doposud získaných poznatků nevyplývá, že by se dávkování takrolimu u starších osob mělo upravovat.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Advagraf u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti jsou dostupné pouze omezené údaje a na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Advagraf je perorální forma takrolimu podávaná jednou denně. Doporučuje se podávat perorální denní dávku přípravku Advagraf v jedné ranní dávce. Tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním přípravku Advagraf je třeba užít ihned po vyjmutí z blistru. Pacienty je třeba upozornit, aby nepolykali vysoušedlo. Tobolky by měly být spolknuty *celé* s tekutinou (nejlépe vodou).

Obecně by se měl Advagraf užívat nalačno nebo alespoň 1 hodinu před nebo 2 – 3 hodiny po jídle, aby se tak dosáhlo maximální absorpce (viz bod 5.2). Pokud pacient zjistí, že si zapomněl vzít ranní dávku, měl by dávku užít co nejdříve během téhož dne. Neměl by užít dvojnásobnou dávku příští ráno.

U pacientů, kteří nemohou v období těsně po transplantaci užívat perorální formu, lze terapii takrolimem zahájit intravenózně (viz Souhrn údajů o přípravku pro Prograf 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku) v dávce, která by měla činit přibližně 1/5 dávky doporučené v příslušné indikaci pro perorální formu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na takrolimus nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na jiné makrolidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byly pozorovány chyby v medikaci včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn různých forem takrolimu s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. Tyto záměny vedly k závažným nežádoucím účinkům včetně rejekce štěpu a dalším nežádoucím účinkům, které mohou být důsledkem buď nedostatečné nebo nadměrné expozice takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny formy nebo režimu dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii (viz bod 4.2 a 4.8).

Advagraf se nedoporučuje podávat dětem do 18 let vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

Pro Advagraf - formu s prodlouženým uvolňováním – nejsou klinická data pro léčbu rejekce alotransplantátu rezistentní na jiná imunosupresiva u dospělých pacientů dosud k dispozici.

Pro Advagraf nejsou klinická data pro profylaxi rejekce transplantátu u dospělých příjemců srdečního alotransplantátu dosud k dispozici.

V iniciační potransplantační fázi by mělo být rutinně prováděno vyšetřování následujících parametrů: krevní tlak, EKG, neurologický a zrakový stav, glykemie nalačno, ionty (zvláště draslík), jaterní a ledvinové funkční testy, hematologické parametry, srážlivost a hladina bílkovin v plazmě. Pokud dojde ke klinicky relevantním změnám sledovaných parametrů, je třeba imunosupresivní režim příslušně upravit.

Pokud se s takrolimem kombinují látky s potenciálem k interakcím (viz bod 4.5) – zvláště silné inhibitory CYP3A4 (jako telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin nebo klaritromycin) nebo induktory CYP3A4 (jako rifampicin, rifabutin) – je třeba hladiny takrolimu v krvi monitorovat a jeho dávku přizpůsobit tak, aby se udržela podobná úroveň expozice takrolimu.

Vzhledem k riziku interakcí vedoucích buď k poklesu krevních hladin takrolimu a snížení klinického účinku takrolimu, nebo ke zvýšení krevních hladin takrolimu a riziku toxicity takrolimu, je třeba se vyhnout užívání rostlinných léčivých přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nebo jiných rostlinných přípravků současně s přípravkem Advagraf (viz bod 4.5).

Je nutné se vyhnout současnému podávání cyklosporinu a takrolimu a pacientům, kterým je podáván takrolimus poté, co užívali cyklosporin, je nutné věnovat pozornost (viz bod 4.2 a 4.5).

Je třeba se vyhnout vysokému příjmu draslíku a diuretikům šetřícím draslík (viz bod 4.5).

Některé kombinace takrolimu s léčivy, o nichž je známo, že mají nefrotoxický nebo neurotoxický účinek, mohou riziko tohoto účinku zvyšovat (viz bod 4.5).

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na vakcinaci, takže vakcinace v době léčby takrolimem může být méně účinná. Je třeba se vyhnout použití vakcín se živými oslabenými kmeny.

Gastrointestinální poruchy

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny gastrointestinální perforace. Protože gastrointestinální perforace je z léčebného pohledu závažná událost, která může vést k vážnému zdravotnímu stavu nebo k ohrožení života, měla by být zvažována adekvátní léčba ihned, jakmile se objeví podezřelé symptomy nebo příznaky.

Vzhledem k tomu, že hladiny takrolimu v krvi se mohou významně měnit při průjmových stavech, je třeba v těchto případech koncentraci takrolimu v krvi sledovat zvláště pečlivě.

Srdeční poruchy

Vzácně byly při léčbě přípravkem Prograf pozorovány ventrikulární hypertrofie a hypertrofie septa hlášené jako kardiomyopatie; mohou se vyskytnout i u přípravku Advagraf. Většina takových případů byla reverzibilní a vyskytovala se v případech, kdy byly minimální koncentrace takrolimu v rovnovážném stavu v krvi mnohem vyšší než doporučené maximální hladiny. Další faktory, u nichž bylo zjištěno, že zvyšují riziko výskytu těchto klinických stavů, zahrnovaly již dříve existující srdeční choroby, léčbu kortikosteroidy, hypertenzi, dysfunkci ledvin nebo jater, infekce, retenci tekutin a edém. U vysoce rizikových pacientů s výraznou imunosupresí je proto nutné provádět před transplantací i po transplantaci (např. zpočátku po 3 měsících a později po 9-12 měsících) sledování pomocí takových vyšetření, jako je echokardiografie nebo EKG. Pokud dojde k rozvoji abnormalit, je třeba uvážit snížení dávky přípravku Advagraf, nebo změnu léčby na jiný imunosupresivní přípravek. Takrolimus může prodloužit QT interval a může způsobit torsades de pointes. S opatrností je třeba přistupovat k pacientům s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, včetně pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou prodloužení QT intervalu, městnavým srdečním selháním, bradyarytmiemi a iontovými dysbalancemi. S opatrností je také třeba přistupovat k pacientům s diagnostikovaným nebo suspektním vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu nebo získaným prodloužením QT intervalu nebo k pacientům, kteří užívají konkomitantní medikaci, o níž je známo, že prodlužuje QT interval, vyvolává iontové dysbalance nebo zvyšuje expozici takrolimu (viz bod 4.5).

Lymfoproliferativní poruchy a malignity

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy lymfoproliferativních poruch spojených s virem

Epsteina-Barrové (EBV) (viz bod 4.8). Riziko lymfoproliferativních poruch spojených s EBV zvyšuje současné podávání imunosupresiv, jako jsou antilymfotické protilátky (např. basiliximab, daclizumab). U EBV-VCA (virový kapsidový antigen) negativních pacientů bylo hlášeno zvýšené riziko vývoje lymfoproliferativních poruch. V této skupině pacientů je tedy třeba před podáním přípravku Advagraf ověřit EBV-VCA sérologický stav. Během léčby se doporučuje pečlivé monitorování pomocí EBV-PCR. Pozitivní EBV-PCR může přetrvávat měsíce a sama o sobě nemusí být známkou lymfoproliferativní choroby nebo lymfomu.

Stejně jako u jiných vysoce účinných imunosupresiv není míra rizika vzniku sekundárního novotvaru známa (viz bod 4.8).

Tak jako u jiných imunosupresiv by, vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku maligních změn kůže, mělo být vystavení kůže slunečnímu a ultrafialovému světlu omezeno tím, že pacienti nosí ochranné oblečení a používají ochranný krém s vysokým protektivním faktorem.

Pacienti léčení imunosupresivou včetně přípravku Advagraf mají zvýšené riziko oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových i protozoárních). Mezi tyto stavy patří i nefropatie spojená s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojená s virem JC. Tyto infekce jsou často spojeny s vysokou celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným nebo dokonce fatálním stavům. Je třeba, aby bral lékař tyto skutečnosti v úvahu při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů se zhoršující se funkcí ledvin nebo s neurologickými příznaky.

U pacientů léčených takrolimem byl hlášen výskyt reverzibilního posteriorního encefalopatického syndromu (PRES). Pokud se u pacientů užívajících takrolimus objeví příznaky PRES, jako je bolest hlavy, změny duševního stavu, křeče a poruchy vidění, je třeba provést radiologické vyšetření (např. MRI). Pokud je diagnostikován PRES, doporučuje se odpovídající kontrola krevního tlaku a křečí a okamžité přerušování systémového podávání takrolimu. Pokud se přijmou příslušná opatření, většina pacientů se zcela uzdraví.

Čistá aplazie červené řady

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy čisté aplazie červené řady (PRCA). U všech těchto pacientů se vyskytovaly rizikové faktory PRCA jako je infekce parvovirem B19, prodělané onemocnění nebo současné podávání léčivých přípravků spojených s PRCA .

Zvláštní skupiny pacientů

Zkušenosti u pacientů jiné než bílé populace a u pacientů se zvýšeným imunologickým rizikem (např. retransplantace, průkaz panelu reaktivních protilátek (PRA)) jsou omezené.

U pacientů se závažným poškozením jater může být nutné snížení dávky (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Advagraf tobolky obsahují laktosu. Pacienti se vzácnou hereditární intolerancí galaktosy, vrozenou deficiencí laktázy laponského typu nebo malabsorpcí glukosy-galaktosy by neměli tento přípravek užívat.

Inkoust potisku používaný k označení tobolek přípravku Advagraf obsahuje sójový lecitin. U pacientů přecitlivělých na sóju nebo burské oříšky by měly být riziko a závažnost hypersenzitivity zváženy s ohledem na prospěch z užívání přípravku Advagraf.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován jaterním CYP3A4. Byla také prokázána gastrointestinální metabolizace pomocí CYP3A4 ve střevní stěně. Souběžné užívání látek, o nichž je známo, že inhibují nebo indukují CYP3A4, může ovlivnit metabolismus takrolimu, a tím zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi.

Důrazně se doporučuje důkladně sledovat hladiny takrolimu v krvi, stejně jako prodloužení QT intervalu (měření EKG), funkci ledvin a jiné nežádoucí účinky, pokud jsou souběžně podávány látky, které mohou ovlivňovat metabolismus prostřednictvím CYP3A4 nebo jinak působit na hladiny

takrolimu v krvi, a přerušit nebo přizpůsobit podle potřeby dávku takrolimu tak, aby jeho hladiny zůstaly stejné (viz bod 4.2 a 4.4).

Inhibitory CYP3A4, které mohou vést ke zvýšení hladin takrolimu v krvi

Klinicky vykazují schopnost zvyšovat hladiny takrolimu následující látky:

Silné interakce byly pozorovány u antimykotických látek, jako je ketokonazol, flukonazol, itrakonazol a vorikonazol, u makrolidového antibiotika erytromycinu a u inhibitorů HIV proteáz (např. ritonaviru, nelfinaviru, sachinaviru) nebo u inhibitorů HCV proteáz (např. telapreviru, bocepreviru). Současné podávání těchto látek může vyžadovat snížené dávky takrolimu téměř u všech pacientů.

Farmakologické studie ukázaly, že vzestup krevních hladin je hlavně důsledkem zvýšení biologické dostupnosti takrolimu vlivem inhibice gastrointestinálního metabolismu. Účinek na jaterní clearance je vyjádřen méně.

Slabší interakce byly pozorovány u klotrimazolu, klaritromycinu, josamycinu, nifedipinu, nikardipinu, diltiazemu, verapamilu, amiodaronu, danazolu, etinylestradiolu, omeprazolu, nefazodonu a (čínských) bylinných přípravků obsahujících extrakt z rostliny *Schisandra sphenanthera*.

Bylo prokázáno, že následující látky jsou potenciálními inhibitory takrolimového metabolismu *in vitro*: bromokryptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytol, mikonazol, midazolam, nilvadipin, norethindron, chinidin, tamoxifen, (triacyl)oleandomycin.

Bylo zaznamenáno zvýšení hladiny takrolimu v krvi u grapefruitové šťávy, a proto je třeba se vyhnout jejímu požívání.

Lansoprazol a cyklosporin mohou inhibovat metabolismus takrolimu zprostředkovaný CYP3A4 a vést ke zvýšení koncentrací takrolimu v krvi.

Jiné interakce, které mohou vést ke zvýšení hladin takrolimu v krvi

Takrolimus je velkou měrou vázán na plazmatické bílkoviny. Proto je třeba uvážit možnou interakci s jinými léčivými látkami, o nichž je známo, že mají vysokou afinitu k plazmatickým bílkovinám (např. NSAID, perorální antikoagulantia, nebo perorální antidiabetika).

Další potenciální interakce, které mohou zvýšit systémovou expozici takrolimu, zahrnují prokinetika (jako metoklopramid a cisaprid), cimetidin a magnesium-aluminium-hydroxid.

Induktory CYP3A4, které mohou vést ke snížení hladin takrolimu v krvi

Klinicky vykazují schopnost snižovat hladiny takrolimu v krvi následující látky:

Silné interakce byly pozorovány u rifampicinu, fenytoinu, třezalky (*Hypericum perforatum*), což může vyžadovat zvýšení dávky takrolimu téměř u všech pacientů. Klinicky významné interakce byly pozorovány rovněž u fenobarbitalu. Prokázalo se, že udržovací dávky kortikosteroidů snižují hladiny takrolimu v krvi. Vysoké dávky prednizolonu nebo metylprednizolonu podávané při léčbě akutní rejeckce mají potenciál zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi.

Karbamazepin, metamizol a isoniazid mohou snižovat koncentraci takrolimu.

Vliv takrolimu na metabolismus jiných léčivých přípravků

Takrolimus je známý inhibitor CYP3A4. Z toho důvodu může souběžné užívání takrolimu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány pomocí CYP3A4, ovlivnit metabolismus těchto léčivých přípravků. Současné podávání takrolimu prodlužuje poločas cyklosporinu. Kromě toho se mohou vyskytnout synergistické/aditivní nefrotoxické účinky. Z tohoto důvodu se kombinované podávání cyklosporinu a takrolimu nedoporučuje a pokud podáváme takrolimus pacientům, kteří před tím užívali cyklosporin, je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz bod 4.2 a 4.4).

Bylo prokázáno, že takrolimus zvyšuje hladiny fenytoinu v krvi.

Takrolimus může snížit clearance steroidních antikoncepčních prostředků. Poněvadž to může mít za následek zvýšené hladiny těchto hormonů v krvi, je třeba opatrnosti při rozhodování o kontracepčních opatřeních.

Znalosti o interakcích takrolimu se statiny jsou omezené. Z klinických údajů lze soudit, že farmakokinetika statinů není současným podáváním takrolimu zásadně ovlivněna.

Údaje ze zkoušek na zvířatech ukázaly, že takrolimus může snižovat clearance a zvyšovat poločas fenobarbitalu a fenazonu.

Ostatní interakce vedoucí ke škodlivým klinickým účinkům

Současné užívání takrolimu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že mají nefrotoxický nebo

neurotoxický účinek, může toto působení zvýšit (např. aminoglykozidy, inhibitory gyrázy, vankomycin, kotrimoxazol, NSAID, ganciklovir nebo aciklovir). Zvýšená nefrotoxicita byla také pozorována po podání amfotericinu B a ibuprofenu ve spojení s takrolimem.

Vzhledem k tomu, že léčba takrolimem může být spojena s hyperkalemií nebo může zvýšit již existující hyperkalemiu, je třeba se vyhnout vysokému příjmu draslíku a diuretikům šetřícím draslík (např. amiloridu, triamterenu nebo spironolaktonu) (viz bod 4.4).

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na vakcinaci, takže vakcinace v době léčby takrolimem může být méně účinná. Je třeba se vyhnout použití vakcín se živými oslabenými kmeny (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje u lidí potvrdily, že takrolimus prochází placentou. Omezené údaje od příjemců transplantovaných orgánů neprokazují, že by ve srovnání s jinými imunosupresivními léčivými přípravky bylo riziko nežádoucích účinků a vlivu na průběh a výsledek těhotenství během léčby takrolimem zvýšeno. Nicméně byly hlášeny případy samovolných potratů. Doposud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní epidemiologické údaje. Podání takrolimu těhotným ženám lze zvážit, pokud je tato léčba nutná, neexistuje bezpečnější alternativa a očekávaný prospěch ospravedlní potenciální riziko pro plod. V případě expozice *in utero* se doporučuje sledování novorozence s ohledem na potenciální nežádoucí příhody takrolimu (zvláště vliv na ledviny). Existuje riziko předčasného porodu (< 37. týden) (incidence byla 66 ze 126 porodů, tj. 53,7 %; ukázalo se nicméně, že většina novorozenců měla vzhledem ke svému gestačnímu věku normální porodní váhu) a také hyperkalemie u novorozence (incidence 8 ze 111 novorozenců, tj. 7,2 %), která se však spontánně upraví. U potkanů a králíků způsobuje takrolimus embryofetální toxicitu a to v dávkách, které vykazují toxicitu pro matku (viz bod 5.3).

Kojení

Údaje u lidí dále potvrdily, že takrolimus je vylučován do mateřského mléka. Protože se nedá vyloučit škodlivý vliv na novorozence, neměly by ženy v době užívání přípravku Advagraf kojit.

Fertilita

U potkanů byl pozorován negativní vliv takrolimu na fertilitu samců (snížený počet a pohyblivost spermií) (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Takrolimus může způsobit zrakové a neurologické poruchy. Tento účinek může být zvýšen, jestliže je současně s takrolimem podáván alkohol.

Studie hodnotící účinky takrolimu (Advagraf) na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Vzhledem k základnímu onemocnění a množství současně podávaných léků je profil nežádoucích účinků spojených s imunosupresivou často těžké stanovit.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (vyskytující se u více než 10 % pacientů) jsou tremor, porucha funkce ledvin, hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkalemie, infekce, hypertenze a insomnie.

Četnost výskytu nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky

seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Tak jako u ostatních vysoce účinných imunosupresiv jsou také při léčbě takrolimem pacienti často vystaveni zvýšenému riziku infekcí (virových, bakteriálních, plísňových, protozoálních). Průběh dříve vzniklých infekcí se může zhoršit. Mohou vzniknout jak generalizované, tak lokalizované infekce. U pacientů léčených imunosupresivou včetně přípravku Advagraf byly hlášeny případy nefropatie spojené s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s virem JC.

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené

U pacientů léčených imunosupresivou je zvýšené riziko vzniku malignit. V souvislosti s léčbou takrolimem byly hlášeny benigní a maligní novotvary, včetně lymfoproliferativních poruch spojených s EBV a malignit kůže.

Poruchy krve a lymfatického systému

časté: anemie, trombocytopenie, leukopenie, abnormální výsledky analýzy erytrocytů, leukocytóza
méně časté: koagulopatie, pancytopenie, neutropenie, abnormální výsledky analýz koagulace a krvácení
vzácné: trombotická trombocytopenická purpura, hypoprotrombinemie
není známo: čistá aplazie červené krevní řady, agranulocytóza, hemolytická anemie

Poruchy imunitního systému

U pacientů, kteří užívají takrolimus, byly pozorovány alergické a anafylaktoidní reakce (viz bod 4.4).

Endokrinní poruchy

vzácné: hirsutismus

Poruchy metabolismu a výživy

velmi časté: diabetes mellitus, hyperglykemické stavy, hyperkalemie
časté: metabolické acidózy, abnormality jiných iontů, hyponatremie, retence tekutin, hypeurikemie, hypomagnezemie, hypokalemie, hypokalcemie, snížená chuť k jídlu, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie
méně časté: dehydratace, hypoglykemie, hypoproteinemie, hyperfosfatemie

Psychiatrické poruchy

velmi časté: insomnie
časté: zmatenost a dezorientace, deprese, příznaky úzkosti, halucinace, duševní poruchy, depresivní nálada, poruchy nálady, noční můry
méně časté: psychotické poruchy

Poruchy nervového systému

velmi časté: bolest hlavy, tremor
časté: poruchy nervového systému, záchvaty, poruchy vědomí, periferní neuropatie, závrať, parestezie a dysestezie, zhoršené psaní
méně časté: encefalopatie, krvácení do centrálního nervového systému a cévní mozkové příhody, kóma, poruchy řeči a používání jazyka, plegie a paréza, amnézie
vzácné: hypertonie
velmi vzácné: myastenien

Poruchy oka

časté: oční poruchy, rozmazané vidění, fotofobie
méně časté: katarakta
vzácné: slepota

Poruchy ucha a labyrintu

časté: tinnitus

méně časté: hypoakusie
vzácné: percepční hluchota
velmi vzácné: porucha sluchu

Srdeční poruchy

časté: ischemická choroba srdeční, tachykardie
méně časté: srdeční selhání, ventrikulární arytmie a zástava srdce, supraventrikulární arytmie, kardiomyopatie, ventrikulární hypertrofie, palpitace
vzácné: perikardiální výpotek
velmi vzácné: torsades de pointes

Cévní poruchy

velmi časté: hypertenze
časté: tromboembolické a ischemické příhody, cévní hypotenzivní poruchy, krvácení, periferní vaskulární poruchy,
méně časté: hluboká žilní trombóza končetin, šok, infarkt

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

časté: poruchy parenchymu plic, dušnost, pleurální výpotek, kašel, faryngitis, nazální kongesce a záněty
méně časté: respirační selhání, poruchy respiračního traktu, astma
vzácné: syndrom akutní respirační tísně

Gastrointestinální poruchy

velmi časté: průjem, nauzea
časté: gastrointestinální příznaky, zvracení, gastrointestinální a abdominální bolest, gastrointestinální zánětlivé stavy, gastrointestinální krvácení, gastrointestinální ulcerace a perforace, ascites, stomatitida a ulcerace, zácpa, dyspeptické příznaky, flatulence, plynatost a distenze střev, řídká stolice
méně časté: akutní a chronická pankreatitida, paralytický ileus, refluxní choroba jícnu, porucha vyprazdňování žaludku
vzácné: pankreatická pseudocysta, subileus

Poruchy jater a žlučových cest

časté: poruchy žlučových cest, hepatocelulární poškození a hepatitida, cholestáza a ikterus ,
vzácné: venookluzivní choroba jater, trombóza arteria hepatica
velmi vzácné: selhání jater

Poruchy kůže a podkožní tkáně

časté: vyrážka, pruritus, alopecie, akné, zvýšené pocení
méně časté: dermatitis, fotosenzitivita
vzácné: toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)
velmi vzácné: Stevens-Johnsonův syndrom

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

časté: artralgie, bolest zad, svalové křeče, bolest v končetině
méně časté: kloubní onemocnění
vzácné: snížená pohyblivost

Poruchy ledvin a močových cest

velmi časté: porucha funkce ledvin
časté: renální selhání, akutní renální selhání, toxická nefropatie, renální tubulární nekróza, močové abnormality, oligurie, příznaky poškození močového měchýře a uretry
méně časté: hemolyticko-uremický syndrom, anurie,
velmi vzácné: nefropatie, hemoragická cystitida

Poruchy reprodukčního systému a prsu

méně časté: dysmenorea a děložní krvácení

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

časté: febrilní stavy, bolest a diskomfort, astenické stavy, edém, porucha percepce tělesné teploty

méně časté: onemocnění podobající se chřipce, nervozita, abnormální pocit, multiorgánové selhání, pocit tlaku na hrudi, teplotní intolerance

vzácné: pády, vředy, tíseň na hrudi, žízeň

velmi vzácné: zmnožení tukové tkáně

Vyšetření

velmi časté: abnormální funkční jaterní testy

časté: zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená tělesná hmotnost

méně časté: zvýšená sérová amyláza, abnormální EKG nálezy, abnormality při vyšetření srdeční frekvence a pulzu, snížená tělesná hmotnost, zvýšená hladina laktát-dehydrogenázy v krvi

velmi vzácné: abnormální echokardiogram, prodloužení intervalu QT na EKG

Poranění, otravy a procedurální komplikace

časté: primární dysfunkce štěpu

Byly pozorovány chyby v medikaci včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn různých forem takrolimu s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. V této souvislosti byla hlášena řada případů rejekce transplantátu (četnost nelze z dostupných údajů určit).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním jsou omezené. Bylo popsáno několik případů náhodného předávkování takrolimem s následujícími příznaky: tremor, bolest hlavy, nauzea a zvracení, infekce, kopřivka, letargie, zvýšené hladiny dusíku močoviny v krvi, sérového kreatininu a hladiny alaninaminotransferázy.

Při předávkování takrolimem neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud k němu dojde, je třeba zahájit obecná podpůrná opatření a symptomatickou léčbu.

Vysoká molekulární hmotnost, nízká rozpustnost ve vodě a rozsáhlá vazba na erythrocyty a plazmatické bílkoviny jsou důvodem, proč se předpokládá, že takrolimus nebude dialyzovatelný. U ojedinělých pacientů s velmi vysokými plazmatickými hladinami byla při redukcí toxických koncentrací takrolimu efektivní hemofiltrace, eventuálně hemodiafiltrace. Při perorální intoxikaci je užitečný výplach žaludku a/nebo použití adsorbentů (jako je aktivní uhlí), pokud se použijí krátce po podání.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu, ATC kód: L04AD02

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že účinek takrolimu na molekulární úrovni je zprostředkován vazbou na cytosolový protein (FKBP12), který je zodpovědný za nitro-buněčnou akumulaci sloučeniny. Komplex FKBP12 - takrolimus se specificky a kompetitivně váže na kalcineurin, čímž ho inhibuje. Tím dochází ke kalcium dependentní inhibici signálních drah T buněk, čímž se zamezí transkripci určité skupiny genů cytokinů.

Takrolimus je silné imunosupresivum, jehož účinek byl ověřen v pokusech *in vitro* a *in vivo*. Takrolimus zejména inhibuje tvorbu cytotoxických lymfocytů, které jsou hlavně zodpovědné za odhojení štěpů. Potlačuje aktivaci T buněk a proliferaci B buněk, která je závislá na T pomocných buňkách, a také tvorbu lymfokinů (jako např. interleukinu 2, interleukinu 3 a γ -interferonu) a expresi receptorů interleukinu 2.

Výsledky z klinických studií s takrolimem podávaným jednou denně – přípravek Advagraf

Transplantace jater

Účinnost a bezpečnost přípravků Advagraf a Prograf, u obou v kombinaci s kortikosteroidy, byla porovnávána u 471 *de novo* příjemců jaterního transplantátu. Četnost biopsií potvrzené akutní rejekce v období prvních 24 týdnů po transplantaci byla 32,6 % ve skupině užívající Advagraf (N = 237) a 29,3 % ve skupině užívající Prograf (N = 234). Rozdíl v účinnosti léčby (Advagraf-Prograf) činil 3,3 % (95 % interval spolehlivosti [-5,7 %, 12,3 %]). Podíl pacientů s dvanáctiměsíčním přežitím byl 89,2 % ve skupině užívající Advagraf a 90,8 % ve skupině užívající Prograf. Ve skupině užívající Advagraf zemřelo 25 pacientů (14 žen, 11 mužů) a ve skupině užívající Prograf 24 pacientů (5 žen, 19 mužů). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 85,3 % (Advagraf) a 85,6 % (Prograf) pacientů.

Transplantace ledvin

Účinnost a bezpečnost přípravků Advagraf a Prograf, u obou v kombinaci s mofetil mykofenolátem (MMF) a kortikosteroidy, byla porovnávána u 667 *de novo* příjemců ledvinového transplantátu. Četnost biopsií potvrzené akutní rejekce v období prvních 24 týdnů po transplantaci byla 18,6 % ve skupině užívající Advagraf (N = 331) a 14,9 % ve skupině užívající Prograf (N = 336). Rozdíl v účinnosti léčby (Advagraf-Prograf) činil 3,8 % (95 % interval spolehlivosti [-2,1 %, 9,6 %]). Podíl pacientů s dvanáctiměsíčním přežíváním byl 96,9 % ve skupině užívající Advagraf a 97,5 % ve skupině užívající Prograf. Ve skupině užívající Advagraf zemřelo 10 pacientů (3 ženy, 7 mužů) a ve skupině užívající Prograf 8 pacientů (3 ženy, 5 mužů). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 91,5 % (Advagraf) a 92,8 % (Prograf) pacientů.

Účinnost a bezpečnost přípravku Prograf, cyklosporinu a přípravku Advagraf, u všech v kombinaci s protilátkovou indukcí basiliximabem, MMF a kortikosteroidy, byla porovnávána u 638 *de novo* příjemců ledvinového transplantátu. Incidence selhání léčby po 12 měsících (definovaného jako smrt, ztráta štěpu, biopsií potvrzená akutní rejekce nebo nemožnost dalšího sledování pacienta) byla 14 % ve skupině užívající Advagraf (N = 214), 15,1 % ve skupině užívající Prograf (N = 212) a 17,0 % ve skupině cyklosporinu (N = 212). Rozdíl v účinnosti léčby činil -3,0 % (Advagraf-cyklosporin) (95,2 % interval spolehlivosti [-9,9 %, 4,0 %]) při srovnání přípravku Advagraf s cyklosporinem a -1,9 % (Prograf-cyklosporin) (95,2 % interval spolehlivosti [-8,9 %, 5,2 %]) při srovnání Prografu s cyklosporinem. Podíly pacientů s dvanáctiměsíčním přežíváním byly následující: 98,6 % (Advagraf), 95,7 % (Prograf) a 97,6 % (cyklosporin). Ve skupině užívající Advagraf zemřeli 3 pacienti (všichni byli muži), ve skupině užívající Prograf 10 pacientů (3 ženy, 7 mužů) a v cyklosporinové skupině 6 pacientů (3 muži a 3 ženy). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 96,7 % (Advagraf), 92,9 % (Prograf) a 95,7 % (cyklosporin) pacientů.

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Prograf tobolky podávaného dvakrát denně u primárních transplantací orgánů

V prospektivních studiích byl účinek takrolimu jako primárního imunosupresiva sledován u přibližně 175 pacientů po transplantaci plic, 475 pacientů po transplantaci pankreatu a 630 pacientů po transplantaci střeva. Celkově lze říct, že bezpečnostní profil takrolimu v těchto uveřejněných studiích byl podobný jako v rozsáhlých studiích, kde byl takrolimus použit jako primární léčba u transplantaci jater, ledvin a srdce. Výsledky účinnosti v největších studiích každé indikace jsou shrnuty níže.

Transplantace plic

Předběžná analýza nedávné multicentrické studie s perorálním přípravkem Prograf se zabývala 110 pacienty, kteří podle náhodného výběru 1:1 dostávali buď takrolimus, nebo cyklosporin. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,01 až 0,03 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,05 až 0,3 mg/kg/den. V prvním roce po transplantaci byl hlášen nižší výskyt akutních rejekcí u pacientů léčených takrolimem oproti těm, kteří byli léčeni

cyklosporinem (11,5 % proti 22,6 %), nižší výskyt chronických rejekcí a syndromu obliterující bronchiolitidy (2,86 % proti 8,57 %). Podíl jednoletého přežití pacientů byl 80,8 % u takrolimu a 83 % u cyklosporinové skupiny.

Další randomizovaná studie zahrnovala 66 pacientů léčených takrolimem oproti 67 pacientům léčeným cyklosporinem. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,025 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávce 0,15 mg/kg/den s následným přizpůsobením dávky cílovým minimálním hladinám v rovnovážném stavu v krvi v rozmezí 10 až 20 ng/ml. Jeden rok přežilo 83 % pacientů léčených takrolimem a 71 % těch, kteří byli léčeni cyklosporinem, dvouleté přežití bylo podle uvedeného pořadí 76 % a 66 %. Akutní rejekční příhody na 100 pacientů/dnů byly početně méně časté u skupiny s takrolimem (0,85 příhod), než u skupiny užívající cyklosporin (1,09 příhod). Obliterující bronchiolitida vznikla u 21,7 % pacientů léčených takrolimem a u 38,0 % pacientů cyklosporinové skupiny ($p=0,025$). Přejít na takrolimus byl potřebný u významně větší skupiny pacientů léčených cyklosporinem ($n=13$), než přechod takrolimem léčených pacientů na cyklosporin ($n=2$) ($p=0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995; 60:580).

V další dvoucentrické studii bylo náhodně vybráno 26 pacientů do takrolimové skupiny a 24 do cyklosporinové skupiny. Podávání takrolimu bylo zahájeno kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,05 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,1 až 0,3 mg/kg/den s následným přizpůsobováním dávky cílovým minimálním hladinám v rovnovážném stavu v krvi v rozmezí 12 až 15 ng/ml. Jeden rok přežilo 73,1 % pacientů léčených takrolimem a 79,2 % pacientů léčených cyklosporinem. Absence akutní rejekce po transplantaci plic byla vyšší ve skupině léčené takrolimem po 6 měsících (57,7 % proti 45,8 %) i po jednom roce (50 % proti 33,3 %).

Tyto tři studie vykazovaly podobné přežívání. Výskyt akutní rejekce byl ve všech třech studiích početně nižší u takrolimu a jedna ze studií zjistila významně nižší výskyt syndromu obliterující bronchiolitidy při léčbě takrolimem.

Transplantace pankreatu

Multicentrická studie s perorálním přípravkem Prograf zahrnovala 205 pacientů, kteří podstoupili současnou transplantaci pankreatu a ledvin, z nichž bylo metodou náhodného výběru 103 určeno k užívání takrolimu a 102 užívalo cyklosporin. Počáteční perorální dávka takrolimu podle protokolu byla 0,2 mg/kg/den a později byla přizpůsobována tak, aby bylo dosaženo cílových minimálních hladin v rovnovážném stavu v krvi 8 až 15 ng/ml pátého dne a 5 až 10 ng/ml po šestém měsíci. Přežívání transplantovaného pankreatu jeden rok po operaci bylo významně vyšší u takrolimu 91,3 %, než u cyklosporinu 74,5 % ($p<0,0005$), zatímco přežití ledvinového štěpu bylo v obou skupinách podobné. Celkem 34 pacientů bylo převedeno z léčby cyklosporinem na takrolimus, ale pouze 6 pacientů léčených takrolimem vyžadovalo převedení na alternativní terapii.

Transplantace střeva

Uveřejněná klinická studie z jednoho centra o použití perorálního přípravku Prograf k primární léčbě po transplantaci střeva ukázala, že vypočítaná četnost přežití 155 pacientů (65 po transplantaci pouze střeva, 75 jater a střeva, 25 po multiviscerální transplantaci), kteří dostávali takrolimus a prednizon byla 75 % po jednom roce, 54 % po 5 letech a 42 % po 10 letech. V prvních letech byla počáteční perorální dávka takrolimu 0,3 mg/kg/den. Současně se vzrůstající zkušeností se v průběhu 11 let trvale zlepšovaly i výsledky. Zřejmě k tomu přispěla v této indikaci během let řada inovací, jako například technika pro časnou detekci infekce virem Epstein-Barr (EBV) a CMV, augmentace kostní dřeně, současné užívání daklizumabu, antagonisty interleukinu 2, nižší počáteční dávky takrolimu s cílovými minimálními hladinami v rovnovážném stavu 10 až 15 ng/ml a nejnověji také ozařování alotransplantátu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bylo prokázáno, že u člověka může docházet k absorpci takrolimu v celém zažívacím traktu. Celkově je takrolimus rychle absorbován. Advagraf je forma takrolimu s prodlouženým uvolňováním; vyznačuje se tedy prodlouženým perorálním absorpčním profilem s průměrným časem k dosažení maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) přibližně 2 hodiny (t_{max}).

Absorpce je variabilní a průměrná perorální biologická dostupnost takrolimu (stanovená u přípravku

Prograf) leží v rozmezí 20 – 25 % (individuální rozmezí u dospělých pacientů je 6 % - 43 %). Perorální biologická dostupnost přípravku Advagraf se snižuje, pokud je podán po jídle. Jak rychlost, tak rozsah absorpce přípravku Advagraf se snižuje, je-li přípravek podáván s jídlem. Žluč neovlivňuje absorpci takrolimu; léčbu přípravkem Advagraf lze tedy zahájit perorálně. U přípravku Advagraf existuje těsná korelace mezi AUC a minimálními hladinami v rovnovážném stavu v plné krvi. Monitorování minimálních hladin v rovnovážném stavu v plné krvi je proto vhodným způsobem pro odhad systémové expozice.

Distribuce

Distribuce takrolimu po intravenózním podání má u člověka bifázický průběh. V systémovém oběhu se takrolimus silně váže na erytrocyty, což má za následek distribuční poměr koncentrací mezi plnou krví a plazmou 20:1. V plazmě se takrolimus silně váže (> 98,8 %) na plazmatické bílkoviny, hlavně na sérový albumin a α -1-kyselý glykoprotein.

Takrolimus je v těle do velké míry distribuován. Distribuční objem v rovnovážném stavu odvozený od plazmatické koncentrace je přibližně 1300 l (u zdravých dobrovolníků). Odpovídajícím údajem v plné krvi je průměrně 47,6 l.

Metabolismus

Takrolimus je z velké části metabolizován v játrech, primárně cytochromem P450-3A4. Takrolimus je také ze značné části metabolizován ve střevní stěně. Bylo identifikováno několik metabolitů. Pouze u jednoho z nich byla *in vitro* prokázána imunosupresivní aktivita podobná takrolimu. Ostatní metabolity vykazovaly pouze malou nebo žádnou imunosupresivní aktivitu. V systémovém oběhu byl nalezen pouze jeden z neaktivních metabolitů v nízkých koncentracích. Metabolity tedy nepřispívají k farmakologické aktivitě takrolimu.

Eliminace

Takrolimus je látka s nízkou clearance. U zdravých dobrovolníků byla celková tělesná clearance stanovená z plné krve v průměru 2,25 l/hod. U dospělých pacientů po transplantaci jater, ledvin a srdce byla naměřena clearance 4,1 l/hod., 6,7 l/hod. a 3,9 l/hod. podle uvedeného pořadí. Předpokládá se, že takové faktory jako nízký hematokrit a nízká hladina bílkovin, které mají za následek zvýšení podílu nevázané frakce takrolimu, nebo zvýšení metabolismu indukované kortikosteroidy mohou být odpovědné za vyšší clearance pozorované u příjemců transplantátů.

Poločas takrolimu je dlouhý a variabilní. U zdravých jedinců je průměrný poločas stanovený v plné krvi přibližně 43 hodin.

Po intravenózním i perorálním podání takrolimu značeného ^{14}C se většina radioaktivity eliminovala stolicí. Přibližně 2 % se vyloučila močí. Méně než 1 % nezměněného takrolimu bylo detekováno v moči a stolicí, což ukazuje, že takrolimus je takřka úplně metabolizován před eliminací a že žluč má zásadní roli v procesu eliminace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve zkouškách toxicity na potkanech a paviánech byly nejvíce postiženými orgány ledviny a pankreas. U potkanů měl takrolimus toxické účinky na nervový systém a oči. U králíků byly po intravenózním podání takrolimu pozorovány reverzibilní kardiotoxické účinky.

U některých živočišných druhů se objevilo prodloužení QTc intervalu po intravenózním podání dávky od 0,1 do 1,0 mg/kg formou rychlé infuze /bolusové injekce. Maximální koncentrace v krvi, dosažené těmito dávkami, přesahovaly hodnotu 150 ng/ml, což je více než 6 násobek průměrné maximální koncentrace naměřené při použití přípravku Advagraf při transplantaci v klinické praxi.

U potkanů a králíků byla pozorována embryofetální toxicita, a to pouze v dávkách, které způsobily významné poškození mateřského organismu. U potkanů byly po podání toxických dávek postiženy samičí rozmnožovací funkce včetně porodu a potomstvo vykazovalo sníženou porodní hmotnost, životaschopnost a zhoršení růstu.

U potkanů byl zaznamenán nepříznivý účinek takrolimu na samčí plodnost projevující se sníženým množstvím a pohyblivostí spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Hypromelosa
Ethylcelulosa
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát.

Obal tobolek:

Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Natrium-lauryl-sulfát
Želatína.

Potiskový inkoust (Opacode S-1-15083):

Šelak
Sójový lecitin
Simetikon
Červený oxid železitý (E 172)
Hydroxypropylcelulosa.

6.2 Inkompatibility

Takrolimus není kompatibilní s PVC (polyvinylchlorid). Sondy, stříkačky nebo jiná zařízení, které se používají k přípravě suspenze z obsahu tobolek přípravku Advagraf nesmí obsahovat PVC.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po otevření hliníkového sáčku: 1 rok.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Transparentní PVC/PVDC/Al blistr nebo perforovaný blistr jednodávkový, Al sáček obsahující vysoušedlo, 10 tobolek v blistru.

Velikost balení: 30, 50 nebo 100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním v blistru nebo 30x1, 50x1 nebo 100x1 tvrdá tobolek s prodlouženým uvolňováním v perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62

2333 BE Leiden
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/387/007
EU/1/07/387/008
EU/1/07/387/010
EU/1/07/387/024
EU/1/07/387/025
EU/1/07/387/026

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. dubna 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 13. dubna 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/ VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA Advagraf 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Advagraf 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Tacrolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje: tacrolimusum 0,5 mg (ve formě monohydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: laktosa a stopy sojového lecitinu, další informace viz Příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
30x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
50 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
50x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Užívejte jednou denně.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP
Spotřebujte všechny tobolky do 1 roku od otevření hliníkového sáčku a před uplynutím doby použitelnosti.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/387/001 30 tobolek
EU/1/07/387/002 50 tobolek
EU/1/07/387/009 100 tobolek
EU/1/07/387/014 30×1 tobolka
EU/1/07/387/015 50×1 tobolka
EU/1/07/387/016 100×1 tobolka

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Advagraf 0,5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR Advagraf 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Advagraf 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Tacrolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

Užívejte jednou denně.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTROVÝCH SÁČCÍCH

HLINÍKOVÝ SÁČEK Advagraf 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním (hliníkový sáček 30, 50, 100 tobolek)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Advagraf 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Tacrolimusum
Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP
Spotřebujte všechny tobolky do 1 roku od otevření hliníkového sáčku a před uplynutím doby použitelnosti.

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
30x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
50 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
50x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

6. JINÉ

Užívejte jednou denně.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA Advagraf 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Advagraf 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Tacrolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje: tacrolimusum 1 mg (ve formě monohydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: laktosa a stopy sojového lecitinu, další informace viz Příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
30x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
50 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
50x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
60 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
60x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Užívejte jednou denně.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP

Spotřebujte všechny tobolky do 1 roku od otevření hliníkového sáčku a před uplynutím doby použitelnosti.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/387/003 30 tobolek
EU/1/07/387/004 50 tobolek
EU/1/07/387/005 60 tobolek
EU/1/07/387/006 100 tobolek
EU/1/07/387/017 30×1 tobolka
EU/1/07/387/018 50×1 tobolka
EU/1/07/387/019 60×1 tobolka
EU/1/07/387/020 100×1 tobolka

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Advagraf 1 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR Advagraf 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Advagraf 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Tacrolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

Užívejte jednou denně.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTROVÝCH SÁČCÍCH

HLINÍKOVÝ SÁČEK Advagraf 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním (hliníkový sáček 30, 50, 60, 100 tobolek)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Advagraf 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Tacrolimusum
Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP
Spotřebujte všechny tobolky do 1 roku od otevření hliníkového sáčku a před uplynutím doby použitelnosti.

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
30x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
50 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
50x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
60 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

6. JINÉ

Užívejte jednou denně.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA Advagraf 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Advagraf 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Tacrolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje: tacrolimusum 3 mg (ve formě monohydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: laktosa a stopy sojového lecitinu, další informace viz Příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
30x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
50 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
50x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Užívejte jednou denně.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP
Spotřebujte všechny tobolky do 1 roku od otevření hliníkového sáčku a před uplynutím doby použitelnosti.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemsko

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/387/011 30 tobolek
EU/1/07/387/012 50 tobolek
EU/1/07/387/013 100 tobolek
EU/1/07/387/021 30×1 tobolka
EU/1/07/387/022 50×1 tobolka
EU/1/07/387/023 100×1 tobolka

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Advagraf 3 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR Advagraf 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Advagraf 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Tacrolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

Užívejte jednou denně.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTROVÝCH SÁČCÍCH**HLINÍKOVÝ SÁČEK Advagraf 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním (hliníkový sáček 30, 50, 100 tobolek)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Advagraf 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Tacrolimusum
Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP
Spotřebujte všechny tobolky do 1 roku od otevření hliníkového sáčku a před uplynutím doby použitelnosti.

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
30x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
50 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
50x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

6. JINÉ

Užívejte jednou denně.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA Advagraf 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Advagraf 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Tacrolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje: tacrolimusum 5 mg (ve formě monohydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: laktosa a stopy sojového lecitinu, další informace viz Příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
30x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
50 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
50x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Užívejte jednou denně.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP
Spotřebujte všechny tobolky do 1 roku od otevření hliníkového sáčku a před uplynutím doby použitelnosti.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemsko

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/387/007 30 tobolek
EU/1/07/387/008 50 tobolek
EU/1/07/387/010 100 tobolek
EU/1/07/387/024 30×1 tobolka
EU/1/07/387/025 50×1 tobolka
EU/1/07/387/026 100×1 tobolka

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Advagraf 5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR Advagraf 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Advagraf 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Tacrolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

Užívejte jednou denně.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTROVÉM SÁČKU

HLINÍKOVÝ SÁČEK Advagraf 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním (hliníkový sáček 30, 50, 100 tobolek)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Advagraf 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Tacrolimusum
Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP
Spotřebujte všechny tobolky do 1 roku od otevření hliníkového sáčku a před uplynutím doby použitelnosti.

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
30x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
50 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
50x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

6. JINÉ

Užívejte jednou denně.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Advagraf 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Advagraf 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Advagraf 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Advagraf 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Tacrolimusum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Advagraf a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Advagraf užívat
3. Jak se Advagraf užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Advagraf uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Advagraf a k čemu se používá

Advagraf obsahuje léčivou látku takrolimus. Je to imunosupresivum. Imunitní systém Vašeho těla se poté, co Vám byl transplantován nějaký orgán (játra, ledviny), bude snažit tento orgán odloučit. Advagraf se používá k řízení Vaší imunitní odpovědi tak, aby Vaše tělo transplantovaný orgán přijalo.

Advagraf Vám také může být předepsán, pokud již dochází k odlučování jater, ledviny, srdce nebo jiného orgánu, který Vám byl transplantován, nebo pokud jakákoli léčba, kterou jste užíval(a), nebyla ke kontrole Vaší imunitní odpovědi po transplantaci dostačující.

Advagraf se používá u dospělých

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Advagraf užívat

Neužívejte Advagraf

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na takrolimus nebo na kteroukoli další složku přípravku Advagraf (viz bod 6).
- jestliže jste alergický/á na sirolimus nebo některé makrolidové antibiotikum (např. erytromycin, klaritromycin, josamycin).

Upozornění a opatření

Prograf a Advagraf obsahují stejnou léčivou látku, takrolimus. Advagraf se ale užívá jednou denně, zatímco Prograf dvakrát denně. Je to proto, že Advagraf tobolky umožňují prodloužené uvolňování takrolimu (pomalejší uvolňování po delší dobu). Advagraf a Prograf není možné zaměňovat.

Informujte svého lékaře, pokud se Vás týká cokoli z následujícího:

- Pokud užíváte některý z léků uvedených v odstavci „Další léčivé přípravky a Advagraf“

- Pokud máte nebo jste měl(a) problémy s játry
- Pokud máte průjem déle než jeden den
- Pokud pociťujete silnou bolest břicha spojenou nebo nespojenou s dalšími příznaky, jako je třesavka, horečka, pocit na zvracení nebo zvracení
- Pokud máte změnu elektrické aktivity srdce nazývanou „prodloužení QT intervalu“.

Váš lékař možná bude potřebovat upravit Vaši dávku přípravku Advagraf.

Měl(a) byste být v pravidelném kontaktu se svým lékařem. Váš lékař Vám bude možná čas od času potřebovat provést vyšetření krve, moči, srdce a zraku, aby mohl nastavit správnou dávku přípravku Advagraf.

Pokud užíváte Advagraf, neměl(a) byste se příliš vystavovat slunečnímu nebo UV záření. Imunosupresiva totiž mohou zvýšit riziko vzniku rakoviny kůže. Noste proto vhodné ochranné oblečení a používejte opalovací krém s vysokým ochranným faktorem.

Děti a dospívající

Advagraf se nedoporučuje užívat dětem a dospívajícím do 18 let.

Další léčivé přípravky a Advagraf

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a o rostlinných přípravcích.

Nedoporučuje se užívat Advagraf současně s cyklosporinem (další léčivý přípravek, který lze použít pro prevenci odmítnutí orgánu při transplantaci).

Hladiny přípravku Advagraf v krvi mohou být ovlivněny jinými léky, které užíváte, a naopak hladiny jiných léků mohou být ovlivněny užíváním přípravku Advagraf. To může vyžadovat přerušování, zvýšení nebo snížení dávky přípravku Advagraf. Zvláště byste měl(a) upozornit svého lékaře, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) tyto léky:

- antimykotika a antibiotika, zvláště tzv. makrolidová antibiotika, používaná k léčbě infekcí např. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, klotrimazol, erytromycin, klaritromycin, josamycin nebo rifampicin
- inhibitory HIV proteáz (např. ritonavir, nelfinavir, sachinavir), používané k léčbě HIV infekce
- inhibitory HCV proteáz (např. telaprevir, boceprevir), používané k léčbě infekční žloutenky typu C
- léky na žaludeční vředy a pálení žáhy (např. omeprazol, lansoprazol nebo cimetidin)
- antiemetika, používaná k léčbě nevolnosti a zvracení (např. metoklopramid)
- cisaprid nebo antacidum magnesium-aluminium-hydroxid používané k léčbě pálení žáhy
- antikoncepční tablety nebo jiné hormonální přípravky s ethinylestradiolem nebo danazolem
- léčiva na vysoký krevní tlak nebo problémy se srdcem jako (např. nifedipin, nikardipin, diltiazem a verapamil)
- antiarytmika (amiodaron), používané ke kontrole arytmie (nepravidelné bušení srdce)
- léky známé jako „statiny“, které se používají k léčbě zvýšeného cholesterolu a triglyceridů
- antiepileptické léky fenytoin nebo fenobarbital
- kortikosteroidy prednisolon a methylprednisolon, patřící do skupiny kortikosteroidů užívaných k léčbě zánětů nebo k potlačení imunitního systému (např. u odloučení transplantátu)
- nefazodon, používaný k léčbě deprese
- rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) či extrakt z rostliny *Schisandra sphenanthera* (klanopraška klínovitá).

Informujte svého lékaře pokud užíváte nebo potřebujete užívat ibuprofen (užívá se k léčbě horečky, zánětu a bolesti), amfotericin B (užívá se k léčbě bakteriální infekce) nebo protivirové léky (užívají se k léčbě virové infekce, např. aciklovir). Jejich současné podávání s přípravkem Advagraf může zhoršit problémy s ledvinami nebo nervovým systémem.

Váš lékař také potřebuje vědět, zda užíváte přípravky doplňující draslík nebo některá diuretika užívaná při selhání srdce, vysokém krevním tlaku a chorobách ledvin (např. amilorid, triamteren nebo spironolakton), nesteroidní antirevmatika, (NSAID, např. ibuprofen) používané při horečce, zánětech a bolestech, protisrážlivé léky („ředící“ krev) nebo perorální (k podání ústy) léky na cukrovku v období, kdy užíváte Advagraf.

Pokud potřebujete projít nějakým očkováním, řekněte to, prosím, svému lékaři předem.

Přípravek Advagraf s jídlem a pitím

Pokud užíváte Advagraf, nejzte grapefruitu (ani nepijte grapefruitovou šťávu), protože mohou ovlivnit hladiny léku v krvi.

Těhotenství a kojení

Pokud jste nebo si myslíte, že můžete být, těhotná či těhotenství plánujete, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete Advagraf užívat.

Advagraf přechází do mateřského mléka. Pokud užíváte Advagraf, neměla byste kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, pokud se při užívání přípravku Advagraf cítíte ospalý/á, máte závratě nebo problémy s ostrým viděním. Tyto účinky jsou častější, pokud zároveň pijete alkohol.

Přípravek Advagraf obsahuje laktosu a sójový lecitin

Advagraf obsahuje laktosu (mléčný cukr). Pokud víte od svého lékaře, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, upozorněte na to lékaře, než začnete tento přípravek užívat.

Potiskový inkoust používaný na tobolkách přípravku Advagraf obsahuje sójový lecitin. Pokud jste alergický(á) na sóju nebo burské oříšky, řekněte to svému lékaři, aby určit, zdá můžete tento lék užívat.

3. Jak se Advagraf užívá

Vždy užívejte Advagraf přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Tento léčivý přípravek by Vám měl být předepsán pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou pacientů po transplantaci.

Když si vybíráte v lékárně předepsaný lék, vždy se ujistěte, že dostáváte stále stejný přípravek obsahující takrolimus, kromě případů, kdy se Váš odborný lékař (transplantolog) rozhodl provést změnu na jiný přípravek s takrolimem. Tento přípravek byste měl(a) užívat jednou denně. Pokud přípravek, který dostanete, vypadá jinak než obvykle nebo pokud se změnila pokyny ohledně dávkování, poraďte se co nejdříve se svým lékařem nebo lékárníkem a ověřte si, že máte správný lék.

Počáteční dávku k prevenci odloučení Vašeho transplantovaného orgánu určí Váš lékař výpočtem na základě Vaší tělesné hmotnosti. Tato dávka podávaná ihned po transplantaci leží obvykle v rozmezí

$$0,10 - 0,30 \text{ mg / kg hmotnosti / den}$$

v závislosti na transplantovaném orgánu. Pro léčbu odloučení může být použito stejné dávkování.

Vaše dávka závisí na Vašem celkovém zdravotním stavu a na tom, které další imunitu potlačující léky užíváte.

Po zahájení léčby přípravkem Advagraf Vám bude Váš lékař provádět častá vyšetření krve, aby mohl stanovit správnou dávku. Pravidelné krevní testy k určení správné dávky a její případné úpravě budou nutné i nadále. Jakmile se Váš stav stabilizuje, lékař pravděpodobně dávku přípravku Advagraf sníží. Lékař Vám přesně řekne, kolik tobolek máte užívat.

Advagraf budete užívat každý den tak dlouho, dokud budete potřebovat potlačení imunity, aby se zabránilo odloučení orgánu, který Vám byl transplantován. Měl(a) byste být v pravidelném kontaktu se svým lékařem.

Advagraf se užívá perorálně (podání ústy) jednou denně ráno. Užívejte Advagraf na lačno nebo 2-3 hodiny po jídle. Vyčkejte pak alespoň 1 hodinu, než budete znovu jíst. Užijte tobolky okamžitě po vyjmutí z blistru. Tobolky se polykají **celé**, zapijí se sklenicí vody. Nepolykejte vysoušedlo obsažené v balení.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Advagraf, než jste měl(a)

Pokud náhodou užijete příliš mnoho přípravku Advagraf, okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo pohotovost nejbližší nemocnice.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Advagraf

Pokud jste zapomněl(a) užít tobolky Advagraf ráno, užijte je co nejdříve též den. Nezdvojujte následující dávku druhý den ráno.

Jestliže jste přestal(a) užívat Advagraf

Pokud přestanete užívat Advagraf, zvyšuje se nebezpečí odloučení transplantovaného orgánu. Nevysazujte léčbu, pokud Vám to neřekne Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i Advagraf nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Advagraf snižuje obranyschopnost organismu (imunitní systém), který potom není tak účinný v boji s infekcí. Pokud užíváte Advagraf, můžete být proto náchylnější k infekcím.

Mohou se vyskytnout závažné nežádoucí účinky včetně alergických a anafylaktických reakcí. Po léčbě přípravkem Advagraf byly hlášeny nezhoubné i zhoubné nádory.

Byly hlášeny případy tzv. čisté aplazie červené krevní řady (velmi závažné snížení počtu červených krvinek), případy agranulocytózy (závažné snížení počtu bílých krvinek) a hemolytické anemie (snížení počtu červených krvinek následkem jejich zvýšeného rozpadu).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů):

- zvýšená hladina cukru v krvi, cukrovka, zvýšená hladina draslíku v krvi
- nespavost
- třes, bolest hlavy
- zvýšený krevní tlak
- abnormální funkční jaterní testy
- průjem, pocit na zvracení
- ledvinové obtíže

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů):

- pokles počtu krevních buněk (krevních destiček, červených nebo bílých krvinek), zvýšení počtu bílých krvinek, změny v počtu červených krvinek (patrné z krevních testů)
- snížené hladiny hořčíku, fosfátů, draslíku, vápníku nebo sodíku v krvi, nadbytek vody v těle, zvýšené hladiny kyseliny močové nebo tuků v krvi, snížená chuť k jídlu, zvýšená kyselost krve, jiné změny hladin iontů v krvi (patrné z krevních testů)
- příznaky úzkosti, zmatenost a dezorientace, deprese, změny nálady, noční můry, halucinace,

- duševní poruchy
- záchvaty, poruchy vědomí, pocity necitlivosti a brnění (někdy bolestivé) v rukou a nohou, závratě, zhoršené psaní, poruchy nervového systému
- rozmazané vidění, zvýšená citlivost na světlo, poruchy oka
- zvonění v uších
- snížení krevního průtoku v srdečních cévách, zvýšená srdeční frekvence
- krvácení, částečné nebo úplné ucpání krevních cév, snížený krevní tlak
- dýchavičnost, poruchy plicní tkáně, hromadění tekutiny kolem plic, zánět hltanu, kašel, příznaky podobné chřipce
- problémy se žaludkem jako zánět nebo vřed způsobující bolesti břicha nebo průjem, žaludeční krvácení, zánět nebo vřed v ústech, hromadění tekutiny v břiše, zvracení, bolest břicha, porucha trávení, zácpa, plynatost, nadýmání, řídká stolice
- poruchy žlučových cest, žloutenka jaterního původu, poškození jaterní tkáně a zánět jater
- svědění, vyrážka, vypadávání vlasů, akné, zvýšené pocení
- bolesti kloubů, bolesti končetin nebo zad, svalové křeče
- nedostatečná funkce ledvin, snížená tvorba moči, ztížené nebo bolestivé močení
- celková slabost, horečka, hromadění vody v těle, bolest a diskomfort, zvýšená hladina enzymu alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená hmotnost, porucha vnímání tělesné teploty
- nedostatečná funkce transplantovaného orgánu

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů):

- změny krevní srážlivosti, pokles počtu všech druhů krevních buněk (patrně z krevních testů)
- odvodnění organismu, neschopnost se vymočit
- abnormální výsledky vyšetření krve: snížené hladiny bílkovin nebo cukrů, zvýšená hladina fosfátů, zvýšená hladina enzymu laktát-dehydrogenázy
- kóma, krvácení do mozku a cévní mozková příhoda, ochrnutí, mozkové poruchy, poruchy řeči a používání jazyka, poruchy paměti
- zákal oční čočky
- zhoršení sluchu
- nepravidelný tep srdce, zástava srdce, snížený srdeční výkon, choroby srdečního svalu, zvětšení srdeční svaloviny, bušení srdce, abnormální EKG nálezy, abnormality srdeční frekvence a pulsu
- krevní sraženiny v cévách končetin, šok
- dechové obtíže, poruchy dýchacího systému, astma
- neprůchodné střevo, zvýšená hladina enzymu amylázy v krvi, zpětný tok žaludečního obsahu do krku, opožděné vyprazdňování žaludku
- záněty kůže, pocit pálení při oslunění
- poruchy kloubů
- bolestivá menstruace a abnormální menstruační krvácení
- víceorgánové selhání, onemocnění podobné chřipce, zvýšená citlivost na teplo a chlad, pocit tlaku v hrudníku, pocit roztřesenosti, abnormální pocit, pokles tělesné hmotnosti

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 pacientů):

- drobná krvácení do kůže v důsledku krevních sraženin
- zvýšená svalová ztuhlost
- slepota, hluchota
- hromadění tekutiny kolem srdce
- náhlá dušnost
- tvorba cyst ve slinivce břišní
- poruchy cévního zásobení jater
- závažné onemocnění projevující se výskytem puchýřů na kůži, v ústech, očích a na pohlavních orgánech, zvýšené ochlupení
- žízeň, pády, pocit tísně na hrudi, snížená pohyblivost, vředy

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10000 pacientů):

- svalová slabost

- abnormální nález na rentgenovém snímku srdce
- selhání jater
- bolestivé močení s výskytem krve v moči
- zmnožení tukové tkáně

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Advagraf uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Advagraf nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce. Všechny tobolky s prodlouženým uvolňováním spotřebujte do 1 roku po otevření hliníkového sáčku.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Advagraf obsahuje

- Léčivou látkou je takrolimusum.
Jedna tobolka přípravku Advagraf 0,5 mg obsahuje 0,5 mg takrolimusum (ve formě monohydrátu).
Jedna tobolka přípravku Advagraf 1 mg obsahuje 1 mg takrolimusum(ve formě monohydrátu).
Jedna tobolka přípravku Advagraf 3 mg obsahuje 3 mg takrolimusum(ve formě monohydrátu).
Jedna tobolka přípravku Advagraf 5 mg obsahuje 5 mg takrolimusum(ve formě monohydrátu).
- Pomocnými látkami jsou:
Obsah tobolky: Hypromelosa, ethylcelulosa, laktosa, magnesium-stearát.
Obal tobolky: Oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), sodium-lauryl-sulfát, želatina.
Inkoust: Šelak, sójový lecitin, simetikon, červený oxidželezitý (E 172), hydroxypropylcelulosa.

Jak Advagraf vypadá a co obsahuje toto balení

Advagraf 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním jsou tvrdé želatinové tobolky s červeným potiskem „0.5 mg“ na světležlutém víčku tobolky a „*647“ na oranžovém těle tobolky, obsahující bílý prášek.

Advagraf 0,5 mg je dodáván v blistrech nebo perforovaných jednodávkových blistrech po 10 tobolkách v ochranném hliníkovém sáčku s vysoušedlem. K dispozici jsou balení po 30, 50 nebo 100 tvrdých tobolkách s prodlouženým uvolňováním v blistrech a balení po 30x1, 50x1 nebo 100x1 tobolce s prodlouženým uvolňováním v perforovaných blistrech s jednotkovými dávkami.

Advagraf 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním jsou tvrdé želatinové tobolky s červeným potiskem „1 mg“ na bílém víčku tobolky a „*677“ na oranžovém těle tobolky, obsahující bílý prášek.

Advagraf 1 mg je dodáván v blistrech nebo perforovaných jednodávkových blistrech po 10 tobolekách v ochranném hliníkovém sáčku s vysoušedlem. K dispozici jsou balení po 30, 50, 60 nebo 100 tvrdých tobolekách s prodlouženým uvolňováním v blistrech a balení po 30x1, 50x1, 60x1 nebo 100x1 tobolece s prodlouženým uvolňováním v perforovaných blistrech s jednotkovými dávkami.

Advagraf 3 mg tvrdé tablety s prodlouženým uvolňováním jsou tvrdé želatinové tablety s červeným potiskem „3 mg“ na oranžovém víčku tablety a „★637“ na oranžovém těle tablety, obsahující bílý prášek.

Advagraf 5 mg je dodáván v blistrech nebo perforovaných jednodávkových blistrech po 10 tobolekách v ochranném hliníkovém sáčku s vysoušedlem. K dispozici jsou balení po 30, 50 nebo 100 tvrdých tobolekách s prodlouženým uvolňováním v blistrech a balení po 30x1, 50x1 nebo 100x1 tobolece s prodlouženým uvolňováním v perforovaných blistrech s jednotkovými dávkami.

Advagraf 5 mg tvrdé tablety s prodlouženým uvolňováním jsou tvrdé želatinové tablety s červeným potiskem „5 mg“ na šedočerveném víčku tablety a „★687“ na oranžovém těle tablety, obsahující bílý prášek.

Advagraf 5 mg je dodáván v blistrech nebo perforovaných jednodávkových blistrech po 10 tobolekách v ochranném hliníkovém sáčku s vysoušedlem. K dispozici jsou balení po 30, 50 nebo 100 tvrdých tobolekách s prodlouženým uvolňováním v blistrech a balení po 30x1, 50x1 nebo 100x1 tobolece s prodlouženým uvolňováním v perforovaných blistrech s jednotkovými dávkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemsko

Výrobce:

Astellas Ireland Co.Ltd.
Killorglin, County Kerry
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Lietuva

Algol Pharma UAB
Tel.: +370 37 408 681
Faks.: +370 37 408 682

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: + 359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 236 080300

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

E.J. Busuttil Ltd
Tel: +356 2144 7184

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)89 454401

Eesti

Algol Pharma OÜ
Tel.: +372 6 056 014
Fax: +372 6 056 011

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: + 34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: + 33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: + 353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 (0)2 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Algol Pharma SIA
Tel: + 371 67 619365

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 (0) 14011 400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.
Tel: + 44 (0) 203 379 8700

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury : <http://www.ema.europa.eu/>.