

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 0,5 mg такролимус (tacrolimus) (като монохидрат).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка капсула съдържа 51,09 mg лактоза.

Печатното мастило, използвано за маркиране на капсулата, съдържа следи от соев лецитин (0,48% от общото количество на печатното мастило).

Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 1 mg такролимус (tacrolimus) (като монохидрат).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка капсула съдържа 102,17 mg лактоза.

Печатно мастило, използвано за маркиране на капсулата, съдържа следи от соев лецитин (0,48% от общото количество на печатното мастило).

Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 3 mg такролимус (tacrolimus) (като монохидрат).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка капсула съдържа 306,52 mg лактоза.

Печатното мастило, използвано за маркиране на капсулата, съдържа следи от соев лецитин (0,48% от общото количество на печатното мастило).

Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 5 mg такролимус (tacrolimus) (като монохидрат).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка капсула съдържа 510,9 mg лактоза.

Печатното мастило, използвано за маркиране на капсулата, съдържа следи от соев лецитин (0,48% от общото количество на печатното мастило).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула с удължено освобождаване

Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Желатинови капсули с отпечатано в червено „0.5 mg“ върху светложълтото капаче на капсулата и „★ 647“ върху оранжевото тяло на капсулата, съдържащи бял прах.

Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Желатинови капсули с отпечатано в червено „1 mg“ върху бялото капаче на капсулата и „★ 677“ върху оранжевото тяло на капсулата, съдържащи бял прах.

Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Желатинови капсули с отпечатано в червено „3 mg“ върху оранжевото капаче на капсулата и „★ 637“ върху оранжевото тяло на капсулата, съдържащи бял прах.

Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Желатинови капсули с отпечатано в червено „5 mg“ върху сивкаво-червеното капаче на капсулата и „★ 687“ върху оранжевото тяло на капсулата, съдържащи бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на отхвърляне на трансплантанта при възрастни реципиенти на алогографт бъбрек или черен дроб.

Лечение на отхвърляне на алогографта при случаи, резистентни на терапия с други имunosупресивни лекарствени продукти при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Advagraf е форма на такролимус с прием веднъж дневно, перорално. Лечението с Advagraf изисква внимателно мониториране от адекватно квалифициран и екипиран персонал. Лекарственият продукт трябва да се предписва и промените в имunosупресивната терапия да се правят само от лекари с опит в имunosупресивното лечение и третирането на трансплантирани пациенти.

Различните лекарствени форми на такролимус за перорално приложение не бива да бъдат замествани една с друга без клинично наблюдение. Невнимателното, неумишленото или безконтролно преминаване между различни лекарствени форми на такролимус за перорално приложение с различни характеристики на освобождаване не е безопасно. Това може да предизвика отхвърляне на присадката или увеличаване честотата на нежеланите реакции, включително недостатъчна имunosупресия или свръхимunosупресия, поради клинично значими разлики в системната експозиция на такролимус. Пациентите трябва да се лекуват с една от лекарствените форми на такролимус, при спазване на съответната дневна схема на прилагане; промяна на лекарствената форма или на схемата на прилагане трябва да се прави само под непосредствено наблюдение от специалист трансплантолог (вж. точки 4.4 и 4.8). След преминаване към която и да е алтернативна лекарствена форма трябва да се направи терапевтично лекарствено мониториране и коригиране на дозата, за да се осигури запазване на системната експозиция на такролимус.

Дозировка

Препоръчаните начални дози, представени по-долу, са предназначени да служат само като указание. Advagraf рутинно се прилага в комбинация с други имunosупресивни средства в първоначалния пост-оперативен период. Дозата Advagraf може да варира в зависимост от избрания режим на имunosупресия. Дозирането на Advagraf трябва преди всичко да се базира на клиничната оценка на отхвърлянето и поносимостта при всеки отделен пациент, подпомогната от мониторирането на концентрацията в кръвта (вж. по-долу при „Терапевтично лекарствено мониториране“). Ако се появят клинични признаци на отхвърляне, трябва да се обмисли промяна на имunosупресивния режим.

При *de novo* пациенти с трансплантирани бъбрек и черен дроб AUC₀₋₂₄ на такролимус при Advagraf в Ден 1 е била съответно 30% и 50% по-ниска, сравнена с тази при капсулите с незабавно освобождаване (Prograf) за еквивалентни дози. До Ден 4 системната експозиция,

измерена чрез най-ниските нива, е сходна при пациентите с трансплантирани бъбрек и черен дроб и при двете форми. Внимателното и често мониториране на най-ниските нива на такролимус се препоръчва през първите две седмици след трансплантацията при Advagraf, за да се осигури достатъчна медикаментозна експозиция в периода непосредствено след трансплантацията. Тъй като такролимус е вещество с нисък клирънс, адаптирането на дозовия режим на Advagraf може да отнеме няколко дни преди да се постигне стационарно състояние.

За да се подтисне отхвърлянето на присадения орган, имunosупресията трябва да се поддържа, затова не може да се посочи ограничение за продължителността на пероралното лечение.

Профилактика на отхвърляне на бъбречен трансплантант

Лечението с Advagraf трябва да започне с доза 0,20-0,30 mg/kg/дневно с прием веднъж дневно сутрин. Приемът трябва да започне до 24 часа след приключване на операцията. Обикновено дозите Advagraf се понижават в периода след трансплантацията. Възможно е в някои случаи да се спре съпътстваща имunosупресивна терапия, което води до монотерапия с Advagraf. Промени в състоянието на пациента след трансплантацията може да промени фармакокинетиката на такролимус и да наложи по-нататъшни адаптирания на дозата.

Профилактика на отхвърляне на чернодробен трансплантант

Лечението с Advagraf трябва да започне с доза 0,10-0,20 mg/kg/дневно с прием веднъж дневно сутрин. Приемът трябва да започне около 12-18 часа след завършване на операцията. Обикновено дозите Advagraf се понижават в периода след трансплантацията. Възможно е в някои случаи да се спре съпътстваща имunosупресивна терапия, което води до монотерапия с Advagraf. Подобреното на състоянието на пациента след трансплантацията може да промени фармакокинетиката на такролимус и може да наложи по-нататъшни адаптирания на дозата.

Преминаване на пациенти, лекувани с Prograf, към Advagraf

Пациентите с трансплантиран алографт, поддържани с капсули Prograf два пъти дневно, при които се изисква преминаване на Advagraf веднъж дневно, трябва да бъдат прехвърлени на база обща дневна доза 1:1 (mg:mg). Advagraf трябва да се приема сутрин.

При стабилизирани пациенти, преминали от Prograf капсули (два пъти дневно) към Advagraf (веднъж дневно) на база обща дневна доза 1:1 (mg:mg), системната експозиция на такролимус (AUC_{0-24}) при Advagraf е била приблизително 10% по-ниска, отколкото тази при Prograf. Съотношението между най-ниските нива (C_{24}) и системната експозиция (AUC_{0-24}) на такролимус при Advagraf е подобно на това на Prograf. При преминаване от Prograf капсули към Advagraf най-ниските нива на такролимус трябва да се измерят преди преминаването и в рамките на две седмици след това. След преминаването най-ниските нива на такролимус трябва да се мониторира и ако е необходимо, да се извърши адаптиране на дозата, за да се поддържа сходна системна експозиция. Трябва да се извърши адаптиране на дозата, за да се осигури запазването на сходна системна експозиция.

Преминаване от циклоспорин към такролимус

Трябва да се внимава, когато пациентите преминават от базирана на циклоспорин терапия към такава, базирана на такролимус (вж. точки 4.4 и 4.5). Не се препоръчва едновременното приложение на циклоспорин и такролимус. Терапията с Advagraf трябва да започне след като се вземат предвид концентрациите на циклоспорин в кръвта и клиничното състояние на пациента. При високи нива на циклоспорин в кръвта прилагането трябва да се отложи. На практика базираната на такролимус терапия трябва да започне 12-24 часа след прекратяване на циклоспорин. Мониторирането на нивата на циклоспорин в кръвта трябва да продължи и след преминаването, тъй като клирънсът на циклоспорин може да е повлиян.

Лечение на отхвърляне на алографта

За овладяване епизодите на отхвърляне се използват увеличени дози такролимус, допълваща терапия с кортикостероиди и въвеждане на кратки курсове моно-/поликлонални антитела. Ако бъдат забелязани признаци на интоксикация, като сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.8), може да е необходимо да се намали дозата Advagraf.

Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на бъбрек или черен дроб

За преминаване от други имunosупресанти към Advagraf веднъж дневно лечението трябва да започне с началната перорална доза, препоръчана за профилактика на отхвърляне на трансплантанта, съответно бъбрек и черен дроб.

Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на сърце

При възрастни пациенти, преминали на Advagraf, трябва да се прилага начална перорална доза 0,15 mg/kg/ден веднъж дневно, сутрин.

Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на други алографти

Въпреки че липсва клиничен опит с Advagraf при пациенти с трансплантиран бял дроб, трансплантиран панкреас и чревна трансплантация, Prograf е използван при пациенти с трансплантиран бял дроб с начална перорална доза 0,10-0,15 mg/kg/дневно, при пациенти с трансплантиран панкреас - с начална доза 0,2 mg/kg/дневно, а при чревна трансплантация – с начална перорална доза 0,3 mg/kg/дневно.

Терапевтично лекарствено мониториране

Дозировката трябва преди всичко да се основава на клиничната преценка за отхвърлянето и поносимостта при всеки отделен пациент, подпомогната от мониториране на най-ниската концентрация на такролимус в пълноценна кръв.

С цел да се оптимизира дозировката се предлагат различни имуноанализи за определяне концентрациите на такролимус в пълноценна кръв. Сравненията на концентрациите, публикувани в литературата, с индивидуалните стойности в клиничната практика трябва да се преценяват внимателно, като се познават и методите за анализ. В съвременната клинична практика концентрациите в пълноценна кръв се мониторираат, като се използват методи за имуноанализ. Съотношението между най-ниските нива на такролимус (C_{24}) и системната експозиция (AUC_{0-24}) е сходно при двете форми Advagraf и Prograf.

Най-ниските кръвни нива на такролимус трябва да се мониторираат по време на периода след трансплантацията. Най-ниските нива на такролимус в кръвта трябва да се определят около 24 часа след приемане на дозата Advagraf, непосредствено преди новата доза. Препоръчва се често мониториране на най-ниското кръвно ниво в началните две седмици след трансплантацията, последвано от периодично мониториране по време на поддържащата терапия. Най-ниските нива на такролимус в кръвта трябва също да се мониторираат внимателно след конверсията от Prograf към Advagraf, след адаптиранията на дозата и след промени в имunosупресивния режим или предписани съпътстващи вещества, които биха могли да променят концентрациите на такролимус в пълноценна кръв (вж. точка 4.5). Честотата на мониториране на кръвните нива трябва да се базира на клиничните нужди. Тъй като такролимус е вещество с нисък клирънс, адаптирането към схемата на дозировка на Advagraf може да отнеме няколко дни до постигане на таргетното стационарно състояние.

Данните от клиничните проучвания показват, че мнозинството пациенти се повлияват успешно, ако най-ниските концентрации на такролимус в кръвта се поддържат под 20 ng/ml. Необходимо е да се има предвид клиничното състояние на пациента, когато се интерпретират нивата в пълноценна кръв. В клиничната практика най-ниските нива в пълноценна кръв обикновено са в порядъка 5-20 ng/ml при реципиенти с чернодробни трансплантанти и 10-20 ng/ml при пациенти с бъбречни и сърдечни трансплантанти в ранния период след трансплантацията. Впоследствие, по време на поддържащата терапия, концентрациите в кръвта са от порядъка 5-15 ng/ml при реципиенти на чернодробни, бъбречни и сърдечни трансплантанти.

Специални популации

Чернодробно увреждане

При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да се наложи намаляване на дозата с цел да се поддържат най-ниските нива на такролимус в кръвта в препоръчаните таргетни граници.

Бъбречно увреждане

Тъй като фармакокинетиката на такролимус не се влияе от бъбречната функция (вж. точка 5.2), не се налага адаптиране на дозата. Все пак, поради нефротоксичния потенциал на такролимус, се препоръчва внимателно мониториране на бъбречната функция (включително серийни серумни концентрации на креатинин, изчисление на креатининов клирънс и мониториране на отделената урина).

Раса

В сравнение с представителите на бялата раса, пациентите от черната раса може да се нуждаят от по-високи дози такролимус за постигане на сходни минимални нива.

Пол

Досега няма доказателства, че за пациентите мъже и жени са необходими различни дози за постигане на сходни минимални концентрации.

Пациенти в старческа възраст

Досега няма налични доказателства, че при пациенти в старческа възраст е необходимо адаптиране на дозирането.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Advagraf при деца под 18 години все още не е установена. Налични са ограничени данни, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Advagraf е перорална лекарствена форма на такролимус, която се приема веднъж дневно. Препоръчва се пероралната дневна доза Advagraf да се прилага един път дневно сутрин. Advagraf твърди капсули с удължено освобождаване трябва да се приемат веднага след изваждане от блистера. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не поглъщат сушителя. Капсулите трябва да се приемат **цели** с течност (за предпочитане вода). По правило Advagraf трябва да се приема на празен стомах или поне 1 час преди или 2 до 3 часа след хранене, за да се постигне максимална абсорбция (вж. точка 5.2). Забравена сутрешна доза трябва да се вземе възможно най-скоро в същия ден. Не трябва да се приема двойна доза на следващата сутрин.

При пациенти, които не могат да приемат пероралния лекарствен продукт в периода непосредствено след трансплантацията, може да се започне интравенозна терапия с такролимус (вж. Кратка характеристика на продукта Prograf 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор) при доза приблизително 1/5 от препоръчаната перорална доза за съответното показание.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към такролимус или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към други макролиди.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Наблюдавани са лекарствени грешки, включително невнимателно, неумишлено или безконтролно заместване на лекарствените форми на такролимус с незабавно освобождаване или с удължено освобождаване. Това е довело до проява на сериозни нежелани реакции, включително отхвърляне на присадката или на други нежелани реакции, които биха могли да са следствие както на недостатъчна експозиция така и на свръхекспозиция на такролимус. Пациентите трябва да се лекуват с една от лекарствените форми на такролимус, при спазване на съответната дневна схема на прилагане; промяна на лекарствената форма или на схемата на прилагане трябва да се прави само под непосредствено наблюдение от специалист трансплантолог (вж. точки 4.2 и 4.8).

Не се препоръчва употребата на Advagraf при деца под 18 години поради ограничените данни за безопасност и/или ефикасност.

За лечение на отхвърляне на алогофт, резистентно на лечение с други имunosупресивни лекарствени продукти при възрастни пациенти, все още няма налични клинични данни за формата с удължено освобождаване Advagraf.

За профилактика на отхвърляне на трансплантанта при възрастни реципиенти на присадено сърце все още няма налични клинични данни за Advagraf.

По време на началния период след трансплантацията рутинно трябва да се мониторира следните показатели: кръвно налягане, ЕКГ, неврологичен и очен статус, концентрация на глюкоза в кръвта на гладно, електролити (по-специално калий), функционални чернодробни и бъбречни проби, хематологични параметри, коагулационни стойности и определяне на плазмен протеин. Ако се наблюдават клинично релевантни промени, трябва да се има предвид адаптиране на имunosупресивния режим.

Вещества с потенциал за взаимодействие

Инхибитори или индуктори на СYP3A4 трябва да се прилагат едновременно с такролимус само след консултация със специалист трансплантолог, поради потенциала за лекарствени взаимодействия, водещи до сериозни нежелани реакции, включително отхвърляне или токсичност (вж. точка 4.5).

Инхибитори на СYP3A4

Съпътстващата употреба с инхибитори на СYP3A4 може да повиши нивата на такролимус в кръвта, което може да доведе до сериозни нежелани реакции, включително нефротоксичност, невротоксичност и удължаване на QT интервала. Препоръчва се избягване на съпътстващата употреба на силни инхибитори на СYP3A4 (като например ритонавир, кобицистат, кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин, кларитромицин или йозамицин) с такролимус. Ако не може да се избегне, нивата на такролимус в кръвта трябва да се мониторира често, като се започне през първите няколко дни от едновременното приложение, под наблюдението на специалист трансплантолог, за да се адаптира дозата на такролимус, ако е подходящо, за поддържане на постоянна експозиция на такролимус. Бъбречната функция, ЕКГ, включително QT интервалът и клиничното състояние на пациента също трябва да се мониторира внимателно.

Адаптирането на дозата трябва да се основава на индивидуалното състояние на всеки пациент. Може да се наложи незабавно намаляване на дозата към момента на започване на лечението (вж. точка 4.5).

По подобен начин прекратяването на прилагането на инхибитори на СYP3A4 може да повлияе върху скоростта на метаболизиране на такролимус и така да доведе до субтерапевтични нива на такролимус в кръвта, поради което се изисква внимателно мониториране и наблюдение от специалист трансплантолог.

Индуктори на СYP3A4

Съпътстващата употреба с индуктори на СYP3A4 може да намали нивата на такролимус в кръвта, като потенциално увеличи риска от отхвърляне на трансплантанта. Препоръчва се избягване на съпътстващата употреба на силни индуктори на СYP3A4 (като например рифампицин, фенитоин, карбамазепин) с такролимус. Ако не може да се избегне, нивата на такролимус в кръвта трябва да се мониторира често, като се започне през първите няколко дни от едновременното приложение, под наблюдението на специалист трансплантолог, за да се адаптира дозата, ако е необходимо, така че да се поддържа постоянна експозиция на такролимус. Функцията на присадката също трябва да се мониторира внимателно (вж. точка 4.5).

По подобен начин прекратяването на прилагането на индуктори на СYP3A4 може да повлияе върху скоростта на метаболизиране на такролимус и така да доведе до супратерапевтични нива

на такролимус в кръвта, поради което изисква внимателно мониториране и наблюдение от специалист трансплантолог.

P-гликопротеин

Необходимо е повишено внимание, когато такролимус се прилага едновременно с лекарства, които инхибират P-гликопротеина, тъй като може да възникне повишаване на нивата на такролимус. Нивата на такролимус в цяла кръв и клиничното състояние на пациента трябва да се наблюдават внимателно. Може да се наложи коригиране на дозата такролимус (вж. точка 4.5).

Растителни продукти

Растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или други растителни продукти, трябва да се избягват по време на прием на Advagraf поради риска от взаимодействия, които водят или до понижаване на концентрациите на такролимус в кръвта и до намаляване на терапевтичния му ефект, или до повишаване на концентрациите на такролимус в кръвта и риск от токсичност на такролимус (вж. точка 4.5).

Други взаимодействия

Комбинираното приложение на циклоспорин и такролимус трябва да се избягва и да се внимава когато такролимус се прилага при пациенти, които преди са получавали циклоспорин (вж. точки 4.2 и 4.5).

Трябва да се избягва приема на високи дози калий или калий-съхраняващи диуретици (вж. точка 4.5).

Някои комбинации на такролимус с лекарства, за които е известно, че притежават невротоксичен ефект, може да повишат риска от тези ефекти (вж. точка 4.5).

Ваксиниране

Имуносупресивните средства може да повлияят отговора към ваксинация и ваксинацията по време на лечение с такролимус може да бъде по-малко ефективна. Употребата на живи, атенюирани ваксини трябва да се избягва.

Нефротоксичност

Такролимус може да доведе до нарушение на бъбречната функция при пациенти след трансплантация. Без активна интервенция, остро бъбречно увреждане може да прогресира до хронично бъбречно увреждане. Пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да се проследяват внимателно, тъй като дозата на такролимус може да е необходимо да се намали. Рискът от нефротоксичност може да се повиши, когато такролимус се прилага едновременно с лекарства, свързани с нефротоксичност (вж. точка 4.5). Трябва да се избягва едновременната употреба на такролимус с лекарства, за които е известно, че притежават нефротоксични ефекти. Когато едновременното приложение не може да се избегне, най-ниското ниво на такролимус в кръвта и бъбречната функция трябва да се следи внимателно и да се обмисли намаляване на дозата, ако възникне нефротоксичност.

Стомашно-чревни нарушения

При пациенти, лекувани с такролимус, се съобщава за стомашно-чревна перфорация. Тъй като стомашно-чревната перфорация е медицински значимо събитие, което може да доведе до животозастрашаващо или сериозно състояние, трябва да се има предвид адекватно лечение, незабавно след настъпване на суспектни симптоми или признаци.

Тъй като нивата на такролимус в кръвта може значимо да се променят по време на диария, се препоръчва извънредно мониториране на концентрациите на такролимус по време на диария.

Сърдечни нарушения

В редки случаи при пациенти, лекувани с Prograf, се наблюдават вентрикуларна хипертрофия или хипертрофия на септума, съобщавани като кардиомиопатии и могат да се появят и при

Advagraf. Повечето случаи са обратими и се проявяват при концентрации на такролимус в кръвта, много по-високи от препоръчаните максимални нива. Други фактори, които увеличават риска от тези клинични състояния, включват съществуващо преди това сърдечно заболяване, употреба на кортикостероиди, хипертония, бъбречна или чернодробна функционална недостатъчност, инфекции, претоварване с течности и едем. В съгласие с това пациентите с висок риск, които са получавали значителна имunosупресия, трябва да се мониторира с помощта на ехокардиография или ЕКГ преди и след трансплантацията (напр. в началото на 3 месеца и след това на 9-12 месеца). Ако се развият аномалии, трябва да се има предвид понижаване на дозите Advagraf или смяна на лечението с друго имunosупресивно средство. Такролимус може да удължи QT интервала и може да причини *Torsades de pointes*. Специално трябва да се внимава при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT интервала, включително пациенти с лична или фамилна анамнеза за QT удължаване, конгестивна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии и електролитни нарушения. Трябва да се обръща внимание също и при пациенти, диагностицирани със или суспектни за синдром на вроден удължен QT интервал или придобито QT удължаване, или пациенти на съпътстващо лечение с лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала, предизвикват електролитни нарушения или че увеличават експозицията на такролимус (вж. точка 4.5).

Лимфопролиферативни нарушения и злокачествени новообразувания

За пациенти, лекувани с такролимус, е съобщавано за развитие на свързани с Epstein-Barr-Virus (EBV) лимфопролиферативни нарушения (вж. точка 4.8). Комбинацията от имunosупресори, като антилимфоцитни антитела (напр. базиликсимаб, даклизумаб), давани съпътстващо, увеличава риска от свързани с EBV лимфопролиферативни нарушения. Докладвано е, че отрицателните за EBV-VCA (Вирусен капсид антиген) пациенти са с повишен риск от развиване на лимфопролиферативни нарушения. Следователно, за тази група пациенти серологията на EBV-VCA трябва да се установява със сигурност преди да започне лечение с Advagraf. По време на лечението се препоръчва внимателно мониториране за EBV-PCR. Положителното EBV-PCR може да продължи с месеци и само по себе си не е показателно за лимфопролиферативно заболяване или лимфома.

Както и при другите мощни имunosупресивни съединения, рискът от вторичен рак е неизвестен (вж. точка 4.8).

Както и при другите имunosупресивни средства, поради потенциалния риск от злокачествени кожни промени експозицията на слънчева светлина и UV лъчи трябва да се ограничи чрез носене на защитно облекло и употреба на слънцезащитни средства с висок фактор.

Инфекции, включително опортюнистични инфекции

Пациенти, на които са прилагани имunosупресори, включително Advagraf, са изложени на повишен риск от инфекции, включително опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни), например CMV инфекция, нефропатия, причинена от BK вирус и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус. Пациентите са изложени също на повишен риск от инфекции с вирус на хепатит (например реактивация и *de novo* инфекция с хепатит В и С, както и хепатит Е вирус, които може да станат хронични). Тези инфекции често са свързани с високо общо имunosупресорно натоварване и могат да доведат до сериозни или фатални заболявания, включително отхвърляне на присадката, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се чернодробна или бъбречна функция или неврологични симптоми. За превенция и овладяване на инфекциите трябва да се следват съответните клинични ръководства.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

Има съобщения за развитие на синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) при пациенти, лекувани с такролимус. Ако пациенти, приемащи такролимус, развият симптоми, насочващи към PRES, като: главоболие, увредено умствено състояние, гърчове и зрителни нарушения, трябва да бъде направено радиологично изследване (напр. ЯМР). Ако бъде диагностициран PRES, се препоръчва адекватен контрол на кръвното налягане и гърчовите и

незабавно прекратяване на системно прилагания такролимус. Повечето пациенти се възстановяват напълно след прилагането на подходящи мерки.

Нарушения на очите

Нарушения на очите, понякога прогресиращи до загуба на зрението, са съобщавани при пациенти лекувани, с такролимус. При някои случаи се съобщава за възстановяване при преминаване към алтернативна имunosупресия. Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават за промени в зрителната острота, промени в цветното зрение, замъглено зрение или дефекти в зрителното поле и в такива случаи се препоръчва незабавна оценка с насочване към офталмолог, ако е подходящо.

Тромботична микроангиопатия (Thrombotic microangiopathy TMA) (включително хемолитичен уремичен синдром (Haemolytic uraemic syndrome HUS) и тромботична тромбоцитопенична пурпура (Thrombotic thrombocytopenic purpura TTP)

Диагнозата TMA, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура (TTP) и хемолитичен уремичен синдром (HUS), понякога водеща до бъбречна недостатъчност или летален изход, трябва да се има предвид при пациенти с хемолитична анемия, тромбоцитопения, умора, променливи неврологични прояви, бъбречно увреждане и повишена температура. Ако се диагностицира TMA, е необходимо незабавно лечение и трябва да се обмисли спиране на такролимус по преценка на лекуващия лекар.

Съпътстващото приложение на такролимус с инхибитор на таргета за рапамицин при бозайници (mTOR) (напр. сиролимус, еверолимус) може да повиши риска от тромботична микроангиопатия (включително хемолитичен уремичен синдром и тромботична тромбоцитопенична пурпура).

Чиста аплазия на еритроцитите

Съобщени са случаи на чиста аплазия на еритроцитите (PRCA) при пациенти лекувани с такролимус. Всичките пациенти съобщават за рискови фактори за PRCA, като инфекция с парвовирус В19, съпътстващо заболяване или съпътстващо лечение, свързани с PRCA.

Специални популации

Съществува ограничен опит при пациенти, различни от бялата раса, и пациенти с повишен имунологичен риск (напр. ретрансплантация, данни за панел реактивни антитела, PRA).

При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да е необходимо намаляване на дозата (вж. точка 4.2)

Помощни вещества

Тъй като Advagraf капсули съдържа лактоза, пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Печатното мастило, използвано за маркиране на Advagraf капсули съдържа соев лецитин. При пациенти, свръхчувствителни към фъстъци или соя, рискът и тежестта на свръхчувствителността трябва да бъдат преценени спрямо ползата от прилагането на Advagraf. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метаболитни взаимодействия

Системно наличният такролимус се метаболизира чрез чернодробния CYP3A4. Има доказателства също и за стомашно-чревен метаболизъм чрез CYP3A4 в чревната стена. Съпътстващата употреба на лекарствени продукти или растителни лекарства, които инхибират или индуцират CYP3A4, може да влияе върху метаболизма на такролимус и чрез това да увеличи или да намали кръвните му нива. По подобен начин прекратяването на прилагането на

такива продукти или растителни лекарства може да повлияе върху скоростта на метаболизиране на такролимус, а оттам и върху нивата на такролимус в кръвта.

Фармакокинетичните проучвания показват, че повишаването на нивата на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с инхибитори на СYP3A4, е резултат основно от повишаването на пероралната бионаличност на такролимус, което се дължи на инхибирането на гастроинтестиналния метаболизъм. Ефектът върху чернодробния клирънс е по-слабо изразен.

Силно се препоръчва непосредствено мониториране на концентрациите на такролимус в кръвта под наблюдението на специалист трансплантолог, както и мониториране на функцията на присадката, удължаването на QT интервала (с ЕКГ), бъбречната функция и други нежелани реакции, включително невротоксичност, когато се използват едновременно вещества, които може да променят метаболизма на СYP3A4 и да се адаптира или прекъсне дозата на такролимус, ако е подходящо, за да се поддържа сходна експозиция в кръвта (вж. точки 4.2 и 4.4). По подобен начин пациентите трябва да бъдат мониториран внимателно, когато използват такролимус едновременно с няколко вещества, които влияят на СYP3A4, тъй като ефектите върху експозицията на такролимус може да бъдат усилены или намалени.

Лекарствените продукти, които имат ефект върху такролимус, са посочени в таблицата по-долу. Примерите за лекарствени взаимодействия нямат за цел да бъдат изчерпателни или всеобхватни и поради това трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта на всяко лекарство, което се прилага едновременно с такролимус, за информация, свързана с пътя на метаболизиране, пътищата на взаимодействие, потенциалните рискове и конкретните действия, които да бъдат предприети по отношение на едновременното приложение.

Лекарствени продукти, които имат ефект върху такролимус

Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
Грейпфрут или сок от грейпфрут	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например невротоксичност, удължаване на QT интервала) [вж. точка 4.4].	Да се избягва грейпфрут или сок от грейпфрут
Циклоспорин	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв. Освен това може да се появят синергични/адитивни нефротоксични ефекти.	Трябва да се избягва едновременната употреба на циклоспорин и такролимус [вж. точка 4.4].
Продукти, известни с нефротоксичните или невротоксичните си ефекти: аминогликозиди, гиразни инхибитори, ванкомицин, сулфаметоксазол + триметоприм, НСПВС, ганцикловир, ацикловир, амфотерицин Б, ибупрофен, цидофовир, фоскарнет	Може да се повишат нефротоксичните или невротоксичните ефекти на такролимус.	Трябва да се избягва едновременната употреба на такролимус с лекарства, за които е известно, че притежават нефротоксични ефекти. Когато едновременното приложение не може да се избегне, трябва да се мониторира бъбречната функция и други нежелани реакции и да се адаптира дозата на такролимус, ако е необходимо.

Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
<p>Силни инхибитори на СУРЗА4: противогъбични средства (например кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол), макролидни антибиотици (например телитромицин, тролеандомицин, кларитромицин, йозамицин), HIV протеазни инхибитори (например ритонавир, нелфинавир, саквинавир), HCV протеазни инхибитори (например телтапревир, боцепревир и комбинацията от омбитасвир и паритапревир с ритонавир, използвана със и без дазабувир), нефазодон, фармакокинетичният енхансер кобицистат и инхибиторите на киназата идеализиб и церитиниб. Наблюдавани са също силни взаимодействия с макролидния антибиотик еритромицин.</p>	<p>Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например нефротоксичност, невротоксичност, удължаване на QT интервала), което изисква внимателно мониториране [вж. точка 4.4]. Може да възникнат бързи и резки повишения на нивата на такролимус още в рамките на 1 – 3 дни след едновременното приложение въпреки незабавното намаляване на дозата такролимус. Общата експозиция на такролимус може да се увеличи >5 пъти. Когато се прилагат едновременно комбинации с ритонавир, експозицията на такролимус може да се повиши >50 пъти. При почти всички пациенти може да е необходимо намаляване на дозата такролимус и може да се наложи също временно прекъсване на приема на такролимус. Ефектът върху концентрацията на такролимус в кръвта може да остане няколко дни след приключване на едновременното приложение.</p>	<p>Препоръчва се избягване на съпътстваща употреба. Ако не може да се избегне едновременно приложение на силен инхибитор на СУРЗА4, обмислете възможността за пропускане на дозата такролимус в деня, в който е започнат приемът на силен инхибитор на СУРЗА4. Започнете отново приема на такролимус на следващия ден с намалена доза въз основа на концентрациите на такролимус в кръвта. Промените на дозата такролимус и/или на честотата на прилагане трябва да се индивидуализират и адаптират според нуждата въз основа на най-ниските концентрации на такролимус, които трябва да се оценят към момента на инициране, да се мониторира често през цялото време (като се започне през първите няколко дни) и да се оценят повторно при и след завършване на прилагането на инхибитора на СУРЗА4. При завършване на прилагането съответната доза и честота на прилагане на такролимус трябва да се определи въз основа на концентрациите на такролимус в кръвта. Внимателно мониториране на бъбречната функция, ЕКГ за удължаване на QT интервала и други нежелани реакции.</p>
<p>Умерени или слаби инхибитори на СУРЗА4: противогъбични средства (например флуконазол, изавуконазол, клотримазол, миконазол), макролидни антибиотици (например азитромицин), блокери на</p>	<p>Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например нефротоксичност, удължаване на QT интервала) [вж. точка 4.4]. Може да възникне</p>	<p>Често мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв, като се започне през първите няколко дни от едновременното приложение. Намаляване на дозата на такролимус, ако е</p>

Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
<p>калциевите канали (например нифедипин, никардипин, дилтиазем, верапамил), амиодарон, даназол, етинилестрадиол, ланзопразол, омепразол, елбасвир/гразопревир и глекапревир/пибрентасвир, противовирусни срещу HCV, летермовир срещу CMV и тирозин киназните инхибитори нилотиниб, кризотиниб, иматиниб и растителни лекарства (от традиционната китайска медицина), съдържащи екстракти от <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>бързо повишаване на нивото на такролимус.</p>	<p>необходимо [вж. точка 4.2]. Внимателно мониториране на бъбречната функция, ЕКГ за удължаване на QT интервала и други нежелани реакции.</p>
<p><i>In vitro</i> следните вещества са показали, че са потенциални инхибитори на метаболизма на такролимус: бромокриптин, кортизон, дапсон, ерготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, мидазолам, нилвадипин, норетистерон, хинидин, тамоксифен.</p>	<p>Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например невротоксичност, удължаване на QT интервала) [вж. точка 4.4].</p>	<p>Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и намаляване на дозата на такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2]. Внимателно мониториране на бъбречната функция, ЕКГ за удължаване на QT интервала и други нежелани реакции.</p>
<p>Силни индуктори на CYP3A4: рифампицин, фенитоин, карбамазепин, апалутамид, ензалутамид, митотан или жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне [вж. точка 4.4]. Максимален ефект върху концентрациите на такролимус в кръвта може да бъде постигнат 1 – 2 седмици след едновременното приложение. Ефектът може да остане 1 – 2 седмици след приключване на лечението.</p>	<p>Препоръчва се избягване на съпътстваща употреба. Ако не може да се избегне, може да е необходимо повишаване на дозата такролимус при пациентите. Промените на дозата такролимус трябва да се индивидуализират и адаптират според нуждата въз основа на най-ниските концентрации на такролимус, които трябва да се оценят към момента на инициране, да се мониторира често през цялото време (като се започне през първите няколко дни) и да се оценят отново при и след завършване на прилагането на индуктора на CYP3A4. След завършване на използването на индуктора на CYP3A4 дозата</p>

Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
		такролимус може да се наложи да бъде адаптирана постепенно. Внимателно мониториране на функцията на присадката.
Умерени индуктори на CYP3A4: метамизол, фенобарбитал, изониазид, рифабутин, ефавиренц, етравирин, невирапин; слаби индуктори на CYP3A4: флуклоксацилин	Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне [вж. точка 4.4].	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и увеличаване на дозата на такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2]. Внимателно мониториране на функцията на присадката.
Каспофунгин	Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне. Механизмът на взаимодействие не е установен.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и увеличаване на дозата на такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2]. Внимателно мониториране на функцията на присадката.
Канабидиол (инхибитор на P-gp)	Съобщава се за повишени нива на такролимус в кръвта при съпътстваща употреба на такролимус с канабидиол. Това може да се дължи на инхибиране на P-гликопротеина в червата, което води до повишаване на бионаличността на такролимус.	Такролимус и канабидиол трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание, като се мониторира внимателно за нежелани реакции. Трябва да се мониторира най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се адаптира дозата на такролимус, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.4).
Продукти, известни с високия си афинитет към плазмените протеини, например: НСПВС, перорални антикоагуланти, перорални антидиабетни средства	Такролимус екстензивно се свързва с плазмените протеини. Трябва да се имат предвид възможните взаимодействия с други активни вещества, известни с високия си афинитет към плазмените протеини.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и адаптиране на дозата на такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2].
Прокинетични средства: метоклопрамид, циметидин и магнезиев/алуминиев хидроксид	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например невротоксичност, удължаване на QT интервала).	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и намаляване на дозата на такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2]. Внимателно мониториране на бъбречната функция, за удължаване на QT интервала с ЕКГ и за други нежелани реакции.

Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
Поддържащи дози кортикостероиди	Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне [вж. точка 4.4].	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и увеличаване на дозата такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2]. Внимателно мониториране на функцията на присадката.
Висока доза преднизолон или метилпреднизолон	Може да има влияние върху нивата на такролимус в кръвта (повишаване или понижаване), когато се прилага за лечение на остро отхвърляне.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и адаптиране на дозата такролимус, ако е необходимо.
Директно действаща антивирусна (DAA) терапия	Може да има влияние върху фармакокинетиката на такролимус чрез промени в чернодробната функция по време на DAA терапия, свързана с клирънс на хепатитен вирус. Може да се получи понижаване на нивата на такролимус в кръвта. Потенциалът за инхибиране на CYP3A4 на някои DAA обаче може да намали този ефект или да доведе до повишени нива на такролимус в кръвта.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и адаптиране на дозата такролимус, ако е необходимо, за да се осигури продължителна ефикасност и безопасност.

Съпътстващото приложение на такролимус с инхибитор на таргета за рапамицин при бозайници (mTOR) (напр. сиролимус, еверолимус) може да повиши риска от тромботична микроангиопатия (включително хемолитичен уремичен синдром и тромботична тромбоцитопенична пурпура) (вж. точка 4.4).

Тъй като лечението с такролимус може да е свързано с хиперкалиемия или може да засили вече съществуваща хиперкалиемия, трябва да се избягва повишен прием на калий, или калий съхраняващи диуретици (напр. амилорид, триамтерен или спиронолактон) (вж. точка 4.4). Необходимо е повишено внимание, когато такролимус се прилага едновременно с други вещества, които повишават серумния калий като например триметоприм и котримоксазол (триметоприм/ сулфаметоксазол), тъй като е известно че триметоприм действа като калий съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на серумния калий.

Ефект на такролимус върху метаболизма на други лекарствени продукти

Такролимус е известен инхибитор на CYP3A4; затова съпътстващата му употреба с лекарствени продукти, за които е известно, че се метаболизират чрез CYP3A4, може да влияе върху техния метаболизъм.

Времето на полуживот на циклоспорин е удължено, когато се приема заедно с такролимус. Освен това може да се появят синергични/адитивни нефротоксични ефекти. Поради това не се препоръчва комбинирано приложение на циклоспорин и такролимус и трябва да се внимава, когато такролимус се прилага при пациенти, които преди това са получавали циклоспорин (вж. точки 4.2 и 4.4).

Такролимус увеличава кръвната концентрация на фенитоин.

Тъй като такролимус може да понижи клирънса на контрацептиви на базата на стероиди, а това води до увеличена хормонална експозиция, трябва особено да се внимава, когато се взима решение за контрацептивни мерки.

Познанията за взаимодействието между такролимус и статини са ограничени. Клиничните данни показват, че фармакокинетиката на статините като цяло не се променя при едновременно приложение на такролимус.

Данни от опити с животни показват, че такролимус може потенциално да намали клирънса и да увеличи времето на полуживот на пентобарбитал и антипирин.

Микофенолова киселина. Трябва да се подхожда с повишено внимание при комбинирана терапия, когато се преминава от циклоспорин, който влияе на ентерохепаталната рецикулация на микофенолова киселина, към такролимус, който няма този ефект, тъй като това може да доведе до промени в експозицията на микофенолова киселина. Лекарствата, които повлияват ентерохепаталния кръговрат на микофенолова киселина, имат потенциал да намалят плазмените нива и ефикасността на микофенолова киселина. Терапевтичното лекарствено мониториране на микофенолова киселина може да бъде подходящо при преминаване от циклоспорин към такролимус или обратното.

Имуносупресивните средства може да повлияят отговора на ваксиниране и ваксинирането по време на лечение с такролимус може да бъде по-малко ефективно. Употребата на живи, атенюирани ваксини трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните, получени при хора, показват, че такролимус преминава през плацентата. Ограничени данни от реципиенти на органни трансплантати не показват по-висок риск от нежелани реакции върху протичането и изхода на бременността при лечение с такролимус в сравнение с другите имуносупресивни продукти. Все пак са съобщени случаи на спонтанен аборт. До момента няма други значими епидемиологични данни. Лечение с такролимус на бременни жени може да се разглежда, когато няма по-безопасна алтернатива и когато очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода. В случай на експозиция на такролимус по време на бременност се препоръчва мониториране на новороденото за потенциални нежелани реакции (особено реакции върху бъбреците). Съществува риск за преждевременно раждане (<37 седмици) (честота 66 от 123 раждания, т.е 53,7%; данните обаче показват, че повечето от новородените са с нормално за гестационната си възраст тегло), както и за хиперкалиемия при новороденото (честота 8 от 111 новородени, т.е. 7,2%), която се нормализира спонтанно. При плъхове и зайци такролимус предизвиква ембриофетална токсичност при дози, които са показали токсичност за майката (вж. точка 5.3).

Кърмене

Данните при хора показват, че такролимус се екскретира в кърмата. Тъй като вредното му действие върху новороденото не може да бъде изключено, жените не трябва да кърмят докато приемат Advagraf.

Фертилитет

При плъхове е наблюдаван негативен ефект на такролимус върху фертилитета при мъжките, изразен като намаление на броя на сперматозоидите и тяхната подвижност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Такролимус може да предизвика зрителни и неврологични нарушения. Този ефект може да се засили, ако заедно с такролимус се консумира и алкохол.

Не са провеждани проучвания за ефектите на такролимус (Advagraf) върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на нежеланите реакции, свързани с имunosупресивни средства, често се определя трудно поради основното заболяване и едновременната употреба на няколко лекарствени продукти.

Най-често съобщаваните нежелани реакции (проявяващи се при > 10% от пациентите) са тремор, бъбречно увреждане, хипергликемични състояния, захарен диабет, хиперкалиемия, инфекции, хипертония и инсомния.

Честотата на нежеланите реакции се определя както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации

Както е добре известно за други ефективни имunosупресивни средства, пациентите, получаващи такролимус, са с увеличен риск от инфекции (вирусни, бактериални, гъбични, протозойни). Протичането на съществуващи инфекции може да се влоши. Може да се появят и генерализирани и локализиращи инфекции.

Има съобщения за случаи на CMV инфекция, нефропатия, причинена от ВК вирус, както и за случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус при пациенти, на които са прилагани имunosупресори, включително Advagraf.

Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)

Пациентите, подложени на имunosупресивна терапия, са с по-висок риск за развитие на злокачествени заболявания. Съобщава се за доброкачествени, както и за злокачествени неоплазми, включително и свързаните с EBV лимфопролиферативни нарушения и кожни злокачествени образувания във връзка с лечение с такролимус.

Нарушения на кръвта и лимфната система

чести:	анемия, тромбоцитопения, левкопения, абнормни еритроцити, левкоцитоза
нечести:	коагулопатии, панцитопения, неутропения, абнормни анализи на кръвосъсирване и кръвене, тромботична микроангиопатия
редки:	тромботична тромбоцитопенична пурпура, хипопротромбинемия
с неизвестна честота:	чиста аплазия на еритроцитите, агранулоцитоза, хемолитична анемия, фебрилна неутропения

Нарушения на имунната система

Алергични и анафилактични реакции са наблюдавани при пациенти, получаващи такролимус (вж. точка 4.4).

Нарушения на ендокринната система

редки:	хирзутизъм
--------	------------

Нарушения на метаболизма и храненето

много чести:	захарен диабет, хипергликемични състояния, хиперкалиемия
чести:	метаболитна ацидоза, други електролитни аномалии, хипонатриемия, претоварване с течност, хиперурикемия, хипомагнезиемия, хипокалиемия, хипокалциемия, понижен апетит, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия, хипертриглицеридемия, хипофосфатемия
нечести:	дехидратиране, хипогликемия, хипопротеинемия, хиперфосфатемия

Психични нарушения

много чести:	безсъние
чести:	обърканост и дезориентация, депресия, симптоми на тревожност, халюцинации, психични нарушения, депресивно настроение, нарушения в настроението, кошмари
нечести:	психотични нарушения

Нарушения на нервната система

много чести:	главоболие, тремор
чести:	нарушения на нервната система, припадъци, нарушения на съзнанието, периферни невропатии, замаяност, парестезии и дизестезии, влошено писане
нечести:	енцефалопатия, хеморагии в ЦНС и мозъчно-съдови инциденти, кома, нарушения в речта и езика, парализа и пареза, амнезия
редки:	хипертония
много редки:	миастения
с неизвестна честота:	синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

Нарушения на очите

чести:	нарушения на очите, замъглено зрение, фотофобия
нечести:	катаракта
Редки:	слепота
с неизвестна честота:	оптична невропатия

Нарушения на ухото и лабиринта

чести:	шум в ушите
нечести:	намален слух
редки:	приемно намаление на слуха
много редки:	влошено чуване

Сърдечни нарушения

чести:	исхемични нарушения на коронарните артерии, тахикардия
нечести:	сърдечна недостатъчност, вентрикуларни аритмии и сърдечен арест, суправентрикуларни аритмии, кардиомиопатии, вентрикуларна хипертрофия, палпитации
редки:	перикарден излив
много редки:	<i>Torsades de pointes</i>

Съдови нарушения

много чести:	хипертония
чести:	тромбоемболични и исхемични събития, съдови хипотензивни нарушения, хеморагия, периферни съдови нарушения
нечести:	дълбока венозна тромбоза на крайник, шок, инфаркт

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

чести:	паренхимни белодробни нарушения, диспнея, плеврален излив, кашлица, фарингит, конгестия на носа и възпаления
нечести:	респираторна недостатъчност, нарушения в респираторните пътища, астма
редки:	синдром на остър респираторен дистрес

Стомашно-чревни нарушения

много чести:	диария, гадене
чести:	стомашно-чревни признаци и симптоми, повръщане, стомашно-чревни и абдоминални болки, стомашно-чревни възпалителни състояния,

нечести:	стомашно-чревни хеморагии, стомашно-чревна улцерация и перфорация, асцит, стоматит и улцерация, констипация, диспептични признаци и симптоми, флатуленция, подуване и разширяване, кашави изпражнения
редки:	остър и хроничен панкреатит, паралитичен илеус, гастроезофагеална рефлуксна болест, нарушено изпраждане на стомаха
редки:	псевдокиста на панкреаса, субилеус

Хепато-билиарни нарушения

чести:	нарушения на жлъчния канал, увреждане на чернодробните клетки и хепатит, холестаза и жълтеница
редки:	венооклузивно чернодробно заболяване, тромбоза на чернодробната артерия
много редки:	чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

чести:	обрив, пруритус, алоpecia, акне, увеличено изпотяване
нечести:	дерматит, фоточувствителност
редки:	токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell)
много редки:	синдром на Stevens-Johnson

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

чести:	артралгия, болка в гърба, мускулни спазми, болка в крайниците
нечести:	ставни нарушения
редки:	намалена подвижност

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

много чести:	бъбречно увреждане
чести:	бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност, токсична нефропатия, некроза на бъбречните тубули, пикочни аномалии, олигурия, симптоми от страна на пикочния мехур и уретрата
нечести:	хемолитичен уремичен синдром, анурия
много редки:	нефропатия, хеморагичен цистит

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

нечести:	дисменорея и маточно кървене
----------	------------------------------

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

чести:	фебрилни нарушения, болка и дискомфорт, астенични състояния, едем, нарушено възприемане за телесната температура
нечести:	грипоподобно заболяване, чувство за нервност, неестествено усещане, мултиорганна недостатъчност, усещане за натиск в гърдите, нарушена поносимост към температура
редки:	отпадналост, язва, стягане в гърдите, жажда
много редки:	увеличена мастна тъкан

Изследвания

много чести:	отклонения в чернодробните функционални тестове
чести:	увеличена алкална фосфатаза, увеличено телесно тегло
нечести:	увеличена амилаза, абнормни находки в ЕКГ, абнормни пулс и сърдечна честота, намаление на телесното тегло, повишена лактатдеhidрогеназа в кръвта
много редки:	абнормна ехокардиография, удължаване на QT интервала на електрокардиограма

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

чести:	първично нарушение функцията на присадката
--------	--

Наблюдавани са лекарствени грешки, включително невнимателно, неумишлено или безконтролно заместване на лекарствените форми на такролимус с незабавно освобождаване или с удължено освобождаване. Съобщени са свързани с тях случаи на отхвърляне на трансплантанта (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата).

Описание на определени нежелани реакции

Болка в крайниците е описана в редица публикувани съобщения на случаи като компонент от калциневринов инхибитор-индуциран болков синдром (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome - CIPS). Обикновено се проявява като двустранна (симетрична), силна, възходяща болка в долните крайници и може да бъде свързана със супратерапевтични нива на такролимус. Синдромът може да се повлияе от понижаване на дозата такролимус. При някои случаи е било необходимо преминаване към алтернативна имуносупресия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране е ограничен. Съобщава се за няколко случая на случайно предозиране при такролимус; симптомите са включвали тремор, главоболие, гадене и повръщане, инфекции, уртикария, летаргия и увеличение на нивата на кръвен уреен азот, серумен креатинин и аланин аминотрансфераза.

Няма специфичен антидот за терапията с такролимус. При предозиране трябва да се проведат общи поддържащи мерки и симптоматично лечение.

Поради високата му молекулна маса, малката разтворимост във вода и екстензивното свързване с еритроцити и плазмени протеини се очаква, че такролимус не може да се диализира. При отделни пациенти с много високи плазмени нива, хемофилтрация или диафилтрация са били ефективни за понижаване на токсичните концентрации. В случай на орална интоксикация може да помогне стомашна промивка и/или употреба на адсорбенти (като активен въглен), ако се приложат скоро след поглъщането.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, калциневринови инхибитори, АТС код: L04AD02

Механизъм на действие

На молекулно ниво ефектите на такролимус очевидно се медиатират чрез свързване с цитозолен протеин (FKBP12), който отговаря за вътреклетъчното акумулиране на съединението. FKBP12-такролимус комплексът специфично и компетитивно се свързва с калциневрин, инхибира го, води до калций-зависимо инхибиране на пътищата на Т-клетъчната сигнална трансдукция и така предотвратява транскрипцията на дискретен комплект цитокинови гени.

Такролимус е високо ефективно имуносупресивно средство и е с доказана активност в опити *in vitro* и *in vivo*.

По-специално такролимус инхибира образуването на цитотоксичните лимфоцити, които са отговорни за отхвърляне на присадката. Такролимус потиска активирането на Т-клетките и зависимата от Т-хелперни клетки пролиферация на В-клетки, както и образуването на лимфокини (като интерлевкини-2, -3 и γ -интерферон) и експресията на интерлевкин-2 рецептора.

Резултати от клинични проучвания проведени с такролимус Advagraf веднъж дневно

Чернодробна трансплантация

Ефикасността и безопасността на Advagraf и Prograf, и двата в комбинация с кортикостероиди, са сравнени при 471 нови реципиенти на чернодробен трансплантат. Честотата на проява на доказано с биопсия остро отхвърляне през първите 24 седмици след трансплантацията е 32,6% в група Advagraf (N=237) и 29,3% в група Prograf (N=234). Терапевтичната разлика (Advagraf – Prograf) е 3,3% (95% доверителен интервал [-5,7%, 12,3%]). Степента на 12-месечна преживяемост на пациентите е 89,2% за Advagraf и 90,8% за Prograf; в рамото Advagraf умират 25 пациенти (14 жени, 11 мъже), а в рамото Prograf умират 24 пациенти (5 жени, 19 мъже). 12-месечната преживяемост на графта е 85,3% за Advagraf и 85,6% за Prograf.

Бъбречна трансплантация

Ефикасността и безопасността на Advagraf и Prograf, и двата в комбинация с микофенолат мофетил (MMF) и кортикостероиди, са сравнени при 667 нови реципиенти на бъбречен трансплантат. Честотата на проява на доказано с биопсия остро отхвърляне през първите 24 седмици след трансплантацията е 18,6% в група Advagraf (N=331) и 14,9% в група Prograf (N=336). Терапевтичната разлика (Advagraf – Prograf) е 3,8% (95% доверителен интервал [-2,1%, 9,6%]). Степента на 12-месечна преживяемост на пациентите е 96,9% за Advagraf и 97,5% за Prograf; в рамото Advagraf умират 10 пациенти (3 жени, 7 мъже), а в рамото Prograf умират 8 пациенти (3 жени, 5 мъже). 12-месечната преживяемост на графта е 91,5% за Advagraf и 92,8% за Prograf.

Ефикасността и безопасността на Prograf, циклоспорин и Advagraf, всички в комбинация с индукция на антитела с базиликсимаб, MMF и кортикостероиди, са сравнени при 638 нови реципиенти на бъбречен трансплантат. Проявата на липса на ефикасност на 12 месеца (дефинирана като смърт, загуба на графт, остро отхвърляне, доказано с биопсия или отпаднал от проследяване) е 14,0% в групата на Advagraf (N=214) 15,1% в групата на Prograf (N=212) и 17,0% в групата на циклоспорин (N=212). Терапевтичната разлика е -3,0% (Advagraf-циклоспорин) (95,2% доверителен интервал [-9,9%, 4,0%]) за Advagraf спрямо циклоспорин и -1,9% (Prograf-циклоспорин) (95,2% доверителен интервал [-8,9%, 5,2%]) за Prograf спрямо циклоспорин. Степента на 12-месечна преживяемост на пациентите е 98,6% за Advagraf, 95,7% за Prograf и 97,6% за циклоспорин; в рамото Advagraf умират 3 пациенти (всички мъже), в рамото Prograf умират 10 пациенти (3 жени, 7 мъже) и в рамото циклоспорин умират 6 пациенти (3 жени, 3 мъже). 12-месечната преживяемост на графта е 96,7% за Advagraf, 92,9% за Prograf и 95,7% за циклоспорин.

Клинична ефикасност и безопасност на Prograf капсули, приеман два пъти дневно при първоначални трансплантации на органи

В проспективни проучвания пероралният Prograf е изпитван като първично имunosупресивно средство при около 175 пациенти след белодробна, 475 пациенти след панкреасна и 630 пациенти след чревна трансплантация. Профилът на безопасност на пероралния Prograf при тези публикации е подобен на този, за който се съобщава при по-големи проучвания, където Prograf се използва като първично лечение при трансплантация на черен дроб, бъбрек и сърце. Резултатите за ефикасността от най-големите проучвания за всяка индикация са обобщени по-долу.

Трансплантация на бял дроб

Междинният анализ на едно скорошно мултицентрично проучване с използване на перорален Prograf обсъжда 110 пациенти, подложени на рандомизиране 1:1 с такролимус или циклоспорин. Такролимус е започнат като непрекъсната интравенозна инфузия в доза от 0,01-0,03 mg/kg/дневно, а оралният такролимус е приложен в доза от 0,05-0,3 mg/kg/дневно. В първата година след трансплантацията е докладвана по-ниска честота на случаите на остро отхвърляне за пациентите на такролимус в сравнение с тези на циклоспорин (11,5% срещу 22,6%) и по-ниска честота на хронично отхвърляне - бронхиолитис облитеранс синдром (2,86%

срещу 8,57%). Преживяемостта в първата година на пациентите е 80,8% в групата на такролимус и 83% в циклоспориновата група.

Друго рандомизирано проучване включва 66 пациенти на такролимус, сравнени с 67 пациенти на циклоспорин. Такролимус е приложен в началото под форма на непрекъсната интравенозна инфузия в доза 0,025 mg/kg/дневно и перорално в доза 0,15 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата за достигане на желаните най-ниски концентрации в кръвта от 10 до 20 ng/ml. Преживяемостта на пациентите за първата година в групата с такролимус е 83% и 71% в циклоспориновата група, а за втората година – съответно 76% и 66%. Епизодите на остро отхвърляне за 100 пациентодни са по-малко на брой в групата с такролимус (0,85 епизода) отколкото в циклоспориновата група (1,09 случая). Облитеративен бронхиолит се развива при 21,7% от пациентите в групата с такролимус спря 38% при пациентите в циклоспориновата група ($p=0,025$). Значително повече пациенти, лекувани с циклоспорин ($n=13$), е трябвало да преминат на такролимус в сравнение с пациентите, лекувани с такролимус и преминали на циклоспорин ($n=2$), ($p=0,02$) (Keenan et al.; Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

В друго двуцентрово проучване 26 пациенти са рандомизирани в група с такролимус спрямо 24 пациенти в група с циклоспорин. В началото такролимус е приложен под форма на непрекъсната интравенозна инфузия в доза 0,05 mg/kg/дневно, а перорално се прилага доза от 0,1 до 0,3 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до желаните най-ниски нива в кръвта от 12 до 15 ng/ml. Преживяемостта в първата година е 73,1% в групата с такролимус и 79,2% в циклоспориновата група. В групата на такролимус липсата на остро отхвърляне е по-висока на шестия месец (57,7% спря 45,8%) и 1 година след белодробната трансплантация (50% спрямо 33%).

Трите проучвания показват сходна степен на преживяемост. Случаите на остро отхвърляне са по брой по-малко в групата с такролимус и в трите проучвания, а едно от тези проучвания съобщава за значително по-малко случаи с бронхиолитис облитеранс синдром в групата с такролимус.

Трансплантация на панкреас

Едно мултицентрично проучване с използване на перорален Prograf включва 205 пациенти, претърпели едновременно трансплантация на панкреас и бъбрек, рандомизирани на такролимус ($n=103$) и на циклоспорин ($n=102$). Началната орална доза такролимус по протокол е 0,2 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до желаните концентрации в кръвта от 8 до 15 ng/ml до 5-ия ден и 5-10 ng/ml след 6 месеца. Преживяемостта при панкреаса за първата година е значимо по-висока при такролимус: 91,3% спрямо 74,5% при циклоспорин ($p < 0,0005$), а преживяемостта на присадения бъбрек е сравнима в двете групи. Общо 34 пациенти преминават от циклоспорин на такролимус, докато само при 6 пациенти, лекувани с такролимус, е била необходима алтернативна терапия.

Трансплантация на черва

Публикуваният клиничен опит на един център за употребата на перорален Prograf за първично лечение след трансплантация на черва показва, че статистическата степен на преживяемост на 155 пациенти (65 - само черва, 75 - черен дроб и черва и 25 - мултивисцерални), приемали такролимус и преднизон, е 75% на 1-та година, 54% на 5-та и 42% на 10-та година. В ранните години началната орална доза такролимус е 0,3 mg/kg дневно. Резултатите непрекъснато се подобряват с натрупването на опит в течение на 11 години. Различни нововъведения, като техники за ранно откриване на Epstein-Barr (EBV) и Cytomegalovirus (CMV) инфекциите, костномозъчно стимулиране, едновременно приложение на интерлевкин-2-антагониста даклизумаб, по-ниски начални дози такролимус с най-ниски таргетни нива в кръвта 10 до 15 ng/ml и напоследък облъчване на трансплантата, се смята, че допринасят за подобрените резултати за това показание с времето.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Показано е, че при човек такролимус се абсорбира в стомашно-чревния тракт. Като цяло наличният такролимус се абсорбира бързо. Advagraf е форма на такролимус с удължено

освобождане, което води до разширение в профила на перорална абсорбция при средно време за достигане на максимална концентрация (C_{max}) в кръвта приблизително от 2 часа (t_{max}). Абсорбцията варира и средната бионаличност на такролимус след перорален прием (изследвана с формата Prograf) е в порядъка на 20-25% (индивидуални граници при възрастни пациенти 6% - 43%). Бионаличността на Advagraf след перорален прием е намалявала, когато се е приемал след хранене. Както скоростта, така и степента на абсорбция на Advagraf са намалявали при прием с храна.

Жлъчната секреция не влияе на абсорбцията на такролимус и следователно лечението с Advagraf може да започне перорално.

При Advagraf съществува силна корелация между AUC и най-ниските нива в пълноценна кръв при стационарно състояние. Поради това мониторирането на най-ниските концентрации в пълноценната кръв дава добра представа за системната експозиция.

Разпределение

При човек разпределението на такролимус след интравенозна инфузия може да се опише като двуфазово. В системното кръвообращение такролимус се свързва стабилно с еритроцитите, което води до съотношение в разпределението на концентрациите около 20:1 за пълноценна кръв:плазма. В плазмата такролимус е свързан в голяма степен (>98,8%) с плазмените протеини, главно със серумния албумин и α -1-кисел гликопротеин.

Такролимус е широко разпределен в тялото. Стационарният обем на разпределение на база плазмени концентрации е около 1300 l (здравни доброволци). Съответните данни на база пълноценна кръв са средно 47,6 l.

Метаболизъм

Такролимус се метаболизира основно в черния дроб, предимно чрез цитохром P450-3A4 (CYP3A4) и цитохром P450-3A5 (CYP3A5). Такролимус се метаболизира значително и в чревната стена. Идентифицирани са няколко метаболита. Само един от тях обаче *in vitro* има имunosупресивна активност, подобна на такролимус. Другите метаболити имат много слаба или въобще нямат имunosупресивна активност. В системното кръвообращение присъства само един от неактивните метаболити в ниска концентрация. Затова метаболитите не допринасят за фармакологичната активност на такролимус.

Елиминиране

Такролимус е вещество с нисък клирънс. При здрави индивиди средният тотален клирънс, измерен в цяла кръв, е 2,25 l/h. При възрастни пациенти с трансплантация на черен дроб, бъбрек и сърце се наблюдават стойности съответно от 4,1 l/h, 6,7 l/h и 3,9 l/h. Счита се, че фактори като нисък хематокрит и ниски нива на протеини, които водят до увеличаване на свободната фракция на такролимус или засилен метаболизъм индуциран от кортикостероиди, са отговорни за по-високия клирънс, наблюдаван след трансплантация.

Полуживотът на такролимус е дълъг и променлив. При здрави индивиди средният полуживот в цяла кръв е приблизително 43 часа.

След интравенозно и перорално приложение на такролимус, белязан с ^{14}C , повечето радиоактивност се елиминира с изпражненията. Приблизително 2% от радиоактивността се елиминира с урината. По-малко от 1% непроменен такролимус се открива в изпражненията и урината, което показва, че такролимус се метаболизира почти напълно преди елиминирането, като жлъчката е главният път на елиминиране.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бъбреците и панкреасът са органите, първично засегнати при изследванията за токсичност, извършени с плъхове и бабуини. При плъхове такролимус оказва токсични ефекти върху нервната система и очите. Обратими кардиотоксични ефекти се наблюдават при зайци след интравенозно приложение на такролимус.

Когато такролимус се прилага интравенозно като бърза инфузия/болус инжекция при дози от 0,1 до 1,0 mg/kg се наблюдава QTc удължаване при някои животински видове. Достигнатите с тези дози пикови концентрации в кръвта са над 150 ng/ml, което е над 6 пъти повече от средните пикови концентрации, наблюдавани с Advagraf при клинични трансплантации.

При плъхове и зайци е наблюдавана ембриофетална токсичност и е била ограничена до дози, които предизвикват значителна токсичност при животните-майки. При плъхове женската репродуктивна функция, включително раждане, се уврежда при токсични дози и в котилото се наблюдава по-ниско тегло при раждане, намалени жизнеспособност и растеж. При плъхове е наблюдаван отрицателен ефект на такролимус върху мъжкия фертилитет под форма на намален брой сперматозоиди и намалена подвижност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Хипромелоза
Етилцелулоза
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат.

Капсулна обвивка:

Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Натриев лаурилсулфат
Желатин.

Печатно мастило (Opracode S-1-15083):

Шеллак
Лецитин (соев)
Симетикон
Червен железен оксид (E172)
Хидроксипропилцелулоза.

6.2 Несъвместимости

Такролимус е несъвместим с PVC (поливинилхлорид). Епруветките, спринцовките и другото оборудване, използвано за приготвяне на суспензия от съдържанието на капсула Advagraf, не трябва да съдържат PVC.

6.3 Срок на годност

3 години.

След отваряне на алуминиевата обвивка: 1 година

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен PVC/PVDC алуминиев блистер или перфориран блистер с единични дози, опакован в алуминиева обвивка със сушител, съдържащ 10 капсули.

Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Видове опаковки: 30, 50 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване в блистери или 30×1, 50×1 и 100×1 твърди капсули с удължено освобождаване в перфорирани блистери с единични дози.

Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Видове опаковки: 30, 50, 60 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване в блистери или 30×1, 50×1, 60×1 и 100×1 твърди капсули с удължено освобождаване в перфорирани блистери с единични дози

Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Видове опаковки: 30, 50 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване в блистери или 30×1, 50×1 и 100×1 твърди капсули с удължено освобождаване в перфорирани блистери с единични дози

Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Видове опаковки: 30, 50 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване в блистери или 30×1, 50×1 и 100×1 твърди капсули с удължено освобождаване в перфорирани блистери с единични дози

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Поради имunosупресивния ефект на такролимус, вдишването или директният контакт с кожата или лигавиците на лекарствените форми за инжекционно приложение, праха или гранулите, съдържащи се в продуктите с такролимус, трябва да се избягва по време на подготовката. Ако възникне такъв контакт, измийте кожата и изплакнете засегнатото око или очи.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

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

Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване

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

Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване

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

Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 април 2007 г.

Дата на последно подновяване: 13 април 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry, V93FC86
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при поискване от Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Такролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 0,5 mg такролимус (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза и следи от соев лецитин. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули с удължено освобождаване
30×1 твърди капсули с удължено освобождаване
50 твърди капсули с удължено освобождаване
50×1 твърди капсули с удължено освобождаване
100 твърди капсули с удължено освобождаване
100×1 твърди капсули с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Веднъж дневно.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Advagraf 0,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

РС:

SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Такролимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5 . ДРУГО

Веднъж дневно.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ОБВИВКАТА НА БЛИСТЕРА

АЛУМИНИЕВА ОБВИВКА Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване (30, 50, 100 алуминиева обвивка)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Такролимус
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 твърди капсули с удължено освобождаване
30×1 твърди капсули с удължено освобождаване
50 твърди капсули с удължено освобождаване
50×1 твърди капсули с удължено освобождаване
100 твърди капсули с удължено освобождаване
100×1 твърди капсули с удължено освобождаване

6. ДРУГО

Astellas Pharma Europe B.V.

Веднъж дневно.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Такролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 1 mg такролимус (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза и следи от соев лецитин. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули с удължено освобождаване
30×1 твърди капсули с удължено освобождаване
50 твърди капсули с удължено освобождаване
50×1 твърди капсули с удължено освобождаване
60 твърди капсули с удължено освобождаване
60×1 твърди капсули с удължено освобождаване
100 твърди капсули с удължено освобождаване
100×1 твърди капсули с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Веднъж дневно.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Advagraf 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Такролимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Веднъж дневно.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ОБВИВКАТА НА БЛИСТЕРА

АЛУМИНИЕВА ОБВИВКА Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване (30, 50, 60, 100 алуминиева обвивка)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Такролимус
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 твърди капсули с удължено освобождаване
30×1 твърди капсули с удължено освобождаване
50 твърди капсули с удължено освобождаване
50×1 твърди капсули с удължено освобождаване
60 твърди капсули с удължено освобождаване
60×1 твърди капсули с удължено освобождаване
100 твърди капсули с удължено освобождаване
100×1 твърди капсули с удължено освобождаване

6. ДРУГО

Astellas Pharma Europe B.V.

Веднъж дневно.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Такролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 3 mg такролимус (като монохидрат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза и следи от соев лецитин. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули с удължено освобождаване
30×1 твърди капсули с удължено освобождаване
50 твърди капсули с удължено освобождаване
50×1 твърди капсули с удължено освобождаване
100 твърди капсули с удължено освобождаване
100×1 твърди капсули с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Веднъж дневно.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Advagraf 3 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Такролимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

6. ДРУГО

Веднъж дневно.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ОБВИВКАТА НА БЛИСТЕРА

АЛУМИНИЕВА ОБВИВКА Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване (30, 50, 100 алуминиева обвивка)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Такролимус
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 твърди капсули с удължено освобождаване
30×1 твърди капсули с удължено освобождаване
50 твърди капсули с удължено освобождаване
50×1 твърди капсули с удължено освобождаване
100 твърди капсули с удължено освобождаване
100×1 твърди капсули с удължено освобождаване

6. ДРУГО

Astellas Pharma Europe B.V.

Веднъж дневно.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Такролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 5 mg такролимус (като монохидрат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза и следи от соев лецитин. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули с удължено освобождаване
30×1 твърди капсули с удължено освобождаване
50 твърди капсули с удължено освобождаване
50×1 твърди капсули с удължено освобождаване
100 твърди капсули с удължено освобождаване
100×1 твърди капсули с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Веднъж дневно.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Advagraf 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Такролимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Веднъж дневно.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ОБВИВКАТА НА БЛИСТЕРА

АЛУМИНИЕВА ОБВИВКА Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване (30, 50, 100 алуминиева обвивка)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Такролимус
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 твърди капсули с удължено освобождаване
30×1 твърди капсули с удължено освобождаване
50 твърди капсули с удължено освобождаване
50×1 твърди капсули с удължено освобождаване
100 твърди капсули с удължено освобождаване
100×1 твърди капсули с удължено освобождаване

6. ДРУГО

Astellas Pharma Europe B.V.

Веднъж дневно.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Такролимус (Tacrolimus)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Advagraf и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Advagraf
3. Как да приемате Advagraf
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Advagraf
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Advagraf и за какво се използва

Advagraf съдържа активното вещество такролимус. То е имunosупресор. След трансплантация на орган (черен дроб, бъбрек) имунната система на Вашето тяло ще се опита да отхвърли новия орган. Advagraf се използва, за да контролира имунния отговор на Вашето тяло, позволявайки му да приеме трансплантирания орган.

Advagraf може да Ви бъде даден при започнало отхвърляне на Вашия трансплантиран черен дроб, бъбрек, сърце или друг орган, когато някое друго предишно лечение, на което сте били подложени, не е могло да контролира този имунен отговор след направената Ви трансплантация.

Advagraf се използва при възрастни.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Advagraf

Не използвайте Advagraf:

- ако сте алергични към такролимус или към някоя от останалите съставки на Advagraf (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към сиролимус или към който и да е макролиден антибиотик (напр. еритромицин, кларитромицин, йозамицин).

Предупреждения и предпазни мерки

Както Prograf, така и Advagraf съдържат активното вещество такролимус. Advagraf обаче се приема веднъж на ден, докато Prograf се приема два пъти дневно. Това е така, защото Advagraf капсули осигурява удължено освобождаване (по-бавно освобождаване за по-дълъг период от време) на такролимус. Advagraf и Prograf не са взаимозаменяеми.

Говорете с Вашия лекар, или фармацевт, преди да приемете Advagraf:

- ако приемате някое от лекарствата, споменати по-долу в „Други лекарства и Advagraf“.

- ако имате или сте имали чернодробни проблеми.
- ако имате диария за повече от един ден.
- ако чувствате силна коремна болка, съпроводена със или без други симптоми, като тръпки, треска, гадене или повръщане.
- ако имате нарушение на електрическата активност на сърцето, наречено „QT-удължаване”.
- ако имате или сте имали увреждане на най-малките кръвоносни съдове, известно като тромботична микроангиопатия/тромботична тромбоцитопенична пурпура/хемолитично-уремичен синдром. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако развиете повишена температура, подкожни синини (които може да изглеждат като червени точки), необяснима умора, обърканост, пожълтяване на кожата или очите, намалено отделяне на урина, загуба на зрение и гърчове (вж. точка 4). Когато такролимус се приема заедно със сиролимус или еверолимус, рискът от развитие на тези симптоми може да се увеличи.

Моля, избягвайте да приемате растителни лекарства, например жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или други растителни продукти, тъй като това може да повлияе върху ефикасността и дозата на Advagraf, която трябва да получавате. При съмнение, моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди да приемате растителни продукти или лекарства.

Може да се наложи Вашият лекар да адаптира дозата Ви Advagraf.

Трябва да поддържате постоянна връзка с лекуващия Ви лекар. През различни интервали Вашият лекар може да поиска да направи изследвания на кръв, урина, сърце, очи за да назначи най-подходящата за Вас доза Advagraf.

Трябва да ограничите излагането си на слънце и УВ (ултравиолетови) лъчи, докато приемате Advagraf. Това се налага, защото имunosупресорите могат да увеличат риска от рак на кожата. Носете подходящо защитно облекло и използвайте слънцезащитни средства с висок фактор.

Предпазна мярка при работа:

По време на подготовката трябва да се избягва директен контакт с която и да е част на Вашето тяло, като например кожата или очите, или вдишване на инжекционните разтвори, праха или гранулите, съдържащи се в продуктите с такролимус. Ако възникне такъв контакт, измийте кожата и очите.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Advagraf при деца и юноши под 18 години.

Други лекарства и Advagraf

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта, както и растителни продукти.

Не се препоръчва употребата на Advagraf с циклоспорин (друго лекарство, използвано за профилактика на отхвърляне на трансплантиран орган).

Ако трябва да посетите лекар, различен от Вашия специалист по трансплантология, кажете на лекаря, че приемате такролимус. Може да е необходимо Вашият лекар да се консултира с Вашия специалист трансплантолог, ако трябва да използвате друго лекарство, което би могло да повиши или понижи нивото на такролимус в кръвта Ви.

Кръвните нива на Advagraf може да се променят от другите лекарства, които приемате, а кръвните нива на другите лекарства да се променят при употреба на Advagraf, което може да наложи прекъсване, увеличение или намаление на дозата Advagraf.

Някои пациенти имат повишени нива на такролимус в кръвта, докато приемат други лекарства. Това може да доведе до сериозни нежелани реакции, като например бъбречни проблеми, проблеми с нервната система и нарушения на сърдечния ритъм (вж. точка 4).

Ефект върху нивата на Advagraf в кръвта може да настъпи много скоро след започване на използването на друг лекарствен продукт, поради което може да е необходимо често продължително мониториране на нивото на Advagraf в кръвта Ви през първите няколко дни от започването на друго лекарство и често, докато продължава лечението с другия лекарствен продукт. Някои други лекарствени продукти може да доведат до понижаване на нивата на такролимус в кръвта, което може да повиши риска от отхвърляне на трансплантирания орган. По-специално трябва да предупредите Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали лекарства като:

- противогъбични лекарства и антибиотици, по-специално така наречените макролидни антибиотици, използвани за лечение на инфекции, напр. кетоназол, флуконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, клотримазол, изавуконазол, миконазол, каспофунгин, телитромицин, еритромицин, кларитромицин, йозамицин, азитромицин, рифампицин, рифабутин, изониазид и флуфлоксацилин
- летермовир, използван за предотвратяване на заболяване, причинено от CMV (човешки цитомегаловирус)
- HIV-протеазни инхибитори (напр. ритонавир, нелфинавир, саквинавир), лекарството кобицистат за усилване на действието и комбинирани таблетки или HIV нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ефавиренц, етравирин, невирапин), използвани за лечение на HIV инфекция
- HCV-протеазни инхибитори (напр. телাপревил, боцепревил, комбинацията омбитасвир/паритапревил/ритонавир със или без дазабувир, елбасвир/гразопревил и глекапревил/пибрентасвир), използвани за лечение на хепатит С инфекция
- нилотиниб и иматиниб, иделализиб, церитиниб, кризотиниб, апалутамид, ензалутамид или митотан (използвани за лечение на определени видове рак)
- микофенолова киселина, използвана за потискане на имунната система, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантата
- лекарства за лечение на стомашна язва и киселини (например омепразол, лансопрозол или циметидин)
- антиеметици, използвани за лечение на гадене и повръщане (например метоклопрамид)
- цизаприд или антиацита магнезиево-алуминиев хидроксид, използвани за лечение на киселини в стомаха
- контрацептивни таблетки или друго хормонално лечение с етинилестрадиол, хормонално лечение с даназол
- лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане или сърдечни проблеми (например нифедипин, никардипин, дилтиазем и верапамил)
- антиаритмично лекарство (амиодарон), използвано за контрол на аритмия (неравномерно биене на сърцето)
- лекарства, известни като “статици”, използвани за лечение на повишени холестерол и триглицериди
- карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, използвани за лечение на епилепсия
- метамизол, използван за лечение на болка и треска
- лекарствата преднизолон и метилпреднизолон от групата на кортикостероидите, използвани при лечение на възпаление или подтискане на имунната система (например при отхвърляне на трансплантата)
- нефазодон, използван за лечение на депресия
- растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или екстракти от *Schisandra sphenanthera*.
- канабидиол (използван при различни показания, включително за лечение на припадъци)

Информирайте Вашия лекар, ако сте на лечение за хепатит С. Лечението с лекарства за хепатит С може да промени функцията на черния Ви дроб и може да повлияе върху нивата на такролимус в кръвта. Нивата на такролимус в кръвта може да се понижат или да се повишат в зависимост от лекарствените продукти, предписани за хепатит С. Може да е необходимо Вашият лекар да мониторира внимателно нивата на такролимус в кръвта и да направи необходимите корекции на дозата на Advagraf, след като започнете лечение за хепатит С.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате сиролимус или еверолимус. Когато такрилимус се приема заедно със сиролимус или еверолимус, може да се увеличи рискът от развитие на тромботична микроангиопатия, тромботична тромбоцитопенична пурпура и хемолитично-уремичен синдром (вж. точка 4).

Информирайте Вашия лекар, ако приемате или трябва да приемате ибупрофен (използван при висока температура, възпаление и болка), антибиотици (ко-тримоксазол, ванкомицин или аминогликозидни антибиотици, като например гентамицин), амфотерицин В (използван за лечение на гъбични инфекции) или антивирусни средства (използвани за лечение на вирусни инфекции, напр. ацикловир, ганцикловир, цидофовир, фоскарнет). Те могат да влошат проблеми с бъбреците или с нервната система, ако се използват заедно с Advagraf.

Вашият лекар трябва да знае също дали приемате калиеви добавки или определени диуретици, използвани за лечение на сърдечна недостатъчност, хипертония или бъбречно заболяване (напр. амилорид, триамтерен или спиронолактон) или антибиотиците триметоприм или котримоксазол, които могат да повишат нивата на калий в кръвта Ви, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, напр. ибупрофен), използвани за лечение на повишена температура, възпаление и болка, антикоагуланти (лекарства, разреждащи кръвта) или перорални средства за лечение на диабет, докато получавате Advagraf.

Ако Ви се налага да се ваксинирате, моля съобщете предварително на Вашия лекар.

Advagraf с храна и напитки

Избягвайте консумацията на грейпфрут (и като сок) при лечение с Advagraf, защото може да повлияе на нивата му в кръвта.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на Advagraf.

Advagraf преминава в кърмата. Затова не трябва да кърмите, докато използвате Advagraf.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте каквато и да е техника или машини, ако се чувствате замаяни или сънливи, или имате проблеми с яснотата на зрението след приема на Advagraf. Тези ефекти се наблюдават по-често, ако приемате Advagraf едновременно с алкохол.

Advagraf съдържа лактоза, натрий и лецитин (соев)

Advagraf съдържа лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Печатното мастило, използвано върху капсулите Advagraf съдържа соев лецитин. Съобщете на Вашия лекар, ако сте алергични към фъстъци или соя, за да реши, дали трябва да използвате това лекарство.

3. Как да приемате Advagraf

Винаги приемайте Advagraf точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Това лекарство трябва да Ви се назначава само от лекар с опит в лечението на трансплантирани пациенти.

Всеки път при получаване на рецептата проверявайте дали Ви е предписано същото лекарство, съдържащо такролимус, освен в случаите, когато Вашият специалист трансплантолог реши да го смени с друго лекарство, съдържащо такролимус. Това лекарство трябва да се приема веднъж дневно. Консултирайте се възможно най-бързо с Вашия лекар или фармацевт, ако видите на лекарството не е същият, както досега, или ако има промяна в предписаната доза, за да се уверите, че сте взели вярното лекарство.

Началната доза за предотвратяване отхвърлянето на Вашия трансплантиран орган ще се определи от Вашия лекар, изчислена според Вашето телесно тегло. Началните дневни дози непосредствено след трансплантацията обикновено са от порядъка на 0,10 mg-0,30 mg/kg телесно тегло/дневно в зависимост от трансплантирания орган. Когато се лекува отхвърляне може да се използват същите дози.

Дозата зависи от Вашето общо състояние и от това какви други имunosупресивни лекарства приемате.

След началото на Вашето лечение с Advagraf ще Ви се правят чести кръвни изследвания от Вашия лекар, за да се определи точната доза. Впоследствие Вашият лекар ще изисква редовни кръвни изследвания, за да се определи правилната доза и да се адаптира дозата от време-навреме. Обикновено Вашият лекар намалява дозата Ви Advagraf, след като състоянието Ви се стабилизира. Той ще Ви каже колко точно капсули да приемате и колко често да става това.

Трябва да приемате Advagraf всеки ден, докато се нуждаете от имunosупресия, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания Ви орган. Трябва да имате постоянна връзка с Вашия лекар.

Advagraf се приема през устата веднъж дневно сутрин. Приемайте Advagraf на празен стомах или 2 до 3 часа след хранене. Изчакайте поне 1 час до следващото хранене. Приемайте капсулите веднага след изваждане от блистера. Капсулите се поглъщат **цели** с чаша вода. Не поглъщайте сушителя, намиращ се в обвивката от фолио.

Ако сте приели повече от необходимата доза Advagraf

Ако случайно сте приели твърде много Advagraf, незабавно се свържете с Вашия лекар или със спешното отделение на най-близката болница.

Ако сте пропуснали да приемете Advagraf

Ако сте забравили да вземете капсулите Advagraf сутринта, вземете ги възможно най-скоро в същия ден. Не вземайте двойна доза на следващата сутрин.

Ако сте спрели приема на Advagraf

Прекратяване на лечението с Advagraf може да увеличи риска от отхвърляне на Вашия трансплантиран орган. Не спирайте лечението си, докато лекарят не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Advagraf намалява защитните механизми (имунната система) на Вашето тялото, по тази причина тялото Ви не може да се бори толкова добре, колкото обикновено с инфекции. Следователно докато приемате Advagraf, може да сте по-податливи на инфекции. Някои инфекции могат да бъдат сериозни или да причинят смърт и могат да включват, инфекции причинени от бактерии, вируси, гъбички, паразити, или други инфекции.

Незабавно кажете на Вашия лекар, ако имате признаци на инфекция, включващи:

- Повишена температура, кашлица, зачервено гърло, чувство на слабост или общо неразположение
- Загуба на паметта, проблеми с мисленето, затруднено ходене или загуба на зрение- това може да се дължи на много рядка, сериозна инфекция на мозъка, която може да причини смърт (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия или PML)

Могат да възникнат тежки реакции, включително алергични и анафилактични реакции. Съобщава се за поява на доброкачествени и злокачествени тумори вследствие лечение с Advagraf.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако имате или подозирате, че може да имате, някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Сериозни чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Стомашно-чревна перфорация: силна коремна болка, съпроводена с или без други симптоми, като студени тръпки, треска, гадене или повръщане.
- Недостатъчна функция на Вашия трансплантиран орган.
- Замъглено зрение.

Сериозни нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Тромботична микроангиопатия (увреждане на най-малките кръвоносни съдове), включително хемолитично-уремичен синдром, състояние със следните симптоми: малко или липсващо отделяне на урина (остра бъбречна недостатъчност), екстремна уморяемост, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница), прекомерно посиняване или кървене и признаци на инфекция.

Сериозни редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Тромботична тромбоцитопенична пурпура: състояние, включващо увреждане на най-малките кръвоносни съдове и характеризиращо се с треска и посиняване на кожата, които може да настъпят като червени точки с размер колкото върха на карфица, със или без необяснима екстремна уморяемост, обърканост, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница) със симптоми на остра бъбречна недостатъчност (малко или липсващо отделяне на урина), загуба на зрение и гърчове.
- Токсична епидермална некролиза: ерозии и мехури по кожа и лигавиците, червена оточна кожа, която може да се отдели на големи участъци от тялото.
- Слепота.

Сериозни много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Синдром на Стивънс-Джонсън: необяснима, широкоразпространена кожна болка, оток на лицето, сериозно състояние с мехури по кожата, устата, очите и гениталиите, уртикария, оток на езика, червен или лилав кожен обрив, който се разпростира, отделяне на участъци от кожата.
- *Torsades de pointes*: промяна в сърдечната честота, която може да бъде или да не бъде съпроводена със симптоми като болка в гръдния кош (стенокардия), примаяване, световъртеж или гадене, сърцебиене (усещане на ударите на сърцето) и затруднено дишане.

Сериозни нежелани реакции с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни):

- Опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни): продължителна диария, треска или болки в гърлото.
- Доброкачествени и злокачествени тумори са съобщавани след лечение в резултат на имunosупресията.
- Съобщени са случаи на чиста аплазия на еритроцитите (много голямо намаление на броя на червените кръвни клетки) и хемолитична анемия (намален брой на червените кръвни клетки поради прекомерно разрушаване на еритроцитите, съпроводено с уморяемост) и фебрилна неутропения (намаление броя на определен вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекции, което е придружено от треска). Не е известно колко често се появяват тези нежелани реакции. Вие може да нямате симптоми или в зависимост от тежестта на състоянието Вие може да имате: умора, апатия, извънредна бледост на кожата (пребледняване), задух, замаяност, главоболие, болка в гръдния кош и студени ръце и крака.

- Случаи на агранулоцитоза (силно намален брой на белите кръвни клетки, съпроводено с язви в устата, треска или инфекция(и)). Може да нямате симптоми или може да имате усещане за внезапно втрисане, тръпки и възпалено гърло.
- Алергични или анафилактични реакции със следните симптоми: внезапен сърбящ обрив (уртикария), оток на ръце, крака, глезени, лице, устни, уста или гърло (което може да предизвика затруднение при преглъщане или дишане) и Вие може да имате усещане, че ще припаднете.
- Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES): главоболие, обърканост, промени в настроението, припадъци и нарушения на зрението. Това може да са признаци на състояние, известно като синдром на постериорна обратима енцефалопатия, което се съобщава при някои пациенти, лекувани с такролимус.
- Оптична невропатия (нарушение на зрителния нерв): проблеми със зрението, като например замъглено зрение, промени в цветното виждане, трудности при виждане на детайлите или ограничения в зрителното поле.

Нежеланите реакции, изброени по-долу, може да настъпят също след приложение на Advagraf и могат да са сериозни:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Увеличена кръвна захар, захарен диабет, увеличено съдържание на калий в кръвта
- Трудно заспиване
- Треперене, главоболие
- Повишено кръвно налягане
- Отклонения в показателите при изследвания на функцията на черния дроб
- Диария, гадене
- Бъбречни проблеми

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Намаление на броя на кръвните клетки (тромбоцити, червени или бели кръвни клетки), увеличение на броя на белите кръвни клетки, промени в броя на червените кръвни клетки (наблюдавани при изследвания на кръвта)
- Намален магнезий, фосфат, калий, калций или натрий в кръвта, задръжка на течности, увеличена пикочна киселина или липиди в кръвта, понижен апетит, увеличена киселинност на кръвта, други промени на солите в кръвта (наблюдавани при изследвания на кръвта)
- Симптоми на безпокойство, обърканост и дезориентация, депресия, промени в настроението, кошмари, халюцинации, психични нарушения
- Припадъци, нарушения на съзнанието, изтръпване и мравучкане (понякога болезнено) на ръцете и краката, замаяност, нарушена способност за писане, нарушения на нервната система
- Увеличена чувствителност към светлина, очни нарушения
- Звънтящ шум в ушите
- Намален приток на кръв в сърдечните съдове, ускорен пулс
- Кървене, частично или пълно запушване на кръвоносни съдове, понижено кръвно налягане
- Задъхване, промени в белодробната тъкан, събиране на течност около белия дроб, възпаление на фаринкса, кашлица, грипоподобни симптоми
- Възпаления или язви, предизвикващи коремна болка или диария, стомашен кръвоизлив, възпаления или язви в устата, събиране на течност в корема, повръщане, коремни болки, нарушено храносмилане, запек, образуване на газове, подуване на корема, кашави изпражнения, стомашни проблеми
- Нарушения на жлъчния канал, пожълтяване на кожата поради чернодробни проблеми, увреждане на чернодробната тъкан и възпаление на черния дроб
- Сърбеж, обрив, косопад, акне, увеличено изпотяване
- Болки в ставите, крайниците, гърба и краката, мускулни спазми
- Недостатъчно функциониране на бъбреците, намалено образуване на урина, нарушено или болезнено уриниране

- Обща слабост, треска, задръжка на течности в тялото, болка и дискомфорт, увеличение на ензима алкална фосфатаза в кръвта, увеличение на телото, нарушено възприятие за температура

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Промени в кръвосъсирването, намаление броя на всички кръвни клетки (наблюдавани при изследвания на кръвта)
- Обезводняване
- Понижен белтък или захар в кръвта, повишени фосфати в кръвта
- Кома, мозъчен кръвоизлив, мозъчен удар, парализа, мозъчни нарушения, аномалии в говора и речта, проблеми с паметта
- Помътняване на лещата на окото
- Нарушен слух
- Неравномерен сърдечен пулс, спиране на пулса, отслабена сърдечна дейност, нарушения на сърдечния мускул, уголемяване на сърдечния мускул, засилено сърцебиене, абнормна ЕКГ, абнормна сърдечна честота и пулс
- Кръвен съсирек във вена на крайник, шок
- Затруднено дишане, нарушения в дихателните пътища, астма
- Запушване на черво, увеличение на ензима амилаза в кръвта, връщане на стомашното съдържание в гърлото, забавено изпразване на стомаха
- Кожно възпаление, чувство за парене при излагане на слънчева светлина
- Ставни нарушения
- Неспособност за уриниране, болезнена менструация и абнормно менструално кървене
- Мултиорганна недостатъчност, грипоподобно заболяване, увеличена чувствителност към топлина и студ, чувство за натиск в гърдите, усещане за нервност или дискомфорт, повишаване на ензима лактатдеhidрогеназа в кръвта, загуба на тегло

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Малки кръвоизливи по кожата, дължащи се на кръвни съсиреци
- Увеличена мускулна скованост
- Глухота
- Събиране на течност около сърцето
- Остър задух
- Образуване на киста в панкреаса
- Проблеми с кръвоснабдяването на черния дроб
- Увеличено окосмяване
- Жажда, припадък, стягане в гърдите, чувство за намалена подвижност, язва

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Мускулна слабост
- Промени при образно изследване на сърцето
- Чернодробна недостатъчност
- Болезнено уриниране с кръв в урината
- Увеличение на мастната тъкан

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

5. Как да съхранявате Advagraf

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Advagraf след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до: “. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Използвайте всички капсули с удължено освобождаване в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Advagraf

- Активното вещество е: такролимус.
Всяка капсула Advagraf 0,5 mg съдържа 0,5 mg такролимус (като монохидрат).
Всяка капсула Advagraf 1 mg съдържа 1 mg такролимус (като монохидрат).
Всяка капсула Advagraf 3 mg съдържа 3 mg такролимус (като монохидрат).
Всяка капсула Advagraf 5 mg съдържа 5 mg такролимус (като монохидрат).
- Другите съставки са:
Капсулно съдържимо: Хипромелоза, етилцелулоза, лактоза, магнезиев стеарат.
Състав на капсулата: Титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), натриев лаурилсулфат, желатин.
Печатно мастило: Шеллак, лецитин (соя), симетикон, червен железен оксид (E172), хидроксипропилцелулоза.

Как изглежда Advagraf и какво съдържа опаковката

Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване са твърди желатинови капсули с отпечатано в червено „0.5 mg“ върху светложълтото капаче на капсулата и „★ 647“ върху оранжевото тяло на капсулата, съдържащо бял прах.

Advagraf 0,5 mg се предлага на блистери или на перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 капсули в защитно алуминиево фолио, с включен сушител. Опаковките с 30, 50 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване са налични като блистери, а опаковките с 30×1, 50×1 и 100×1 твърди капсули с удължено освобождаване са налични като перфорирани блистери с единични дози.

Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване са твърди желатинови капсули с отпечатано в червено „1 mg“ върху бялото капаче на капсулата и „★ 677“ върху оранжевото тяло на капсулата, съдържащо бял прах.

Advagraf 1 mg се предлага на блистери или на перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 капсули в защитно алуминиево фолио, с включен сушител. Опаковките с 30, 50, 60 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване са налични като блистери, а опаковките с 30×1, 50×1, 60×1 и 100×1 твърди капсули с удължено освобождаване са налични като перфорирани блистери с единични дози.

Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване са твърди желатинови капсули с отпечатано в червено „3 mg“ върху оранжевото капаче на капсулата и „★ 637“ върху оранжевото тяло на капсулата, съдържащо бял прах.

Advagraf 3 mg се предлага на блистери или на перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 капсули в защитно алуминиево фолио, с включен сушител. Опаковките с 30, 50 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване са налични като блистери, а опаковките с 30×1, 50×1 и 100×1 твърди капсули с удължено освобождаване са налични като перфорирани блистери с единични дози.

Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване са твърди желатинови капсули с отпечатано в червено „5 mg“ върху сивкаво-червеното капаче на капсулата и „★ 687“ върху оранжевото тяло на капсулата, съдържащо бял прах.

Advagraf 5 mg се предлага на блистери или на перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 капсули в защитно алуминиево фолио, с включен сушител. Опаковките с 30, 50 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване са налични като блистери, а опаковките с 30×1, 50×1 и 100×1 твърди капсули с удължено освобождаване са налични като перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Нидерландия

Производител

Astellas Ireland Co., Ltd.

Killorglin, Co. Kerry, V93FC86

Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.

Tel.: +370 37 408 681

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: +420 221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.

Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s

Tlf: + 45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Tel: +30 210 8189900

Deutschland

Astellas Pharma GmbH

Tel: + 49 (0)89 454401

Nederland

Astellas Pharma B.V.

Tel: + 31 (0)71 5455745

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.

Tel. +372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma

Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.

Tel: + 43 (0)1 8772668

España

Astellas Pharma S.A.

Tel: + 34 91 4952700

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.

Tel.: + 48 225451 111

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

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 371 67 619365

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

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

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 (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018
International number: +353 (0)1 4671555

Дата на последно преразглеждане на листовката