

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Jedna tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 0,5 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna kapsula sadrži 51,09 mg laktoze.

Jedna kapsula sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg).

Tinta za označavanje kojom je otisnuta oznaka na kapsuli sadrži sojin lecitin u tragovima (0,48% ukupnog sastava tinte za označavanje).

Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Jedna tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 1 mg takrolimusa (u obliku hidrata)

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna kapsula sadrži 102,17 mg laktoze.

Jedna kapsula sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg).

Tinta za označavanje kojom je otisnuta oznaka na kapsuli sadrži sojin lecitin u tragovima (0,48% ukupnog sastava tinte za označavanje).

Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Jedna tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 3 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna kapsula sadrži 306,52 mg laktoze.

Jedna kapsula sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg).

Tinta za označavanje kojom je otisnuta oznaka na kapsuli sadrži sojin lecitin u tragovima (0,48% ukupnog sastava tinte za označavanje).

Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Jedna tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 5 mg takrolimusa (u obliku hidrata)

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna kapsula sadrži 510,09 mg laktoze.

Jedna kapsula sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg).

Tinta za označavanje kojom je otisnuta oznaka na kapsuli sadrži sojin lecitin u tragovima (0,48% ukupnog sastava tinte za označavanje).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem.

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Želatinske kapsule, u kojima se nalazi bijeli prašak, imaju crveno otisnutu oznaku „0.5 mg“ na svijetložutoj kapici kapsule i „★ 647” na narančastom tijelu kapsule.

Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Želatinske kapsule, u kojima se nalazi bijeli prašak, imaju crveno otisnutu oznaku „1 mg” na bijeloj kapici kapsule i „★ 677” na narančastom tijelu kapsule.

Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Želatinske kapsule, u kojima se nalazi bijeli prašak, imaju crveno otisnutu oznaku „3 mg” na narančastoj kapici kapsule i „★ 637” na narančastom tijelu kapsule.

Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Želatinske kapsule, u kojima se nalazi bijeli prašak, imaju crveno otisnutu oznaku „5 mg” na sivkasto crvenoj kapici kapsule i „★ 687” na narančastom tijelu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sprječavanje odbacivanja alogenog presatka bubrega ili jetre u odraslih primatelja.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka koje je rezistentno na terapiju drugim imunosupresivnim lijekovima u odraslih bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Advagraf je oralna formulacija takrolimusa koja se uzima jedanput na dan. Liječenje Advagrafom mora biti pod strogim nadzorom odgovarajuće obučениh i opremljenih zdravstvenih radnika. Propisivati Advagraf i mijenjati imunosupresivne lijekove smiju samo liječnici s iskustvom u primjeni imunosupresivne terapije i liječenju transplantiranih bolesnika.

Nepažljiva, slučajna ili nenadzirana međusobna zamjena formulacije takrolimusa s trenutnim oslobađanjem i formulacije takrolimusa s produljenim oslobađanjem nije sigurna. Ona može dovesti do odbacivanja presatka ili povećanja incidencije nuspojava, uključujući preslabu ili prejaku imunosupresiju, zbog klinički značajnih razlika u sistemskoj izloženosti takrolimusu. Bolesnicima se mora davati ista formulacija takrolimusa uz odgovarajući dnevni režim doziranja; naizmjenične primjene različitih formulacija ili režima doziranja dopuštene su samo pod strogim nadzorom specijaliste transplantacijske medicine (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Nakon zamjene jedne formulacije drugom potrebno je tijekom liječenja pratiti koncentraciju lijeka i prilagođivati dozu kako bi se održala jednaka sistemska izloženost takrolimusu.

Doziranje

Niže navedene preporučene početne doze služe samo kao smjernice. Advagraf se rutinski primjenjuje zajedno s drugim imunosupresivnim lijekovima u ranom poslijeoperacijskom razdoblju. Doza može varirati ovisno o odabranom imunosupresivnom režimu. Doziranje Advagrafa mora se prvenstveno temeljiti na kliničkoj procjeni reakcije odbacivanja presatka i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, dok određivanje koncentracije lijeka u krvi služi kao pomoć (vidjeti ispod pod „Terapijsko praćenje lijeka”). Ako postoje jasni klinički znakovi odbacivanja presatka, potrebno je razmotriti mogućnost zamjene jednog imunosupresivnog režima drugim.

AUC₀₋₂₄ takrolimusa iz Advagrafa u usporedbi s kapsulama s trenutnim oslobađanjem takrolimusa (Prograf) pri ekvivalentnim dozama bila je prvog dana 30% niža u bolesnika koji su *de novo* primili presadak bubrega i 50% niža u bolesnika koji su *de novo* primili presadak jetre. Do četvrtog dana, sistemska izloženost određena prema najnižoj izmjerenoj koncentraciji takrolimusa u bolesnika koji su primili presadak bubrega i onih koji su primili presadak jetre bila je slična za obje formulacije. Za

Advagraf se tijekom prva dva tjedna nakon presađivanja organa preporučuje pažljivo i često određivanje najnižih koncentracija takrolimusa kako bi se osigurala odgovarajuća izloženost lijeku u razdoblju neposredno nakon presađivanja. Budući da je takrolimus tvar s niskim klirensom, nakon prilagodbe režima doziranja Advagrafa može proći i nekoliko dana prije nego što se postigne ravnotežna koncentracija.

Da bi se suprimiralo odbacivanje presatka, mora se održati imunosupresija; posljedično tome, ne može se dati ograničenije trajanja oralne terapije.

Sprječavanje odbacivanja presatka bubrega

Liječenje Advagrafom treba započeti dozom od 0,20 do 0,30 mg/kg na dan koja se primjenjuje jedanput na dan, ujutro. S primjenom treba započeti u roku od 24 sata nakon završetka operacije.

Doze Advagrafa u razdoblju nakon presađivanja obično se snižavaju. U nekim se slučajevima može obustaviti istodobna imunosupresivna terapija i ostaviti monoterapija Advagrafom. Farmakokinetika takrolimusa može se promijeniti ovisno o promjeni stanja bolesnika nakon presađivanja, zbog čega mogu biti potrebne daljnje prilagodbe doze.

Sprječavanje odbacivanja presatka jetre

Liječenje Advagrafom treba započeti dozom od 0,10 do 0,20 mg/kg na dan koja se primjenjuje jedanput na dan, ujutro. S primjenom treba započeti oko 12-18 sati nakon završetka operacije.

Doze Advagrafa u razdoblju nakon presađivanja obično se snižavaju. U nekim se slučajevima može obustaviti istodobna imunosupresivna terapija i ostaviti monoterapija Advagrafom. Farmakokinetika takrolimusa može se promijeniti zbog poboljšanja stanja bolesnika nakon presađivanja, zbog čega može biti potrebna daljnja prilagodba doze.

Prelazak s liječenja Prografom na liječenje Advagrafom

U bolesnika s alogenim presatkom koji uzimaju kapsule Prografa dvaput na dan, a moraju prijeći na liječenje Advagrafom koji uzimaju jedanput na dan, omjer ukupne dnevne doze mora ostati 1:1 (mg:mg). Advagraf je potrebno uzimati ujutro.

U stabilnih bolesnika koji su prešli s kapsula Prografa (dvaput na dan) na kapsule Advagrafa (jedanput na dan) u omjeru ukupne dnevne doze 1:1 (mg:mg), sistemska izloženost takrolimusu (AUC_{0-24}) bila je oko 10% niža za Advagraf od one za Prograf. Odnos između najnižih izmjerenih doza takrolimusa (C_{24}) i sistemske izloženosti (AUC_{0-24}) kod Advagrafa sličan je onome kod Prografa. Kada se Prograf zamjenjuje Advagrafom, najniže koncentracije takrolimusa moraju se odrediti prije promjene terapije i u roku od dva tjedna nakon promjene terapije. Nakon promjene terapije, potrebno je izmjeriti najniže koncentracije takrolimusa i po potrebi prilagoditi dozu kako bi se održala slična sistemska izloženost. Dozu je potrebno prilagoditi zato da bi se osigurala slična sistemska izloženost takrolimusu.

Zamjena ciklosporina takrolimusom

Potreban je oprez kada se bolesnicima zamjenjuje terapija koja se temelji na ciklosporinu terapijom koja se temelji na takrolimusu (vidjeti dio 4.4 i 4.5). Ne preporučuje se kombinirana primjena ciklosporina i takrolimusa. Liječenje Advagrafom treba započeti nakon razmatranja koncentracije ciklosporina u krvi i kliničkog stanja bolesnika. U slučaju povišenih razina ciklosporina u krvi, doziranje Advagrafa mora se odgoditi. U praksi se liječenje takrolimusom započinjalo 12-24 sata nakon prekida liječenja ciklosporinom. Razinu ciklosporina u krvi potrebno je određivati i nakon zamjene terapije, jer se klirens ciklosporina može promijeniti.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka

U liječenju epizoda odbacivanja alogenog presatka koristile su se više doze takrolimusa, dodatna terapija kortikosteroidima i uvođenje kratkotrajnih primjena mono-/poliklonalnih protutijela. U slučaju da se primijete znakovi toksičnosti, kao što su teške nuspojave (vidjeti dio 4.8), možda će biti potrebno smanjiti dozu Advagrafa.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka nakon presađivanja bubrega ili jetre

Kad se drugi imunosupresivi zamjenjuju Advagrafom koji se uzima jedanput na dan, liječenje je potrebno započeti početnom oralnom dozom Advagrafa koja se preporučuje za sprječavanje odbacivanja presatka nakon presađivanja bubrega odnosno jetre.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka nakon presađivanja srca

U odraslih bolesnika u kojih se liječenje zamjenjuje Advagrafom, primjenjuje se početna oralna doza od 0,15 mg/kg/dan, jedanput na dan, ujutro.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka nakon presađivanja drugih alogenih presadaka

Premda nema kliničkog iskustva s Advagrafom u bolesnika s presatkom pluća, gušterače ili crijeva, Prograf se primjenjuje u bolesnika s presatkom pluća u početnoj oralnoj dozi od 0,10 do 0,15 mg/kg na dan, u bolesnika s presatkom gušterače u početnoj oralnoj dozi od 0,2 mg/kg na dan te u bolesnika s presatkom crijeva u početnoj oralnoj dozi od 0,3 mg/kg na dan.

Određivanje koncentracije tijekom terapije

Doziranje se prvenstveno mora temeljiti na kliničkoj procjeni odbacivanja organa i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika; u toj procjeni pomaže određivanje najnižih koncentracija takrolimusa u punoj krvi.

Kao pomoć u optimizaciji doziranja dostupno je nekoliko imunoloških testova za određivanje koncentracije takrolimusa u punoj krvi. Potreban je oprez i poznavanje postupaka testiranja koji su se koristili pri uspoređivanju koncentracija objavljenih u radovima s vrijednostima koncentracija u pojedinog bolesnika u kliničkoj praksi. Trenutno se u kliničkoj praksi koncentracije takrolimusa u punoj krvi određuju pomoću imunoloških testova. Dvije formulacije takrolimusa, Advagraf i Prograf, imaju sličan odnos između najnižih izmjerenih koncentracija (C_{24}) i sistemske izloženosti (AUC_{0-24}).

Tijekom razdoblja nakon presađivanja organa potrebno je pratiti najniže koncentracije takrolimusa u krvi. Najniže koncentracije takrolimusa u krvi treba odrediti oko 24 sata nakon primjene Advagrafa, neposredno prije sljedeće doze. U prva dva tjedna nakon presađivanja organa preporučuje se često određivanje najnižih koncentracija, dok se poslije toga određivanje koncentracije za vrijeme terapije održavanja može raditi povremeno. Najniže koncentracije takrolimusa u krvi moraju se pažljivo pratiti i nakon zamjene Prografa Advagrafom, nakon prilagodbe doze te nakon promjene u imunosupresivskom režimu ili istodobne primjene tvari koje mogu promijeniti koncentracije takrolimusa u punoj krvi (vidjeti dio 4.5). Učestalost određivanja razine takrolimusa u krvi mora se temeljiti na kliničkim potrebama. Budući da je takrolimus tvar s niskim klirensom, nakon prilagodbe režima doziranja Advagrafa može proći i nekoliko dana prije nego što se postigne stanje dinamičke ravnoteže.

Podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na to da se većina bolesnika može uspješno zbrinuti ako se najniže koncentracije takrolimusa u krvi održavaju ispod 20 ng/ml. Kad se tumače razine takrolimusa u punoj krvi, mora se uzeti u obzir kliničko stanje bolesnika. U kliničkoj se praksi najniže razine takrolimusa u punoj krvi općenito kreću u rasponu od 5 do 20 ng/ml u primatelja presatka jetre te od 10 do 20 ng/ml u primatelja presatka bubrega i srca u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju. Tijekom terapije održavanja, koncentracije takrolimusa u krvi primatelja presadaka jetre, bubrega i srca općenito se kreću u rasponu između 5 - 15 ng/ml.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Možda bude potrebno sniziti dozu u bolesnika s teškim oštećenjem jetre kako bi se najniže koncentracije takrolimusa u krvi održale unutar preporučenog ciljnog raspona.

Oštećenje bubrega

Budući da na farmakokinetiku takrolimusa ne utječe bubrežna funkcija (vidjeti dio 5.2), dozu nije potrebno prilagođavati. Međutim, zbog nefrotoksičnog potencijala takrolimusa, preporučuje se pažljivo praćenje bubrežne funkcije (uključujući serijsko određivanje koncentracije kreatinina u serumu, izračun klirensa kreatinina i praćenje diureze).

Rasna pripadnost

U bolesnika crne rase može biti potrebna viša doza takrolimusa nego u bolesnika bijele rase da bi se postigle slične vrijednosti najniže koncentracije.

Spol

Nema dokaza koji pokazuju da se u muškaraca i žena mora primijeniti različita doza kako bi se postigle slične vrijednosti najniže koncentracije.

Starije osobe

Trenutno nema dostupnih dokaza da se u starijih osoba mora prilagoditi doza.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene Advagrafa u djece mlađe od 18 godina još nije utvrđena. Dostupni su ograničeni podaci stoga se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Advagraf je oralna formulacija takrolimusa koja se primjenjuje jedanput na dan. Preporučuje se primjena dnevne oralne doze Advagrafa jedanput na dan, ujutro. Advagraf tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem moraju se uzeti odmah po otvaranju blistera. Bolesnike treba upozoriti na sredstvo za sušenje, kako ga ne bi progutali. Kapsule se moraju progutati *cijele* s tekućinom (po mogućnosti vodom). Advagraf se općenito primjenjuje na prazan želudac, najmanje 1 sat prije ili 2 do 3 sata nakon obroka, kako bi se postigla maksimalna apsorpcija (vidjeti dio 5.2). Zaboravljena jutarnja doza mora se uzeti čim prije istog dana. Ne smije se uzeti dvostruka doza sljedećeg jutra.

U bolesnika koji u ranom razdoblju nakon presađivanja organa ne mogu uzimati lijekove na usta, liječenje takrolimusom se može započeti intravenski (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Prograf 5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju) u dozi koja iznosi otprilike 1/5 preporučene oralne doze za tu indikaciju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na takrolimus ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na druge makrolide.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primijećene su medikacijske pogreške, uključujući nehoteičnu, nenamjernu ili nenadziranu međusobnu zamjenu formulacije takrolimusa s trenutnim i formulacije s produljenim oslobađanjem. Takve su pogreške dovele do ozbiljnih nuspojava, uključujući odbacivanje presatka, kao i drugih nuspojava koje su mogle biti posljedica premale ili prevelike izloženosti takrolimusu. Bolesnike je potrebno održavati na jednoj formulaciji takrolimusa uz odgovarajući dnevni režim doziranja; promjena formulacije ili režima primjene smije se provesti samo pod strogim nadzorom specijaliste transplantacijske medicine (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

Ne preporučuje se primjena Advagrafa u djece mlađe od 18 godina, zbog ograničenih podataka o sigurnosti i/ili djelotvornosti.

Za liječenje odbacivanja alogenog presatka koje je rezistentno na liječenje drugim imunosupresivnim lijekovima u odraslih bolesnika još nema dostupnih kliničkih podataka za formulaciju Advagrafa s produljenim oslobađanjem.

Za sprječavanje odbacivanja presatka u odraslih primatelja alogenog presatka srca još nema dostupnih kliničkih podataka za Advagraf.

Tijekom ranog razdoblja nakon presađivanja organa rutinski se moraju pratiti sljedeći parametri: krvni tlak, EKG, neurološki i vidni status, koncentracija glukoze u krvi natašte, elektroliti (osobito kalij),

testovi funkcije jetre i bubrega, hematološki parametri te vrijednosti koagulacije i određivanje proteina plazme. Ako se pokažu klinički važne promjene, treba razmotriti prilagodbu imunosupresivnog režima.

Kad se tvari koje mogu ući u interakciju (vidjeti dio 4.5) - osobito jaki inhibitori CYP3A4 (poput telaprevira, boceprevira, ritonavira, ketokonazola, vorikonazola, itraconazola, telitromicina ili klaritromicina) ili induktori CYP3A4 (poput rifampicina i rifabutina) - kombiniraju s takrolimusom, potrebno je pratiti razinu takrolimusa u krvi kako bi se doza takrolimusa mogla primjereno prilagoditi i tako održati slična izloženost takrolimusu.

Za vrijeme liječenja Advagrafom treba izbjegavati uzimanje biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) ili drugih biljnih pripravaka, zbog rizika od interakcija koje mogu ili sniziti koncentraciju takrolimusa u krvi i smanjiti klinički učinak takrolimusa ili povisiti koncentraciju takrolimusa u krvi i rizik od toksičnosti takrolimusa (vidjeti dio 4.5).

Potrebno je izbjegavati kombiniranu primjenu ciklosporina i takrolimusa, a oprez je potreban i kada se takrolimus primjenjuje u bolesnika koji su prethodno uzimali ciklosporin (vidjeti dio 4.2 i 4.5).

Potrebno je izbjegavati uzimanje velikih količina kalija ili diuretika koji štede kalij (vidjeti dio 4.5).

Određene kombinacije takrolimusa i lijekova koji imaju nefrotoksične ili neurotoksične učinke mogu povisiti rizik od takvih učinaka (vidjeti dio 4.5).

Imunosupresivi mogu utjecati na odgovor na cijepljenje, a cijepljenje tijekom liječenja takrolimusom može biti manje djelotvorno. Potrebno je izbjegavati primjenu živog atenuiranog cjepiva.

Gastrointestinalni poremećaji

Prijavljena je gastrointestinalna perforacija u bolesnika liječenih takrolimusom. S obzirom da je gastrointestinalna perforacija medicinski važan događaj koji može dovesti do ozbiljnog stanja ili stanja opasnog po život, trebalo bi provesti adekvatno liječenje odmah nakon sumnje na simptome ili znakove koji se pojave.

Budući da se razine takrolimusa u krvi mogu značajno promijeniti tijekom epizoda proljeva, preporučuje se dodatno određivanje koncentracija takrolimusa tijekom takvih razdoblja.

Srčani poremećaji

Ventrikularna hipertrofija i hipertrofija septuma, prijavljene kao kardiomiopatije, bile su primijećene u rijetkim prilikama u bolesnika liječenih Prografom, a mogu nastati i s Advagrafom. U većini su slučajeva bile reverzibilne i razvijale se kad je najniža koncentracija takrolimusa u krvi bila puno viša od preporučenih maksimalnih koncentracija. Drugi čimbenici za koje se primijetilo da povećavaju rizik od razvoja takvih kliničkih stanja bili su postojeća srčana bolest, primjena kortikosteroida, hipertenzija, poremećaj funkcije bubrega ili jetre, infekcije, opterećenje tekućinom i edem. Sukladno tome, visokorizični bolesnici pod jakom imunosupresijom moraju se pratiti pomoću ehokardiografskih i elektrokardiografskih metoda prije i poslije presađivanja organa (npr. prvo nakon 3 mjeseca, a potom nakon 9-12 mjeseci). Ako se razviju patološke promjene, potrebno je razmotriti smanjenje doze Advagrafa ili zamjenu terapije drugim imunosupresivom. Takrolimus može produžiti QT interval i može prouzročiti *Torsades de Pointes*. Potreban je oprez u bolesnika s faktorima rizika za produženje QT-a, uključujući bolesnike koji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi imaju produženje QT-a, kongestivno zatajenje srca, bradiaritmije i poremećaje elektrolita. Potreban je također oprez u bolesnika s dijagnozom ili sumnjom na kongenitalni sindrom produženog QT-a, stečenog produženja QT-a ili u bolesnika na istovremenoj terapiji za koju se zna da produžuje QT interval, uzrokuje poremećaje elektrolita ili povećava izloženost takrolimusu (vidjeti dio 4.5).

Limfoproliferativni poremećaji i zloćudne bolesti

Zabilježeno je da u bolesnika liječenih takrolimusom nastaju limfoproliferativni poremećaji povezani s Epstein-Barr virusom (EBV) (vidjeti dio 4.8). Kada se istodobno daje kombinacija imunosupresiva, kao što su antilimfocitna protutijela (npr. baziliksimumab, daklizumab), povećava se rizik od razvoja

limfoproliferativnih poremećaja povezanih s EBV. U bolesnika s negativnim nalazom EBV-virusnog kapsidnog antigena (VCA) zabilježen je povišen rizik od razvoja limfoproliferativnih poremećaja, pa se stoga u ove populacije bolesnika mora potvrditi serološki nalaz EBV-VCA prije započinjanja liječenja Advagrafa. Tijekom liječenja preporučuje se pažljivo praćenje pomoću PCR-a na EBV. Pozitivan nalaz PCR-a na EBV može trajati mjesecima i nije sam po sebi indikativan za limfoproliferativnu bolest ili limfom.

Kao i kod drugih jakih imunosupresiva, rizik od nastanka sekundarnog karcinoma nije poznat (vidjeti dio 4.8).

Kao i tijekom uzimanja drugih imunosupresivnih lijekova, potrebno je ograničiti izlaganje sunčevom svjetlu i UV zrakama, nositi zaštitnu odjeću i koristiti preparate za kožu s visokim faktorom zaštite, zbog potencijalnog rizika od razvoja zloćudnih kožnih promjena.

Infekcije uključujući oportunističke infekcije

U bolesnika koji se liječe imunosupresivima, uključujući Advagraf, postoji povećan rizik od razvoja infekcija, uključujući oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne) poput nefropatije povezane s BK virusom i progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana s JC virusom. Bolesnici su također izloženi povećanom riziku od infekcija virusnim hepatitisom (primjerice, reaktivacija i *de novo* infekcija virusom hepatitisa B i C, kao i infekcija virusom hepatitisa E, koja može postati kronična). Te su infekcije često povezane s visokim ukupnim opterećenjem imunosupresivima i mogu dovesti do ozbiljnih stanja, pa i smrtnog ishoda, što liječnici moraju uzeti u obzir pri postavljanju diferencijalne dijagnoze u imunosupresiranih bolesnika sa sve slabijom funkcijom jetre ili bubrega ili neurološkim simptomima. Prevencija i praćenje moraju biti u skladu s odgovarajućim kliničkim smjernicama.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

U bolesnika liječenih takrolimusom zabilježen je razvoj sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Ako se u bolesnika koji uzimaju takrolimus pojave simptomi koji ukazuju na PRES, kao što su glavobolja, promjena mentalnog stanja, konvulzije i poremećaji vida, potrebno je napraviti radiološki pregled (npr. MRI). U slučaju dijagnoze PRES-a, savjetuje se uvesti odgovarajuću kontrolu arterijskog tlaka i konvulzija te odmah prekinuti sistemsku primjenu takrolimusa. Većina se bolesnika potpuno oporavi nakon što se poduzmu odgovarajuće mjere.

Poremećaji oka

U bolesnika liječenih takrolimusom prijavljeni su poremećaji oka, koji su ponekad uznapredovali do gubitka vida. U nekim je slučajevima prijavljeno povlačenje poremećaja nakon prelaska na drugu imunosupresivnu terapiju. Bolesnike treba uputiti da prijave promjene oštine vida, promjene vida u boji, zamagljen vid ili poremećaje vidnog polja. U tim se slučajevima preporučuje provesti hitnu ocjenu i prema potrebi uputiti bolesnika oftalmologu.

Izolirana aplazija crvene krvne loze

U bolesnika liječenih takrolimusom zabilježeni su slučajevi izolirane aplazije crvene krvne loze (PRCA). U svih su bolesnika zabilježeni čimbenici rizika za razvoj PRCA kao što je infekcija parvovirusom B19, osnovna bolest ili istodobno uzimanje lijekova koji su povezani s nastankom PRCA.

Posebne populacije

Iskustvo s bolesnicima koji nisu bjelačkog porijekla i bolesnicima u kojih postoji povećan imunološki rizik je ograničeno (npr. retransplantacija, dokaz panela reaktivnih protutijela, PRA)

Sniženje doze može se pokazati neophodnim u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

Kapsule Advagrafa sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Tinta kojom su otisnute oznake na kapsulama Advagrafa sadrži sojin lecitin. U bolesnika koji su preosjetljivi na kikiriki ili soju potrebno je odvući rizik i težinu reakcije preosjetljivosti u odnosu na korist od uzimanja Advagrafa.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sistemski dostupan takrolimus metabolizira se putem jetrenog CYP3A4. Ima dokaza i da se metabolizira u probavnom sustavu putem CYP3A4 u stijenci crijeva. Istodobno uzimanje tvari koje inhibiraju ili induciraju CYP3A4 može utjecati na metabolizam takrolimusa i tako povećati ili smanjiti koncentraciju takrolimusa u krvi.

Strogo se preporučuje pomno praćenje koncentracije takrolimusa u krvi, kao i produženje QT-a (s EKG-om), bubrežne funkcije i drugih nuspojava, kad god se istodobno primjenjuju tvari koje mogu promijeniti njegov metabolizam putem CYP3A4 ili na neki drugi način utjecati na koncentraciju takrolimusa u krvi i prekid ili prilagođavanje doze takrolimusa na odgovarajući način kako bi se održala slična izloženost takrolimusu (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Inhibitori CYP3A4 koji mogu dovesti do povišenja koncentracije takrolimusa u krvi

Klinički se pokazalo da sljedeće tvari povećavaju koncentraciju takrolimusa u krvi:

Opažene su jake interakcije s antifungalnim lijekovima poput ketokonazola, flukonazola, itrakonazola, vorikonazola i izavukonazola, makrolidnim antibiotikom eritromicinom, inhibitorima proteaze HIV-a (npr. ritonaviro, nelfinavirom, sakvinavirom), inhibitorima proteaze HCV-a (npr. telaprevirom, boceprevirom i kombinacijom ombitasvira i paritaprevira s ritonaviro, primijenjenom s dasabuvirom ili bez njega), ili antivirusnim za liječenje CMV infekcija letermovirom, zatim farmakokinetičkim pojačivačem kobicistatom te inhibitorima tirozin kinaze nilotinibom i imatinibom. Istodobna primjena ovih tvari zahtijeva smanjenje doze takrolimusa u gotovo svih bolesnika. Farmakokinetička ispitivanja pokazala su da je povećanje koncentracije u krvi uglavnom posljedica povećane biološke raspoloživosti takrolimusa, zbog inhibicije metabolizma u probavnom sustavu. Utjecaj na jetreni klirens manje je izražen.

Slabije interakcije primijećene su s klotrimazolom, klaritromicinom, josamicinom, nifedipinom, nikardipinom, diltiazemom, verapamilom, amiodaronom, danazolom, etinilestradiolom, omeprazolom, nefazodonom i (kineskim) biljnim pripravcima koji sadrže ekstrakte biljke *Schisandra sphenanthera*.

Sljedeće su se tvari *in vitro* pokazale potencijalnim inhibitorima metabolizma takrolimusa: bromokriptin, kortizol, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoksifen i (triacetil)oleandomicin.

Zabilježeno je da sok od grejpfruta povećava koncentraciju takrolimusa u krvi pa se stoga mora izbjegavati.

Lansoprazol i ciklosporin mogu potencijalno inhibirati metabolizam takrolimusa posredovan CYP3A4 i tako povećati koncentraciju takrolimusa u punoj krvi.

Druge interakcije koje mogu povećati koncentraciju takrolimusa u krvi

Takrolimus se velikim dijelom veže za proteine plazme pa je potrebno uzeti u obzir moguće interakcije s drugim djelatnim tvarima koje imaju visok afinitet za proteine plazme (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi – NSAIL, oralni antikoagulansi ili oralni antidiabetici).

Druge potencijalne interakcije koje mogu povećati sistemska izloženost takrolimusu uključuju prokinetička sredstva (poput metoklopramida i cisaprida), cimetidin i magnezij-aluminij-hidroksid.

Induktori CYP3A4 koji mogu smanjiti koncentraciju takrolimusa u krvi

Klinički se pokazalo da sljedeće tvari smanjuju koncentraciju takrolimusa u krvi:

Primijećeno je da postoje jake interakcije s rifampicinom, fenitoinom i gospinom travom (*Hypericum perforatum*), zbog kojih je neophodno povišiti dozu takrolimusa u gotovo svih bolesnika. Klinički značajne interakcije primijećene su i s fenobarbitalom. Pokazalo se da doze održavanja kortikosteroida također smanjuju koncentraciju takrolimusa u krvi.

Visoke doze prednizolona ili metilprednizolona koje se primjenjuju u liječenju akutne reakcije odbacivanja mogu povećati ili smanjiti koncentraciju takrolimusa u krvi. Karbamazepin, metamizol i izonijazid mogu smanjiti koncentraciju takrolimusa.

Učinak takrolimusa na metabolizam drugih lijekova

Takrolimus je poznati inhibitor CYP3A4 pa istodobna primjena takrolimusa s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 može utjecati na metabolizam takvih lijekova.

Poluvijek ciklosporina je produljen kada se istodobno primjenjuje takrolimus, a mogu nastupiti i sinergistički/aditivni nefrotoksični učinci. Iz tih se razloga ne preporučuje kombinirana primjena ciklosporina i takrolimusa te je potreban oprez kada se takrolimus primjenjuje u bolesnika koji su prethodno uzimali ciklosporin (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Pokazalo se da takrolimus povećava koncentraciju fenitoina u krvi.

Budući da takrolimus može smanjiti klirens steroidnih kontraceptiva i tako dovesti do povećane izloženosti hormonima, potreban je osobit oprez pri odabiru kontracepcijske metode.

Interakcije između takrolimusa i statina nisu dovoljno poznate. Sudeći prema kliničkim podacima, farmakokinetika statina uglavnom nije promijenjena pri istodobnoj primjeni takrolimusa.

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da takrolimus može smanjiti klirens i produljiti poluvijek fenobarbitala i antipirina.

Mikofenolatna kiselina. Potreban je oprez kada se u kombiniranoj terapiji prelazi s ciklosporina, koji utječe na enterohepatičnu recirkulaciju mikofenolatne kiseline, na takrolimus, koji nema takav učinak, jer bi moglo doći do promjena u izloženosti mikofenolatnoj kiselini. Lijekovi koji utječu na enterohepatični ciklus mikofenolatne kiseline mogu smanjiti plazmatsku razinu i djelotvornost mikofenolatne kiseline. Pri prelasku s ciklosporina na takrolimus i obrnuto možda će biti potrebno terapijsko praćenje mikofenolatne kiseline.

Druge interakcije koje dovode do klinički štetnih učinaka

Istodobna primjena takrolimusa i lijekova s nefrotoksičnim ili neurotoksičnim učincima može pojačati te učinke (npr. aminoglikozidi, inhibitori giraze, vankomicin, kotrimoksazol, nesteroidni protuupalni lijekovi, ganciklovir ili aciklovir).

Pojačana nefrotoksičnost primijećena je nakon primjene amfotericina B i ibuprofena zajedno s takrolimusom.

Budući da liječenje takrolimusom može dovesti do hiperkalijemije ili povišiti postojeću hiperkalijemiju, potrebno je izbjegavati visok unos kalija ili diuretike koji štede kalij (npr. amilorid, triamteren ili spironolakton) (vidjeti dio 4.4).

Imunosupresivi mogu utjecati na odgovor bolesnika na cijepljenje, a cijepljenje tijekom liječenja takrolimusom može biti manje djelotvorno. Potrebno je izbjegavati primjenu živog atenuiranog cjepiva (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci iz ispitivanja u ljudi pokazuju da takrolimus prolazi kroz posteljicu. Na temelju ograničenih podataka prikupljenih u primatelja presađenih organa, nema dokaza o povećanom riziku od nuspojava koje bi mogle utjecati na tijek i ishod trudnoće za vrijeme liječenja takrolimusom u usporedbi s drugim imunosupresivnim lijekovima. Međutim, bili su prijavljeni slučajevi spontanih pobačaja. Drugi relevantni epidemiološki podaci još nisu dostupni. Primjena takrolimusa u trudnica može se razmotriti kad nema sigurnije alternative i kada očekivana korist od liječenja opravdava izlaganje fetusa potencijalnom riziku. U slučaju izloženosti *in utero*, preporučuje se praćenje novorođenčeta zbog mogućih nuspojava takrolimusa (osobito utjecaja na bubrege). Postoji rizik od preuranjenog poroda (<37 tjedana) (incidencija je 66 na 123 novorođenih, tj. 53,7%; međutim, podaci su pokazali da je većina novorođenčadi imala normalnu porođajnu težinu za gestacijsku dob), kao i od hiperkalijemije u novorođenčadi (incidencija je 8 na 111 novorođene djece, tj. 7,2 %), koja se spontano normalizira.

Takrolimus je u štakora i kunića prouzročio embriofetalnu toksičnost u dozama koje su se pokazale toksične i za majku (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Podaci prikupljeni u ljudi pokazuju da se takrolimus izlučuje u majčino mlijeko. Budući da se ne mogu isključiti štetni učinci na novorođenče, žene ne bi smjele dojit dok uzimaju Advagraf.

Plodnost

Primijećen je negativni utjecaj takrolimusa na plodnost mužjaka štakora u smislu smanjenog broja i motiliteta spermija (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Takrolimus može prouzročiti poremećaje vida i neurološke poremećaje. Ti se učinci pojačavaju ako se takrolimus uzima zajedno s alkoholom.

Nisu provedena ispitivanja učinaka takrolimusa (Advagrafa) na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Profil nuspojava povezanih s imunosupresivnim sredstvima često je teško utvrditi zbog osnovne bolesti i istodobne primjene više lijekova.

Najčešće prijavljene nuspojave izazvane lijekom (javljaju se u > 10% bolesnika) uključuju tremor, oštećenje bubrega, hiperglikemička stanja, šećernu bolest, hiperkalijemiju, infekcije, hipertenziju i nesanicu.

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar pojedine skupine po učestalosti, nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Bolesnici koji primaju takrolimus često su pod povećanim rizikom od infekcija (virusnih, bakterijskih, gljivičnih i protozoalnih), što je dobro poznata nuspojava jakih imunosupresivnih lijekova. Tijek postojećih infekcija može se pogoršati. Mogu nastati kako generalizirane, tako i lokalizirane infekcije. U bolesnika koji su se liječili imunosupresivima, uključujući Advagraf, zabilježeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom i progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju pod povećanim su rizikom od razvoja zloćudnih bolesti. Zabilježena je povezanost između liječenja takrolimusom i dobroćudnih i zloćudnih novotvorina, uključujući limfoproliferativne poremećaje povezane s EBV i kožne zloćudne promjene.

Poremećaj krvi i limfnog sustava

| | |
|--------------|---|
| često: | anemija, trombocitopenija, leukopenija, poremećen nalaz crvene krvne slike, leukocitoza |
| manje često: | koagulopatije, pancitopenija, neutropenija, poremećen nalaz koagulacije i krvarenja |
| rijetko: | trombotička trombocitopenična purpura, hipoprotrombinemija, trombotska mikroangiopatija |
| nepoznato: | izolirana aplazija crvene krvne loze, agranulocitoza, hemolitička anemija |

Poremećaji imunološkog sustava

Primijećene su alergijske i anafilaktoidne reakcije u bolesnika koji primaju takrolimus (vidjeti dio 4.4).

Endokrini poremećaji

rijetko: hirsutizam

Poremećaji metabolizma i prehrane

vrlo često: šećerna bolest, hiperglikemijska stanja, hiperkalijemija

često: metabolička acidoza, drugi poremećaji elektrolita, hiponatremija, opterećenje tekućinom, hiperuricemija, hipomagnezija, hipokalijemija, hipokalcemija, smanjen apetit, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hipofosfatemija

manje često: dehidracija, hipoglikemija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija

Psihijatrijski poremećaji

vrlo često: nesanica

često: smetenost i dezorijentacija, depresija, anksiozni simptomi, halucinacije, duševni poremećaji, depresivno raspoloženje, poremećaji i smetnje raspoloženja, noćne more

manje često: psihotički poremećaj

Poremećaji živčanog sustava

vrlo često: glavobolja, tremor

često: epizode poremećaja živčanog sustava, poremećaji svijesti, periferne neuropatije, omaglica, parestezije i disestezije, narušena sposobnost pisanja

manje često: encefalopatija, krvarenja u središnji živčani sustav i cerebrovaskularni incidenti, koma, poremećaji govora i jezika, paraliza i pareza, amnezija

rijetko: hipertonija

vrlo rijetko: mijastenija

Poremećaji oka

često: poremećaji oka, zamagljen vid, fotofobija

manje često: katarakta

rijetko: sljepoća

nepoznato: optička neuropatija

Poremećaji uha i labirinta

često: tinitus

manje često: hipoakuzija

rijetko: senzorna gluhoća

vrlo rijetko: oštećen sluh

Srčani poremećaji

često: koronarna ishemija, tahikardija

manje često: zatajenje srca, ventrikularne aritmije i srčani arrest, supraventrikularne aritmije, kardiomiopatije, ventrikularna hipertrofija, palpitacije

rijetko: perikardijalni izljev

vrlo rijetko: *Torsades de Pointes*

Krvožilni poremećaji

vrlo često: hipertenzija

često: tromboembolički i ishemijski događaji, hipotenzivni vaskularni poremećaji, krvarenje, periferni vaskularni poremećaji

manje često: duboka venska tromboza udova, šok, infarkt

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

često: poremećaji plućnog parenhima, dispneja, pleuralni izljev, kašalj, faringitis, nazalna kongestija i upale

manje često: respiratorno zatajenje, poremećaji dišnih puteva, astma

rijetko: akutni respiratorni distress sindrom

Poremećaji probavnog sustava

vrlo često: proljev, mučnina

često: gastrointestinalni znakovi i simptomi, povraćanje, gastrointestinalni bolovi i bolovi u trbuhu, upalna stanja probavnog sustava, krvarenje u probavni sustav, ulceracije i perforacije probavnog sustava, ascites, stomatitis i ulceracije, konstipacija, dispeptički znakovi i simptomi, flatulencija, nadutost i distenzija, meka stolica

manje često: akutni i kronični pankreatitis, paralitički ileus, gastroezofagealna refluksna bolest, poremećeno pražnjenje želuca

rijetko: pseudocista gušterače, subileus

Poremećaji jetre i žuči

često: poremećaji žučnih puteva, hepatocelularno oštećenje i hepatitis, kolestaza i žutica

rijetko: venookluzivna bolest jetre, tromboza hepatičke arterije

vrlo rijetko: zatajenje jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

često: osip, pruritus, alopecije, akne, pojačano znojenje

manje često: dermatitis, fotosenzitivnost

rijetko: toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)

vrlo rijetko: Stevens Johnsonov sindrom

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

često: artralgija, križobolja, spazam mišića, bol u ekstremitetima

manje često: poremećaji zglobova

rijetko: smanjena pokretljivost

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

vrlo često: oštećenje bubrega

često: zatajivanje bubrega, akutno zatajenje bubrega, toksična nefropatija, renalna tubularna nekroza, poremećaji mokrenja, oligurija, simptomi mokraćnog mjehura i mokraćne cijevi

manje često: hemolitičko uremijski sindrom, anurija

vrlo rijetko: nefropatija, hemoragijski cistitis

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

manje često: dismenoreja i uterino krvarenje

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

često: febrilni poremećaji, bol i neugoda, astenička stanja, edem, poremećena percepcija tjelesne temperature,

manje često: bolest nalik gripi, osjećaj nervoze, osjećaj bolesti, multiorgansko zatajenje, osjećaj pritiska u prsištu, nepodnošenje temperature

rijetko: pad, ulkus, stezanje u prsištu, žeđ

vrlo rijetko: povećanje masnog tkiva

nepoznato: febrilna neutropenija

Pretrage

vrlo često: poremećeni nalazi testova jetrene funkcije

često: povišena alkalna fosfataza u krvi, povećanje tjelesne težine

manje često: povišena razina amilaze, poremećen nalaz EKG-a, poremećena srčana frekvencija i puls, smanjenje tjelesne težine, povišena laktat dehidrogenaza u krvi

vrlo rijetko: poremećen ehokardiografski nalaz, elektrokardiogram produženog QT-a

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

često: primarna disfunkcija presatka

Primijećene su medikacijske pogreške, uključujući nepažljivu, nenamjernu ili nenadziranu međusobnu zamjenu formulacije takrolimusa s trenutnim i formulacije s produljenim oslobađanjem. Zabilježeni su slučajevi odbacivanja presatka koji su bili povezani s takvim pogreškama (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Opis odabranih nuspojava

U nekoliko je objavljenih prikaza slučajeva opisana bol u ekstremitetima kao dio sindroma boli inducirane inhibitorima kalcineurina (engl. *Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*, CIPS). Obično se manifestira kao obostrana i simetrična, teška, uzlazna bol u donjim ekstremitetima, a može biti povezana s koncentracijama takrolimusa većima od terapijskih. Sindrom može odgovoriti na smanjenje doze takrolimusa. U nekim je slučajevima bio potreban prelazak na drugu imunosupresivnu terapiju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iskustvo s predoziranjem je ograničeno. Prijavljeno je nekoliko slučajeva slučajnog predoziranja takrolimusom; simptomi su uključivali tremor, glavobolju, mučninu i povraćanje, infekcije, urtikariju, letargiju, povišenje dušika iz ureje u krvi (BUN) te kreatinina i alanin aminotransferaze u serumu.

Ne postoji specifični antidot za terapiju takrolimusom. U slučaju predoziranja, potrebno je uvesti opće potporne mjere i simptomatsko liječenje.

Pretpostavlja se da se takrolimus ne može ukloniti dijalizom zbog visoke molekularne težine, slabe topljivosti u vodi i opsežnog vezanja za eritrocite i proteine plazme. U izoliranim slučajevima bolesnika s vrlo visokim razinama u plazmi pokazalo se da hemofiltracija ili dijafiltracija učinkovito smanjuju toksične koncentracije. U slučaju intoksikacije oralnim putem, ispiranje želuca i/ili primjena adsorbensa (poput aktivnog ugljena) mogu biti od pomoći ako se primijene ubrzo nakon uzimanja takrolimusa.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori kalcineurina, ATK oznaka: L04AD02

Mehanizam djelovanja

Čini se da su učinci takrolimusa na molekularnoj razini posredovani njegovim vezanjem za protein citosola (FKBP12), koji je odgovoran za nakupljanje spoja u stanicama. Kompleks FKBP12 i takrolimusa specifično se i kompetitivno veže za kalcineurin i inhibira ga, što dovodi do inhibicije signalnih puteva T-stanica ovisne o kalciju i sprječava prepisivanje diskretne skupine gena za citokine. Takrolimus je visokopotentan imunosupresivni lijek, čije je djelovanje dokazano u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo*.

Konkretno, takrolimus inhibira stvaranje citotoksičnih limfocita, koji su najvećim dijelom odgovorni za odbacivanje presatka. Takrolimus potiskuje aktivaciju T-stanica i proliferaciju B-stanica ovisnu o pomoćničkim T-stanicama, kao i stvaranje limfokina (poput interleukina-2, -3 i γ -interferona) i ekspresiju receptora interleukina-2.

Rezultati kliničkih ispitivanja provedenih s takrolimusom (Advagraf) koji se primjenjuje jedanput na dan

Presadivanje jetre

Djelotvornost i sigurnost primjene Advagrafa i Prografa, oba u kombinaciji s kortikosteroidima, uspoređivala se u 471 *de novo* primatelja presatka jetre. Stopa akutne reakcije odbacivanja potvrđene biopsijom u prva 24 tjedna nakon presađivanja iznosila je 32,6% u skupini koja je primala Advagraf (N=237) i 29,3% u skupini koja je primala Prograf (N=234). Razlika između liječenja (Advagraf – Prograf) bila je 3,3% (95% raspon pouzdanosti [-5,7%, 12,3%]). Dvanaestomjesečna stopa preživljenja bolesnika bila je 89,2% za Advagraf i 90,8% za Prograf; u skupini koja je primala Advagraf umrlo je 25 bolesnika (14 žena, 11 muškaraca), dok je u skupini koja je primala Prograf umrlo 24 bolesnika (5 žena, 19 muškaraca). Dvanaestomjesečno preživljenje presatka iznosilo je 85,3% za Advagraf i 85,6% za Prograf.

Presađivanje bubrega

Djelotvornost i sigurnost primjene Advagrafa i Prografa, oba u kombinaciji s mikofenolat mofetilom (MMF) i kortikosteroidima, uspoređivala se u 667 *de novo* primatelja presatka bubrega. Stopa akutne reakcije odbacivanja potvrđena biopsijom u prvih 24 tjedana nakon presađivanja iznosila je 18,6% u skupini koja je primala Advagraf (N=331) i 14,9% u skupini koja je primala Prograf (N=336). Razlika između liječenja (Advagraf-Prograf) iznosila je 3,8% (95% raspon pouzdanosti [-2,1%, 9,6%]). Dvanaestomjesečna stopa preživljenja bolesnika iznosila je 96,9% za skupinu koja je primala Advagraf i 97,5% za skupinu koja je primala Prograf; u skupini koja je primala Advagraf, 10 je bolesnika umrlo (3 žene, 7 muškaraca), dok je u skupini koja je primala Prograf umrlo 8 bolesnika (3 žene, 5 muškaraca). Dvanaestomjesečno preživljenje presatka iznosilo je 91,5% u skupini koja je primala Advagraf i 92,8% u skupini koja je primala Prograf.

Djelotvornost i sigurnost primjene Prografa, ciklosporina i Advagrafa, svih u kombinaciji s indukcijom baziliksimumab protutijelima, MMF-om i kortikosteroidima, uspoređivala se u 638 *de novo* primatelja presatka bubrega. Incidencija neuspješne djelotvornosti nakon 12 mjeseci (definirane kao smrt, gubitak presatka, biopsijom potvrđeno akutno odbacivanje ili bolesnici odustali/isključeni tijekom praćenja) iznosila je 14,0% u skupini koja je primala Advagraf (N=214), 15,1% u skupini koja je primala Prograf (N=212) i 17,0% u skupini koja je primala ciklosporin (N=212). Razlika između liječenja iznosila je -3,0% (Advagraf-ciklosporin) (95,2% raspon pouzdanosti [-9,9%, 4,0%]) za skupinu koja je primala Advagraf u usporedbi sa skupinom na ciklosporinu i -1,9% (Prograf-ciklosporin) (95,2% raspon pouzdanosti [-8,9%, 5,2%]) za skupinu koja je primala Prograf u usporedbi sa skupinom na ciklosporinu. Dvanaestomjesečna stopa preživljenja bolesnika iznosila je 98,6% za Advagraf, 95,7% za Prograf i 97,6% za ciklosporin; u skupini koja je primala Advagraf umrlo je 3 bolesnika (svi muškarci), u skupini koja je primala Prograf umrlo je 10 bolesnika (3 žene, 7 muškaraca) i u skupini koja je primala ciklosporin umrlo je 6 bolesnika (3 žene, 3 muškarca). Dvanaestomjesečno preživljenje presatka iznosilo je 96,7% za Advagraf, 92,9% za Prograf i 95,7% za ciklosporin.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene Prograf kapsula bid u primarnom presađivanju organa

Peroralno primijenjen Prograf ispitivao se u prospektivnim ispitivanjima kao primarni imunosupresiv u oko 175 bolesnika s presatkom pluća, 475 bolesnika s presatkom gušterače i 630 bolesnika s presatkom crijeva. Čini se da je općenito profil sigurnosti peroralno primijenjenog Prografa u tim objavljenim ispitivanjima bio sličan onome navedenom u velikim ispitivanjima, u kojima se Prograf koristio kao primarna terapija nakon presađivanja jetre, bubrega i srca. U sljedećim su poglavljima prikazani sažeti rezultati najvećih ispitivanja o djelotvornosti za svaku pojedinu indikaciju.

Presađivanje pluća

Privremena analiza podataka iz nedavnog multicentričnog ispitivanja oralno primijenjenog Prografa uključila je 110 bolesnika koji su bili randomizirani 1:1 u skupinu koja prima takrolimus ili u skupinu koja prima ciklosporin. Takrolimus se počeo davati u obliku kontinuirane intravenske infuzije u dozi od 0,01 do 0,03 mg/kg/dan, a oralni takrolimus primjenjivao se u dozi od 0,05 do 0,3 mg/kg/dan. Zabilježena je niža incidencija akutnih epizoda odbacivanja u bolesnika liječenih takrolimusom nasuprot onih liječenih ciklosporinom (11,5% nasuprot 22,6%) i niža incidencija kroničnog odbacivanja, sindroma bronhiolitis obliterans (2,86% nasuprot 8,57%) tijekom prve godine nakon presađivanja. Jednogodišnja stopa preživljenja bolesnika iznosila je 80,8% u skupini koja je primala takrolimus i 83% u skupini koja je primala ciklosporin.

Drugo randomizirano ispitivanje uključilo je 66 bolesnika koji su primali takrolimus nasuprot 67 bolesnika koji su primali ciklosporin. Takrolimus se počeo davati u obliku kontinuirane intravenske infuzije u dozi od 0,025 mg/kg na dan, a oralni takrolimus se primjenjivao u dozi od 0,15 mg/kg na dan uz naknadne prilagodbe doze do najnižih ciljnih vrijednosti od 10 do 20 ng/ml. Jednogodišnje preživljenje bolesnika iznosilo je 83% u skupini na takrolimusu i 71% u skupini na ciklosporinu, dok su dvogodišnje stope preživljenja iznosile 76% za takrolimus i 66% za ciklosporin. Akutnih epizoda odbacivanja na 100 bolesnika-dana bilo je numerički manje u skupini na takrolimusu (0,85 epizoda) nego u skupini na ciklosporinu (1,09 epizoda). Bronhiolitis obliterans razvio se u 21,7% bolesnika u skupini koja je primala takrolimus i u 38,0% bolesnika u skupini koja je primala ciklosporin ($p = 0,025$). Značajno više bolesnika liječenih ciklosporinom ($n = 13$) moralo je zamijeniti terapiju i prebaciti se na takrolimus, nego što se bolesnika liječenih takrolimusom moralo prebaciti na ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

U dodatnom ispitivanju u dva centra, 26 je bolesnika bilo randomizirano u skupinu koja je primala takrolimus i 24 u skupinu koja je primala ciklosporin. Takrolimus se započeo davati u obliku kontinuirane intravenske infuzije u dozi od 0,05 mg/kg na dan, a oralni takrolimus primjenjivao se u dozi od 0,1 do 0,3 mg/kg na dan uz naknadno prilagođivanje doze najnižim ciljnim razinama od 12 do 15 ng/ml. Jednogodišnja stopa preživljenja bila je 73,1% u skupini koja je primala takrolimus i 79,2% u skupini koja je primala ciklosporin. Izostanak akutnog odbacivanja bio je viši u skupini na takrolimusu nakon 6 mjeseci (57,7% nasuprot 45,8%) i jedne godine nakon presađivanja pluća (50% nasuprot 33,3%).

Ta su tri ispitivanja pokazala slične stope preživljenja. Incidencije akutnog odbacivanja bile su numerički niže za takrolimus u sva tri ispitivanja, a u jednom se od ispitivanja zabilježila značajno niža incidencija sindroma obliterirajućeg bronhiolitisa uz takrolimus.

Presadivanje gušterače

Multicentrično ispitivanje oralno primijenjenog Prografa uključilo je 205 bolesnika kojima su bili istodobno presađeni gušterača i bubreg. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala takrolimus ($n = 103$) ili u skupinu koja je primala ciklosporin ($n = 102$). Prema protokolu je početna oralna doza takrolimusa iznosila 0,2 mg/kg/dan uz naknadno prilagođivanje doze ciljnoj najnižoj vrijednosti od 8 do 15 ng/ml do 5. dana i 5 do 10 ng/ml nakon 6 mjeseci. Preživljenje presatka gušterače nakon jedne godine bilo je značajno bolje uz takrolimus: 91,3% nasuprot 74,5% uz ciklosporin ($p < 0,0005$). Preživljenje presatka bubrega je bilo slično u obje skupine. U ukupno 34 bolesnika liječenje ciklosporinom zamijenjeno je takrolimusom, dok je samo 6 bolesnika na takrolimusu trebalo alternativno liječenje.

Presadivanje crijeva

Objavljena klinička iskustva iz jednog centra s primjenom oralnog Prografa kao primarne terapije nakon presađivanja crijeva pokazala su da je aktuarska stopa preživljenja u 155 bolesnika (65 samo s presatkom crijeva, 75 s presatkom jetre i crijeva te 25 s presatcima više visceralnih organa) koji su primali takrolimus i prednizon bila 75% nakon jedne godine, 54% nakon 5 godina i 42% nakon 10 godina. U prvim godinama liječenja, početna oralna doza takrolimusa iznosila je 0,3 mg/kg na dan. S povećanjem iskustva tijekom 11 godina poboljšavali su se i rezultati liječenja. Smatra se da su razne inovacije, poput tehnika za rano otkrivanje infekcija Epstein-Barrovim virusom (EBV) i citomegalovirusom (CMV), povećanje koštane srži, dodatna primjena antagonista interleukina-2 daklizumaba, niže početne doze takrolimusa s najnižim ciljnim razinama od 10 do 15 ng/ml i od nedavno zračenje alografta pridonijele s vremenom sve boljim rezultatima liječenja u ovoj indikaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Pokazalo se da se takrolimus u ljudi apsorbira kroz cijeli gastrointestinalni trakt. Raspoloživi takrolimus se općenito brzo apsorbira. Advagraf je formulacija takrolimusa s produljenim oslobađanjem što rezultira produljenim apsorpcijskim profilom nakon peroralne primjene uz srednje vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u krvi (C_{max}) od otprilike 2 sata (t_{max}).

Apsorpcija varira i prosječna oralna biološka raspoloživost takrolimusa (ispitana s formulacijom Prograf) kreće se u rasponu od 20% do 25% (individualni raspon u odraslih bolesnika 6% - 43%). Oralna

biološka raspoloživost Advagrafa bila je smanjena kad se primjenjivao nakon obroka. I brzina i opseg apsorpcije bile su smanjene kad se Advagraf primjenjivao uz obrok.

Protok žuči ne utječe na apsorpciju takrolimusa pa se stoga liječenje može započeti peroralnom primjenom Advagrafa.

Pri stanju dinamičke ravnoteže koncentracije Advagrafa postoji jaka korelacija između AUC i najnižih koncentracija takrolimusa u punoj krvi. Stoga praćenje najnižih koncentracija u punoj krvi omogućuje dobru procjenu sistemske izloženosti.

Distribucija

U ljudi se dostupnost takrolimusa nakon intravenske primjene može opisati kao bifazična.

Takrolimus se u sistemskom krvotoku u velikoj mjeri veže za eritrocite, zbog čega omjer raspodjele koncentracije u punoj krvi i plazmi iznosi otprilike 20:1. U plazmi je takrolimus uglavnom vezan (> 98,8%) za proteine plazme, uglavnom za serumski albumin i α -1-kiseli glikoprotein.

Takrolimus se opsežno raspodjeljuje u tijelu. Volumen distribucije pri stanju dinamičke ravnoteže određen na temelju koncentracija u plazmi iznosi oko 1300 l (zdravi ispitanici). Odgovarajući podaci iz pune krvi prosječno su bili 47,6 l.

Metabolizam

Takrolimus se najvećim dijelom metabolizira u jetri, primarno putem citokroma P450-3A4. Takrolimus se znatno metabolizira i u stijenci crijeva. Utvrđeno je nekoliko metabolita, no samo je jedan od njih pokazao *in vitro* da ima imunosupresivno djelovanje slično takrolimusu. Ostali metaboliti imaju slabo imunosupresivno djelovanje ili ga uopće nemaju. U sistemskom je krvotoku samo jedan od nedjelatnih metabolita prisutan u niskim koncentracijama. Iz toga se zaključuje da metaboliti ne pridonose farmakološkoj aktivnosti takrolimusa.

Izlučivanje

Takrolimus je tvar s niskim klirensom. U zdravih je ispitanika prosječni klirens takrolimusa iz cijelog tijela, procijenjen na temelju koncentracija u punoj krvi, iznosio 2,25 l/sat, dok je u odraslih primatelja presatka jetre iznosio 4,1 l/sat, u primatelja presatka bubrega 6,7 l/sat, a u primatelja presatka srca 3,9 l/sat. Smatra se da su čimbenici poput niskog hematokrita i niske razine proteina, zbog čega je udio slobodnog takrolimusa veći, ili pojačanog metabolizma zbog kortikosteroida odgovorni za višu stopu klirensa primijećenu nakon presađivanja organa.

Takrolimus ima dug i varijabilan poluvijek. U zdravih je ispitanika prosječni poluvijek u punoj krvi otprilike 43 sata.

Nakon intravenske i peroralne primjene takrolimusa označenog izotopom ^{14}C , većina je radioaktivnosti bila eliminirana stolicom. Oko 2% radioaktivnosti izlučilo se mokraćom. Manje od 1% neizmijenjenog takrolimusa pronađeno je u mokraći i stolici, što ukazuje na to da se takrolimus gotovo potpuno metabolizira prije izlučivanja i da je žuč glavni put izlučivanja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti koja su provedena u štakora i babuna, primarno su bili zahvaćeni bubrezi i gušterača. U štakora je takrolimus prouzročio toksične učinke u živčanom sustavu i očima. Reverzibilni kardiotoksični učinci bili su primijećeni u kunića nakon intravenske primjene takrolimusa.

Kada se takrolimus primjenjuje intravenski kao brza infuzija/bolus injekcija pri dozi od 0,1 do 1,0 mg/kg, u nekih životinjskih vrsta je uočeno QTc produljenje. Vršna koncentracija u krvi postignuta s ovim dozama je bila viša od 150 ng/ml što je više nego 6 puta veće od srednjih vršnih koncentracija koje su uočene s Advagrafom u kliničkoj transplantaciji.

Embriofetalna toksičnost bila je primijećena u štakora i kunića, no samo pri dozama koje su prouzročile značajnu toksičnost u skotnih ženki. U ženki štakora je pri toksičnim dozama bila narušena reproduktivna funkcija, uključujući okot, dok je mladunčad pokazala smanjenu porođajnu težinu, preživljavanje i rast.

Negativni učinak takrolimusa na mušku plodnost u obliku smanjenja broja spermija i pokretljivosti primijećen je u štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

hipromeloza
etilceluloza
laktoza hidrat
magnezijev stearat.

Ovojnica kapsule:

titanijev dioksid (E 171)
željezov oksid, žuti (E 172)
željezov oksid, crveni (E 172)
natrijev laurilsulfat
želatina.

Tinta za označavanje (Opacode S-1-15083):

šelak
lecitin (soja)
simetikon
željezov oksid, crveni (E 172)
hidroksipropilceluloza.

6.2 Inkompatibilnosti

Takrolimus nije kompatibilan s PVC-om (polivinilkloridom). Cijevi, štrcaljke i ostali pribor koji se koristi u pripremi suspenzije sadržaja kapsule Advagrafa ne smije sadržavati PVC.

6.3 Rok valjanosti

3 godine
Nakon otvaranja aluminijskog omota: 1 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni PVC/PVDC aluminijski blister ili perforirani blister s jediničnim dozama u aluminijskom omotu sa sredstvom za sušenje; 10 kapsula po blisteru.

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Veličine pakiranja: 30, 50 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima ili 30x1, 50x1 i 100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Veličine pakiranja: 30, 50, 60 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima ili 30x1, 50x1, 60 x1 i 100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Veličine pakiranja: 30, 50 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima ili 30x1, 50x1 i 100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Veličine pakiranja: 30, 50 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima ili 30x1, 50x1 i 100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

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 tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

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 tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

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 tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

EU/1/07/387/007

EU/1/07/387/008

EU/1/07/387/010

EU/1/07/387/024

EU/1/07/387/025

EU/1/07/387/026

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. travnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13. travnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANAI UZ OPSKRBU I UPORABU LIJEKA**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I UPORABU LIJEKA

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Plan upravljanja rizicima (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

1. NAZIV LIJEKA

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu i sojin lecitin u tragovima. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30 x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jedanput na dan.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Advagraf 0,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

1. NAZIV LIJEKA

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. DRUGO

Jedanput na dan.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

ALUMINIJSKI OMOT Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem (30,50,100 aluminijски omot)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus
Primjena kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

6. DRUGO

Astellas Pharma Europe B.V.

Jedanput na dan.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

1. NAZIV LIJEKA

Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna kapsula sadrži 1 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu i sojin lecitin u tragovima. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30 x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
60 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
60x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jedanput na dan.
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Advagraf 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

1. NAZIV LIJEKA

Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. DRUGO

Jedanput na dan.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

**ALUMINIJSKI OMOT Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
(30, 50, 60, 100 aluminijski omot)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus
Primjena kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
60 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
60×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

6. DRUGO

Astellas Pharma Europe B.V.

Jedanput na dan.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

1. NAZIV LIJEKA

Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna kapsula sadrži 3 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu i sojin lecitin u tragovima. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30 x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jedanput na dan.
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Advagraf 3 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

1. NAZIV LIJEKA

Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. DRUGO

Jedanput na dan.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

**ALUMINIJSKI OMOT Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
(30, 50, 100 aluminijski omot)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus
Primjena kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

6. DRUGO

Astellas Pharma Europe B.V.

Jedanput na dan.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

1. NAZIV LIJEKA

Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna kapsula sadrži 5 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu i sojin lecitin u tragovima. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30 x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jedanput na dan.
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Advagraf 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

1. NAZIV LIJEKA

Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. DRUGO

Jedanput na dan.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

**ALUMINIJSKI OMOT Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
(30, 50, 100 aluminijski omot)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus
Primjena kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

6. DRUGO

Astellas Pharma Europe B.V.

Jedanput na dan.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

takrolimus

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Advagraf i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Advagraf
3. Kako uzimati Advagraf
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Advagraf
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Advagraf i za što se koristi

Advagraf sadrži djelatnu tvar takrolimus. Advagraf je imunosupresivni lijek. Nakon presađivanja organa (jetre, bubrega), Vaš imunološki sustav pokušat će odbaciti novi organ. Advagraf se primjenjuje za obuzdavanje imunološkog odgovora tijela, čime mu se omogućuje da prihvati presađeni organ.

Advagraf možete primiti i kad već imate reakciju odbacivanja presatka jetre, bubrega, srca ili nekog drugog organa, kada se terapijom koju ste prethodno uzimali nije mogao obuzdati imunološki odgovor nakon presađivanja.

Advagraf se primjenjuje u odraslih.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Advagraf

Nemojte uzimati Advagraf

- ako ste alergični (preosjetljivi) na takrolimus ili neki drugi sastojak lijeka Advagraf (vidjeti dio 6).
- ako ste alergični na sirolimus ili neki makrolidni antibiotik (npr. eritromicin, klaritromicin, josamicin).

Upozorenja i mjere opreza

Djelatna tvar i u Prografu i u Advagrafu je takrolimus. Međutim, Advagraf se uzima jedanput na dan, dok se Prograf uzima dvaput na dan. Razlog tome je taj što kapsule Advagrafa omogućuju produljeno oslobađanje takrolimusa (sporije oslobađanje tijekom duljeg razdoblja). Advagraf se ne može zamijeniti Prografom i obrnuto.

Obavijestite liječnika ako se sljedeći slučajevi odnose na Vas:

- ako uzimate neke od lijekova navedene niže u dijelu „Drugi lijekovi i Advagraf”.
- ako imate ili ste imali problema s jetrom

- ako imate proljev koji traje dulje od jednog dana
- ako osjećate jaku bol u trbuhu s drugim simptomima ili bez njih, kao što su zimica, vrućica, mučnina ili povraćanje
- ako imate promjenu električne aktivnosti srca zvane „produljenje QT-a“.

Odmah obavijestite liječnika ako tijekom liječenja primijetite: probleme s vidom kao što su zamagljen vid, promjene vida u boji, otežano uočavanje detalja, ili ako Vam vidno polje postane ograničeno.

Liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu Advagrafa.

Morate se redovito javljati liječniku. Liječnik će Vam s vremena na vrijeme napraviti pretrage krvi, mokraće, srca i očiju, kako bi odredio pravu dozu Advagrafa.

Za vrijeme liječenja Advagrafom potrebno je ograničiti izlaganje suncu i UV (ultraljubičastim) zrakama. Razlog tome je taj što imunosupresivi povećavaju rizik od raka kože. Nosite odgovarajuću zaštitnu odjeću i koristite sredstva za sunčanje sa visokim faktorom zaštite.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena Advagrafa u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Advagraf

Molimo obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez liječničkog recepta i biljne preparate.

Ne preporučuje se uzimanje Advagrafa zajedno s ciklosporinom (drugi lijek koji se koristi za sprječavanje odbacivanja organa nakon presađivanja).

Razina Advagrafa u krvi može se promijeniti zbog utjecaja drugih lijekova koje uzimate, kao što se i razine drugih lijekova u krvi mogu promijeniti zbog utjecaja Advagrafa pa će možda biti potrebno prekinuti, povisiti ili sniziti dozu Advagrafa. Obavezno obavijestite liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali sljedeće lijekove:

- lijekove protiv gljivica i antibiotike, osobito takozvane makrolidne antibiotike, koji se koriste za liječenje infekcija, npr. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, klotrimazol, i izavukonazol, eritromicin, klaritromicin, josamicin i rifampicin
- letermovir, koji se koristi za sprječavanje bolesti uzrokovane citomegalovirusom (CMV)
- inhibitore proteaze HIV-a (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), pojačivač učinka drugih lijekova kobicistat i tablete koje sadrže kombinaciju lijekova, koji se primjenjuju za liječenje infekcije HIV-om
- inhibitori proteaze HCV-a (npr. telaprevir, boceprevir i kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirovom ili bez njega), za liječenje hepatitisa C
- nilotinib i imatinib (koji se koriste za liječenje određenih vrsta raka)
- mikofenolna kiselina, koja se koristi za potiskivanje imunskog sustava radi sprječavanja odbacivanja presađenog organa
- lijekove protiv čira želuca i refluksa želučane kiseline (npr. omeprazol, lansoprazol ili cimetidin)
- antiemetike, koji se primjenjuju protiv mučnine i povraćanja (npr. metoklopramid)
- cisaprid ili antacid magnezij-aluminij-hidroksid, koji se primjenjuju za liječenje žgaravice
- kontracepcijske pilule ili druge hormonalne lijekove koji sadrže etinilestradiol, hormonalne lijekove koji sadrže danazol
- lijekove za liječenje povišenog arterijskog tlaka ili srčanih problema (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem i verapamil)
- antiaritmike (amiodaron) koji se primjenjuju za kontrolu aritmija (neujednačeni otkucaji srca)
- lijekove poznate pod nazivom „statini“, koji se primjenjuju za liječenje povišenog kolesterola i triglicerida
- fenitoin ili fenobarbital, za liječenje epilepsije

- kortikosteroide prednizolon i metilprednizolon, koji pripadaju klasi kortikosteroida koji se primjenjuju za liječenje upala ili potiskivanje aktivnosti imunološkog sustava (npr. u odbacivanju presatka)
- nefazodon, koji se primjenjuje za liječenje depresije
- biljne pripravke koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) ili ekstrakte biljke *Schisandra sphenanthera*.

Obavijestite liječnika ako uzimate ili morate uzeti ibuprofen (koji se primjenjuje za liječenje vrućice, upale ili bola), amfotericin B (koji se primjenjuje za liječenje bakterijskih infekcija) ili antivirusne lijekove (koji se primjenjuju za liječenje virusnih infekcija npr. aciklovir). Ako se uzmu zajedno s Advagrafom, ti lijekovi mogu pogoršati probleme s bubrezima ili živčanim sustavom.

Također obavezno obavijestite liječnika ako, za vrijeme liječenja Advagrafom, uzimate nadomjeske kalija ili određene diuretike koji se primjenjuju u liječenju zatajivanja srca, povišenog arterijskog tlaka i bubrežnih bolesti (npr. amilorid, triamteren ili spironolakton); nesteroidne protuupalne lijekove (npr. ibuprofen) koji se koriste protiv vrućice, upale i bolova; antikoagulanse (za razrjeđivanje krvi) ili oralne lijekove za liječenje šećerne bolesti.

Ako se morate cijepiti, prethodno obavijestite o tome svog liječnika.

Advagraf s hranom i pićem

Izbjegavajte grejpfrut (i sok od grejpfruta) dok uzimate Advagraf, jer može utjecati na razinu lijeka u krvi.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Advagraf se izlučuje u majčino mlijeko, stoga ne biste smjeli dojiti za vrijeme uzimanja Advagrafa.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako nakon uzimanja Advagrafa imate omaglicu, osjećate pospanost ili Vam je zamućen vid, nemojte voziti, koristiti alate ili upravljati strojevima. Takvi se učinci češće javljaju ako se Advagraf uzima s alkoholom.

Advagraf sadrži laktozu, natrij i sojin lecitin

Advagraf sadrži laktozu (mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

Tinta kojom su otisnute oznake na kapsulama Advagrafa sadrži sojin lecitin. Ako ste alergični na kikiriki ili soju, potražite savjet liječnika kako biste mogli procijeniti smijete li uzimati ovaj lijek.

3. Kako uzimati Advagraf

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Ovaj lijek Vam treba propisati liječnik s iskustvom u liječenju transplantiranih bolesnika.

Pazite da Vam svaki put kad podižete lijek na recept daju istu vrstu lijeka s takrolimusom, osim ako Vaš liječnik specijalist transplantacijske medicine nije odlučio da morate promijeniti oblik takrolimusa koji uzimate. Advagraf se treba uzeti jedanput na dan. Ako lijek nema uobičajeni izgled ili su upute o doziranju drugačije, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku kako biste provjerili jeste li dobili ispravan lijek.

Početnu dozu za sprječavanje odbacivanja presađenog organa odredit će liječnik tako što će je izračunati prema Vašoj tjelesnoj težini. Početne dnevne doze neposredno nakon presađivanja općenito se kreću u rasponu od

0,10 – 0,30 mg po kg tjelesne težine na dan

ovisno o tome koji je organ presađen. Navedene iste doze se mogu primijeniti za liječenje odbacivanja presađenog organa.

Doza koju ćete uzimati ovisit će o Vašem općem stanju i drugom imunosupresivnom lijeku koji uzimate.

U početku liječenja Advagrafom, liječnik će Vam često raditi krvne pretrage kako bi odredio ispravnu dozu. Nakon toga, liječnik će Vam morati redovito raditi krvne pretrage kako bi utvrdio ispravnu dozu i po potrebi je prilagodio. Liječnik će obično smanjiti dozu Advagrafa kad Vam se stanje stabilizira. Liječnik će Vam reći koliko točno kapsula da uzimate.

Advagraf ćete morati uzimati svakodnevno, sve dok Vam je potrebna imunosupresija, da bi se spriječilo odbacivanje presađenog organa. Morate redovito ići na liječnički pregled.

Advagraf se uzima kroz usta svakog jutra jedanput na dan. Uzmite Advagraf na prazan želudac ili 2 do 3 sata nakon obroka. Pričekajte najmanje jedan sat do sljedećeg obroka. Kapsule popijte čim ste ih izvadili iz blistera. Kapsule morate progutati **cijele** uz čašu vode. Pazite da ne progutate sredstvo za sušenje koje se nalazi u omotu od folije.

Ako uzmete više Advagrafa nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše Advagrafa, odmah se javite liječniku ili otidite u najbližu službu hitne pomoći.

Ako ste zaboravili uzeti Advagraf

Ako ste ujutro zaboravili uzeti kapsule Advagrafa, uzmite ih čim prije istog dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu sljedećeg jutra.

Ako prestanete uzimati Advagraf

Prestanak liječenja Advagrafom može povisiti rizik od odbacivanja presađenog organa. Nemojte prestati uzimati lijek osim ako Vam to nije savjetovao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Advagraf može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Advagraf slabi obrambene mehanizme tijela (imunološki sustav), koji neće biti tako učinkovit u obrani od infekcija kao obično. Zbog toga možete postati osjetljiviji na infekcije dok uzimate Advagraf.

Mogu nastupiti izraziti učinci, uključujući alergijske i anafilaktičke reakcije. Nakon uzimanja Advagrafa zabilježene su dobroćudne i zloćudne novotvorine.

Zabilježeni su slučajevi izolirane aplazije crvene krvne loze (vrlo jako smanjenje broja crvenih krvnih stanica), agranulocitoze (jako smanjenje broja bijelih krvnih stanica), hemolitičke anemije (smanjenje broja crvenih krvnih stanica zbog abnormalnog raspadanja) i febrilne neutropenije (smanjenje vrste bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije, praćeno vrućicom).

Nije poznato koliko često se javljaju ove nuspojave.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 u 10 ljudi):

- povišen šećer u krvi, šećerna bolest, povišen kalij u krvi
- poteškoće sa spavanjem
- drhtanje, glavobolja
- povišen arterijski tlak

- poremećeni nalazi jetrenih funkcija
- proljev, mučnina
- problemi s bubrežima

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 od 10 ljudi):

- smanjen broj krvnih stanica (krvnih pločica, crvenih ili bijelih krvnih stanica), povećan broj bijelih krvnih stanica, promjene u broju crvenih krvnih stanica (vidljivo u krvnim pretragama)
- snižen magnezij, fosfati, kalij, kalcij ili natrij u krvi, opterećenje tekućinom, povišena mokraćna kiselina ili lipidi u krvi, smanjen apetit, povišena kiselost krvi, druge promjene u elektrolitima krvi (viđene na krvnim pretragama)
- simptomi tjeskobe, smetenost i dezorijentacija, depresija, promjene raspoloženja, noćne more, halucinacije, psihički poremećaji
- napadaji, poremećaji svijesti, trnci i utrnulost (ponekad bolna) šaka i stopala, omaglica, narušena sposobnost pisanja, poremećaji živčanog sustava
- zamagljen vid, pojačana osjetljivost na svjetlo, poremećaji oka
- zvonjenje u ušima
- smanjen protok krvi kroz krvne žile srca, ubrzani otkucaji srca
- krvarenje, djelomično ili potpuno začepljenje krvnih žila, snižen krvni tlak
- nedostatak zraka, promjene u plućnom tkivu, nakupljanje tekućine oko pluća, upala grla, kašalj, simptomi nalik gripi
- problemi sa želucem poput upale ili ulkusa koji izazivaju bol u trbuhu ili proljev, krvarenje u želucu, upalu ili ulkus u ustima, nakupljanje tekućine u trbuhu, povraćanje, bol u trbuhu, probavne tegobe, zatvor, vjetrovi, nadutost, mekana stolica
- poremećaji žučnih puteva, žuta boja kože zbog problema s jetrom, oštećenje tkiva jetre i upala jetre
- svrbež, osip, gubitak kose, akne, pojačano znojenje
- bol u zglobovima, udovima, leđima i stopalima, grčevi u mišićima
- nedostatna funkcija bubrega, smanjeno stvaranje mokraće, otežano ili bolno mokrenje
- opća slabost, vrućica, zadržavanje tekućine u tijelu, bol i neugoda, povišenje enzima alkalne fosfataze u krvi, povećanje tjelesne težine, poremećen osjećaj temperature
- nedostatna funkcija presađenog organa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 u 100 ljudi):

- promjene u grušanju krvi, smanjenje broja svih vrsta krvnih stanica (vidljivo je u krvnim pretragama)
- dehidracija, onemogućeno mokrenje
- poremećeni nalazi krvnih pretraga: snižene bjelančevine ili šećer, povišeni fosfati, povišen enzim laktat dehidrogenaza
- koma, krvarenje u mozak, moždani udar, paraliza, moždani poremećaji, poremećaji govora i jezika, problemi s pamćenjem
- zamućenje očne leće, oštećen sluh
- nepravilni otkucaji srca, preskakivanje otkucaja srca, smanjena učinkovitost rada srca, poremećaj srčanog mišića, povećanje srčanog mišića, pojačano udaranje srca, poremećen EKG, poremećena brzina rada srca i pulsa
- krvni ugrušak u veni udova, šok
- poteškoće s disanjem, poremećaji dišnog sustava, astma
- opstrukcija crijeva, povišena razina enzima amilaze u krvi, povrat sadržaja želuca u grlo, usporeno pražnjenje želuca
- upala kože, osjećaj pečenja pri izlaganju suncu
- poremećaji zglobova
- bolne menstruacije i poremećeno menstrualno krvarenje
- zatajivanje nekih organa, bolest slična gripi, pojačana osjetljivost na toplinu i hladnoću, osjećaj pritiska u prsištu, osjećaj nervoze ili bolesti, smanjenje tjelesne težine

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 u 1000 ljudi):

- sitna krvarenja u kožu zbog krvnih ugrušaka

- pojačana ukočenost mišića
- sljepoća, gluhoća
- nakupljanje tekućine oko srca
- akutni nedostatak zraka
- stvaranje ciste u gušterači
- problemi s protokom krvi kroz jetru
- ozbiljna bolest sa stvaranjem mjehura na koži, u ustima, na očima i spolnim organima; pojačana dlakavost
- žeđ, padovi, osjećaj stezanja u prsištu, smanjena pokretljivost, čir

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 u 10 000 ljudi):

- mišićna slabost
- poremećen nalaz srca
- zatajenje jetre
- bolno mokrenje i krv u mokraći
- povećanje masnog tkiva

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- poremećaj vidnog živca (optička neuropatija)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Advagraf

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Advagraf se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Sve tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem moraju se potrošiti u roku od 1 godine po otvaranju aluminijskog omota.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Advagraf sadrži

- Djelatna tvar je takrolimus.
Jedna kapsula Advagrafa 0,5 mg sadrži 0,5 mg takrolimusa (u obliku hidrata).
Jedna kapsula Advagrafa 1 mg sadrži 1 mg takrolimusa (u obliku hidrata).
Jedna kapsula Advagrafa 3 mg sadrži 3 mg takrolimusa (u obliku hidrata).
Jedna kapsula Advagrafa 5 mg sadrži 5 mg takrolimusa (u obliku hidrata).
- Drugi sastojci su:
Sadržaj kapsule: hipromeloza, etilceluloza, laktoza, magnezijev stearat.
Ovojnica kapsule: titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E 172), crveni željezov oksid (E 172), natrijev laurilsulfat, želatina.
Tinta za označavanje: šelak, lecitin (soja), simetikon, crveni željezov oksid (E 172), hidroksipropilceluloza.

Kako Advagraf izgleda i sadržaj pakiranja

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem tvrde su želatinske kapsule s crveno otisnutom oznakom „

0.5 mg” na svijetložutoj kapici kapsule i „★ 647” na narančastom tijelu kapsule, koje sadrže bijeli prašak.

Advagraf 0,5 mg pakiran je u blistere ili perforirane blistere s jediničnim dozama koji sadrže 10 kapsula u zaštitnom omotu, uključujući sredstvo za sušenje. Dostupan je u pakiranjima od 30, 50 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima i pakiranjima od 30x1, 50x1 i 100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem tvrde su želatinske kapsule s crveno otisnutom oznakom „1 mg” na bijeloj kapici kapsule i „★ 677” na narančastom tijelu kapsule, koje sadrže bijeli prašak.

Advagraf 1 mg pakiran je u blistere ili perforirane blistere s jediničnim dozama koji sadrže 10 kapsula u zaštitnom omotu, uključujući sredstvo za sušenje. Dostupan je u pakiranjima od 30, 50, 60 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima i pakiranjima od 30x1, 50x1, 60x1 i 100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem tvrde su želatinske kapsule s crveno otisnutom oznakom „3 mg” na narančastoj kapici kapsule i „★ 637” na narančastom tijelu kapsule, koje sadrže bijeli prašak.

Advagraf 3 mg pakiran je u blistere ili perforirane blistere s jediničnim dozama koji sadrže 10 kapsula u zaštitnom omotu, uključujući sredstvo za sušenje. Dostupan je u pakiranjima od 30, 50 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima i pakiranjima od 30x1, 50x1 i 100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem tvrde su želatinske kapsule s crveno otisnutom oznakom „5 mg” na sivkastocrvenoj kapici kapsule i „★ 687” na narančastom tijelu kapsule, koje sadrže bijeli prašak.

Advagraf 5 mg pakiran je u blistere ili perforirane blistere s jediničnim dozama koji sadrže 10 kapsula u zaštitnom omotu, uključujući sredstvo za sušenje. Dostupan je u pakiranjima od 30, 50 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima i pakiranjima od 30x1, 50x1 i 100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemska

Proizvođač:

Astellas Ireland Co., Ltd.

Killorglin, County Kerry

Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel.: +372 6 056 014
Fax: +372 6 056 011

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Lietuva

Biocodex UAB
Tel.: +370 37 408 681
Faks.: +370 37 408 682

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 9 85606000

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 8189900

Sverige

Astellas Pharma AB

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

Latvija

Biocodex SIA

Tel: + 371 67 619365

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0) 203 379 8700

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.