

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula  
Advagraf 1 mg retard kemény kapszula  
Advagraf 3 mg retard kemény kapszula  
Advagraf 5 mg retard kemény kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula  
0,5 mg takrolimusz (monohidrát formában) retard kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok:

51,09 mg laktóz kapszulánként.

A jelölő-festék, amit a kapszula megjelölésére használnak, nyomokban tartalmaz szójalecitint (a jelölő-festék teljes összetételének 0,48%-a).

Advagraf 1 mg retard kemény kapszula

1 mg takrolimusz (monohidrát formában) retard kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok:

102,17 mg laktóz kapszulánként.

A jelölő-festék, amit a kapszula megjelölésére használnak, nyomokban tartalmaz szójalecitint (a jelölő-festék teljes összetételének 0,48%-a)

Advagraf 3 mg retard kemény kapszula

1 mg takrolimusz (monohidrát formában) retard kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok:

306,52 mg laktóz kapszulánként.

A jelölő-festék, amit a kapszula megjelölésére használnak, nyomokban tartalmaz szójalecitint (a jelölő-festék teljes összetételének 0,48%-a)

Advagraf 5 mg retard kemény kapszula

1 mg takrolimusz (monohidrát formában) retard kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok:

510,9 mg laktóz kapszulánként.

A jelölő-festék, amit a kapszula megjelölésére használnak, nyomokban tartalmaz szójalecitint (a jelölő-festék teljes összetételének 0,48%-a)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Retard kemény kapszula.

Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula

Fehér port tartalmazó zselatinkapszula, vörös, „0.5 mg” felirattal a felső, világossárga és „★ 647” felirattal az alsó, narancs színű kapszulafélen.

Advagraf 1 mg retard kemény kapszula

Fehér port tartalmazó zselatinkapszula, vörös, „1 mg” felirattal a felső, fehér és „★ 677” felirattal az alsó, narancs színű kapszulafélen.

#### Advagraf 3 mg retard kemény kapszula

Fehér port tartalmazó, zselatinkapszula, vörös, „3 mg” felirattal a felső, narancs és „★ 637” felirattal az alsó, narancs színű kapszulafélen.

#### Advagraf 5 mg retard kemény kapszula

Fehér port tartalmazó, zselatinkapszula, vörös, „5 mg” felirattal a felső, szürkésvörös és „★ 687” felirattal az alsó, narancs színű kapszulafélen.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

Felnőtt vese- vagy máj-allograft recipienseknél az átültetett szerv kilökődésének profilaxisa.

Felnőtt betegeknél az egyéb immunsuppresszív gyógyszerrel történő kezelésre rezisztens allograft-rejekció kezelése.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

Az Advagraf a takrolimusz napi egyszeri adagolású orális gyógyszerformulációja. Az Advagraf-kezelés megfelelően képzett és a szükséges eszközökkel rendelkező szakember által végzett gondos monitorozást igényel. Csak az immunsuppresszív terápiában és a transzplantált betegek kezelésében jártas orvosok írhatják fel ezt a gyógyszert, és kezdeményezhetik a megkezdett immunsuppresszív terápia megváltoztatását.

A takrolimusz azonnali vagy elnyújtott hatóanyagleadású gyógyszerformulációi közti figyelmetlenségéből, véletlen vagy orvosi felügyelet nélküli váltás nem biztonságos. Ez, a takrolimusz szisztémás expozíciójának klinikailag jelentős különbözőségéből fakadóan graftkilökődéshez vagy a mellékhatások, beleértve az elégtelen vagy a túlzott immunsuppressziót, gyakoriságának növekedéséhez vezethet. A beteget a takrolimusznak mindig egyfajta gyógyszerformulációjával kell kezelni, a megfelelő napi terápiás rend szerint, a gyógyszerformuláció vagy a terápiás rend megváltoztatása csak a transzplantációban jártas szakorvos szoros felügyelete alatt végezhető (lásd 4.4 és 4.8 pont)., A takrolimusz szisztémás expozíciójának állandó szinten tartása érdekében bármilyen más gyógyszerformulációra történő váltást követően terápiás gyógyszer-szint-monitorozást kell végezni és az adagot módosítani kell.

#### Adagolás

Az alábbiakban ajánlott kezdő adagok csak iránymutatásnak tekinthető. Az Advagraf alkalmazása rutinszerűen más immunsuppresszív szerekkel együtt történik, a posztoperatív időszak kezdetén. Adagja a választott immunsuppresszív protokolltól függően változhat. Az Advagraf adagolása minden egyes beteg esetén elsősorban a kilökődés és a tolerabilitás klinikai értékelésén kell alapulnia, amit a vérszint monitorozása segít (lásd alább, „Terápiás gyógyszer-szint-monitorozás”). Ha a kilökődés klinikai jelei nyilvánvalóak, akkor meg kell fontolni az immunsuppresszív protokoll megváltoztatását.

A *de novo* vesetranszplantált betegeknél a takrolimusz AUC<sub>0-24</sub>-értéke az Advagraf esetében az első napon 30%-kal, májtranszplantált betegeknél 50%-kal volt alacsonyabb, az azonos adagban adott azonnali hatóanyagleadású (Prograf) kapszulához viszonyítva. A 4. napon a mélyponti szintekkel mért szisztémás expozíció hasonló mind a vese-, mind a májtranszplantált betegeknél, mindkét gyógyszerformuláció esetén. Advagraf-kezelés esetén a takrolimusz mélyponti szintjeinek körültekintő és gyakori ellenőrzése ajánlott a transzplantációt követő első két hétben, hogy a megfelelő gyógyszer expozíció biztosított legyen közvetlenül a poszt-transzplantációs szakaszban. Mivel a takrolimusz alacsony clearance-ű vegyület, ezért az Advagraf adagolási protokolljának módosítása után eltarthat néhány napig, amíg beáll az egyensúlyi állapot.

A graftkilökődés megakadályozása érdekében az immunszuppressziót fenn kell tartani, ezért a per os kezelés időtartamára vonatkozó korlát nem adható.

#### A vese transzplantátum kilökődésének profilaxisa

Az Advagraf terápiát napi 0,20-0,30 mg/ttkg adaggal kell kezdeni, amit naponta egyszer, reggel kell bevenni. A gyógyszer alkalmazását a műtét befejezését követő 24 órán belül el kell kezdeni.

Az Advagraf adagja a transzplantációt követő időszakban általában csökken. Egyes esetekben lehetőség van a párhuzamosan alkalmazott immunszuppresszív terápia elhagyására, ami Advagraf monoterápiához vezet. A transzplantációt követően a beteg állapotában bekövetkező változások módosíthatják a takrolimusz farmakokinetikáját, és ez további módosításokat tehet szükségessé az adagolásban.

#### A máj transzplantátum kilökődésének profilaxisa

Az Advagraf terápiát napi 0,10-0,20 mg/ttkg adaggal kell kezdeni, amit naponta egyszer, reggel kell bevenni. A gyógyszer alkalmazását a műtét befejezését követően 12-18 órán belül el kell kezdeni.

Az Advagraf adagjait a transzplantációt követő időszakban általában csökkentik. Egyes esetekben lehetőség van a párhuzamosan alkalmazott immunszuppresszív terápia elhagyására, ami Advagraf monoterápiához vezet. A transzplantációt követően a beteg állapotában bekövetkező javulás megváltoztathatja a takrolimusz farmakokinetikáját, és ez további adag módosításokat tehet szükségessé.

#### A Prograffal kezelt betegek átállítása Advagrafra

Azoknak az allograft transzplantált betegeknek, akik fenntartó kezelésként napi kétszer kapnak Prograf kapszulát, a napi egyszeri adagolású Advagrafra való átállításához a teljes napi dózist 1:1 (mg:mg) arányban kell átszámítani.

Azoknál a stabil betegeknél, akiket a (naponta kétszer adandó) Prograf kapszuláról a (naponta egyszer adandó) Advagrafra állítottak át a teljes napi dózis 1:1 (mg:mg) arányú átszámolása alapján, a takrolimusz szisztémás expozíciója ( $AUC_{0-24}$ ) az Advagraf esetében kb. 10%-kal alacsonyabb volt, mint a Prograf alkalmazásakor. A takrolimusz mélyponti szintje ( $C_{24}$ ) és a szisztémás expozíció ( $AUC_{0-24}$ ) közötti összefüggés az Advagraf esetében hasonló a Prografféhoz. Prograf kapszuláról Advagrafra történő átváltáskor a takrolimusz mélyponti szintjeit meg kell mérni az átállítás előtt, valamint az átállást követő két héten belül. Az átállást követően a takrolimusz mélyponti szintjeit ellenőrizni kell, és ha szükséges, a dózismódosítást úgy kell elvégezni, hogy hasonló szisztémás expozíciót lehessen fenntartani. A hasonló szisztémás expozíció fenntartásához a dózist módosítani kell.

#### *Átállítás ciklosporinról takrolimuszra*

Különösen kell figyelni, mikor a betegek ciklosporin-alapú kezelését takrolimusz-alapú kezelésre állítják át (lásd 4.4 és 4.5 pont). A ciklosporin és a takrolimusz egyidőben történő alkalmazása nem javasolt. Az Advagraf terápia csak a ciklosporin vérkoncentrációjának és a beteg klinikai állapotának mérlegelése után kezdhető el. Az adagolást mindaddig el kell halasztani, amíg a ciklosporin emelkedett koncentrációban van jelen a vérben. Gyakorlatban, a takrolimusz alapú terápiát a ciklosporin leállítása után 12-24 órával indítják. Az átállítás után a ciklosporin vérszintjét továbbra is ellenőrizni kell, mivel ez hatással lehet a ciklosporin clearance-ére.

#### Az allograft rejekeció kezelése

A rejekeciós epizódok kezelésére a takrolimusz adagok emelését, kiegészítő kortikoszteroid-kezelést, valamint mono-/poliklonális ellenanyagok rövid ciklusú adását egyaránt alkalmazzák. Ha toxicitás jeleit észlelik, mint pl. kifejezett mellékhatások (lásd 4.8 pont) az Advagraf adagjának csökkentésére lehet szükség.

#### *Az allograft rejekeció kezelése vese- és májtranszplantáció után*

Az egyéb immunszuppresszív szerekről a napi egyszeri Advagrafra történő átállításkor a kezelést a vese- és májtranszplantáció, illetve a transzplantátum kilökődésének profilaxisa esetén ajánlott kezdő per os adaggal kell kezdeni.

### *Az allograft rejekció kezelése szívtranszplantáció után*

Advagrafra átállított felnőtt betegeknél a kezdő 0,15 mg/ttkg adagot per os, naponta egyszer, reggel kell bevenni.

### *Az allograft rejekció kezelése egyéb allograft transzplantációk után*

Noha a tüdő-, pancreas- és béltranszplantált betegeknél nincs az Advagraffal klinikai tapasztalat, a Prograf kapszulát tüdőtranszplantált betegeknél 0,10-0,15 mg/ttkg/nap, hasnyálmirigy-transzplantált betegeknél 0,2 mg/ttkg/nap, béltranszplantált betegeknél 0,3 mg/ttkg/nap per os kezdő dózisban alkalmazzák.

### Terápiás gyógyszerszint-monitorozás

Az adagolásnak minden egyes beteg esetén elsősorban a kilökődés és a tolerabilitás klinikai értékelésén kell alapulnia, amit a takrolimusz teljes vér mélyponti szintjének monitorozása segít.

Az adagolás optimális beállításához többféle immunoassay módszer áll rendelkezésre a takrolimusz teljesvér-koncentrációjának meghatározására. A klinikai gyakorlatban kapott individuális értékek és az irodalomban publikált értékek összehasonlítását körültekintően, és az alkalmazott vizsgálómódszerek ismeretében kell megítélni. A jelenlegi klinikai gyakorlatban a takrolimusz teljesvér-szintjét immunoassay módszerek alkalmazásával monitorozzák. A takrolimusz mélyponti szintje (C<sub>24</sub>) és szisztémás expozíciója (AUC<sub>0-24</sub>) közötti összefüggés az Advagraf és a Prograf esetén hasonló.

A takrolimusz mélyponti vérszintjét a transzplantációt követő időszakban monitorozni kell. Meg kell határozni a takrolimusz mélyponti vérszintjét – az Advagraf dózis bevitelét követő mintegy 24 óra elteltével –, közvetlenül a következő adag bevitelét megelőzően. A transzplantációt követő első két hétben a mélyponti vérszintek gyakori ellenőrzése ajánlott, amit a fenntartó kezelés során rendszeres időközönkénti ellenőrzés követ. A takrolimusz mélyponti vérszintjét a Profgrafról Advagrafra történő átállítás, dózismódosítás, az immunszuppresszív kezelés megváltoztatása vagy az olyan anyagok egyidejű alkalmazása után is szorosan monitorozni kell, amelyek megváltoztathatják a takrolimusz teljesvér-szintjét (lásd 4.5 pont). A vérszintellenőrzés gyakoriságának a klinikai igényeken kell alapulnia. A takrolimusz egy alacsony clearance-ű hatóanyag, ezért az Advagraf adagolási protokolljának módosítása után eltarthat néhány napig, amíg beáll a megcélzott egyensúlyi állapot.

Klinikai vizsgálatok adatai arra utalnak, hogy a betegek többsége sikerrel kezelhető, ha a takrolimusz mélyponti vérszintje 20 ng/ml alatt tartható. A teljesvér-szint értékelésekor figyelembe kell venni a beteg klinikai állapotát. A klinikai gyakorlatban a mélyponti vérszintek a korai poszt-transzplantációs szakaszban általában 5-20 ng/ml között voltak a máj-, és 10-20 ng/ml között a vese- és a szívtranszplantált betegek esetén. Az ezt követő fenntartó kezelés alatt a vérszintek rendszerint 5-15 ng/ml-es tartományban voltak a máj-, vese- és szívtranszplantált betegeknél.

### Speciális betegcsoportok

#### *Májkárosodás*

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a takrolimusz mélyponti szintjének javasolt céltartományban történő tartása érdekében dóziscsökkentés válhat szükségessé.

#### *Vesekárosodás*

Mivel a takrolimusz farmakokinetikáját a veseműködés nem befolyásolja (lásd 5.2 pont), dózismódosításra nincs szükség. A takrolimusz nephrotoxikus potenciálja miatt azonban mégis szükséges a vesefunkció gondos ellenőrzése (beleértve a szérum kreatinin koncentráció mérését, a kreatinin clearance kiszámítását és az ürített vizelet mennyiségének ellenőrzését).

#### *Rassz*

A kaukázusi rasszhoz viszonyítva a fekete bőrű betegeknek nagyobb takrolimusz adagra lehet szükségük, hasonló mélyponti szintek eléréséhez.

#### *Nem*

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a férfi és nő betegek különböző dózisokat igényelnek a hasonló mélyponti szintek eléréséhez.

### *Időskorú betegek*

Jelenleg nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy időskorú betegeknél az adagolást módosítani kellene.

### *Gyermekek*

Az Advagraf biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták.

Korlátozottan rendelkezésre állnak adatok, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

### *Az alkalmazás módja*

Az Advagraf a takrolimusz napi egyszeri adagolású per os alkalmazott gyógyszerformulációja. Az Advagraf per os napi adagját naponta egyszer, reggel javasolt beadni. Az Advagraf retard kemény kapszulát a buboréksomagolásból történő kivételt követően azonnal be kell venni. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ne vegyék be a nedvességmegkötőt. A kapszulákat **egészen**, folyadékkal (lehetőleg vízzel) kell lenyelni. A maximális felszívódás elérése érdekében az Advagrafot rendszerint éhgyomorra kell bevenni, vagy legalább 1 órával étkezés előtt vagy 2-3 órával azt követően (lásd 5.2 pont). Az elfelejtett reggeli adagot a lehető leghamarabb, még aznap be kell venni. Másnap reggel nem szabad dupla adagot bevenni.

Azoknál a betegeknél, akik a kezdeti poszttranszplantációs szakban nem képesek szájon át gyógyszert szedni, a takrolimusz-kezelést el lehet kezdeni intravénásan (lásd a „Prograf 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz” Alkalmazási előírását), a megfelelő indikációban javasolt per os adag körülbelül egyötödével.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A takrolimusszal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység  
Más makrolidekkel szembeni túlérzékenység

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Gyógyszeralkalmazási hibákat, beleértve a takrolimusz azonnali vagy elnyújtott hatóanyag-leadású gyógyszerformulációinak – figyelmetlenségből, véletlen vagy orvosi felügyelet nélküli – helyettesítéséből adódó hibákat figyeltek meg. Ez súlyos mellékhatásokhoz vezetett, mint pl.: graftkilökődés vagy olyan más mellékhatás megjelenése, ami lehet akár a túl alacsony, akár a túl magas takrolimusz-expozíció következménye. A beteget a takrolimusznak mindig egyfajta gyógyszerformulációjával kell kezelni, a megfelelő napi terápiás rend szerint, a gyógyszerformuláció vagy a terápiás rend megváltoztatása csak a transzplantációban jártas szakorvos felügyelete alatt végezhető (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Az Advagraf nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és/vagy hatásosságra vonatkozó adatok korlátozottsága miatt.

Az egyéb immunszuppresszív szerekkel végzett kezeléssel szemben rezisztens felnőtt betegeknél az allograftkilökődés kezelésével kapcsolatosan az Advagraf retard készítménnyel jelenleg nincsenek klinikai adatok.

A transzplantátum felnőtt szív allograft recipiensokban történő kilökődésének profilaxisára vonatkozóan az Advagraffal jelenleg még nincsenek klinikai adatok.

A transzplantáció utáni időszak kezdetén a következő paraméterek rendszeres ellenőrzése szükséges: vérnyomás, EKG, neurológiai status, látás, éhgyomri vércukorszint, elektrolitek (különösen a kálium), máj- és vesefunkciós vizsgálatok eredményei, haematológiai és véralvadási paraméterek, valamint a plazmafehérje vizsgálatok eredményei. Amennyiben klinikailag jelentős eltérések észlelhetők, meg kell fontolni az immunszuppresszív kezelés módosítását.

A hasonló takrolimusz expozíció fenntartása érdekében a potenciálisan kölcsönhatást okozó hatóanyagok (lásd 4.5 pont), úgymint a kifejezetten erős CYP3A4 inhibitorok (pl.: telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromicin vagy klaritromicin) vagy a CYP3A4 induktorok (úgymint rifampicin, rifabutin), takrolimusszal történő egyidejű alkalmazása esetén, a takrolimusz vérszintjét ellenőrizni kell és az adagolást módosítani kell.

Az interakció kockázata miatt lyukaslevelű orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó vagy egyéb gyógynövénykészítmények alkalmazását kerülni kell az Advagraf szedése során, mert ez vagy a takrolimusz vérkoncentrációjának csökkenéséhez és a takrolimusz klinikai hatásának csökkenéséhez, vagy megnövekedett takrolimusz vérkoncentrációhoz és a takrolimusz toxicitás kockázatához vezet (lásd 4.5 pont).

A ciklosporin és a takrolimusz együttes alkalmazása kerülendő, és különös figyelemmel kell eljárni, ha olyan beteg kap takrolimust, aki előzőleg ciklosporint kapott (lásd 4.2 és 4.5 pont).

A fokozott káliumfogyasztást, illetve kálium-spóroló diuretikumok alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

A takrolimusznak és ismerten nephro- vagy neurotoxikus hatású gyógyszereknek bizonyos kombinációi fokozhatják ezen hatások kialakulásának kockázatát (lásd 4.5 pont).

Az immunszuppresszánsok befolyásolhatják a védőoltásokra adott választ, és előfordulhat, hogy a takrolimusz-kezelés alatt adott vakcinák kevésbé hatékonyak. Kerülni kell az élő, attenuált vakcinák alkalmazását.

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Takrolimusszal kezelt betegeknél gastrointestinalis perforációról számoltak be. Mivel a gastrointestinalis perforáció orvosi szempontból jelentős esemény, amely életet veszélyeztető vagy súlyos állapothoz vezethet, a gyanús panaszok vagy tünetek jelentkezésekor azonnal mérlegelni kell a megfelelő kezelések alkalmazását.

Mivel a takrolimusz vérszintje jelentősen módosulhat hasmenéses epizódok során, ezért hasmenés fennállása esetén a takrolimusz-koncentrációk soron kívüli ellenőrzése javasolt.

#### Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

A Prograffal kezelt betegeknél ritkán cardiomyopathiaként jelentett ventricularis vagy septum hypertrophiát figyeltek meg, és ez az Advagraf esetén is előfordulhat. A legtöbb eset reverzibilis volt, és olyankor fordult elő, amikor a takrolimusz mélyponti vérszintje az ajánlott maximális szintnél jóval magasabb volt. Ezen klinikai állapotok kockázatát növelő egyéb tényezők közé tartozott a már fennálló szívbetegség, kortikoszteroidok alkalmazása, magas vérnyomás, vese- vagy májműködési zavar, fertőzések, folyadék túlterhelés és ödéma. Ennek megfelelően a jelentős immunszuppresszióban részesülő, magas kockázati csoportba tartozó betegeket az átültetés előtt és után (például először az átültetést követő 3., majd a 9-12. hónapban) echokardiográfiával és EKG-val ellenőrizni kell. Amennyiben eltérések alakulnának ki, az Advagraf dózisát csökkenteni kell, vagy meg kell fontolni a más immunszuppresszív szerrel folytatott kezelésre való áttérést. A takrolimusz megnyújthatja a QT-intervallumot, *Torsades de Pointes* típusú ritmuszavar kialakulását okozhatja. Óvatosság szükséges olyan betegek esetén, akiknél fennáll a QT-szakasz megnyúlásának kockázata, ideértve azokat a betegeket, akiknek ez egyéni vagy családi anamnézisében QT-megnyúlás, pangásos szívelégtelenség, bradyarrhythmia és elektrolitzavarok szerepelnek. Körültekintően kell eljárni olyan betegek esetében is, akiknél veleszületett hosszú QT-szindrómát vagy szerzett QT-szakasz megnyúlást diagnosztizáltak, illetve fennáll ezek gyanúja, valamint olyan betegeknél, akiknél egyidejűleg olyan gyógyszereket alkalmaznak, amelyekről ismeretes, hogy megnyújtják a QTc-intervallumot, elektrolitzavarokat okoznak, vagy fokozzák a takrolimusz-expozíciót (lásd 4.5 pont).

#### Lymphoproliferatív betegségek és malignitások

Takrolimusszal kezelt betegeknél Epstein-Barr vírussal (EBV) összefüggő lymphoproliferatív betegség kialakulását jelentették (lásd 4.8 pont). Immunszuppresszív szerekkel történő kombinációja, mint például az antilymphocita antitestek (pl.: baziliximab, daklizumab) egyidejű adása fokozza az EBV-hez társuló lymphoproliferatív betegség kockázatát. EBV-virális kapszid antigén (VCA)-negatív betegek esetében lymphoproliferatív betegség kialakulásának fokozott kockázatáról számoltak be. Ezért ebben a betegcsoportban, az EBV-VCA szerológiai vizsgálat szükséges az Advagraf-kezelés megkezdése előtt. A kezelés ideje alatt az EBV-PCR gondos monitorozása ajánlott. Az EBV-PCR pozitivitás hónapokig fennmaradhat, és önmagában nem jelzi lymphoproliferatív betegség vagy lymphoma kialakulását.

Ugyanúgy, mint más potens immunszuppresszív vegyületek esetében, a szekunder karcinómák kockázata nem ismert (lásd 4.8 pont).

Más immunszuppresszív szerekhez hasonlóan, a rosszindulatú bőrelváltozások potenciális kockázata miatt a napfényel és UV-fénnyel történő expozíciót megfelelő védőruházat viselésével, magas fényvédő faktorú krém használatával csökkenteni kell.

#### Fertőző betegségek, az opportunistá fertőzéseket is beleértve

Az immunszuppresszánsokkal (köztük Advagraffal) kezelt betegeknél nagyobb az opportunistá (bakteriális, gombás, vírusos, illetve protozoon) fertőzések kockázata, például BK vírus fertőzéshez társuló nephropathia és JC vírus fertőzéshez társuló progresszív, multifokális leukoencephalopathia (PML) kockázata. A betegek fokozottan ki vannak téve a vírusos hepatitis fertőzések (például hepatitis B és C reaktiváció vagy de novo fertőzés, illetve az akár krónikussá váló hepatitis E) kockázatának is. E fertőzések előfordulása gyakran a magas immunszuppresszív összterheléssel áll kapcsolatban és súlyos, illetve halálos állapotok kialakulásához vezethet, amire az orvosnak gondolnia kell a romló máj- vagy vesefunkciójú vagy neurológiai tüneteket mutató, immunszupprimált betegek differenciáldiagnózisa során. A megelőzést és a kezelést a megfelelő klinikai irányelvekkel összhangban kell végezni.

#### Szembetegségek és tünetek

A takrolimusszal kezelt betegeknél szembetegségeket jelentettek, amelyek olykor látásvesztéssig progrediáltak. Néhány esetben alternatív immunszuppresszióra történő váltáskor ennek megszűnéséről számoltak be. A betegeknél javasolni kell, hogy jelezzék a látásélességben, színlátásban bekövetkező változásokat, a homályos látást vagy a látótérkiesést, és ilyen esetekben szemészhez történő beutalás és azonnali kivizsgálás javasolt.

#### Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

Takrolimusszal kezelt betegek esetében posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) kialakulását jelentették. Amennyiben takrolimusszal kezelt betegnél a PRES tünetei jelentkeznek, mint pl. fejfájás, megváltozott mentális állapot, görcsroham és látászavar, akkor radiológiai vizsgálatot (pl. MRI-t) kell végezni. Ha PRES-t diagnosztizálnak, a vérnyomás és görcsrohamok megfelelő kezelése és a szisztémásan adott takrolimusz azonnali leállítása javasolt. Megfelelő kezelés után a legtöbb beteg teljesen felépül.

#### Tiszta vörösvértest aplasia

Takrolimusszal kezelt betegeknél tiszta vörösvértest aplasia eseteket jelentettek (pure red cell aplasia, PRCA). Minden beteg beszámolt PRCA rizikófaktorokról, mint például parvovírus B19 fertőzés, PRCA-val járó alapbetegség vagy egyidejű gyógyszeres kezelés.

#### Különleges populációk

Korlátozott a tapasztalat a nem kaukázusi betegek és a fokozott immunológiai kockázatú (pl. retranszplantáció, panel reaktív antitestek [PRA] jelenléte) betegek esetében.

Súlyos májkárosodás esetén az adagok csökkentése szükséges lehet (lásd 4.2 pont).

#### Segédanyagok



Az Advagraf kapszula laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Az Advagraf kapszula jelölésére használt festék szójalecitint tartalmaz. Azon betegek esetén, akik túlérzékenyek a mogyoróra vagy a szójára, a súlyos túlérzékenység kockázatát az Advagraf terápia előnyeivel szemben mérlegelni kell.

#### 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A szisztémásan hasznosuló takrolimuszt a hepatikus CYP3A4 metabolizálja. Van bizonyíték a CYP3A4 által a bélfalban zajló gastrointestinalis metabolizmusra is. Olyan hatóanyagok egyidejű használata, melyekről ismert, hogy gátolják vagy indukálják a CYP3A4-et, befolyásolhatja a takrolimusz metabolizmusát, ezzel növelhetik vagy csökkenthetik a takrolimusz vérszintjét. A takrolimusz vérszintjét, QT-megnyúlást (EKG-val), a vesefunkciót és más mellékhatásokat különösen ajánlatos szorosan ellenőrizni, ha egyidejűleg olyan hatóanyagok kerülnek alkalmazásra, amelyek képesek megváltoztatni a CYP3A4 metabolizmust vagy más módon befolyásolják a takrolimusz vérszintjét, és a hasonló takrolimusz-expozíció fenntartásához megfelelő módon be kell állítani a takrolimusz dózisát vagy meg kell szakítani a takrolimusz adását (lásd 4.2 és 4.4 pont).

##### *A takrolimusz vérszintjét potenciálisan növelő CYP3A4-inhibitorok*

Klinikailag az alábbi vegyületekről mutatták ki, hogy növelik a takrolimusz vérszintjét:

Erős kölcsönhatást figyeltek meg gombaellenes szerekkel, például ketokonazzal, flukonazzal, itraconazzal, vorikonazzal és izavukonazzal, a makrolid antibiotikum eritromicinnel, HIV proteáz-inhibitorokkal (például ritonavirrel, nelfinavirrel, szakvinavirrel) vagy HCV proteáz-inhibitorokkal (például telaprevirrel, boceprevirrel, valamint ritonavirrel kombinált ombitaszvirrel és paritaprevirrel, együtt alkalmazva daszabuvirrel vagy nélküle), a farmakokinetikai hatásfokozó kobicisztáttal, továbbá a tirozin-kináz inhibitor nilotinibbel és imatinibbel. Ezen anyagok egyidejű alkalmazása majdnem minden betegnél a csökkentett takrolimusz dózisok alkalmazását követelheti meg. Farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a vérszintemelkedés főként takrolimusz fokozott orális biohasznosulásának eredménye, amely a gastrointestinalis metabolizmus gátlása következtében alakul ki. A hepatikus clearance-re gyakorolt hatás kevésbé hangsúlyos. Gyengébb kölcsönhatásokat figyeltek meg klotrimazzal, klaritromicinnel, jozamicinnel, nifedipinnel, nikardipinnel, diltiazemmel, verapamillal, amiodaronnal, danazzal, etinilösztadióllal, omeprazzal, nefazodonnal és *Schisandra sphenanthera* kivonatot tartalmazó (kínai) gyógynövénykészítményekkel. *In vitro* az alábbi anyagokról mutatták ki, hogy a takrolimusz metabolizmus potenciális inhibitorai: bromokriptin, kortizon, dapszon, ergotamin, gesztoden, lidokain, mefenitoin, mikonazol, midazolám, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoxifen, (triacetil)oleandomicin.

A grapefrút-lérről leírták, hogy növeli a takrolimusz vérszintjét, ezért kerülni kell.

A lanzoprazol és ciklosporin potenciálisan gátolhatja a takrolimusz CYP3A4 által mediált metabolizmusát, ezáltal növelik a takrolimusz teljesvér-koncentrációját.

##### *A takrolimusz vérszintjét potenciálisan növelő egyéb kölcsönhatások*

A takrolimusz nagy mértékben kötődik a plazmafehérjékhez. A plazmafehérjék iránt ismert nagy affinitással rendelkező egyéb hatóanyagokkal (pl. nem szteroid gyulladáscsökkentők, orális antikoagulánsok vagy orális antidiabetikumok) való lehetséges kölcsönhatásokra gondolni kell. További lehetséges interakciók, melyek fokozhatják a takrolimusz szisztémás expozícióját: pl.: prokinetikus gyógyszerekkel (pl.: metoklopramid és cizaprid), cimetidin és magnézium-alumínium-hidroxid.

##### *A takrolimusz vérszintjét potenciálisan csökkentő CYP3A4-induktorok*

Klinikailag a következő szerekről mutatták ki, hogy csökkentik a takrolimusz vérszintjét:

Erős kölcsönhatást figyeltek meg rifampicinnel, fenitoinnal, orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*), melyek egyidejű alkalmazása majdnem minden betegnél magasabb takrolimusz dózisok adását teheti szükségessé. Klinikailag jelentős kölcsönhatásokat figyeltek meg fenobarbitállal is. Kimutatták, hogy a kortikoszteroidok fenntartó dózisaik csökkentik a takrolimusz vérszintjét.

Az akut kilökődés kezelésére alkalmazott nagy dózisú prednizolon vagy metilprednizolon képes a takrolimusz vérszintjének növelésére és csökkentésére is.

A karbamazepin, metamizol és izoniazid rendelkezik azzal a potenciállal, hogy csökkentse a takrolimusz koncentrációját.

#### A takrolimusz hatása más gyógyszerek metabolizmusára

A takrolimusz ismert CYP3A4-inhibitor; ezért a takrolimusz olyan gyógyszerekkel való együttes alkalmazása, amelyekről ismert, hogy azokat a CYP3A4 metabolizálja, befolyásolhatja ezen gyógyszerek metabolizmusát. Takrolimusz egyidejű alkalmazásakor a ciklosporin felezési ideje megnő. Emellett szinergista/additív nefrotoxikus hatás is felléphet. Ezért a ciklosporin és a takrolimusz kombinált alkalmazása nem ajánlott, és óvatosan kell eljárni, ha olyan beteg kap takrolimuszt, akit előzőleg ciklosporinnal kezeltek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Kimutatták, hogy a takrolimusz emeli a fenitoin vérszintjét.

Mivel a takrolimusz csökkentheti a szteroid-alapú fogamzásgátlók clearance-ét, ami megnövekedett hormonexpozícióhoz vezet, ezért különös gonddal kell eljárni a fogamzásgátló módszer megválasztásakor.

Takrolimusz és sztatinok közötti interakciókról korlátozott ismeret áll rendelkezésre. A klinikai adatok arra utalnak, hogy a sztatinok farmakokinetikája a takrolimusszal való együttes alkalmazásakor nagyrészt változatlan.

Állatkísérletes adatok arra utalnak, hogy a takrolimusz potenciálisan csökkenti a pentobarbitál és antipirin clearance-ét, és megnöveli a felezési idejét.

Mikofenolsav. Kombinációs terápiában ciklosporinról – ami befolyásolja a mikofenolsav enterohepaticus körforgását – takrolimuszra történő váltás során, ami nem rendelkezik ilyen hatással, elővigyázatosság szükséges, mivel a mikofenolsav-expozíció változhat. Azok a gyógyszerek, amelyek befolyásolják a mikofenolsav enterohepaticus körforgását, potenciálisan csökkentik a mikofenolsav plazmaszintjét és hatásosságát. A mikofenolsav terápiás szintjének ellenőrzése indokolt lehet ciklosporinról takrolimuszra, vagy fordítva történő váltáskor.

#### Klinikailag káros hatásokat eredményező további kölcsönhatások

A takrolimusz más, ismert nephro- vagy neurotoxikus hatású gyógyszerekkel (pl. aminoglikozidokkal, giráz gátlókkal, vankomicinnel, kotrimoxazzal, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel, genciklovirrel vagy aciklovirrel) történő együttes alkalmazása, fokozhatja ezeket a mellékhatásokat.

Fokozott nephrotoxicitást észleltek amfotericin-B vagy ibuprofen takrolimusszal történő együttes adását követően.

Mivel a takrolimusz-kezelés hyperkalaemiával járhat, vagy súlyosbíthatja a már meglévő hyperkalaemiát, kerülni kell a fokozott káliumfogyasztást, illetve kálium-spóroló diuretikumok alkalmazását (pl. amilorid, triamteren vagy spironolakton) (lásd 4.4 pont).

Az immunszuppresszánsok befolyásolhatják a védőoltásokra adott választ, és előfordulhat, hogy a takrolimusz-kezelés alatt adott vakcinák kevésbé hatékonyak. Kerülni kell az élő, attenuált vakcinák alkalmazását (lásd 4.4 pont).

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Humán adatok azt mutatják, hogy a takrolimusz átjut a placentán. A transzplantált betegekre vonatkozó, viszonylag alacsony számú adat alapján nem bizonyított, hogy más immunszuppresszív gyógyszerekhez képest a takrolimusz-kezelés során a terhesség lefolyására és kimenetelére nézve fokozott lenne a mellékhatások kockázata. Azonban, spontán abortusz eseteit jelentették. A mai napig nincs egyéb releváns epidemiológiai adat. Ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha az ismert előnyök meghaladják a magzatra gyakorolt potenciális kockázatot, akkor terhes nők esetén megfontolható a takrolimusz-kezelés. *In utero* expozíció esetén a takrolimusz potenciális (különösen a vesére gyakorolt) mellékhatásai miatt az újszülött monitorozása javasolt. Fennáll a koraszülés (<37 hét) (123 szülésből 66 esetben fordult elő, azaz 53,7%-ban, azonban az adatok azt mutatták, hogy az újszülöttek többségének – a gesztációs korukhoz képest – normális születési súlyuk volt), valamint az

újszülöttben kialakuló hyperkalaemia kockázata (111 újszülött közül 8-nál fordult elő, azaz 7,2%-ban), ami azonban magától rendeződik.

Patkányokban és nyulakban a takrolimusz embrio-foetalis toxicitást az anyára toxikus dózisban okoz (lásd 5.3 pont).

#### Szoptatás

A humán adatok igazolják, hogy a takrolimusz kiválasztódik az anyatejbe. Mivel az újszülöttre gyakorolt káros hatása nem zárható ki, az Advagraf-kezelésben részesülő nők nem szoptathatnak.

#### Termékenység

A takrolimusznak a férfi termékenységre gyakorolt negatív hatását figyelték meg patkányokon, ami a hímivarsejtek csökkent számában és motilitásában mutatkozott meg (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A takrolimusz látási és idegrendszeri zavarokat okozhat. Ez a hatás fokozódhat, ha a takrolimuszt alkohollal együtt alkalmazzák.

A takrolimusznak (Advagraf) a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Az alapterület és az egyszerre alkalmazott többféle gyógyszerkészítmény miatt gyakran nehéz megítélni az immunosuppresszív szerek mellékhatás-profilját.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások (a betegek több mint 10%-ánál fordulnak elő) a tremor, a vesekárosodás, a hyperglykaemiás állapotok, a diabetes mellitus, a hyperkalaemia, a fertőzések, a hypertonia és az insomniá.

A mellékhatások előfordulásának gyakoriságát a következők szerint határozták meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

#### Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Amint az más, potens immunosuppresszív szerek esetében is ismert, a takrolimuszt szedő betegeknél gyakran megnő a fertőzések (vírusos, bakteriális, gombás, protozoon) veszélye. A már meglévő fertőzések lefolyása súlyosbodhat. Mind általános, mind helyi fertőzések előfordulhatnak.

BK vírus fertőzéshez társuló nefropathia, valamint JC vírus fertőzéshez társuló progresszív, multifokális leukoencephalopathia (PML) eseteit jelentették immunosuppresszánsokkal (köztük Advagraf-fal) kezelt betegeknél.

#### Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok

Az immunosuppresszív kezelés alatt álló betegeknél megnő a rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata. A takrolimusz-kezeléssel kapcsolatban leírtak jóindulatú valamint rosszindulatú daganatokat, köztük EBV-hoz kapcsolódó lymphoproliferatív kórképeket és malignus bőrelváltozásokat is.

#### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

gyakori: anaemia, thrombocytopenia, leukopenia, kóros vörösvértest paraméterek, leukocytosis

nem gyakori: coagulopathiák, pancytopenia, neutropenia, kóros vérvézési és véralvadási laborértékek

ritka: thromboticus thrombocytopeniás purpura, hypoprothrombinaemia, thromboticus microangiopathia

nem ismert: tiszta vörösvértest aplasia, agranulocytosis, haemolyticus anaemia

### Immunrendszeri betegségek és tünetek

A takrolimuszt kapó betegeknek allergiás és anaphylactoid reakciókat figyeltek meg (lásd 4.4 pont).

### Endokrin betegségek és tünetek

ritka: hirsutismus

### Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

nagyon gyakori: diabetes mellitus, hyperglykaemiás állapotok, hyperkalaemia

gyakori: metabolikus acidózisok, egyéb elektrolitzavarok, hyponatraemia, folyadék túlterhelés, hyperuricaemia, hypomagnesaemia, hypokalaemia, hypocalcaemia, étvágycsökkenés, hypercholesterinaemia, hyperlipidaemia, hypertriglyceridaemia, hypophosphataemia

nem gyakori: dehydratio, hypoglykaemia, hypoproteinaemia, hyperphosphataemia

### Pszichiátriai kórképek

nagyon gyakori: álmatlanság

gyakori: zavartság és dezorientáció, depresszió, szorongásos tünetek, hallucináció, mentális zavarok, depressziós hangulat, kedélybetegségek és hangulatzavarok, rémálom

nem gyakori: pszichotikus kórképek

### Idegrendszeri betegségek és tünetek

nagyon gyakori: fejfájás, tremor

gyakori: idegrendszeri zavarok, görcsrohamok, tudatzavarok, perifériás neuropathiák, szédülés, paraesthesiák és dysaesthesiák, írászavar

nem gyakori: encephalopathia, központi idegrendszeri vérzések és cerebrovascularis történések, kóma, beszéd- és nyelvértési zavarok, paralysis és paresis, amnézia

ritka: hypertonia

nagyon ritka: myasthenia

### Szembetegségek és szemészeti tünetek

gyakori: szembetegségek, homályos látás, fotofóbia

nem gyakori: szürkehályog

ritka: vakság

nem ismert: opticus neuropathia

### A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

gyakori: fülzúgás

nem gyakori: hypacusis

ritka: neuroszenzoros süketség

nagyon ritka: halláscsökkenés

### Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

gyakori: ischaemiás koszorúér-betegség, tachycardia

nem gyakori: szívelégtelenség, kamrai arrhythmiai és szívleállás, supraventricularis arrhythmiai, cardiomyopathiák, kamrai hypertrophia, palpitiók

ritka: pericardiális folyadékgyülem

nagyon ritka: *Torsades de Pointes*

### Érbetegségek és tünetek

nagyon gyakori: magas vérnyomás

gyakori: thromboemboliás és ischaemiás események, vaszkuláris eredetű hypotoniás zavarok, vérzés, perifériás érbetegségek

nem gyakori: végtagi mélyvénás thrombosis, sokk, infarktus

### Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

gyakori: tüdő-parenchyma betegségek, dyspnoe, pleurális folyadékgyülem, köhögés, pharyngitis, orrfolyás és -gyulladás  
nem gyakori: légzési elégtelenség, légúti betegségek, asztma  
ritka: akut légzési distressz szindróma

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

nagyon gyakori: hasmenés, hányinger  
gyakori: gastrointestinalis panaszok és tünetek, hányás, gastrointestinalis és hasi fájdalmak, gastrointestinalis gyulladási állapotok, gastrointestinalis vérzések, gastrointestinalis kifeléyesedések és perforatio, ascites, stomatitis és kifeléyesedés, székrekedés, dyspepsiás panaszok és tünetek, bélgázosodás, felfúvódás és felpuffadás, laza széklet  
nem gyakori: akut és krónikus hasnyálmirigy-gyulladás, peritonitis, ileus paralyticus, gastrooesophagealis reflux-betegség, gátolt gyomorürülés  
ritka: hasnyálmirigy pseudocysta, subileus

#### Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

gyakori: epevezeték rendellenesség, hepatocelluláris károsodás és hepatitis, cholestasis és sárgaság  
ritka: venoocclusiv májbetegség, arteria hepatica thrombosisa  
nagyon ritka: májelégtelenség

#### A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

gyakori: bőrkütés, pruritus, alopecia, akne, fokozott izzadás  
nem gyakori: dermatitis, fényérzékenység  
ritka: toxikus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma)  
nagyon ritka: Stevens—Johnson-szindróma

#### A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

gyakori: ízületi fájdalom, hátfájás, izomspazmusok, végtagfájdalom  
nem gyakori: ízületi betegségek  
ritka: csökkent mobilitás

#### Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

nagyon gyakori: vesekárosodás  
gyakori: veseelégtelenség, akut veseelégtelenség, toxikus nephropathia, renalis tubularis necrosis, vizeletürítési zavarok, oliguria, hólyag- és urethralis tünetek  
nem gyakori: hemolitikus urémiás szindróma, anuria  
nagyon ritka: nephropathia, haemorrhagiás cystitis

#### A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

nem gyakori: dysmenorrhoea és uterusvérzés

#### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

gyakori: lázas kórképek, fájdalom és diszkomfortérzés, gyengeséggel járó állapotok, ödéma, a testhőmérséklet percepció zavarai,  
nem gyakori: influenzaszerű betegség, idegesség, nyugtalanság, több szervi elégtelenség, mellkasi nyomásérzés, hőmérséklet intolerancia  
ritka: elesés, fekély, mellkasi szorítás, szomjúság  
nagyon ritka: a zsírszövet megszaporodása

#### Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

nagyon gyakori: májfunkciós vizsgálatok kóros eltérései  
gyakori: a vér alkalikus-foszfátaszintjének emelkedése, testtömeg-növekedés  
nem gyakori: amilázszint emelkedés a vérben, kóros EKG-lelet, kóros pulzusszám, testtömeg-csökkenés, a vér laktát-dehidrogenáz-szintjének emelkedése

nagyon ritka: kóros echokardiogram, QT-megnyúlás az elektrokardiogramon

#### Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények

gyakori: primer graft diszfunkció

Gyógyszeralkalmazási hibákat, beleértve a takrolimusz azonnali vagy nyújtott hatóanyag-felszabadulású gyógyszerformulációinak – figyelmetlenségből, véletlen vagy orvosi felügyelet nélküli – helyettesítéséből adódó hibákat figyeltek meg. Számos, ezzel kapcsolatos, szervkilökődésről szóló esetet jelentettek (a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg a gyakorisága).

A kiválasztott mellékhatás leírása

Kalcineurin inhibitor indukálta fájdalom szindróma (CIPS = Calcineurin Inhibitor Induced Pain Syndrome) részeként több esetben számoltak be végtagfájdalomról. Ez a tünet tipikusan kétoldali és szimmetrikus, súlyos, felszálló fájdalomként jelenik meg az alsó végtagokban és feltehetően összefüggésbe hozható a terápiás érték feletti takrolimusz szintekkel. A tünetegyüttes a takrolimusz dózis csökkentésére reagálhat. Egyes esetekben más immunszuppresszióra történő váltásra volt szükség.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A túlادagolásáról kevés tapasztalat áll rendelkezésre. A takrolimusszal kapcsolatban néhány esetben beszámoltak véletlenszerű túlادagolásról, melynek főbb tünetei a következők voltak: tremor, fejfájás, hányinger, hányás, fertőzések, urticaria, letargia és emelkedett vérkarbamid-nitrogén- és szérumkreatininszint és alanin-aminotranszferáz aktivitás.

A takrolimusz túlادagolásnak nincs specifikus antidótuma. Túlادagolás esetén általános szupportív és tüneti kezelést kell alkalmazni.

A nagy molekulatömeg, rossz vízoldékonyság, az igen erős vörösvértest- és proteinkötődés miatt a takrolimusz feltehetőleg nem dializálható. Egyes betegeknel, akiknek a plazmakoncentrációja igen magas volt, a hemofiltráció vagy -diafiltráció hatásosan csökkentette a toxikus koncentrációkat. Per os intoxikáció esetén gyomormosás vagy adszorbensek, pl. aktív szén használata hatásos lehet, ha röviddel a beadás után alkalmazzák.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív anyagok, kalcineurin inhibitorok, ATC kód: L04AD02

#### Hatásmechanizmus

Úgy tűnik, molekuláris szinten a takrolimusz úgy fejt ki hatását, hogy kötődik a citoszolban található FKBP12 nevű fehérjéhez, és ez felelős a vegyület intracelluláris felhalmozódásáért. Az FKBP12-takrolimusz komplex specifikusan és kompetitíven kötődik a kalcineurinhoz, és gátolja azt. Ez a T-sejtekben a jelátvitel kalcium-függő gátlását eredményezi, meggátolva így a citokin gének különálló részekből álló szakaszainak átírását.

A takrolimusz rendkívül hatékony immunszuppresszív hatású készítmény, amely kísérletesen mind *in vitro*, mind *in vivo* hatásosnak bizonyult.

A takrolimusz elsősorban a kilökődési folyamatokért leginkább felelős cytotoxicus lymphocyták képződését gátolja. A takrolimusz elnyomja a T-sejt aktivációt és a T-helpersejt függő B-sejt proliferációt, valamint a lymphokinek (pl. interleukin 2, 3 és  $\gamma$ -interferon) képződését és az interleukin-2 receptor expresszióját.

## A napi egyszeri adagolású takrolimusszal (Advagraf) végzett klinikai vizsgálatokból származó eredmények

### Májtranszplantáció

Az Advagraf és a Prograf hatásossága és biztonságossága 471 *de novo* májtranszplantált betegen került összehasonlításra, mindkettő kortikoszteroidokkal kombinálva. A biopsziával igazolt akut kilökődés esemény-rátája a transzplantációt követő első 24 héten belül 32,6% volt az Advagraf-csoportban (N=237) és 29,3% volt a Prograf-csoportban (N=234). A kezelések közötti különbség (Advagraf – Prograf) 3,3% volt (95%-os konfidencia intervallum [-5,7%, 12,3%]). A betegek 12-hónapos túlélési aránya az Advagraf esetében 89,2% és a Prograf esetében 90,8% volt. Az Advagraf karon 25 beteg (14 nő, 11 férfi), a Prograf karon pedig 24 beteg halt meg (5 nő, 19 férfi). A 12-hónapos graft túlélés 85,3% volt az Advagraf és 85,6% a Prograf esetén.

### Vesetranszplantáció

Az Advagraf és a Prograf hatásossága és biztonságossága 667 *de novo* vesetranszplantált betegen került összehasonlításra, mindkettő mikofenolát-mofetillel (MMF) és kortikoszteroidokkal kombinálva. A biopsziával igazolt akut kilökődés esemény-rátája a transzplantációt követő első 24 héten belül 18,6% volt az Advagraf-csoportban (N=331) és 14,9% volt a Prograf-csoportban (N=336). A kezelések közötti (Advagraf – Prograf) 3,8% volt (95%-os konfidencia intervallum [-2,1%, 9,6%]). A betegek 12-hónapos túlélési aránya az Advagraf esetében 96,9% és a Prograf esetében 97,5% volt. Az Advagraf-karon 10 beteg (3 nő, 7 férfi), a Prograf-karon 8 beteg halt meg (3 nő, 5 férfi). A 12-hónapos graft túlélés 91,5% volt az Advagraf és 92,8% a Prograf esetén.

A Prograf, ciklosporin és Advagraf hatásossága és biztonságossága 638 *de novo* vesetranszplantált betegen került összehasonlításra, mind baziliximab antitest indukcióval, MMF-fel és kortikoszteroidokkal kombinálva. A 12-hónapos kezelés alatt a hatásosság elmaradása (a definíció szerint ezek a halál, graft-veszteség, biopsziával igazolt akut kilökődés vagy a követésből való kimaradás) 14% volt az Advagraf-csoportban (N=214), 15,1% volt a Prograf-csoportban (N=212) és 17% volt a ciklosporin-csoportban (N=212). A kezelések közötti különbség -3,0% volt (Advagraf – ciklosporin) (95,2%-os konfidencia intervallum [-9,9%, 4,0%]) az Advagraf vs. ciklosporin esetén és -1,9% volt (Prograf-ciklosporin) (95,2%-os konfidencia intervallum [-8,9%, 5,2%]) a Prograf vs. ciklosporin esetén. A betegek 12-hónapos túlélési aránya 98,6% volt az Advagraf, 95,7% a Prograf és 97,6% a ciklosporin esetén. Az Advagraf-karon 3 beteg (mind férfi), a Prograf-karon 10 (3 nő, 7 férfi) és a ciklosporin-karon 6 beteg halt meg (3 nő, 3 férfi). A 12-hónapos graft túlélés 96,7% volt az Advagraf, 92,9% a Prograf és 95,7% a ciklosporin esetén.

## A napi kétszer adott Prograf kapszula klinikai hatásossága és biztonságossága primer szerv transzplantációban

A prospektív, publikált vizsgálatokban a per os adagolt Prografot körülbelül 175 tüdő-, 475 hasnyálmirigy- és 630 béltranszplantáción átesett betegen vizsgálták primer immunszuppresszánsként. Összességében ezekben a publikált vizsgálatokban a per os adagolt Prograf biztonságossági profilja hasonlóan bizonyult ahhoz, amit az olyan nagy vizsgálatokban írtak le, amelyekben a Prografot primer kezelésként alkalmazták a vese-, máj-, és szívtranszplantációban. A legnagyobb vizsgálatok hatékonysági eredményei az alábbiakban kerülnek összefoglalásra.

### Tüdőtranszplantáció

Egy friss, a per os Prografot vizsgáló multicentrikus vizsgálat előzetes elemzése 110 beteg eredményeit értékelte. A betegek 1:1 arányban randomizálva kaptak takrolimuszt vagy ciklosporint. A takrolimuszt folyamatos intravénás infúzió formájában kezdték napi 0,01–0,03 mg/ttkg, majd per os napi 0,05–0,3 mg/ttkg dózisban adták. A transzplantáció utáni első éven belül a takrolimusznál az akut kilökődési epizódok a ciklosporinhoz viszonyított kisebb előfordulási gyakoriságáról (11,5% vs. 22,6%), és a krónikus kilökődéseknek, a bronchiolitis obliterans szindróma alacsonyabb előfordulási gyakoriságáról (2,86% vs. 8,57%) számoltak be. A betegek egyéves túlélési aránya 80,8% volt a takrolimusz- és 83% volt a ciklosporin-csoportban.

Egy másik randomizált vizsgálatban 66 beteg kapott takrolimuszt és 67 beteg kapott ciklosporint. A takrolimusz folyamatos intravénás infúzióval indult napi 0,025 mg/ttkg dózisban, a per os takrolimuszt napi 0,15 mg/ttkg dózisban adták, majd azt követően a dózist úgy állították be, hogy elérjék a 10–20 ng/ml mélyponti szintet. A betegek egyéves túlélési aránya 83% volt a takrolimusz- és 71% volt

a ciklosporin-csoportban, a kétéves túlélési arány sorrendben 76%, illetve 66% volt. A 100 betegnapra számított akut kilökődési epizódok száma numerikusan kisebb volt a takrolimusz- (0,85 epizód), mint a ciklosporin-csoportban (1,09 epizód). A takrolimusz-csoportban a betegek 21,7%-ában alakult ki obliteratív bronchiolitis, míg a ciklosporin-csoportban levő betegeknél ez az arány 38,0% volt ( $p=0,025$ ). Szignifikánsan több ciklosporinnal kezelt betegnek kellett takrolimuszra váltani ( $n=13$ ), mint ahány takrolimusszal kezelt betegnek kellett ciklosporinra váltani ( $n=2$ ) ( $p=0,02$ ) (Keenan et al., Ann. Thoracic Surg. 1995; 60:580).

Egy további, két-centrumos vizsgálatban 26 beteget randomizáltak a takrolimusz-, míg 24 beteget a ciklosporin-csoportba. A takrolimusz folyamatos intravénás infúzió formájában indult napi 0,05 mg/ttkg dózisban, a takrolimuszt per os napi 0,1–0,3 mg/ttkg dózisban adták, majd a dózist úgy állították be, hogy elérjék 12-15 ng/ml mélyponti szintet. A takrolimusz-csoportban az egyéves túlélési arány 73,1% volt, a ciklosporin-csoportban 79,2%. Hat hónapnál az akut kilökődéstől való mentesség nagyobb volt a takrolimusz-csoportban (57,7% vs. 45,8%) és egy évvel a tüdőtranszplantáció után is (50% vs. 33,3%).

A három vizsgálat hasonló túlélési arányokat mutatott. Az akut kilökődések száma mindhárom vizsgálatban numerikusan kisebb volt takrolimusz esetén, és az egyik vizsgálatban a bronchiolitis obliterans szindróma szignifikánsan kisebb előfordulási gyakoriságát írták le takrolimusz alkalmazása mellett.

### *Hasnyálmirigy-transzplantáció*

Egy, a per os adott Prografot értékelő multicentrikus vizsgálatban 205, szimultán hasnyálmirigy- és vesetranszplantáción átesett beteget randomizáltak takrolimusz- ( $n=103$ ) vagy ciklosporin- ( $n=102$ ) csoportba. A takrolimusz protokoll szerinti kezdő per os dózis napi 0,2 mg/ttkg volt, majd a dózist úgy állították be, hogy az 5. napra megcélazzák a 8-15 ng/ml-es mélyponti szintet, majd a 6. hónap után az 5-10 ng/ml-es mélyponti szintet. A hasnyálmirigy-túlélés az első év végére szignifikánsan jobb volt a takrolimusszal: 91,3%, a ciklosporin esetén észlelt 74,5%-kal szemben ( $p<0,0005$ ), míg a vese-graft túlélése mindkét csoportban hasonló volt. A vizsgálat során 34 betegnél váltottak a ciklosporin kezelésről takrolimuszra, míg csak 6 takrolimuszt szedő betegnek kellett alternatív terápiára váltani.

### *Vékonybél transzplantáció*

A per os Prografa vonatkozó, egyetlen centrumból származó publikált klinikai tapasztalatok vékonybél transzplantáció primer kezelése során azt mutatták, hogy a 155, takrolimuszt és prednizont kapó beteg (65 csak belet kapott, 75 belet és májat, és 25 több szervet) biztosítás-statisztikai túlélése 75% volt 1 év, 54% volt 5 év és 42% volt 10 év elteltével. A kezdeti években a takrolimusz kezdő per os dózisa napi 0,3 mg/ttkg volt. Az eltelt 11 év alatt a növekvő tapasztalatokkal folyamatosan együtt javultak az eredmények. A többrétű fejlődés, azaz például az Epstein Barr (EBV) vírus és a CMV fertőzések korai kimutatását szolgáló technikák, a csontvelő augmentáció, az interleukin-2 antagonisták daklizumab kiegészítő alkalmazása, az alacsonyabb kezdeti takrolimusz dózisok mellett a 10-15 ng/ml mélyponti szint megcélzása, és legújabbban az allograftok besugárzása ebben az indikációban egyaránt hozzájárult a javuló eredményekhez.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Emberben a takrolimuszról kimutatták, hogy a tápcsatorna teljes hosszában képes felszívódni. Az alkalmazott takrolimusz rendszerint gyorsan felszívódik. Az Advagraf a takrolimusz egy retard gyógyszerformulációja, ami nyújtott orális felszívódási profilt biztosít, melynek a maximális vérkoncentráció  $C_{max}$  eléréséig tartó átlagos ideje 2 óra ( $t_{max}$ ).

A felszívódás változó, és a takrolimusz átlagos orális biohasznosulása (a Prografot vizsgálva) a 20-25%-os tartományba esik (felnőtt betegek egyedi értékei a 6-43% tartományban vannak). Az Advagraf orális biohasznosulása csökkent, ha étkezést követően került alkalmazásra. Az Advagraf abszorpciójának sebessége és mértéke egyaránt csökkent, ha étellel együtt adták be.

Az epeürítés nem befolyásolja a takrolimusz felszívódását, így az Advagraf-kezelés orális formában kezdhető el.

Steady-state állapotban erős a korreláció az Advagraf AUC- és a teljes vér mélyponti szintje között. A teljesvér mélyponti szintjének ellenőrzése ezért jó becslést ad a szisztémás expozícióra.



### Eloszlás

Emberen a takrolimusz intravénás adását követő, szervezeten belüli sorsát kétfázisosként lehet leírni. A szisztémás keringésben a takrolimusz erősen kötődik az erythrocytákhöz, a teljes vér/plazmakoncentrációk megoszlási aránya kb. 20:1. A plazmában a takrolimusz igen erősen kötődik a plazmafahéjához (>98,8%), főleg a szérumalbuminhoz és az  $\alpha$ -1 savas glikoproteinhez. A takrolimusz jelentős mértékben eloszlik a szervezetben. A plazmakoncentráció alapján számított eloszlási térfogata (egészséges alanyokban) steady-state állapotban mintegy 1300 l. Az ennek megfelelő adat a teljes vérben 47,6 l.

### Metabolizmus

A takrolimusz túlnyomórészt a májban metabolizálódik, elsősorban a citokróm P450-3A4 révén. A takrolimusz jelentős mértékben metabolizálódik a bélfalban is. Több metabolitot azonosítottak. Ezek közül mindössze egyről mutatták ki *in vitro*, hogy a takrolimuszhoz hasonló immunszuppresszív hatással rendelkezik. A többi metabolitnak vagy csak csekély immunszuppresszív aktivitása van, vagy nem rendelkezik ilyen hatással. A szisztémás keringésben az inaktív metabolitok közül csak egy van jelen alacsony koncentrációban, ezért a metabolitok nem járulnak hozzá a takrolimusz farmakológiai aktivitásához.

### Elimináció

A takrolimusz alacsony clearance-ű vegyület. Egészséges egyéneknél a teljesvér koncentrációk alapján becsült átlagos teljestest-clearance 2,25 l/h volt. Felnőtt, máj-, vese-, illetve szívtranszplantáción átesett betegeknél ez az érték sorrendben 4,1 l/h, 6,7 l/h, ill 3,9 l/h volt. Az olyan tényezőket, mint az alacsony haematokrit- és fehérjeértékek, amelyek szabad takrolimusz-frakció növekedését eredményezik, vagy a kortikoszteroidok által indukált fokozott metabolizmust tartják felelősnek a transzplantációt követően megfigyelt magasabb eliminációs sebességért.

A takrolimusz felezési ideje hosszú és változó. Egészséges alanyoknál a teljes vérben mért átlagos felezési idő kb. 43 óra.

A  $^{14}\text{C}$ -jelölt takrolimusz intravénás és orális adását követően a radioaktivitás döntően a széklettel ürült. A radioaktivitás mintegy 2%-a ürült ki a vizelettel. A változatlan takrolimusz kevesebb mint 1%-át mutatták ki a székletben és a vizeletben, ami azt jelzi, hogy a takrolimusz majdnem teljes mértékben metabolizálódik az elimináció előtt: az epe az elimináció fő útvonala.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Patkányokkal és páviánokkal végzett toxicitási vizsgálatokban a vese és a hasnyálmirigy volt elsődlegesen érintett. Patkányokban a takrolimusznak az idegrendszerre és a szemre volt toxikus hatása. Nyulakban reverzibilis kardiotoxikus hatást figyeltek meg intravénás takrolimusz adását követően. A takrolimusz gyors infúzióban vagy bólus injekció formájában, 0,1–1,0 mg/kg adagban történő alkalmazása során QTc-szakasz megnyúlást figyeltek meg egyes állatfajoknál. A fenti adagok mellett 150 ng/ml fölötti csúcskoncentrációk alakultak ki a vérben, ami klinikai transzplantációk során mért átlagos Advagraf csúcskoncentrációk több mint 6-szorosa.

Patkányokban és nyulakban embriofetális toxicitás volt észlelhető, ami azokra a dózisokra korlátozódott, amelyek már jelentős toxicitást okoztak az anyaállatokban. Toxikus dózisoknál a szülést is beleértve károsodtak a nőstény patkányok reprodukív funkciói, és az utódoknál csökkent a születési súly, az életképesség és a növekedés.

A takrolimusz fertilitásra gyakorolt negatív hatását hím patkányoknál a spermaszám és -motilitás csökkenésében figyelték meg.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Kapszula tartalom:

Hipromellóz

Etilcellulóz

Laktóz-monohidrát  
Magnézium-sztearát

**Kapszula héj:**

Titán-dioxid (E 171)  
Sárga vas-oxid (E 172)  
Vörös vas-oxid (E 172)  
Nátrium-lauril-szulfát  
Zselatin

**Jelölő-festék (Opacode S-1-15083):**

Sellak  
Szójalecitin  
Szimetikon  
Vörös vas-oxid (E 172)  
Hidroxipropilcellulóz

## **6.2 Inkompatibilitások**

A takrolimusz inkompatibilis a PVC-vel (polivinilkloriddal). Az Advagraf kapszulából történő szuszpenziókészítéshez tilos PVC-ből készített szerelékeket, fecskendőket és egyéb eszközöket használni.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

Az alumíniumcsomagolás kibontását követően: 1 év.

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Átlátszó PVC/PVDC alumínium buborékcsomagolás vagy adagonként perforált buborékfólia, nedvességmegkötővel együtt, alumínium csomagolásban, 10 kapszula buborékcsomagolásonként.

### **Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula**

Kiszerelés mérete: 30, 50 és 100 retard kemény kapszula buborékfóliában vagy 30×1, 50×1, és 100×1 retard kemény kapszula adagonként perforált buborékfóliában.

### **Advagraf 1 mg retard kemény kapszula**

Kiszerelés mérete: 30, 50, 60 és 100 retard kemény kapszula buborékfóliában vagy 30×1, 50×1, 60×1 és 100×1 retard kemény kapszula adagonként perforált buborékfóliában.

### **Advagraf 3 mg retard kemény kapszula**

Kiszerelés mérete: 30, 50, és 100 retard kemény kapszula buborékfóliában vagy 30×1, 50×1, és 100×1 retard kemény kapszula adagonként perforált buborékfóliában.

### **Advagraf 5 mg retard kemény kapszula**

Kiszerelés mérete: 30, 50 és 100 retard kemény kapszula buborékfóliában vagy 30×1, 50×1, és 100×1 retard kemény kapszula adagonként perforált buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

### Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula

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 retard kemény kapszula

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 retard kemény kapszula

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 retard kemény kapszula

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. április 23.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. április 13.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Astellas Ireland Co. Ltd  
Killorglin  
Co. Kerry  
Írország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont.).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**



## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula  
Takrolimusz

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

0,5 mg takrolimusz (monohidrát formában) kapszulánként.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt és nyomokban szója lecitint is tartalmaz. További információkért kérjük, olvassa el a betegtájékoztatót!

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 retard kemény kapszula  
30x1 retard kemény kapszula  
50 retard kemény kapszula  
50x1 retard kemény kapszula  
100 retard kemény kapszula  
100x1 retard kemény kapszula

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Naponta egyszer.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratidőn belül használja fel.

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

#### **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

#### **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

#### **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

#### **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

#### **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

#### **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

#### **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Advagraf 0,5 mg

#### **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula  
Takrolimusz

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Naponta egyszer.

## **A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ALUMÍNIUMCSOMAGOLÁS Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula (30, 50, 100 alumínium csomagolás)**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula  
Takrolimusz  
Szájon át történő alkalmazás.

### **2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### **3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:  
Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratidőn belül használja fel.

### **4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

### **5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

30 retard kemény kapszula  
30x1 retard kemény kapszula  
50 retard kemény kapszula  
50x1 retard kemény kapszula  
100 retard kemény kapszula  
100x1 retard kemény kapszula

### **6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Astellas Pharma Europe B.V.

Naponta egyszer.

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ Advagraf 1 mg retard kemény kapszula**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Advagraf 1 mg retard kemény kapszula  
Takrolimusz

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg takrolimusz (monohidrát formában) kapszulánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nyomokban szója lecitint is tartalmaz. További információkért kérjük, olvassa el a betegtájékoztatót!

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard kemény kapszula  
30x1 retard kemény kapszula  
50 retard kemény kapszula  
50x1 retard kemény kapszula  
60 retard kemény kapszula  
60x1 retard kemény kapszula  
100 retard kemény kapszula  
100x1 retard kemény kapszula

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Naponta egyszer.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratidőn belül használja fel.

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

## **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

## **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

## **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Advagraf 1 mg

## **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:

SN:

NN:



**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS Advagraf 1 mg retard kemény kapszula**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Advagraf 1 mg retard kemény kapszula  
Takrolimusz

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Naponta egyszer.

## **A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ALUMÍNIUMCSOMAGOLÁS Advagraf 1 mg retard kemény kapszula (30, 50, 60, 100 alumínium csomagolás)**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Advagraf 1 mg retard kemény kapszula  
Takrolimusz  
Szájon át történő alkalmazás.

### **2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### **3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:  
Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratidőn belül használja fel.

### **4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.:

### **5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

30 retard kemény kapszula  
30x1 retard kemény kapszula  
50 retard kemény kapszula  
50x1 retard kemény kapszula  
60 retard kemény kapszula  
60x1 retard kemény kapszula  
100 retard kemény kapszula  
100x1 retard kemény kapszula

### **6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Astellas Pharma Europe B.V.

Naponta egyszer.

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ Advagraf 3 mg retard kemény kapszula**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Advagraf 3 mg retard kemény kapszula  
Takrolimusz

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

3 mg takrolimusz (monohidrát formában) kapszulánként.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt és nyomokban szója lecitint is tartalmaz. További információkért kérjük, olvassa el a betegtájékoztatót!

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 retard kemény kapszula  
30x1 retard kemény kapszula  
50 retard kemény kapszula  
50x1 retard kemény kapszula  
100 retard kemény kapszula  
100x1 retard kemény kapszula

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Naponta egyszer.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratidőn belül használja fel.

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban, tárolandó.

#### **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

#### **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

#### **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

#### **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

#### **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

#### **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

#### **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Advagraf 3 mg

#### **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS Advagraf 3 mg retard kemény kapszula**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Advagraf 3 mg retard kemény kapszula  
Takrolimusz

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Naponta egyszer.

## **A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ALUMÍNIUMCSOMAGOLÁS Advagraf 3 mg retard kemény kapszula (30, 50, 60, 100 alumínium csomagolás)**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Advagraf 3 mg retard kemény kapszula  
Takrolimusz  
Szájon át történő alkalmazás.

### **2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### **3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:  
Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratidőn belül használja fel.

### **4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.:

### **5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

30 retard kemény kapszula  
30x1 retard kemény kapszula  
50 retard kemény kapszula  
50x1 retard kemény kapszula  
100 retard kemény kapszula  
100x1 retard kemény kapszula

### **6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Astellas Pharma Europe B.V.

Naponta egyszer.

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ Advagraf 5 mg retard kemény kapszula**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Advagraf 5 mg retard kemény kapszula  
Takrolimusz

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg takrolimusz (monohidrát formában) kapszulánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nyomokban szója lecitint is tartalmaz. További információkért kérjük, olvassa el a betegtájékoztatót!

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard kemény kapszula  
30x1 retard kemény kapszula  
50 retard kemény kapszula  
50x1 retard kemény kapszula  
100 retard kemény kapszula  
100x1 retard kemény kapszula

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Naponta egyszer.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:



Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratidőn belül használja fel.

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

#### **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

#### **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

#### **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

#### **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

#### **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

#### **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

#### **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Advagraf 5 mg

#### **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS Advagraf 5 mg retard kemény kapszula**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Advagraf 5 mg retard kemény kapszula  
Takrolimusz

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Naponta egyszer.

## **A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ALUMÍNIUMCSOMAGOLÁS Advagraf 5 mg retard kemény kapszula (30, 50, 100 alumínium csomagolás)**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Advagraf 5 mg retard kemény kapszula  
Takrolimusz  
Szájon át történő alkalmazás.

### **2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### **3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:  
Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratí időn belül használja fel.

### **4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

### **5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

30 retard kemény kapszula  
30x1 retard kemény kapszula  
50 retard kemény kapszula  
50x1 retard kemény kapszula  
100 retard kemény kapszula  
100x1 retard kemény kapszula

### **6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Astellas Pharma Europe B.V.

Naponta egyszer.

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula**  
**Advagraf 1 mg retard kemény kapszula**  
**Advagraf 3 mg retard kemény kapszula**  
**Advagraf 5 mg retard kemény kapszula**  
takrolimusz

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.. Lásd 4. pont

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Advagraf, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Advagraf szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Advagraf-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Advagraf-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer az Advagraf, és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Advagraf hatóanyagként takrolimuszt tartalmaz. Ez egy, az immunrendszert gátló (úgynevezett immunszuppresszív) gyógyszer. A szervátültetés (máj, vese) után az immunrendszere megpróbálja majd kilökní az új szervet. Az Advagrafot arra használják, hogy szabályozza szervezete immunválaszát, és segítse szervezetét abban, hogy elfogadja az átültetett szervet.

Az Advagraf akkor is alkalmazható, ha a beültetett máj, vese, szív vagy más szerv kilökődése megkezdődött, abban az esetben, ha az immunrendszer befolyásolására eddig alkalmazott gyógyszerek nem képesek szabályozni a szervátültetést követő immunválaszt.

Az Advagraf-ot felnőtteknél alkalmazzák.

### **2. Tudnivalók az Advagraf szedése előtt**

#### **Ne szedje az Advagrafot**

- Ha allergiás (túlérzékeny) a takrolimuszra vagy az Advagraf bármely egyéb összetevőjére (lásd 6. pont).
- Ha allergiás a sziolimuszra vagy más makrolid antibiotikumra (pl. eritromicin, klaritromicin, jozamicin).

#### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Prograf és az Advagraf is takrolimusz hatóanyagot tartalmaznak. Azonban az Advagraf-ot napi egyszer, amíg a Prograf-ot naponta kétszer kell bevenni. Ennek az az oka, hogy az Advagraf kapszulából elnyújtottan (hosszabb idő alatt, lassabban) oldódik ki a takrolimusz. Az Advagraf és a Prograf nem helyettesíthetők egymással.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre:

- ha olyan gyógyszert szed, amely alább, „Egyéb gyógyszerek és az Advagraf” című fejezetben említésre kerül.
- ha máj problémái vannak vagy voltak
- ha több mint egy napja van hasmenése
- ha erős hasi fájdalmat érez, akár társulnak hozzá egyéb tünetek (pl. hidegrázás, láz, hányinger vagy hányás), akár nem.
- ha a szíve elektromos aktivitása rendellenes, azaz ún. QT-szakasz megnyúlása van.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a kezelés alatt az alábbi panaszokat tapasztalja:

Látásproblémák, mint például homályos látás, a színlátás megváltozása, éleslátási zavarok, vagy ha a látótéren beszűkül.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell az Advagraf adagját.

Rendszeresen keresse fel kezelőorvosát! Az Advagraf helyes adagjának meghatározása érdekében előfordulhat, hogy kezelőorvosának időnként vér- és vizeletvizsgálatot, a szív működését ellenőrző vizsgálatot és látásvizsgálatot kell végeztetnie.

Az Advagraf szedése alatt kerülje a közvetlen nap- és UV (ultraibolya)-sugárzást. Erre azért van szükség, mert az immunrendszert elnyomó gyógyszerek fokozhatják a bőrrák kialakulásának kockázatát. Viseljen megfelelő védőöltözetet és használjon magas faktorszámú naptejet.

### **Gyermekek és serdülők**

Gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek az Advagraf alkalmazása nem javasolt.

### **Egyéb gyógyszerek és az Advagraf**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható és a gyógynövény-készítményeket is.

Az Advagrafot nem ajánlatos ciklosporinnal (az átültetett szerv kilökődését meggátló másik gyógyszer) együtt szedni!

Más gyógyszerek szedése befolyásolhatja az Advagraf vérszintjét, és más gyógyszerek vérszintjét is befolyásolhatja az Advagraf szedése, ami miatt az Advagraf adagolását meg kell szakítani, esetleg növelni vagy csökkenteni kell az adagját. Különösen az alábbi hatóanyag tartalmú gyógyszereket említse meg kezelőorvosának, ha azokat most szedi vagy nemrégiben szedte:

- különböző fertőzések kezelésére használt gombaellenes gyógyszereket, ilyen például a ketokonazol, a flukonazol, az itrakonazol, a vorikonazol, a klotrimazol és az izovukonazol, valamint antibiotikumokat, különösen az úgynevezett makrolid antibiotikumokat mint az eritromicin, a klaritromicin, a jozamicin és a rifampicin.
- a HIV-fertőzés kezelésére használt HIV proteáz-gátlók (pl. ritonavir, nelfinavir, szakvinavir), a határfokozó kobicisztát és kombinációs készítményei.
- a Hepatitis C fertőzések kezelésére használt HCV proteáz-gátlók (pl.: telaprevir, boceprevir, és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombináció együtt alkalmazva daszabuvirral vagy nélküle);
- nilotinib és imatinib (bizonyos daganatos betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek)
- mikofenolsav, az immunrendszer gátlására, ezáltal a szervkilökődés megakadályozására használt gyógyszer
- a gyomorfekély és a savas reflux betegség gyógyszerei (pl.: omeprazol, lanzoprazol vagy cimetidin).
- a hányinger és hányás kezelésére szolgáló hányáscsillapítók (pl.: metoklopramid).
- a gyomorégés kezelésére szolgáló cizaprid vagy a savlekötő (antacid) magnézium-alumínium-hidroxid
- fogamzásgátló tabletták vagy egyéb hormonkezelés etinilösztadionnal, vagy danazollal végzett hormonkezelés.

- a magas vérnyomás- vagy szívbetegség kezelésére használatos gyógyszerek (mint a nifedipin, a nikardipin, a diltiazem és a verapamil).
- szívritmuszavar kezelésére használt antiaritmiás szereket (amiodaron)
- a „sztatinok”-ként ismert gyógyszerek, melyeket az emelkedett koleszterin- és trigliceridszint kezelésére használnak.
- az epilepszia kezelésére használt fenitoin és fenobarbitál.
- a kortikoszteroidok közé tartozó prednizolon és metilprednizolon, melyek a kortikoszteroidok azon csoportjába tartoznak, melyeket gyulladások kezelésére vagy az immunrendszer elnyomására alkalmaznak (pl.: az átültetett szerv kilökődése esetén).
- a depresszió kezelésére szolgáló nefazodon.
- gyógynövénykészítmények, melyek lyukaslevelű orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) vagy *Schisandra sphenanthera* kivonatot tartalmaznak.

Mondja el kezelőorvosának, ha ibuprofent (láz-, gyulladás- és fájdalomcsillapításra alkalmazzák), amfotericin B-t (gombafertőzések ellen alkalmazzák) vagy vírusellenes szereket (vírusfertőzések ellen alkalmazott szerek pl. aciklovir) szed vagy azokat kell szedjen. Ezek az Advagraffal együtt szedve ronthatják veseműködést vagy idegrendszeri problémákat okozhatnak.

Kezelőorvosának azt is tudnia kell, ha az Advagraffal egyidőben káliumpótlót vagy – szívelégtelenség, magas vérnyomás és vesebetegség kezelésére alkalmazott – bizonyos vízhajtókat (például amiloridot, triamterent vagy spironolaktont), láz csillapítására, gyulladáscsökkentésre és fájdalomcsillapításra nem szteroid gyulladáscsökkentő szereket, (NSAID-ok, mint például ibuprofen), véralvadásgátlókat (antikoagulánsokat) vagy a cukorbetegség kezelésére szájon át bevehető gyógyszert szed.

Ha bármilyen védőoltást kell kapnia, kérjük, előtte tájékoztassa kezelőorvosát.

#### **Az Advagraf egyidejű alkalmazása itallal**

Kerülje a grépfrút (grépfrútlé) fogyasztását, amíg Advagraf-kezelés alatt áll, mivel az befolyásolhatja a gyógyszer vérszintjét!

#### **Terhesség és szoptatás**

Ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe kíván esni, kérje ki kezelőorvosa tanácsát, mielőtt elkezdi szedni az Advagrafot.

Az Advagraf átjut az anyatejbe. Ezért amíg az Advagrafot kapja, nem szabad szoptatnia.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ne vezessen gépjárművet és ne használjon semmilyen szerszámot vagy gépet, ha az Advagraf bevétele után szédül vagy álmosnak érzi magát, illetve nem tiszta a látása. Ezek a hatások gyakoribbak, ha Ön alkoholt is fogyaszt.

#### **Az Advagraf laktózt és (szója)lecitint tartalmaz**

Az Advagraf tejcukorot (laktózt) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert. Az Advagraf kapszula jelölőféséke szójalecitint tartalmaz. Ha Ön allergiás a mogyoróra vagy a szójalecitinre, beszélje meg kezelőorvosával, hogy szedheti-e ezt a gyógyszert.

### **3. Hogyan kell szedni az Advagraf-ot?**

Az Advagrafot mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ezt a gyógyszert kizárólag szervátültetés kezelésében jártas kezelőorvos írhatta fel Önnek.

Győződjön meg róla, hogy receptjére Ön azt a takrolimusz készítményt kapta meg, amit szokott, hacsak az Ön, transzplantációban jártas szakorvosa hozzá nem járult ahhoz, hogy gyógyszerét egy másik takrolimusz tartalmú gyógyszerre cseréljék. Ezt a készítményt naponta egyszer kell bevenni. Ha a gyógyszer külleme nem olyan, mint amilyen lenni szokott, vagy az adagolási utasítások



megváltoztak, beszélje meg minél hamarabb kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, hogy Ön biztosan a megfelelő gyógyszert kapta-e.

Az átültetett szerv kilökődésének megakadályozásához szükséges kezdő adagot a kezelőorvos az Ön testtömege alapján fogja kiszámítani. Közvetlenül a transzplantáció után alkalmazott kezdő adagok az átültetett szervtől függően általában a

napi 0,10 – 0,30 mg/testtömeg-kilogramm

tartományban vannak. Szervkilökődés kezelésére is hasonló adagokat alkalmazhatnak.

Az Ön adagja az Ön általános egészségi állapotától és attól függ, hogy milyen más immunrendszert gátló gyógyszert szed.

Az Ön Advagraf-kezelésének megkezdése után kezelőorvosa gyakran fog vérvizsgálatot végezni, hogy meghatározza a megfelelő adagot. Kezelőorvosa később is rendszeresen vérvételre fogja Önt küldeni, hogy meghatározza a helyes dózist, és hogy időről időre beállítsa azt. Kezelőorvosa általában csökkenti az Ön Advagraf adagját, ha állapota stabilizálódik. Kezelőorvosa pontosan meg fogja mondani, hány kapszulát kell bevennie, és milyen gyakran.

Önnek mindaddig naponta kell szednie az Advagrafot, amíg immunrendszerét – a beültetett szerv kilökődésének megelőzése érdekében – el kell nyomni. Rendszeresen keresse fel kezelőorvosát!

Az Advagrafot naponta egyszer, reggel kell szájon át bevenni. Az Advagrafot éhgyomorra vagy étkezés után 2-3 órával vegye be! A következő étkezéssel várjon legalább 1 órát. A buboréksomagolásból kivett gyógyszert rögtön vegye be. A kapszulákat **egészben**, egy pohár vízzel kell lenyelni. Ne nyelje le a fóliacsomagolásban lévő nedvességmegkötő anyagot.

#### **Ha az előírtnál több Advagrafot vett be**

Ha véletlenül túl sok Advagrafot vett be, azonnal forduljon orvoshoz, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

#### **Ha elfelejtette bevenni az Advagrafot**

Ha elfelejtette reggel bevenni az Advagraf kapszulákat, még ugyanaznap a lehető leghamarabb vegye be. Másnap reggel ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja az Advagraf szedését**

Ha abbahagyja az Advagraf-kezelést, akkor ez fokozhatja az átültetett szerv kilökődésének veszélyét. Ne hagyja abba a kezelést, hacsak nem kezelőorvosa javasolja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az Advagraf gyengíti a szervezet védekezőrendszerét (immunrendszerét), ami ezek után nem lesz képes a szokásos hatékonysággal harcolni a fertőzések ellen. Ezért, amíg Advagrafot szed, hajlamosabb lehet fertőzésekre.

Súlyos hatások alakulhatnak ki, köztük allergiás és anafilaxiás reakciók. Jó- és rosszindulatú daganatok keletkezéséről számoltak be az Advagraf-kezelést követően.

A vörösvértestszám nagyon súlyos csökkenésének (tisztá vörösvértest aplázia), a fehérvérsejtszám vészes csökkenésének (agranulocitózis) és rendellenes szétesés miatt csökkent vörösvértestszám (hemolítikus anémia) eseteit jelentették.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- A vércukorszint emelkedése, cukorbetegség, a vér káliumszintjének emelkedése
- Alvászavar
- Reszketés, fejfájás
- Vérnyomásemelkedés
- Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények
- Hasmenés, hányinger
- Veseproblémák

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A vér sejtjes elemei számának csökkenése (vérelemezkek, vörösvértestek vagy fehérvérsejtek), a fehérvérsejtszám emelkedése, a vörösvértestszám megváltozása. (vérvizsgálattal kimutatható)
- A vér magnézium-, foszfát-, kálium-, kalcium- vagy nátriumszintjének csökkenése, folyadék-túlterhelés, a vér húgysav- vagy lipidszintjének emelkedése, étvágycsökkenés, a vér savasságának fokozódása, a vérben lévő sók egyéb változásai. (vérvizsgálattal kimutatható)
- Szorongásos tünetek, zavartság és tájékozódási zavar, depresszió, hangulatváltozások, rémálmok, hallucinációk, mentális zavarok.
- Görcsök, tudatzavarok, a kezek és a lábak (időnként fájdalmas) bizsergése és zsibbadása, szédülés, romló íráskészség, idegrendszeri betegségek.
- Homályos látás, fokozott fényérzékenység, szembetegségek.
- Fülcsengés.
- Csökkent véráramlás a szív koszorúsereiben, gyorsult szívverés.
- Vérzés, részleges vagy teljes érelzáródás, vérnyomáscsökkenés.
- Nehézlégzés, elváltozás a tüdő gázcseréért felelős szöveteiben, folyadékgyülem a tüdő körül, garatgyulladás, köhögés, influenzaszerű tünetek.
- gyomorpanaszok, úgymint: hasi fájdalmat vagy hasmenést okozó gyulladás vagy fekély, gyomorvérzés, gyulladás vagy kifelélyesedés a szájüregben, folyadékgyülem a hasban, hányás, hasi fájdalom, emésztési zavar, székrekedés, szélgörcs, puffadás, laza széklet.
- epevezeték rendellenessége, a bőr sárgás elszíneződése májproblémák miatt, a máj szöveteinek károsodása, májgyulladás.
- Viszketés, bőrkíütés, hajhullás, faggyúmirigy-gyulladás, fokozott veritékezés.
- Ízületi fájdalmak, végtagfájdalom, hát- és lábfájás, izomgörcsök.
- Elégtelen veseműködés, csökkent vizelettermelés, gátolt vagy fájdalmas vizeletürítés.
- Általános gyengeség, láz, folyadék felszaporodása a szervezetben, fájdalom és rossz közérzet, a vér alkalikus-foszfátáz nevű enzime szintjének megemelkedése, testtömegnövekedés, a hőmérsékletérzés zavara.
- Az átültetett szerv elégtelen működése.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Véralvadási zavarok, az összes vérsejt típus számának csökkenése (vérvizsgálattal kimutatható)
- Kiszáradás, vizeleti képtelenség
- Kóros vér vizsgálati eredmények: csökkent fehérje- vagy cukorszint, emelkedett foszfátszint, fokozott laktát dehidrogenáz enzim aktivitás.
- Kóma, agyvérzés, gutaütés, bénulás, agyi kórállapotok, beszéd és nyelvértési zavarok, memóriazavarok.
- A szemlencse elhomályosodása, halláscsökkenés.
- Szabálytalan szívverés, szívleállás, szívelegtelenség, a szívizomzat megbetegedése, a szívizomzat megnövekedése, erősebb szívverés, EKG-eltérés, pulzusszám eltérés és pulzusváltozás.
- Vérrög kialakulása a végtagi vénában, sokk.
- Légzési nehézség, légúti betegségek, asztma.
- Bélelzáródás, az amiláz nevű enzim vérszintjének megemelkedése, reflux betegség, lassult gyomorürülés.
- Bőrgyulladás, égő érzés a napfényen.
- Ízületi betegségek.
- Fájdalmas menstruáció és rendellenes menstruációs vérzés.

- Több szerv elégtelen működése, influenzaszerű betegség, fokozott érzékenység a meleggel vagy hideggel szemben, mellkasi nyomásérzés, idegesség vagy nyugtalanság, fogyás.

**Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):**

- Kicsiny bőrbevezések, véralvadás következtében.
- Fokozott izommerevség.
- Vakság, süketség.
- Folyadékgyülem kialakulása a szív körül.
- Hirtelen nehézlégzés.
- Tömlő (cisza) képződése a hasnyálmirigyben.
- A máj vérkeringési zavarai.
- A bőr, a száj, a szemek, a nemiszervek felhólyagosodásával járó súlyos betegség, fokozott szőrnövekedés.
- Szomjúság, elesés, mellkasi szorítás, csökkent mozgáskészség, fekély.

**Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 eset)**

- Izomgyengeség.
- Kóros szívultrahang-lelet.
- Májelégtelenség.
- Vértelével járó fájdalmas vizelet.
- A zsírszövet mennyiségének megnövekedése.

**Nem ismert** (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- A látóideg rendellenessége (optikus neuropátia)

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell az Advagraf-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven belül használja fel az összes retard kemény kapszulát.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz az Advagraf?**

- A készítmény hatóanyaga a takrolimusz.  
Advagraf 0,5 mg kapszula: 0,5 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.  
Advagraf 1 mg kapszula: 1 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.  
Advagraf 3 mg kapszula: 3 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.  
Advagraf 5 mg kapszula: 5 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.

- Egyéb összetevők:  
*Kapszula tartalom:* hipromellóz, etilcellulóz, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát.  
*Kapszula-héj:* titán-dioxid (E 171), sárga vas-oxid (E 172), vörös vas-oxid (E 172), nátrium-lauril-szulfát, zselatin.  
*Jelölő-festék:* sellak, szójalecitin, szimetikon, vörös vas-oxid (E 172) hidroxipropilcellulóz.

### **Milyen az Advagraf külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula fehér port tartalmazó kemény zselatinkapszula, vörös, „0.5 mg” felirattal a felső, világossárga és „★ 647” felirattal az alsó, narancsszínű kapszulafélen. Az Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula 10 kapszulát tartalmazó buborékcsoomagolást vagy adagonként perforált buborékfóliát és nedvességmegkötő anyagot tartalmazó védő fóliacsomagolásban kerül forgalomba. 30, 50 és 100 retard kapszulát tartalmazó buborékfólia vagy 30×1, 50×1, és 100×1 retard kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolásban kapható.

Az Advagraf 1 mg retard kemény kapszula fehér port tartalmazó kemény zselatinkapszula, vörös, „1 mg” felirattal a felső, fehér és „★ 677” felirattal az alsó, narancs színű kapszulafélen. Az Advagraf 1 mg retard kemény kapszula 10 kapszulát tartalmazó buborékcsoomagolást vagy adagonként perforált buborék buborékfóliát és nedvességmegkötő anyagot tartalmazó védő fóliacsomagolásban kerül forgalomba. 30, 50, 60 és 100 retard kapszulát tartalmazó buborékfólia vagy 30×1, 50×1, 60×1 és 100×1 retard kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolásban kapható.

Az Advagraf 3 mg retard kemény kapszula fehér port tartalmazó kemény zselatinkapszula, vörös, „3 mg” felirattal a felső, narancs és „★ 637” felirattal az alsó, narancs színű kapszulafélen. Az Advagraf 3 mg retard kemény kapszula 10 kapszulát tartalmazó buborékcsoomagolást vagy adagonként perforált buborék buborékfóliát és nedvességmegkötő anyagot tartalmazó védő fóliacsomagolásban kerül forgalomba. 30, 50 és 100 retard kapszulát tartalmazó buborékfólia vagy 30×1, 50×1, és 100×1 retard kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolásban kapható.

Az Advagraf 5 mg retard kemény kapszula fehér port tartalmazó kemény zselatinkapszula, vörös, „5 mg” felirattal a felső, szürkésvörös és „★ 687” felirattal az alsó, narancs színű kapszulafélen. Az Advagraf 5 mg retard kemény kapszula 10 kapszulát tartalmazó buborékcsoomagolást vagy adagonként perforált buborék buborékfóliát és nedvességmegkötő anyagot tartalmazó védő fóliacsomagolásban kerül forgalomba. 30, 50 és 100 retard kapszulát tartalmazó buborékfólia vagy 30×1, 50×1, és 100×1 retard kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

#### A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

#### Gyártó:

Astellas Ireland Co., Ltd.  
Killorglin, County Kerry  
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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**  
E.J. Busuttill Ltd  
Tel: +356 2144 7184

**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 (0) 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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információk az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

**IV. MELLÉKLET**

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK  
ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ  
MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**

## Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a takrolimuszra (szisztémás formulációk) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e(t) (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

### *Kölcsönhatás izavukonazollal*

Az izavukonazol a CYP3A4/5 enzimet közepes mértékben gátolja, és immunszuppresszánsokkal együtt alkalmazva, amilyen a takrolimusz is, növelheti a takrolimusz szisztémás expozícióját. Az izavukonazol invazív aspergillosis és mucormycosis fertőzéseknél használják oldat formájában olyan betegeknél, akik számára az amfotericin B nem megfelelő. Két irodalmi eset áttekintését követően, melyek egy egészséges felnőttel végzett publikált farmakokinetikai vizsgálat és egy májsztranszplantált betegekkel végzett retrospektív vizsgálat, a PRAC indokoltan tartja a takrolimusz tartalmú gyógyszerek kísérőiratainak kiegészítését ezzel a lehetséges kölcsönhatással, figyelembe véve, hogy a transzplantált betegek az immunszuppresszió következtében különösen érzékenyek lehetnek a gombás fertőzésekre, így az izavukonazol alkalmazása ebben a populációban, olyan esetekben, amikor az amfotericin B nem megfelelő, nem elképzelhetetlen.

### *Kölcsönhatás kobicisztáttal*

A kobicisztát a CYP3A4 szelektív inhibitora. A takrolimusz és kobicisztát közötti gyógyszerkölcsönhatással kapcsolatos biztonságossági szignál egy azonosított irodalmi eset után került megnyitásra, amelyet négy további eset azonosítása követett az Eudravigilance-ben, beleértve két irodalmi esetet is. Ugyan a takrolimusz-expozícióval összefüggésben álló esetek száma alacsony, egy CYP3A4-en keresztüli farmakokinetikai kölcsönhatás biológiailag valószínűsíthető, és a kobicisztát tartalmú készítmények alkalmazási előírásai már tartalmazzák ezt a figyelmeztést. Figyelembe véve a takrolimusz szűk terápiás indexét, amelyhez nagy dózisban toxicitás társul, a készítmény kísérőiratait frissíteni kell ezzel a lehetséges kölcsönhatással.

### *Kölcsönhatás tirozin-kináz inhibitorokkal: nilotinib és imatinib*

A nilotinib a CYP3A4 viszonylag erős inhibitora, és a szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátok esetén, beleértve a takrolimuszt is, megfelelő monitorozásra, valamint dózismódosításra lehet szükség a nilotinib-kezelés alatt. Az imatinib a CYP3A4 szubtrátja, és gátolhatja az enzim aktivitását, ezért a szűk terápiás indexű CYP3A4-szubtrátok, köztük a takrolimusz együttes alkalmazása esetén is elővigyázatosság szükséges. Egy azonosított takrolimusz-nilotinib és két takrolimusz-imatinib kölcsönhatás esetet követően, figyelembe véve a biológiai valószínűsíthetőséget, a takrolimusz szűk terápiás indexét, valamint ezen gyógyszerek speciális klinikai körülmények közötti alkalmazását, javasolt a kísérőiratok frissítése.

### *Kölcsönhatás ritonavirrel (hepatitis C kezelésére, direkt hatású antivirális kombinációkban)*

A ritonavirt fix dózisú kombinációkban használják ombitaszvirrel és paritaprevirrel, amit daszabuvirrel vagy anélkül adnak együtt a hepatitis C kezelésére. Ebben a kombinációban a szerepe a farmakokinetikai hatásfokozás, nem antivirális hatóanyag. A takrolimusz kísérőiratai figyelmeztetnek a ritonavirrel kialakuló lehetséges kölcsönhatásra a HIV proteáz inhibitorokkal összefüggésben. Az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir és daszabuvir alkalmazási előírásaiban található farmakokinetikai vizsgálat, retrospektív analízis és lényeges dózis módosítási ajánlások alapján, a PRAC indokoltan tartja az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir +/- daszabuvirrel történő kölcsönhatás feltüntetését a kísérőiratokban.

### *Kölcsönhatás mikofenolsavval*

Egy nem klinikai vizsgálat, egy farmakokinetikai vizsgálat és számos egyéb vizsgálat áttekintését követően megállapítást nyert, hogy amikor a mikofenolsav (MPA) adott dózist takrolimusszal együtt



alkalmazzák, a MPA-expozíció magasabb, mint ciklosporinnal történő együttes alkalmazás esetén, mivel a ciklosporin, ellentétben a takrolimusszal, megzavarja a MPA enterohepaticus körforgását. Javasolt az alkalmazási előírás kiegészítése, hogy az orvosok megfelelő tájékoztatást kapjanak a ciklosporinról takrolimuszra történő váltással kapcsolatban, amikor a beteg mikofenolsavat kap.

### *Opticus neuropathia*

Egy azonosított esetsorozatot követően, amelyben a betegek bilaterális opticus neuropathiáját hozták összefüggésbe takrolimusz profilaxissal, a forgalomba hozatali engedély jogosultját az opticus neuropathiával kapcsolatos kumulatív összefoglaló benyújtására kötelezték. A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján ok-okozati összefüggés állapítható meg a takrolimusz és az opticus neuropathia között, valamint a gyógyszer elhagyását követő állapotjavulás (pozitív dechallenge) és a feltételezhető időbeli kapcsolat alapján indokolt a kísérőiratok frissítése.

### *Thromboticus microangiopathia*

A svájci hatóságokhoz (Swissmedic) beérkezett eset, egy vesetranszplantált beteget érintő publikált irodalmi eset, egy 14 beteget érintő retrospektív analízis és egy, az irodalmat szisztematikusan áttekintő összefoglaló alapján megállapítást nyert, hogy a takrolimusz bizonyíthatóan toxin-mediált thromboticus microangiopathiát (TMA) indukált normál ADAMTS13 aktivitás mellett. Ebből adódóan a kísérőiratok frissítésre kerülnek, hogy tájékoztassák az orvosokat, hogy a takrolimusz TMA-t okozhat normál ADAMTS13 aktivitás mellett.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

#### **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

A takrolimuszra (szisztémás formulációk) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a a takrolimuszt (szisztémás formulációk) tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.