

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Advagraf 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Advagraf 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Advagraf 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Advagraf 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Advagraf 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 0,5 mg takrolimuzo (takrolimuzo monohidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Vienoje kapsulėje yra 51,09 mg laktozės.

Spausdinimo dažuose, kurie skirti kapsulei žymėti, yra sojų lecitino (0,48% visos spausdinimo dažų sudėties).

Advagraf 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 1 mg takrolimuzo (takrolimuzo monohidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Vienoje kapsulėje yra 102,17 mg laktozės.

Spausdinimo dažuose, kurie skirti kapsulei žymėti, yra sojų lecitino (0,48% visos spausdinimo dažų sudėties).

Advagraf 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 3 mg takrolimuzo (takrolimuzo monohidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Vienoje pailginto atpalaidavimo kapsulėje yra 306,52 mg laktozės.

Spausdinimo dažuose, kurie skirti kapsulei žymėti, yra truputis sojų lecitino (0,48% visos spausdinimo dažų sudėties).

Advagraf 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 5 mg takrolimuzo (takrolimuzo monohidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Vienoje kapsulėje yra 510,9 mg laktozės.

Spausdinimo dažuose, kurie skirti kapsulei žymėti, yra truputis sojų lecitino (0,48% visos spausdinimo dažų sudėties).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo kietoji kapsulė.

Advagraf 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Želatininės kapsulės, ant šviesiai geltono kapsulės dangtelio raudonai įspausta "0.5 mg", o ant oranžinio kapsulės korpuso, kuriame yra baltų miltelių, - "★ 647".

Advagraf 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Želatininės kapsulės, ant balto kapsulės dangtelio raudonai įspausta “1 mg”, o ant oranžinio kapsulės korpuso, kuriame yra baltų miltelių, - “★ 677”.

Advagraf 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Želatininės kapsulės, ant oranžinio kapsulės dangtelio raudonai įspausta “3 mg”, o ant oranžinio kapsulės korpuso, kuriame yra baltų miltelių, - “★ 637”.

Advagraf 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Želatininės kapsulės, ant pilkšvai rausvo kapsulės dangtelio raudonai įspausta “5 mg”, o ant oranžinio kapsulės korpuso, kuriame yra baltų miltelių, - “★ 687”.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusių pacientų, kuriems persodinti donoro inkstai ar kepenys, transplantato atmetimo profilaktikai.

Suaugusių pacientų alotransplantato atmetimo reakcijai, atspariai kitiems imunitetą slopinantiems preparatams, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Advagraf yra vieną kartą per parą vartojama geriamoji takrolimuzo vaistinė forma. Gydyimą Advagraf turi atidžiai kontroliuoti patyręs ir tinkamomis techninėmis priemonėmis aprūpintas personalas. Šiuo vaistiniu preparatu gali gydyti ir pradėti keisti imunosupresinį gydymą tik tie gydytojai, kurie turi sukaukę patyrimo apie imunosupresinį gydymą ir pacientų su persodintais organais gydymą.

Neapdairus, netyčinis ar gydytojui neprižiūrint atliktas greito atpalaidavimo ar pailginto atpalaidavimo takrolimuzo farmacinės formos pakeitimas kita yra nesaugus. Toks keitimas dėl kliniškai reikšmingų sisteminės takrolimuzo ekspozicijos skirtumų gali sukelti transplantato atmetimą ar didinti nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnį, įskaitant nepakankamą arba per stiprią imunosupresiją. Pacientams reikia nuolat skirti tos pačios farmacinės formos preparato, laikantis atitinkamo paros dozavimo režimo; farmacinę formą ar dozavimo režimą keisti galima tik atidžiai prižiūrint patirties transplantacijos srityje turinčiam specialistui (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Pakeitus vieną farmacinę formą kita, reikia stebėti klinikinį vaisto poveikį ir koreguoti jo dozę, kad būtų išlaikyta sisteminė takrolimuzo ekspozicija.

Dozavimas

Žemiau nurodytos pradinės vaisto dozės yra tik bendrai rekomenduojamos. Advagraf paprastai vartojama kartu su kitais imunitetą slopinančiais preparatais pooperacinio periodo pradžioje. Dozė gali keistis priklausomai nuo pasirinktos imunosupresinio gydymo schemos. Advagraf dozės pirmiausia turi būti pagrįstos individualiu paciento atmetimo reakcijos įvertinimu ir tolerancija, kuri nustatoma pagal kraujo tyrimo duomenis (žr. žemiau “Terapinio vaisto poveikio stebėjimas”). Atsiradus atmetimo reakcijos požymiams, reikia spręsti apie galimus imunosupresinio gydymo pakeitimus.

Anksčiau negydytiems pacientams, kuriems buvo persodinti inkstai ar kepenys, takrolimuzo AUC₀₋₂₄ po Advagraf pavartojimo 1-ąją dieną buvo, atitinkamai, 30% ar 50% mažesnis, lyginant su tiesioginio atpalaidavimo kapsulėmis (Prograf) ekvivalentiškėmis dozėmis. Iki 4-osios gydymo dienos abiejų vaistų formų sisteminė ekspozicija pasidaro panaši ir pacientams, kuriems buvo persodinti inkstai, ir pacientams, kuriems buvo persodintos kepenys. Pacientams, kuriems buvo persodinti organai, pirmąsias dvi gydymo Advagraf savaites rekomenduojama atidžiai ir dažnai stebėti takrolimuzo mažiausią koncentraciją tam, kad būtų užtikrinta adekvati vaisto ekspozicija ankstyvuoju periodu po transplantacijos. Kadangi takrolimuzo klirensas yra nedidelis, po Advagraf dozės koregavimo gali praeiti kelios dienos, kol bus pasiekta pusiausvyrinė koncentracija.

Atmetimo reakcijai slopinti reikia palaikyti imunosupresinį poveikį, todėl geriamojo vaisto vartojimo trukmės apribojimų nustatyti negalima.

Inksto transplantato atmetimo reakcijos profilaktika

Gydyti Advagraf pradeda skiriant 0,20-0,30 mg/kg kūno svorio dozę vieną kartą per parą, ryte. Vaisto reikia pradėti skirti per 24 valandas po operacijos.

Potransplantaciniu laikotarpiu Advagraf dozė paprastai yra sumažinama. Kai kuriais atvejais galima nutraukti gydymą kitais kartu vartojamais imunitetą slopinančiais preparatais ir tokiu būdu palikti gydymą tik vienu Advagraf. Pakitusi paciento būklė po transplantacijos gali pakeisti takrolimuzo farmakokinetiką ir dėl to vėl gali prireikti koreguoti vaisto dozę.

Kepenų transplantato atmetimo reakcijos profilaktika

Gydyti Advagraf reikia pradėti skiriant 0,10-0,20 mg/kg kūno svorio dozę vieną kartą per parą, ryte. Vaisto reikia pradėti duoti gerti praėjus maždaug 12-18 valandų po operacijos.

Potransplantaciniu laikotarpiu Advagraf dozė paprastai yra sumažinama. Kai kuriais atvejais galima nutraukti gydymą kitais kartu vartojamais imunitetą slopinančiais preparatais ir tokiu būdu palikti tik gydymą vienu Advagraf. Paciento būklės pagerėjimas po transplantacijos gali pakeisti takrolimuzo farmakokinetiką ir dėl to vėl gali prireikti koreguoti vaisto dozę.

Prograf kapsulių keitimas Advagraf kapsulėmis

Pacientams po transplantacijos du kartus per parą vartojamo Prograf kapsules keičiant į vieną kartą per parą vartojamas Advagraf kapsules, paros dozių santykis turi būti 1:1 (mg:mg). Advagraf reikia gerti rytais.

Stabilios būklės pacientų, kurie vietoj Prograf kapsulių (vartojamų du kartus per parą) pradėjo vartoti Advagraf (vieną kartą per parą) paros dozių santykiu 1:1 (mg:mg), sisteminė takrolimuzo ekspozicija (AUC_{0-24}), pavartojus Advagraf, buvo maždaug 10% mažesnė, nei pavartojus Prograf. Priklausomybė tarp takrolimuzo mažiausios koncentracijos (C_{24}) ir sisteminės ekspozicijos (AUC_{0-24}), pavartojus Advagraf, yra panaši kaip ir pavartojus Prograf. Vietoj Prograf kapsulių pradėjus vartoti Advagraf, mažiausią takrolimuzo koncentraciją reikia nustatyti prieš keičiant vaistinį preparatą ir per dvi savaites po pakeitimo. Vienas kapsules pakeitus kitomis, reikia sekti takrolimuzo mažiausią koncentraciją ir, esant reikalui, koreguoti dozę, kad būtų palaikoma panaši sisteminė ekspozicija. Dozę reikia koreguoti taip, kad būtų palaikoma panaši sisteminė ekspozicija.

Gydymo ciklosporinu keitimas gydymu takrolimuzu

Keisti pacientų gydymą ciklosporinu į gydymą takrolimuzu, reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Ciklosporino ir takrolimuzo kartu skirti nerekomenduojama. Gydymą Advagraf reikia pradėti nustačius ciklosporino koncentraciją kraujyje ir įvertinus paciento būklę. Jei ciklosporino koncentracija kraujyje yra padidėjusi, vaisto skyrimą reikia atidėti. Praktiškai gydyti takrolimuzu pradeda po 12-24 val., kai baigiama vartoti ciklosporino. Tęsiant perėjimą nuo gydymo ciklosporinu, reikia tirti jo koncentraciją kraujyje, nes gali būti pakitęs ciklosporino klirensas.

Alotransplantato atmetimo reakcijos gydymas

Atmetimo epizodams gydyti vartojamos didesnės takrolimuzo dozės, kartu papildomai skiriami kortikosteroidai, trumpi gydymo monokloniniais ar polikloniniais antikūnais kursai. Pasireiškus toksiniam poveikiui, pvz., sunkioms nepageidaujamos reakcijoms (žr. 4.8 skyrių), Advagraf dozę gali tekti mažinti.

Alotransplantato atmetimo reakcijos gydymas po inkstų ar kepenų transplantacijos

Vietoj kitų imunitetą slopinančių vaistų pradeda vartoti Advagraf vieną kartą per parą, gydymą reikia pradėti pradine geriamąja doze, atitinkamai rekomenduojama vartoti po inkstų ir kepenų persodinimo transplantato atmetimo profilaktikai.

Alotransplantato atmetimo reakcijos gydymas po širdies transplantacijos

Suaugusiems pacientams ankstesnį gydymą keičiant gydymu Advagraf, turi būti skiriama pradinė geriamoji 0,15 mg/kg paros dozė vieną kartą per parą ryte.

Alotransplantato atmetimo reakcijos gydymas po kitų organų transplantacijų

Nors nėra duomenų apie Advagraf vartojimą pacientų po plaučių, kasos ar žarnyno transplantacijų grupėse, pacientai po plaučių transplantacijos gėrė pradinę 0,10 – 0,15 mg/kg Prograf paros dozę, po kasos transplantacijos - pradinę 0,2 mg/kg paros dozę ir po žarnyno transplantacijos - pradinę 0,3 mg/kg paros dozę.

Terapinio vaisto poveikio stebėjimas

Dozę pirmiausiai reikia pagrįsti įvertinant klinikinius atmetimo reakcijos simptomus ir kiekvieno paciento toleranciją vaistui, kam padeda takrolimuzo mažiausios koncentracijos kraujyje kontroliavimas.

Optimalios vaisto dozės parinkimui padeda takrolimuzo koncentracijos kraujyje nustatymas naudojant įvairius imunologinius tyrimus. Literatūros duomenis apie vaisto koncentraciją su konkrečiu ligonio duomenimis lyginti reikia atsargiai, remiantis žiniomis apie naudotus tyrimo metodus. Dabar medicinos praktikoje vaisto koncentracija kraujyje kontroliuojama naudojant imunologinius tyrimo metodus. Priklausomybė tarp takrolimuzo mažiausios koncentracijos (C_{24}) ir jo sisteminės ekspozicijos (AUC_{0-24}) yra panaši po abiejų vaisto formų, Advagraf ir Prograf, pavartojimo.

Takrolimuzo mažiausia koncentracija kraujyje turi būti kontroliuojama pooperaciniu laikotarpiu. Takrolimuzo mažiausią koncentraciją kraujyje reikia nustatyti praėjus maždaug 24 valandoms po Advagraf pavartojimo, kaip tik prieš kitą dozę. Pirmosiomis dviem savaitėmis po transplantacijos rekomenduojama dažnai nustatyti mažiausią koncentraciją, vėliau ją reguliariai tirti palaikomojo gydymo metu. Takrolimuzo mažiausią koncentraciją kraujyje taip pat reikia atidžiai stebėti vietoj Prograf pradėjus vartoti Advagraf, po dozės koregavimo, pakeitus imunosupresinio gydymo schemą, ar pradėjus vartoti preparatų, kurie gali keisti takrolimuzo koncentraciją kraujyje (žr. 4.5 skyrių). Vaisto koncentracijos kraujyje tyrimo dažnumas priklauso nuo tokių tyrimų poreikio vertinant ligonio būklę. Kadangi takrolimuzas yra medžiaga, pasižyminti mažu klirensu, jos tikslinė pusiausvyrinė koncentracija kraujyje pasiekama praėjus kelioms dienoms po Advagraf dozės korekcijos.

Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad dauguma pacientų gali būti sėkmingai gydomi, jei takrolimuzo mažiausia koncentracija kraujyje palaikoma mažesnė kaip 20 ng/ml. Vertinant vaisto koncentraciją kraujyje, būtina atsižvelgti į paciento klinikinę būklę. Praktiškai, mažiausia vaisto koncentracija kraujyje ankstyvuojant transplantaciniu laikotarpiu po kepenų persodinimo dažniausiai esti 5-20 ng/ml, po inkstų ir širdies persodinimo – 10-20 ng/ml. Vėliau, palaikomojo gydymo laikotarpiu, vaisto koncentracija kraujyje po kepenų, inkstų ir širdies persodinimo esti 5-15 ng/ml.

Ypatingos pacientų grupės

Kepenų veiklos sutrikimas

Norint išlaikyti numatytą rekomenduojamą mažiausią takrolimuzo koncentraciją kraujyje, esant sunkiam kepenų veiklos sutrikimui, dozę gali prireikti sumažinti.

Inkstų veiklos sutrikimas

Kadangi inkstų funkcija neturi reikšmės takrolimuzo farmakokinetikai (žr. 5.2 skyrių), dozės koreguoti nereikia. Tačiau, atsižvelgiant į takrolimuzo nefrotoksinio poveikio galimybę, patariama atidžiai kontroliuoti inkstų funkciją (įskaitant kreatinino koncentracijos kraujyje tyrimą, kreatinino klirenso apskaičiavimą, išsiskiriančio šlapimo kiekio matavimą).

Rasė

Lyginant su baltaodžiais, juodaodžiams pacientams gali reikėti didesnių takrolimuzo dozių vienodai mažiausiai koncentracijai pasiekti.

Lytis

Nėra duomenų rodančių, kad, norint pasiekti vienodą mažiausią koncentraciją, vyrams ir moterims reikėtų skirtingų dozių.

Vyresnio amžiaus žmonės

Kol kas nėra gauta jokių duomenų, rodančių, kad vyresnio amžiaus žmonėms reiktų koreguoti vaisto dozę.

Vaikų populiacija

Advagraf saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirtas.

Turima neišsamų duomenų, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Advagraf yra vieną kartą per parą vartojama geriamoji takrolimuzo farmacinė forma.

Rekomenduojama Advagraf paros dozę gerti vieną kartą per parą ryte. Advagraf pailginto atpalaidavimo kietąsias kapsules reikia gerti iškart išėmus iš lizdinės plokštelės. Pacientą reikia įspėti nenuryti sausiklio. Kapsulę reikia nuryti *nekramtytą* užgeriant skysčiu (geriausia - vandeniu).

Norint, kad vaisto absorbcija būtų maksimali, Advagraf reikia gerti nevalgius arba bent 1 valandą prieš valgį, arba praėjus mažiausiai 2-3 valandoms po valgio (žr. 5.2 skyrių). Pamirštą rytinę dozę reikia išgerti kaip galima greičiau tą pačią dieną. Negalima gerti dvigubos dozės kitą rytą.

Pacientams, kurie iškart po transplantacijos negali gerti vaistinių preparatų, gydymą takrolimuzu galima pradėti nuo infuzijos į veną (žr. Prograf 5 mg/ml koncentrato infuziniam tirpalui charakteristikų santrauką), tokiu atveju skirti maždaug 1/5-ąją rekomenduojamos atitinkamai indikacijai gydyti geriamosios dozės.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai
Padidėjęs jautrumas kitiems makrolidams

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pastebėta klaidingo vaisto vartojimo atvejų, įskaitant neapdairų, netyčinį ar gydytojui neprižiūrint atliktą greito atpalaidavimo ar pailginto atpalaidavimo takrolimuzo farmacinių formų pakeitimą. Dėl to pasireiškė sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant transplantato atmetimą, arba kitų nepageidaujamų reakcijų, kurios buvo arba nepakankamo poveikio, arba per stiprios takrolimuzo ekspozicijos pasekmė. Pacientams reikia nuolat skirti tos pačios farmacinės formos preparato, laikantis atitinkamo paros dozavimo režimo; farmacinę formą ar dozavimo režimą keisti galima tik atidžiai prižiūrint patirties transplantacijos srityje turinčiam specialistui (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Advagraf nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes duomenų apie saugumą ir (arba) veiksmingumą nepakanka.

Nėra suaugusiųjų pacientų transplantato atmetimo, kai neefektyvūs kiti imuninę sistemą slopinantys preparatai, gydymo pailginto atpalaidavimo forma Advagraf klinikinės patirties.

Dar nėra klinikinių duomenų apie Advagraf skyrimą suaugusiesiems, kuriems persodinta širdis, transplantato atmetimo profilaktikai.

Pradiniu potransplantaciniu periodu paprastai reikia stebėti tokius rodiklius: kraujospūdį, EKG, neurologinę ir bendrą organizmo būklę, gliukozės koncentraciją kraujyje nevalgius, elektrolitų koncentraciją kraujyje (ypač kalio), atlikti kepenų ir inkstų funkcinius mėginius, kraujo ląstelių sudėtį, krešumą, baltymo kiekį kraujo plazmoje. Nustačius kliniškai reikšmingų pakeitimų, reikia spręsti apie imunosupresinio gydymo tikslinimą.

Kai kartu su takrolimuzu skiriama medžiagų, su kuriomis galima sąveika (žr. 4.5 skyrių), ypač stiprių CYP3A4 izofermentų inhibitorių (pvz., telapreviro, bocepreviro, ritonaviro, ketokonazolo, vorikonazolo, itrakonazolo, telitromicino ar klaritromicino) arba CYP3A4 izofermentų aktyvintojų (pvz., rifampicino, rifabutino), reikia stebėti takrolimuzo koncentraciją kraujyje ir atitinkamai koreguoti jo dozę, kad būtų išlaikyta panaši takrolimuzo ekspozicija.

Vartojant Advagraf reikia vengti augalinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolių (*Hypericum perforatum*) ir kitų augalinių preparatų, nes dėl sąveikos gali arba sumažėti takrolimuzo koncentracija kraujyje ir terapinis takrolimuzo poveikis, arba padidėti takrolimuzo koncentracija kraujyje ir takrolimuzo toksiškumo rizika (žr. 4.5 skyrių).

Reikia vengti kartu vartoti ciklosporino ir takrolimuzo; takrolimuzą vartojančius pacientus, kurie anksčiau vartojo ciklosporino, reikia atidžiai kontroliuoti (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Reikia vengti vartoti daug kalio ar skirti kalį organizme sulaikančių diuretikų (žr. 4.5 skyrių).

Skiriant takrolimuzo kartu su tam tikrais vaistais, pasižyminčiais toksiniu poveikiu inkstams ar nervų sistemai, šio poveikio rizika gali sustiprėti (žr. 4.5 skyrių).

Imunosupresantai gali turėti įtakos organizmo atsakui į vakcinaciją, todėl, gydantis takrolimuzo, skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas. Reikia vengti vartoti gyvas susilpnintas vakcinas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Gauta pranešimų apie virškinimo trakto prakiurimą takrolimuzo gydomiems pacientams. Kadangi virškinimo trakto prakiurimas yra kliniškai reikšmingas reiškinys, galintis sukelti sunkią būklę ar net pavojų gyvybei, pasireiškus įtartiniams simptomams ar požymiams būtina nedelsiant apgalvoti reikiamą gydymą.

Kadangi viduriuojant takrolimuzo koncentracija kraujyje gali reikšmingai pasikeisti, tokiais atvejais takrolimuzo koncentraciją reikia tirti papildomai.

Širdies sutrikimai

Prograf vartojusiems pacientams retais atvejais stebėtos širdies skilvelių arba pertvaros hipertrofijos, vertintos kaip kardiomiopatija, tokių sutrikimų gali būti ir vartojant Advagraf. Dažniausiai tai buvo laikini pakitimai, pasireiškę tada, kai takrolimuzo koncentracija kraujyje buvo žymiai didesnė negu didžiausia rekomenduojama. Nustatyta, kad tokių pokyčių rizika gali padidėti dėl tokių priežasčių kaip anksčiau buvusi širdies liga, kortikosteroidų vartojimas, hipertenzinė liga, inkstų ar kepenų veiklos sutrikimas, infekcinės ligos, per didelis skysčių kiekis, patinimai. Todėl didelėmis imunosupresantų dozėmis gydomus pacientus, kuriems yra rizikos faktorių, reikia stebėti atliekant echokardiografiją, EKG iki transplantacijos operacijos ir po jos (pvz., pradžioje kas trys mėnesiai, vėliau kas 9-12 mėnesių). Nustačius pakitimų, reikia mažinti Advagraf dozę arba keisti jį kitais imunosupresiniais preparatais. Takrolimuzas gali sukelti QT intervalo pailgėjimą ir gali sukelti *Torsades de Pointes*. Reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra rizikos veiksnių QT intervalo pailgėjimui įskaitant pacientus, kuriems asmeniškai ar jų kraujo giminaičiams yra buvę QT intervalo pailgėjimo, stazinio širdies nepakankamumo, bradiaritmijų ir elektrolitų sutrikimo atvejų. Be to, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems nustatytas arba įtariamas įgimtas ilgo QT intervalo sindromas arba įgytas QT intervalo pailgėjimas, arba pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie gali ilginti QT intervalą, sukelti elektrolitų sutrikimus ar didinti takrolimuzo ekspoziciją (žr. 4.5 skyrių).

Limfoproliferaciniai sutrikimai ir piktybinės ligos

Takrolimuzo gydomiems pacientams pasireiškė su Epstein-Baro virusu (EBV) susijusios limfinio audinio proliferacinės ligos (žr. 4.8 skyrių). Imunosupresantų derinių vartojimas, pvz., kartu vartojami antilimfocitiniai antikūnai (pvz., basiliksimabas, daklizumabas), didina su EBV susijusių limfinio audinio proliferacinių ligų riziką. Pacientams, kurių organizme nėra EBV – viruso kapsidės antigeno (VKA), yra didesnė limfinio audinio proliferacinių ligų pasireiškimo rizika. Todėl, šiai pacientų grupei, prieš pradėdant gydymą Advagraf, reikia nustatyti EBV-VKA serologiją. Gydymo metu rekomenduojama atidžiai stebėti EBV-PCR. EBV-PCR gali išlikti teigiamas kelis mėnesius, tai savaime nerodo limfinio audinio proliferacinės ligos ar limfomos.

Antrinio vėžio rizika, kaip ir vartojant kitus stiprius imunosupresinius darinius, nežinoma (žr. 4.8 skyrių).

Kaip ir vartojant kitus imunitetą slopinančius vaistus, siekiant išvengti piktybinių požiūriu pavojingų odos pakitimų, reikia vengti saulės ir ultravioletinių spindulių – nešioti apsaugančius drabužius, vartoti gerai apsaugančius kosmetinius preparatus nuo saulės nudegimo.

Infekcijos, įskaitant oportunistines infekcijas

Pacientams, kurie buvo gydomi imunosupresantais (įskaitant Advagraf), yra padidėjusi infekcijų, įskaitant oportunistinių infekcijų (bakterinių, grybelinių, virusinių ir pirmuonių) tokių kaip BK viruso sukelta nefropatija bei JC viruso sukelta progresuojanti multifokalinė leukoencefalopatija (PML), rizika. Pacientams taip pat yra padidėjusi virusinio hepatito infekcijų rizika (pvz., hepatito B ir C viruso reaktyvacija ir *de novo* infekcija, taip pat hepatitas E, kuris gali pereiti į lėtinį. Šios infekcijos dažniausiai atsiranda dėl stiprios bendros organizmo imunosupresijos ir gali turėti rimtų pasekmių arba būti mirtinos. Todėl gydantis gydytojas turi atkreipti dėmesį, jeigu tokiems pacientams ima blogėti kepenų ar inkstų funkcija ar atsiranda neurologinių simptomų. Prevencija ir valdymas turi būti atliekami remiantis atitinkamomis klinikinėmis gairėmis.

Užpakalinės grįžtamos encefalopatijos sindromas (UGES)

Buvo pranešimų, kad pacientams, gydytiems takrolimuzu, išsivystė užpakalinės grįžtamos encefalopatijos sindromas (UGES). Jei pacientams, vartojantiems takrolimuzą, atsiranda simptomai, būdingi UGES pvz., galvos skausmas, pasikeitusi psichinė būklė, priepuoliai, regėjimo sutrikimas, jiems reikia atlikti radiologinį tyrimą (pvz., MR). Jei diagnozuojamas UGES, patartina tinkamai sekti kraujospūdį ir priepuolius, ir nedelsiant nutraukti sisteminį takrolimuzo vartojimą. Daugumai pacientų būklė visiškai atsistato, jei imamasi tinkamų priemonių.

Akių sutrikimai

Buvo pranešta apie pacientams, gydytiems takrolimuzu, pasireiškusius akių sutrikimus, kurie kartais progresavo iki regos netekimo. Kai kuriais atvejais buvo pranešta apie sutrikimų išnykimą gydymą pakeitus alternatyvia imunosupresija. Pacientus reikia įspėti, kad jie praneštų, jei pasikeistų regėjimo aštrumas, spalvinis matymas, atsirastų neryškus matymas ar regos lauko defektai. Tokiais atvejais rekomenduojama greitai įvertinti būklę ir, jei reikia, nukreipti pas oftalmologą.

Gryna eritropoezės ląstelių aplazija (eritroblastopenija)

Pranešta apie pacientams, gydytiems takrolimuzu, pasireiškusius grynos eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejus. Visiems pacientams buvo GELA rizikos veiksnių, pavyzdžiui, B19 parvovirusų infekcija, gretutinė liga arba kartu vartojami vaistiniai preparatai, susiję su GELA.

Ypatingos pacientų grupės

Nedaug patirties gydant kitų, ne baltųjų, rasių pacientus ir pacientus, kuriems padidėjusi imuninių sutrikimų rizika (pvz., pakartotinė transplantacija, nustatyti į limfocitų rinkinį reaguojantys antikūnai (angl., *panel reactive antibodies*, PRA)).

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, dozę gali prireikti mažinti (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Advagraf kapsulių sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Spausdinimo dažuose, kurie skirti Advagraf kapsulei žymėti, yra sojų lecitino. Pacientams, kuriems yra padidėjęs jautrumas žemės riešutams arba sojai, reikia įvertinti padidėjusio jautrumo riziką ir sunkumą bei gydomosi Advagraf naudą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sisteminio būdu vartojamas takrolimuzas metabolizuojamas veikiant kepenų fermentui CYP3A4. Taip pat nustatyta, kad, veikiant CYP3A4, metabolizmas vyksta virškinamajame trakte – žarnų sienelėje. Jei kartu su takrolimuzu vartojamos medžiagos, slopinančios arba aktyvinančios CYP3A4, tai gali pakeisti takrolimuzo metabolizmą, padidinti ar sumažinti jo koncentraciją kraujyje.

Kartu su takrolimuzu vartojant medžiagų, galinčių keisti CYP3A4 metabolizmą arba kitaip paveikti takrolimuzo koncentraciją kraujyje, primygtinai rekomenduojama dažnai ją tirti, tikrinti QT intervalo pailgėjimą (EKG būdu), taip pat inkstų funkciją bei tai, ar nepasireiškė kitokių nepageidaujamų poveikių (rekomenduojama prareikus laikinai nutraukti takrolimuzo vartojimą arba koreguoti jo dozę, kad jo ekspozicija išliktų panaši, žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

CYP3A4 inhibitoriai, galintys didinti takrolimuzo koncentraciją kraujyje

Kliniškai nustatyta, kad takrolimuzo koncentraciją kraujyje didina šie preparatai: stipri sąveika nustatyta su tokiais priešgrybeliniais preparatais kaip ketokonazolas, flukonazolas, itrakonazolas, vorikonazolas ir izavukonazolas, makrolidų grupės antibiotiku eritromicinu, ŽIV proteazės inhibitoriais (pvz., ritonaviru, nelfinaviru, sakvinaviru) ar HCV proteazės inhibitoriais (pvz., telapreviru, bocepreviru, ombitasviro ir paritapreviro deriniu su ritonaviru, kai vartojama kartu su arba be dasabuviro), farmakokinetiką stiprinančiu vaistu kobicistatu ir tirozino kinazės inhibitoriais nilotinibu ir imatinibu. Kartu vartojant šiuos preparatus, beveik visiems pacientams gali prireikti sumažinti takrolimuzo dozę. Farmakokinetikos tyrimų metu nustatyta, kad takrolimuzo koncentracija kraujyje daugiausiai didėja dėl to, kad padidėja išgerto vaisto biologinis prieinamumas, nes slopinamas jo metabolizmas virškinimo trakte. Kepenų klirensas įtaka yra mažesnė.

Silpnesnė sąveika stebėta su klotrimazolu, klaritromicinu, josamicinu, nifedipinu, nikardipinu, diltiazemu, verapamilium, amjodaronu, danazolu, etinilestradioliu, omeprazolu, nefazodonu ir kinų augaliniais preparatais, kurių sudėtyje yra *Schisandra sphenanthera* ekstrakto.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad takrolimuzo metabolizmo galimais inhibitoriais yra šie preparatai: bromokriptinas, kortizonas, dapsonas, ergotaminas, gestodenas, lidokainas, mefenitoinas, mikonazolis, midazolamas, nilvadipinas, noretindronas, chinidinas, tamoksifenas, (triacetil)oleandomicinas.

Pranešama, kad greipfrutų sultys didina takrolimuzo koncentraciją kraujyje, todėl reikia vengti jas vartoti.

Lansoprazolas ir ciklosporinas gali slopinti takrolimuzo metabolizmą CYP3A4 sistemoje ir padidinti takrolimuzo koncentraciją kraujyje.

Kitokia sąveika, dėl kurios gali padidėti takrolimuzo koncentracija kraujyje

Takrolimuzas ekstensyviai jungiasi su kraujo plazmos baltymais. Dėl to galima sąveika su kitomis veikliosiomis medžiagomis, kurios pasižymi dideliu afinitetu kraujo plazmos baltymams (pvz., NVNU, geriamaisiais antikoagulantais ar geriamaisiais vaistais nuo cukrinio diabeto).

Kitokia sąveika, galinti padidinti sisteminę takrolimuzo ekspoziciją, gali pasireikšti su prokinetikais (pvz., metoklopramidu ir cisapridu), cimetidinu bei magnio hidroksidu ir aliuminio hidroksidu.

CYP3A4 induktoriai, galintys mažinti takrolimuzo koncentraciją kraujyje

Kliniškai nustatyta, kad takrolimuzo koncentraciją kraujyje mažina šie preparatai: stipri sąveika nustatyta su rifampicinu, fenitoinu, jonažole (*Hypericum perforatum*), dėl kurios beveik visiems pacientams gali prireikti padidinti takrolimuzo dozę. Klinikiniu aspektu reikšminga sąveika taip pat stebėta su fenobarbitaliu. Nustatyta, kad palaikomios kortikosteroidų dozės mažina takrolimuzo koncentraciją kraujyje.

Didelė prednizolono arba metilprednizolono dozė, skiriama esant ūmiai atmetimo reakcijai, gali padidinti arba sumažinti takrolimuzo koncentraciją kraujyje.

Karbamazepinas, metamizolis ir izoniazidas gali sumažinti takrolimuzo koncentraciją kraujyje.

Takrolimuzo poveikis kitų vaistų metabolizmui

Takrolimuzas yra žinomas CYP3A4 inhibitorius, todėl jo vartojimas kartu su vaistais, kurie metabolizuojami veikiant CYP3A4, gali turėti įtakos šių vaistų metabolizmui.

Vartojant kartu su ciklosporinu, pailgėja ciklosporino pusinės eliminacijos laikas. Be to, galimas sinerginis (papildomas) toksinis poveikis inkstams. Todėl ciklosporino ir takrolimuzo nepatariama vartoti kartu; takrolimuzą vartojančius pacientus, kurie anksčiau gydėsi ciklosporinu, reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Nustatyta, kad takrolimuzas didina kraujyje fenitoino koncentraciją.

Kadangi takrolimuzas gali sumažinti steroidinių kontraceptikų klirensą ir padidinti hormonų kiekį, į tai reikia atsižvelgti pasirenkant kontracepcijos priemones.

Apie takrolimuzo sąveiką su statiniais duomenų nepakanka. Klinikiniai duomenys rodo, kad vartojant takrolimuzą kartu su statiniais pastarųjų farmakokinetika žymiau nesikeičia.

Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad takrolimuzas gali sumažinti pentobarbitalio ir antipirino klirensą ir pailginti jų pusinės eliminacijos laiką.

Mikofenolio rūgštis. Reikia imtis atsargumo priemonių keičiant kombinuotą gydymą ciklosporinu, kuris trikdo mikofenolio rūgšties enterohepatinę recirkuliaciją, kombinuotu gydymu takrolimuzu, kuris tokio poveikio neturi, nes tai gali sukelti mikofenolio rūgšties ekspozicijos pokyčių. Vaistiniai preparatai, trikdantys mikofenolio rūgšties enterohepatinį ciklą, gali sumažinti mikofenolio rūgšties kiekį kraujo plazmoje ir veiksmingumą. Gali būti reikalingas terapinis mikofenolio rūgšties stebėjimas keičiant gydymą ciklosporinu gydymu takrolimuzu ir atvirkščiai.

Kita sąveika, galinti sukelti klinikinius kenksmingus požymius

Vartojant takrolimuzo kartu su kitais vaistais, pasižymintiais toksiniu poveikiu inkstams ar nervų sistemai (pvz., aminoglikozidais, girazės inhibitoriais, vankomicinu, kotrimoksazoliu, nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), gancikloviru ar acikloviru), šis poveikis gali sustiprėti.

Sustiprėjęs toksinis poveikis inkstams stebėtas tuomet, kai kartu su takrolimuzu buvo vartojamas amfotericinas B ir ibuprofenas.

Kadangi takrolimuzo vartojimas gali būti susijęs su hiperkalemija arba dėl jo vartojimo gali sustiprėti anksčiau buvusi hiperkalemija, reikia vengti vartoti daug kalio, skirti kalį organizme sulaikančių diuretikų (pvz., amilorido, triamtereno arba spironolaktono) (žr. 4.4 skyrių).

Imunosupresantai gali turėti įtakos organizmo atsakui į vakcinaciją, todėl, gydantis takrolimuzu, skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas. Reikia vengti vartoti gyvas susilpnintas vakcinas (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenys rodo, kad takrolimuzas praeina per žmogaus placentą. Negausūs transplantuotų organų recipientų nėštumų stebėjimo duomenys padidintos nepageidaujamų takrolimuzo reakcijų nėštumo eigai ir jo pasekmėms rizikos, lyginant su kitais imunitetą slopinančiais vaistinėmis preparatais, nerodo. Vis dėlto buvo pranešta apie savaiminių persileidimų atvejus. Daugiau svarbių epidemiologinių duomenų kol kas nėra. Nėščioms moterims skiriama atsargiai, jei nėra saugesnės alternatyvos, takrolimuzo galima vartoti, kai gydymo nauda didesnė už galimą pavojų vaisiui. Jei vaisto buvo vartota nėštumo metu, patariama stebėti naujagimį dėl galimo nepageidaujamo takrolimuzo poveikio (ypač dėl poveikio inkstams). Gresia prieššlaikinis gimdymas (<37 sav.), jo dažnis yra 66 atvejai iš 123 gimdymų, t.y. 53,7%; tačiau turimi duomenys rodo, kad daugelis naujagimių pagal savo gestacinį amžių būna normalaus svorio. Taip pat yra naujagimio hiperkalemijos rizika (pasireiškia 8 iš 111 naujagimių, t.y. 7,2 %); pastaroji išnyksta savaime.

Duodant takrolimuzo vaisingoms žiurkėms ir triušių patelėms toksinį poveikį sukeliančiomis dozėmis, toksinis poveikis buvo nustatytas embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Žmonių stebėjimo duomenimis nustatyta, kad takrolimuzo išsiskiria su žindyvės pienu. Kadangi negalima paneigti žalingo poveikio naujagimiui, vartojančios Advagraf moterys negali žindyti.

Vaisingumas

Stebėtas neigiamas takrolimuzo poveikis žiurkių patinų vaisingumui, t.y. sumažėjo spermatozoidų kiekis ir judrumas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Takrolimuzas gali sukelti regėjimo ir nervų sistemos sutrikimus. Šis poveikis sustiprėja, jei kartu su takrolimuzu vartojama alkoholio.

Takrolimuzo (Advagraf) poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidajamų reakcijų ypatumus, susijusius su imuninę sistemą slopinančiais vaistais, dažnai nustatyti sunku atsižvelgiant į pačios ligos ypatumus ir daugelio kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikį.

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios > 10% pacientų) yra tremoras, inkstų veiklos sutrikimas, hiperglikeminė būklė, cukrinis diabetas, hiperkalemija, infekcija, hipertenzija ir nemiga.

Nepageidajamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos

Kaip gerai žinoma pagal duomenis apie kitus stipriai imuninę sistemą slopinančius preparatus, kad takrolimuzu gydomiems pacientams dažnai padidėja pavojus susirgti infekcine liga (ją sukelia virusai, bakterijos, grybeliai ar pirmuonys). Gali pasunkėti prieš gydymą buvusios infekcinės ligos eiga. Gali būti tiek vietinė, tiek išplitusi infekcinė liga.

Yra pranešimų apie BK viruso sukeltą nefropatiją bei JC viruso sukeltą progresuojančią multifokalinę leukoencefalopatiją (PML) pacientams, kurie buvo gydomi imunosupresantais (įskaitant Advagraf).

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai

Imunosupresiniais vaistais gydomiems ligoniams yra didesnis navikų susidarymo pavojus. Aprašyti su takrolimuzu susiję tiek gerybiniai, tiek piktybiniai navikai, įskaitant su EBV susijusias limfinio audinio proliferacines ligas ir odos piktybinius darinius.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažni: anemija, trombocitopenija, leukopenija, pakitę eritrocitų tyrimo rodikliai, leukocitozė.

Nedažni: krešumo sutrikimai, pancitopenija, neutropenija, pakitę krešumo ir kraujavimo tyrimų rodmenys.

Reti: trombocitopeninė purpura su trombų susidarymu, hipoprotrombinemija, trombotinė mikroangiopatija.

Dažnis nežinomas: gryna eritropoezės ląstelių aplazija, agranulocitozė, hemolizinė anemija.

Imuninės sistemos sutrikimai

Vartojantiems takrolimuzą pacientams pasitaikė alerginių ir anafilaksinių reakcijų (žr. 4.4 skyrių).

Endokrininiai sutrikimai

Reti: nenormalus kūno ir veido plaukuotumas (hirsutizmas).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni: cukrinis diabetas, hiperglikemija, hiperkalemija.

Dažni: metabolinė acidozė, kiti elektrolitų apykaitos sutrikimai, hiponatremija, hipervolemija, hiperurikemija, hipomagnezemija, hipokalemija, hipokalcemija, apetito stoka, hipercholesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hipofosfatemija.

Nedažni: dehidracija, hipoglikemija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija.

Psichikos sutrikimai

Labai dažni: nemiga.

Dažni: konfūzija, orientacijos sutrikimas, depresija, nerimo sutrikimas, haliucinacijos, psichikos ligos, depresinė nuotaika, nuotaikos sutrikimai, naktiniai košmarai.

Nedažni: psichozės.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: galvos skausmas, tremoras.
Dažni: nervų sistemos sutrikimai, traukuliai, suvokimo sutrikimai, periferinė neuropatija, svaigulys, parastezijos ir jutimo sutrikimai, sutrikęs gebėjimas rašyti.
Nedažni: encefalopatija, kraujosruvos galvos smegenyse ir smegenų kraujotakos sutrikimai, koma, kalbos sutrikimai, paralyžius ir parėzė, amnezija.
Reti: padidėjęs tonusas.
Labai reti: miastenija.

Akių sutrikimai

Dažni: akių sutrikimai, pablogėjęs regėjimas, fotofobija.
Nedažni: katarakta.
Reti: aklumas.
Dažnis nežinomas: optinė neuropatija.

Ausų ir labirintų sutrikimai

Dažni: spengimas ausyse.
Nedažni: susilpnėjusi klausa.
Reti: neurosensorinis kurtumas.
Labai reti: pablogėjusi klausa.

Širdies sutrikimai

Dažni: išeminė širdies liga, tachikardija.
Nedažni: širdies nepakankamumas, skilvelinės aritmijos ir širdies sustojimas, supraventrikulinės aritmijos, kardiomiopatijos, skilvelių hipertrofija, širdies plakimas.
Reti: skysčio sanakaupa perikarde.
Labai reti: *Torsades de Pointes*.

Kraujagyslių sutrikimai

Labai dažni: padidėjęs kraujospūdis.
Dažni: tromboembolinės ir ischeminės komplikacijos, hipotenziją sukeltantys kraujagyslių sutrikimai, kraujavimas, periferinių kraujagyslių sutrikimai.
Nedažni: galūnių giliųjų venų trombozė, šokas, infarktas.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Dažni: parenchiminės plaučių ligos, dusulys, skystis pleuros ertmėje, kosulys, faringitas, nosies užburkimas, nosies gleivinės uždegimas.
Nedažni: kvėpavimo nepakankamumas, kvėpavimo sistemos ligos, astma.
Reti: ūminis respiracinio distreso sindromas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažni: viduriavimas, pykinimas.
Dažni: virškinimo sistemos sutrikimai, vėmimas, skrandžio ir pilvo skausmas, virškinimo trakto uždegimas, kraujosruvos skrandyje ir žarnyne, skrandžio ir žarnyno išopėjimas ir perforacija, ascitas, stomatitas ir opos burnoje, vidurių užkietėjimas, dispepsija, vidurių pūtimas, tuštinimasis skystomis išmatomis.
Nedažni: ūminis ir lėtinis pankreatitas, paralyžinis žarnų nepraeinamumas, gastroezofaginis refliuksas, skrandžio išsituštinimo sulėtėjimas.
Reti: kasos pseudocistos, dalinis žarnų nepraeinamumas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažni: tulžies latakų sutrikimai, kepenų audinio pažeidimas, hepatitas, cholestazė, gelta.
Reti: kepenų ligos dėl venų užakimo, kepenų arterijos trombozė.
Labai reti: kepenų veiklos sutrikimas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: bėrimas, niežulys, alopecija, spuogai, padidėjęs prakaitavimas.
Nedažni: dermatitas, jautrumas šviesai.

Reti: toksinė epidermolizė (*Lyell* sindromas).
Labai reti: *Stevens Johnson* sindromas.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: artralgija, nugaros skausmas, raumenų spazmai, galūnių skausmas.
Nedažni: sąnarių ligos.
Reti: sumažėjęs judrumas.

Inkštų ir šlapimo takų sutrikimai

Labai dažni: inkštų veiklos sutrikimas.
Dažni: inkštų nepakankamumas, ūminis inkštų nepakankamumas, toksinė nefropatija, inkštų tubulinė nekrozė, šlapimo pakitimai, oligurija, šlapimo pūslės ir šlaplės pažeidimo simptomai.
Nedažni: hemolizinis ureminis sindromas, anurija.
Labai reti: nefropatija, hemoraginis cistitas.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Nedažni: mėnesinių sutrikimas ir kraujavimas iš gimdos.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: karščiavimas, skausmas, diskomforto pojūtis, asteninė būseną, patinimai, sutrikęs kūno temperatūros pojūtis.
Nedažni: į gripą panaši liga, nervingumas, nenormali savijauta, dauginiai organų pažeidimai, spaudimo jausmas krūtinėje, temperatūros netoleravimas.
Reti: traukuliai, opos, spaudimo jausmas krūtinėje, troškulys.
Labai reti: padidėjęs riebalinio audinio kiekis.

Tyrimai

Labai dažni: pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai.
Dažni: padidėjęs kraujyje šarminės fosfatazės aktyvumas, padidėjęs svoris.
Nedažni: padidėjęs amilazės aktyvumas kraujyje, EKG pakitimai, širdies ritmo ir pulso pakitimai, sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kraujyje laktatdehidrogenazės kiekis.
Labai reti: echokardiogramos pakitimai, elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas.

Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos

Dažni: transplantato pirminės funkcijos sutrikimas.
Pastebėta klaidingo vaisto vartojimo atvejų, įskaitant neapdairų, netyčinį ar gydytojui neprižiūrint atliktą greito atpalaidavimo ar pailginto atpalaidavimo takrolimuzo farmacinių formų pakeitimą. Pranešta apie su tuo susijusius transplantato atmetimo atvejus (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Galūnių skausmas, kaip dalis kalcineurino inhibitorių sukeliama skausmo sindromo (CIPS – *Calcineurin-Inhibitor Pain Syndrome*), buvo nurodytas daugelio paskelbtų atvejų ataskaitose. Jis paprastai apibūdinamas kaip abipusis ir simetrinis, stiprus skausmas, plintantis į apatines galūnes ir gali būti siejamas su takrolimuzo supraterapine doze. Sindromas gali reaguoti į takrolimuzo dozės sumažinimą. Kai kuriais atvejais, gydymą buvo būtina pakeisti alternatyvia imunosupresine terapija.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie perdozavimo atvejus yra nedaug. Aprašyti keletas atsitiktinio takrolimuzo perdozavimo atvejų; jų požymiai buvo tremoras, galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, infekcinės ligos, dilgėlinė, letargija bei padidėjęs kraujo serume azoto, kreatinino ir alanino aminotransferazės kiekis.

Jokių specifinių takrolimuzo priešnuodžių nėra. Vaisto perdozavus, reikia taikyti bendras gyvybę palaikančias priemones, gydyti perdozavimo simptomus.

Dėl didelio molekulinio svorio, blogo tirpumo vandenyje, intensyvaus susijungimo su eritrocitų ir kraujo plazmos baltymais, manoma, kad takrolimuzas dializės metu iš organizmo nepašalinamas.

Pavieniams pacientams, kuriems buvo nustatyta labai didelė vaisto koncentracija kraujo plazmoje, hemofiltracija ar hemodializė su filtracija veiksmingai padėjo sumažinti toksinę vaisto koncentraciją.

Tais atvejais, kai vaisto buvo perdozuota geriant, veiksminga priemonė gali būti skrandžio plovimas, adsorbentų (pavyzdžiui aktyvintos anglies) vartojimas, jei jie vartojami praėjus nedaug laiko po vaisto išgėrimo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kalcineurino inhibitoriai, ATC kodas – L04AD02.

Veikimo mechanizmas

Molekuliniu lygiu takrolimuzo poveikis priklauso nuo jo susijungimo su ląstelės citozoliniu baltymu (FKBP 12), atsakingu už kompleksą sukaupimą ląstelėje. FKBP 12-takrolimuzo kompleksas specifiniu konkurenciniu būdu susijungia su kalcineurinu ir slopina jo veikimą; dėl to vyksta nuo kalcio jonų priklausančių impulsų perdavimo T limfocituose slopinimas ir šitaip sulaikoma transkripcija citokinų genuose.

Takrolimuzas pasižymi labai stipriu imunosupresiniu poveikiu, patvirtintu *in vivo* ir *in vitro* eksperimentuose.

Ypač takrolimuzas slopina citotoksinių limfocitų, labiausiai atsakingų už transplantato atmetimą, formavimąsi. Takrolimuzas slopina T limfocitų aktyvinimą ir nuo T helperių priklausančią B limfocitų proliferaciją, taip pat limfocitų (pvz., interleukino 2, interleukino 3 ir γ interferono) susidarymą, interleukino 2 receptoriaus ekspresiją.

Klinikinių tyrimų, atliktų vartojant Advagraf takrolimužą vieną kartą per parą, rezultatai

Kepenų transplantacija

Advagraf ir Prograf veiksmingumas bei saugumas, abiejų preparatų skiriant kartu su kortikosteroidais, buvo palygintas tiriant 471 recipientą, kuriems buvo pirmą kartą atlikta kepenų transplantacija. Ūminių biopsijos būdu patvirtintų atmetimo reakcijų atvejų dažnis per pirmąsias 24 savaites po transplantacijos buvo 32,6% Advagraf vartojusių pacientų grupėje (N=237) ir 29,3% Prograf vartojusių grupėje (N=234). Skirtumas tarp gydymo režimų (Advagraf – Prograf) buvo 3,3% (95% pasikliautinumo intervalas [-5,7%, 12,3%]). 12 mėnesių trukmės pacientų išgyvenamumo dažnis buvo, atitinkamai, 89,2% Advagraf ir 90,8% Prograf vartojusių grupėse; Advagraf vartojusių grupėje mirė 25 pacientai (14 moterų ir 11 vyrų), o Prograf grupėje – 24 pacientai (5 moterys ir 19 vyrų). 12 mėnesių trukmės transplantato išlikimo dažnis buvo, atitinkamai, 85,3% Advagraf ir 85,6% Prograf vartojusių grupėse.

Inksto transplantacija

Advagraf ir Prograf veiksmingumas bei saugumas, abiejų preparatų skiriant kartu su mikofenolato mofetiliu (MMF) ir kortikosteroidais, buvo palygintas tiriant 667 recipientus, kuriems buvo pirmą kartą atlikta inksto transplantacija. Ūminių biopsijos būdu patvirtintų atmetimo reakcijų atvejų dažnis per pirmąsias 24 savaites po transplantacijos buvo 18,6% Advagraf vartojusių pacientų grupėje (N=331) ir 14,9% Prograf vartojusių grupėje (N=336). Skirtumas tarp gydymo režimų (Advagraf-Prograf) buvo 3,8% (95% pasikliautinumo intervalas [-2,1%, 9,6%]). 12 mėnesių trukmės pacientų išgyvenamumo dažnis buvo, atitinkamai, 96,9% Advagraf ir 97,5% Prograf vartojusių grupėse; Advagraf vartojusių grupėje mirė 10 pacientų (3 moterys ir 7 vyrai), o Prograf grupėje – 8 pacientai (3 moterys ir 5 vyrai). 12 mėnesių trukmės transplantato išlikimo dažnis buvo, atitinkamai, 91,5% Advagraf ir 92,8% Prograf vartojusių grupėse.

Prograf, ciklosporino ir Advagraf veiksmingumas bei saugumas, visų preparatų skiriant kartu su basiliksimumo antikūnių indukcinė terapija, MMF ir kortikosteroidais, buvo palygintas tiriant 638 recipientus, kuriems buvo pirmą kartą atlikta inksto transplantacija. Po 12 mėnesių vartojimo preparatų veiksmingumo nebuvimo (kuris apibūdinamas kaip pacientų mirtis, transplantato netekimas, biopsijos būdu patvirtinta ūminė atmetimo reakcija ar paciento nedalyvavimas tolesniame stebėjime) atvejų dažnis buvo 14,0% Advagraf vartojusių pacientų grupėje (N=214), 15,1% Prograf vartojusių grupėje (N=212) ir 17,0% ciklosporino grupėje (N=212). Skirtumas tarp gydymo režimų buvo: -3,0% (Advagraf-ciklosporinas) (95,2% pasikliautinumo intervalas [-9,9%, 4,0%]) lyginant Advagraf ir ciklosporino poveikį bei -1,9% (Prograf-ciklosporinas) (95,2% pasikliautinumo intervalas [-8,9%, 5,2%]) lyginant Prograf ir ciklosporino poveikį. 12 mėnesių trukmės pacientų išgyvenamumo dažnis buvo, atitinkamai, 98,6% Advagraf, 95,7% Prograf ir 97,6% ciklosporino vartojusių grupėse; Advagraf vartojusių grupėje mirė 3 pacientai (visi vyrai), Prograf grupėje – 10 pacientų (3 moterys ir 7 vyrai), o ciklosporino grupėje – 6 pacientai (3 moterys ir 3 vyrai). 12 mėnesių trukmės transplantato išlikimo dažnis buvo, atitinkamai, 96,7% Advagraf, 92,9% Prograf ir 95,7% ciklosporino vartojusių grupėse.

Klinikinis du kartus per parą vartojamų Prograf kapsulių veiksmingumas ir saugumas pirminių organų transplantacijų atvejais

Pagal prospektyvinių tyrimų duomenis, geriamasis Prograf, kaip preparatas pirminei imunosupresijai sukelti, tirtas 175 pacientams po plaučių, 475 po kasos ir 630 po žarnų persodinimo. Apibendrinant, geriamojo Prograf saugumas šiuose tyrimuose buvo panašus kaip ir dideliuose tyrimuose, kai Prograf vartotas pirminiam gydymui po kepenų, inkstų ir širdies persodinimo. Didelės apimties tyrimų veiksmingumo rezultatai, esant kiekvienai išvardytai indikacijai, apibendrinti toliau.

Plaučių transplantacija

Išankstinės (tarpinės) naujo multicentrinio geriamojo Prograf tyrimo duomenų analizės metu vertinti 110 pacientų, kurie buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į gydymo takrolimuzu ir ciklosporinu grupes santykiu 1:1. Gydymas takrolimuzu pradėtas intravenine 0,01-0,03 mg/kg kūno svorio per parą doze; geriamojo takrolimuzo dozė buvo 0,05-0,3 mg/kg kūno svorio per parą. Per pirmuosius metus po transplantacijos ūmaus transplantato atmetimo atvejai pacientams, gydytiems takrolimuzu, palyginti su ciklosporinu, pasitaikė rečiau (11,5% palyginti su 22,6%), taip pat rečiau pasitaikė vėlyvoji atmetimo reakcija, obliteruojančio bronchiolito sindromas (2,86% palyginti su 8,57%). Po vienerių metų gyvi liko 80,8% pacientų, vartojusių takrolimuzą ir 83% pacientų, vartojusių ciklosporiną.

Kitame palyginamajame tyrime 66 pacientai vartojo takrolimuzą, o 67 – ciklosporiną. Gydymas takrolimuzu buvo pradėdamas intravenine infuzija 0,025 mg/kg kūno svorio per parą doze, geriamojo takrolimuzo iš pradžių buvo vartojama 0,15 mg/kg kūno svorio per parą, po to dozė koreguojama tokiu būdu, kad kraujyje takrolimuzo planuojama mažiausia koncentracija būtų 10-20 ng/ml. Po vienerių metų išgyveno 83% pacientų, gydytų takrolimuzu ir 71% pacientų, gydytų ciklosporinu, po dvejų metų - atitinkamai 76% ir 66%. Ūmaus transplantato atmetimo reakcija per 100 paciento dienų buvo retesnė takrolimuzu gydytų grupėje (0,85 atvejai) negu ciklosporinu gydytų grupėje (1,09 atvejai). Obliteruojantis bronchiolitas pasitaikė 21,7% pacientų takrolimuzo grupėje, palyginti su 38% pacientų ciklosporino grupėje (p=0,025). Žymiai daugiau ciklosporinu gydytų pacientų teko pereiti prie gydymo takrolimuzu (n=13) negu takrolimuzu gydytų pradėti gydyti ciklosporinu (n=2)(p=0,02) (Keenan ir bendr., Ann. Thoracic Surgery, 1995,60:580).

Kitame dviejų centrų tyrime 26 pacientų, gydytų takrolimuzu, grupė palyginta su 24 pacientų, gydytų ciklosporinu, grupe. Gydymas takrolimuzu pradėtas nuolatine intravenine infuzija 0,05 mg/kg kūno svorio per parą doze arba duodant gerti po 0,1-0,3 mg/kg kūno svorio per parą, kuri vėliau koreguota išlaikant 12-15 ng/ml takrolimuzo planuojamą mažiausią koncentraciją kraujyje. Po vienerių metų takrolimuzu gydytų grupėje išgyvenamumas buvo 73,1%, o ciklosporinu gydytų grupėje – 79,2%. Ūmaus atmetimo reakcijų po plaučių persodinimo dažniau nebuvo takrolimuzo grupėje po 6 mėnesių (57,7% palyginti su 45,8%) ir po vienerių metų (50% palyginti su 33,3%).

Trimis tyrimais nustatytas panašus išgyvenamumo dažnumas. Ūmaus transplantato atmetimo reakcijos dažnumas visuose trijuose tyrimuose buvo mažesnis takrolimuzo grupėje, viename tyrime takrolimuzo grupėje žymiai rečiau pasitaikė obliteruojančio bronchiolito sindromas.

Kasos transplantacija

Multicentriniame geriamojo Prograf tyrime dalyvavo 205 pacientų po kasos-inkstų persodinimo, kurie atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į gydymo takrolimuzu (103 pacientai) ir ciklosporinu (102 pacientai) grupes. Iš pradžių takrolimuzo buvo skiriama gerti 0,2 mg/kg kūno svorio per parą dozė, kuri po to buvo koreguojama tokiu būdu, kad vartojant takrolimuzo jo koncentraciją kraujyje būtų 8-15 ng/ml penktą dieną, po 6 mėnesių - 5-10 ng/ml. Po kasos persodinimo pacientų, vartojusių takrolimuzo, po vienerių metų išgyveno žymiai daugiau – 91,3% palyginti su 74,5%, vartojusių ciklosporino ($p < 0,0005$). Po inkstų persodinimo išgyvenamumas buvo panašus abiejose grupėse. 34 pacientams ciklosporinas buvo pakeistas takrolimuzu, tik 6 pacientams takrolimuzą reikėjo keiti kitu vaistu.

Žarnų persodinimas

Apie geriamojo Prograf vartojimą pirminiam gydymui po žarnų persodinimo paskelbti duomenys iš vieno centro rodo, kad iš 155 pacientų (65 persodintos tik žarnos, 75 – kepenys ir žarnos, 25 – keli vidaus organai) vartojusių takrolimuzo ir prednizolono po vienerių metų išgyveno 75%, po 5 metų – 54%, po 10 metų – 42%. Pirmaisiais gydymo metais takrolimuzo iš pradžių buvo skiriama 0,3 mg/kg kūno svorio per parą. Per 11 metų, sukauptas vis daugiau patyrimo, gydymo rezultatai nuolat gerėjo. Nauji tyrimo ir gydymo metodai, pvz., ankstyvas Epstein-Baro, citomegalijos virusų išaiškinimas, kaulų čiulpų persodinimas, interleukino 2 antagonisto daklizumabo papildomas vartojimas, nedidelė pradinė takrolimuzo dozė siekiant išlaikyti 10-15 ng/ml koncentraciją kraujyje, visai neseniai pradėtas persodinamo organo spinduliavimas gerino gydymo rezultatus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Nustatyta, kad takrolimuzas absorbuojamas visame žmogaus virškinimo trakte. Išgerto takrolimuzo absorbcija paprastai yra greita. Advagraf yra pailginto atpalaidavimo takrolimuzo forma, todėl jo absorbcija pailgėja, vidutiniškai maksimali takrolimuzo koncentracija (C_{max}) kraujyje susidaro apytikriai po 2 valandų (t_{max}).

Absorbcijos intensyvumas gali skirtis, vidutinis takrolimuzo biologinis prieinamumas (tyrimai atlikti vartojant Prograf vaisto formą) svyruoja nuo 20% iki 25% (suaugusiųjų pacientų individualus svyravimas buvo nuo 6% iki 43%). Išgerto Advagraf biologinis prieinamumas mažėjo, jei jo buvo vartojama po valgio. Ir Advagraf absorbcijos greitis ir dydis mažėjo, kai jo buvo vartojama valgio metu.

Tulžies išsiskyrimas takrolimuzo absorbcijos neveikia, todėl gydyti galima pradėti geriamąją Advagraf formą.

Nustatyta griežta koreliacija tarp Advagraf AUC ir jo pastovios koncentracijos kraujyje lygio. Todėl vaisto kiekio kraujyje tyrimai yra tinkamas rodiklis sisteminiam poveikiui įvertinti.

Pasiskirstymas

Takrolimuzo pasiskirstymas žmogaus organizme po jo infuzijos į veną yra dvifazis. Sisteminiame kraujotakoje takrolimuzas stipriai susijungia su eritrocitais ir tokiu būdu susidaro jo pasiskirstymo santykis tarp viso kraujo tūrio ir plazmos apytikriai 20:1. Kraujo plazmoje takrolimuzas (>98,8%) susijungia su baltymais, daugiausia su albuminu ir α -1-rūgščių glikoproteinu.

Takrolimuzas plačiai pasiskirsto organizme. Pasiskirstymo pusiausvyros koncentracijos tūris kraujo plazmoje apytikriai yra 1300 l (sveikiems asmenims). Tai atitinka vidutinę koncentraciją kraujyje - 47,6 l.

Biotransformacija

Takrolimuzas intensyviai metabolizuojamas kepenyse, pirmiausia veikiant citochromui P450-3A4. Takrolimuzas taip pat žymiu mastu metabolizuojamas žarnyno sienelėje. Nustatyti keli metabolitai. Tik vieno iš jų imunosupresinis poveikis, panašus takrolimuzui, nustatytas *in vitro*. Kiti metabolitai pasižymėjo silpnu imunosupresiniu poveikiu arba išvis jo neturėjo. Sisteminiame kraujotakoje aptiktas tik vienas neveiklus metabolitas, nedidelėse koncentracijose. Tokiu būdu, takrolimuzo metabolitai takrolimuzo farmakologinio aktyvumo nepapildo.

Eliminacija

Takrolimuzo klirensas žemas. Sveikiems asmenims bendrasis klirensas, nustatytas pagal koncentraciją kraujyje, vidutiniškai lygus 2,25 l/val. Suaugusiems pacientams po kepenų, inkstų ir širdies

transplantacijos, nustatyti duomenys yra 4,1 l/val., 6,7 l/val., ir 3,9 l/val. atitinkamai. Manoma, kad didesnis klirensas po transplantacijos esti dėl tokių faktorių, kaip sumažėjęs hematokritas, sumažėjęs baltymo kiekis; dėl to padidėja laisvoji takrolimuzo frakcija arba būna kortikosteroidų indukuotas didesnis metabolizmas.

Takrolimuzo pusinės eliminacijos laikas yra ilgas ir kintantis. Sveikiems asmenims vidutinis pusinės eliminacijos laikas kraujyje apytikriai yra 43 valandos.

Sušvirkštus į veną ir davus išgerti žymėto ¹⁴C takrolimuzo, didžiausia radioaktyviųjų medžiagų dalis išsiskyrė su išmatomis. Apytikriai 2% radioaktyvumo pašalinta su šlapimu. Mažiau nei 1% nepakitusio takrolimuzo rasta išmatose ir šlapime; vadinasi, takrolimuzas iki išsiskyrimo beveik visiškai metabolizuojamas. Pagrindinis išsiskyrimas vyksta su tulžimi.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksiniais kartotinių dozių poveikio tyrimais su žiurkėmis ir beždžionėmis (babuinais) nustatyta, kad didžiausias takrolimuzo toksinis poveikis tenka inkstams ir kasai. Žiurkių organizme takrolimuzas sukėlė toksinį poveikį nervų sistemai ir akims. Kai vaisto buvo švirkščiamą į veną triušiams, jiems nustatytas laikinas toksinis poveikis širdžiai.

Sušvirkštus į veną greitos infuzijos būdu/iš karto nuo 0,1 iki 1,0 mg/kg kūno svorio takrolimuzo dozę kai kurioms gyvūnų rūšims pastebėtas QT intervalo pailgėjimas. Vartojant tokiomis dozėmis pasiektos didžiausios koncentracijos kraujyje buvo didesnės kaip 150 ng/ml, kas daugiau kaip 6 kartus viršija vidutines didžiausias koncentracijas, nustatytas vartojant Advagraf klinikinės transplantacijos metu. Embriotoksinis poveikis buvo nustatytas žiurkėms ir triušiams, kai vaisingoms patelėms buvo duodamos dozės, sukeliančios reikšmingą toksinį poveikį. Žiurkių patelėms dauginimosi funkcijos sutrikimai, įskaitant palikuonių atsivedimą, išryškėjo duodant toksines dozes; nustatytas mažesnis jauniklių gimimo svoris, sumažėjęs gyvybingumas ir sutrikęs augimas.

Nustatyta, kad takrolimuzas neigiamai veikia žiurkių patinų vaisingumą: sumažėja spermatozoidų skaičius ir judrumas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys:

Hipromeliozė
Etilceliuliozė
Laktozės monohidratas
Magnio stearatas.

Kapsulės apvalkalas:

Titano dioksidas (E 171)
Geltonasis geležies oksidas (E 172)
Raudonasis geležies oksidas (E 172)
Natrio laurilsulfatas
Želatina.

Spausdinimo dažai (Opacode S-1-15083):

Šelakas
Lecitinas (sojų)
Simetikonas
Raudonasis geležies oksidas (E 172)
Hidroksiopropilceliuliozė.

6.2 Nesuderinamumas

Takrolimuzas negali kontaktuoti su PVC (polivinilchloridu). Vamzdelių, švirkštų ar kitų priemonių, naudojamų Advagraf kapsulių turinio suspensijai paruošti, sudėtyje negali būti PVC.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Atidarius aliuminio pakuotę: 1 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidri PVC/PVDC aliuminio lizdinė plokštelė arba dalomoji perforuota lizdinė plokštelė, kuri yra aliuminio pakuotėje su sausikliu; lizdinėje plokštelėje yra 10 kapsulių.

Advagraf 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Pakuotės dydis: 30, 50 ir 100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių lizdinėse plokštelėse arba 30x1, 50x1 ir 100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse.

Advagraf 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Pakuotės dydis: 30, 50, 60 ir 100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių lizdinėse plokštelėse arba 30x1, 50x1, 60x1 ir 100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse.

Advagraf 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Pakuotės dydis: 30, 50 ir 100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių lizdinėse plokštelėse arba 30x1, 50x1 ir 100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse.

Advagraf 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Pakuotės dydis: 30, 50 ir 100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių lizdinėse plokštelėse arba 30x1, 50x1 ir 100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

Advagraf 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

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 pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

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 pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

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 pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. balandžio 23 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. balandžio 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (AD), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Registruotojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (Advagraf 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Advagraf 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Takrolimuzas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 0,5 mg takrolimuzo (takrolimuzo monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės ir truputis sojų lecitino. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FAMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
30x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vieną kartą per parą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS IŠPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS IŠPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Negalima nuryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Visas kapsules reikia išgerti per 1 metus po aliuminio pakuotės atidarymo ir prieš pasibaigiant tinkamumo laikui.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Advagraf 0.5mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}

NN: {numerus}

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (Advagraf 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Advagraf 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Takrolimuzas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti vieną kartą per parą.

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ALIUMINIO PAKUOČIŲ

ALIUMINIO PAKUOTĖ (Advagraf 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės (30, 50, 100 kapsulių aliuminio pakuotė))

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Advagraf 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Takrolimuzas
Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Visas kapsules reikia išgerti per 1 metus po aliuminio pakuotės atidarymo ir prieš pasibaigiant tinkamumo laikui.

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
30x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių

6. KITA

Astellas Pharma Europe B.V.

Vartoti vieną kartą per parą.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (Advagraf 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Advagraf 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Takrolimuzas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 1 mg takrolimuzo (takrolimuzo monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės ir truputis sojų lecitino. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
30x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
60 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
60x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vieną kartą per parą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Negalima nuryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Visas kapsules reikia išgerti per 1 metus po aliuminio pakuotės atidarymo ir prieš pasibaigiant tinkamumo laikui.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Advagraf 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (Advagraf 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Advagraf 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Takrolimuzas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti vieną kartą per parą.

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ALIUMINIO PAKUOČIŲ

ALIUMINIO PAKUOTĖ (Advagraf 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės (30, 50, 60, 100 kapsulių aliuminio pakuotė))

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Advagraf 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Takrolimuzas
Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Visas kapsules reikia išgerti per 1 metus po aliuminio pakuotės atidarymo ir prieš pasibaigiant tinkamumo laikui.

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių,
30x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
60 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
60x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių

6. KITA

Astellas Pharma Europe B.V.

Vartoti vieną kartą per parą.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (Advagraf 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės (30, 50, 100 dėžutė))

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Advagraf 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Takrolimuzas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 3 mg takrolimuzo (takrolimuzo monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės, ir truputis sojų lecitino. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
30x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vieną kartą per parą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Negalima nuryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Visas kapsules reikia išgerti per 1 metus po aliuminio pakuotės atidarymo ir prieš pasibaigiant tinkamumo laikui.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Advagraf 3 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (Advagraf 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Advagraf 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Takrolimuzas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti vieną kartą per parą.

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ALIUMINIO PAKUOČIŲ

ALIUMINIO PAKUOTĖ (Advagraf 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės (30, 50, 100 kapsulių aliuminio pakuotė))

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Advagraf 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Takrolimuzas
Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Visas kapsules reikia išgerti per 1 metus po aliuminio pakuotės atidarymo ir prieš pasibaigiant tinkamumo laikui.

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
30x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių

6. KITA

Astellas Pharma Europe B.V.

Vartoti vieną kartą per parą.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (Advagraf 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Advagraf 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Takrolimuzas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 5 mg takrolimuzo (takrolimuzo monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės ir truputis sojų lecitino. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
30x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vieną kartą per parą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Negalima nuryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Visas kapsules reikia išgerti per 1 metus po aliuminio pakuotės atidarymo ir prieš pasibaigiant tinkamumo laikui.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Advagraf 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}

SN: {numerus}
NN: {numerus}

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (Advagraf 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Advagraf 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Takrolimuzas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti vieną kartą per parą.

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ALIUMINIO PAKUOČIŲ

ALIUMINIO PAKUOTĖ (Advagraf 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės (30, 50, 100 kapsulių aliuminio pakuotė))

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Advagraf 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Takrolimusas
Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Visas kapsules reikia išgerti per 1 metus po aliuminio pakuotės atidarymo ir prieš pasibaigiant tinkamumo laikui.

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
30x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių

6. KITA

Astellas Pharma Europe B.V.

Vartoti vieną kartą per parą.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Advagraf 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Advagraf 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Advagraf 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Advagraf 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Takrolimuzas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų.)
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Advagraf ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Advagraf
3. Kaip vartoti Advagraf
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Advagraf
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Advagraf ir kam jis vartojamas

Advagraf sudėtyje veiklioji medžiaga yra takrolimuzas. Tai yra imunosupresantas. Po organo (kepenų, inkstų) persodinimo, Jūsų organizmo imuninė sistema bandys atmesti naują organą. Advagraf vartojamas Jūsų organizmo imuninės sistemos atsakai kontroliuoti ir tokiu būdu užtikrinti, kad persodintas organas būtų priimtas organizme.

Advagraf gali būti skiriamas vartoti jau prasidėjus persodintų kepenų, inksto ar širdies atmetimo reakcijai, jei joks ankstesnis gydymas neužtikrino imuninio atsako kontrolės po organų persodinimo.

Advagraf skirtas suaugusiems pacientams.

2. Kas žinotina prieš vartojant Advagraf

Advagraf vartoti negalima

- jeigu yra alergija takrolimuzui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu yra alergija sirolimuzui arba kuriam nors makrolidų grupės antibiotikui (eritromicinui, klaritromicinui, josamicinui).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Advagraf.

Ir Prograf, ir Advagraf veiklioji medžiaga yra takrolimuzas. Tačiau Advagraf reikia vartoti vieną kartą per parą, tuo tarpu Prograf kapsules reikia vartoti du kartus per parą. Taip yra todėl, kad Advagraf kapsulės užtikrina pailgintą takrolimuzo atpalaidavimą (lėtesnį atpalaidavimą per ilgesnį laikotarpį). Advagraf ir Prograf nėra sukeistini preparatai.

Jei Jums yra bent viena iš šių būklių, pasakykite gydytojui:

- jei Jūs vartojate bet kokių vaistų, išvardintų skyriuje „Kiti vaistai ir Advagraf“.

- jei Jūs sirgote arba sergate kepenų liga.
- jei Jūs viduriuojate ilgiau nei vieną dieną.
- jei Jūs jaučiate stiprų pilvo skausmą, lydimą arba ne kitų simptomų, tokių, kaip drebulys, karščiavimas, pykinimas ar vėmimas.
- jei Jums yra širdies elektrinio aktyvumo pokytis, vadinamas "QT intervalo pailgėjimu".

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei gydymo metu Jums pasireiškė regėjimo sutrikimai, tokie kaip neryškus matymas, pasikeitęs spalvinis matymas, pablogėjęs smulkių detalių matymas ar sumažėjęs regėjimo laukas.

Gydytojui gali prireikti koreguoti Jūsų vartojamą Advagraf dozę.

Palaikykite pastovų ryšį su savo gydytoju. Jūsų gydytojas reguliariai gali nurodyti atlikti kraujo, šlapimo, širdies veiklos, regėjimo tyrimus, kad galėtų nuspręsti, kokia Advagraf dozė Jums yra tinkamiausia.

Kol vartojate Advagraf saugokitės saulės ir UV (ultravioletinių) spindulių. To reikia, nes vartojant imunosupresantus gali padidėti odos vėžio rizika. Dėvėkite tinkamai saugančius drabužius ir naudokite kremus nuo saulės su dideliu apsaugos faktoriumi.

Vaikams ir paaugliams

Advagraf nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Advagraf

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Advagraf nerekomenduojama vartoti kartu su ciklosporinu (kitu vaistu, naudojamu persodinto organo atmetimo prevencijai).

Advagraf koncentracijai kraujyje gali turėti įtakos kiti Jūsų vartojami vaistai, taip pat kitų vaistų koncentracijai kraujyje gali turėti įtakos Advagraf, todėl gali prireikti laikinai nutraukti Advagraf vartojimą arba padidinti ar sumažinti jo dozę. Konkrečiai, Jūs turite pasakyti gydytojui, jei vartojate arba neseniai vartojote šiuos vaistus:

- priešgrybelinius vaistus ir antibiotikus, ypač vadinamosios makrolidų grupės antibiotikus, vartojamus infekcinėms ligoms gydyti, pvz., ketokonazolį, flukonazolį, itrakonazolį, vorikonazolį, klotrimazolį ir izavukonazolį, eritromiciną, klaritromiciną, josamiciną ir rifampiciną;
- ŽIV proteazės inhibitorius (pvz., ritonavirą, nelfinavirą, sakvinavirą), farmakokinetiką stiprinantį vaistą kobicistatą ir tablečių derinius, vartojamus ŽIV infekcijos gydymui;
- HCV proteazės inhibitorius (pvz., telaprevirą, boceprevirą ir ombitasviro, paritapreviro ir ritonaviro derinį kartu su dasabuviru arba be jo), kuriais gydoma nuo hepatito C infekcijos;
- nilotinibą ir imatinibą (vartojami tam tikrų vėžio rūšių gydymui);
- mikofenolio rūgštį, kuri vartojama imuninės sistemos slopinimui tam, kad būtų išvengiama persodinto organo atmetimo;
- vaistus skrandžio opos ir rūgšties reflukso (rėmens) gydymui (pvz., omeprazolą, lansoprazolą ar cimetidiną);
- antiemetikus, vaistus vartojamus pykinimo ir vėmimo gydymui (pvz., metoklopramidą);
- cisapridą arba antacidinius vaistus magnio hidroksidą ir aliuminio hidroksidą rėmens gydymui;
- geriamuosius kontraceptinius preparatus ir kitus hormoninius preparatus, kuriuose yra etinilestradiolio arba hormoninius preparatus, kuriuose yra danazolio;
- vaistus kraujospūdžiui mažinti arba širdies ligoms gydyti (pvz., nifedipiną, nikardipiną, diltiazemą ir verapamilį);
- antiaritminį vaistą amjodaroną (jo skiriama širdies ritmo sutrikimams, t.y. nereguliariems susitraukimams koreguoti);
- preparatus, vadinamus statinais, kurie vartojami padidėjusiam cholesterolio ir trigliceridų kiekiui mažinti;

- fenitoiną ir fenobarbitalį, vaistus epilepsijai gydyti;
- antinksčių žievės steroidinius hormonus prednizoloną ir metilprednizoloną, vaistus, priklausančius kortikosteroidų grupei, vartojamus uždegimams gydyti arba imuninei sistemai slopinti (pvz., esant persodinto organo atmetimo reakcijai);
- nefazodoną, vaistą depresijai gydyti;
- augalinių vaistų, kurių sudėtyje yra jonažolių (*Hypericum perforatum*) arba *Schisandra sphenanthera* ekstrakto.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate ar Jums reikia vartoti ibuprofeną (skirtą gydyti kraščiavimą, uždegimą ir skausmą), amfotericiną B (skirtą gydyti bakterines infekcijas) arba antivirusinius vaistus (skirtus gydyti virusines infekcijas, pvz., aciklovirą). Šiuos vaistus vartojant kartu su Advagraf gali pasunkėti inkstų ar nervų sistemos sutrikimai.

Kai gydotės Advagraf, Jūsų gydytojas taip pat turi žinoti, jei vartojate kalio papildus arba kokius nors diuretikus širdies ligai, padidėjusiam kraujospūdžiui arba inkstų ligai gydyti (pvz., amiloridą, triamtereną arba spironolaktoną), nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU pvz., ibuprofeną), vartojamus nuo karščiavimo, uždegimo ir skausmo, antikoaguliantus (vaistus skystinančius kraują) arba geriamus vaistus cukriniam diabetui gydyti.

Jeigu Jums reikia skiepytis, prieš tai pasakykite gydytojui.

Advagraf vartojimas su maistu ir gėrimais

Vartojant Advagraf reikia vengti valgyti greipfrutus (taip pat gerti jų sultis), nes tai gali įtakoti vaisto koncentraciją kraujyje.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Advagraf patenka į žindyvės pieną. Vartojant Advagraf žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite arba nevaldykite mechanizmų jei po Advagraf vartojimo jaučiate svaigulį ar mieguistumą, pablogėja regėjimas. Šie požymiai pasitaiko dažniau, jei kartu vartojami alkoholiniai gėrimai.

Advagraf sudėtyje yra laktozės ir lecitino (sojos)

Advagraf sudėtyje yra laktozės (pieno cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Advagraf kapsulėse vartojamų spaustuvinių dažų sudėtyje yra sojų lecitino. Jei esate alergiškas (alergiška) žemės riešutams arba sojai, pasitarkite su gydytoju, ar Jums galima vartoti šio vaisto.

3. Kaip vartoti Advagraf

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Šį vaistą Jums gali paskirti tik gydytojas, turintis patirties gydant pacientus, kuriems atlikta transplantacija.

Kiekvieną kartą paimdami receptą įsitikinkite, kad Jums išrašytas tas pats takrolimuzo preparatas, nebent Jūsų transplantacijos specialistas nusprendė pakeisti Jūsų vartojamą vaistą kitu takrolimuzo preparatu. Jūs turite vartoti šio vaisto vieną kartą per parą. Jei šio vaisto išvaizda nėra tokia pati, kaip įprastai, arba jei pasikeitė dozavimo nurodymai, kaip galima greičiau pasitarkite su Jūsų gydytoju arba vaistininku ir įsitikinkite, kad įsigijote reikiamą vaistą.

Pradinę vaisto dozę, kuri apsaugos nuo Jums persodinto organo atmetimo, nustatys gydytojas, apskaičiavęs pagal Jūsų kūno svorį. Iš karto po transplantacijos vaisto dožė, atsižvelgiant į persodintą organą, dažniausiai svyruoja tarp šių ribų

0,10-0,30 mg/kg kūno svorio per parą

atsižvelgiant į tai kuris organas buvo persodintas. Gydant atmetimo reakciją, galima naudoti tokias pat dozes.

Jums reikalinga dozė priklauso nuo bendros būklės ir nuo to kokius kitus imunitetą slopinančius vaistus vartojate. Pradėjus gydymą Advagraf, gydytojas dažnai ims kraujo mėginius, kad nustatytų tinkamą dozę. Vėliau, tinkamai vaisto dozei nustatyti, ir praėjus kuriam laikui jai koreguoti, gydytojas Jums reguliariai tirs kraują. Kai Jūsų būklė taps stabilia, gydytojas sumažins Advagraf dozę. Kiek kapsulių reikia gerti, pasakys gydytojas.

Advagraf kapsules Jums reikės gerti kiekvieną dieną tiek laiko, kiek reikės Jūsų imuninei sistemai slopinti, kad persodintas organas būtų apsaugotas nuo atmetimo. Palaikykite pastovų ryšį su savo gydytoju.

Advagraf reikia gerti vieną kartą per parą, ryte. Advagraf reikia gerti nevalgius arba praėjus 2-3 valandoms po valgymo. Palaukite mažiausiai 1 valandą iki sekančio valgymo. Išėmus iš lizdinės plokštelės, kapsulę reikia išgerti nedelsiant. Kapsulę reikia nuryti **visą**, užsigieriant stikline vandens. Nenurykite folijoje esančio sausiklio.

Ką daryti pavartojus per didelę Advagraf dozę?

Jei Jūs netyčia išgėrėte Advagraf daugiau negu reikia, kreipkitės į savo gydytoją arba artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti Advagraf

Jei pamiršote išgerti Advagraf kapsulę ryte, išgerkite ją kaip įmanoma greičiau tą pačią dieną. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Advagraf

Nustojus vartoti Advagraf gali padidėti persodinto organo atmetimo reakcijos pavojus. Nenustokite vartoti vaisto tol, kol Jūsų gydytojas nenudrošys tai padaryti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Advagraf slopina Jūsų organizmo gynybos mechanizmus (imuninę sistemą). Dėl šios priežasties Jūsų organizmas nebegalės kovoti su infekcijomis taip pat efektyviai. Todėl gerdami Advagraf Jūs galite dažniau užsikrėsti infekcijomis.

Gali pasireikšti sunkių reakcijų, pvz., alerginės ar anafilaksinės reakcijos. Po gydymo Advagraf stebėta gerybinių ir piktybinių auglių.

Buvo pranešta apie gryną eritropoezės ląstelių aplazijos (labai didelis raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas), agranulocitozės (labai didelis baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas) ir hemolizinės anemijos (raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas dėl nenormalaus suirimo) atvejus.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 10 žmonių):

- padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, cukrinis diabetas, padidėjęs kalio kiekis kraujyje;

- miego sutrikimai;
- drebulys, galvos skausmas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai;
- viduriavimas, pykinimas;
- inkstų sutrikimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

- sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius (kraujo plokštelių, raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių), padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, pakitęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (stebimas kraujo tyrimų rezultatuose);
- sumažėjęs magnio, fosforo, kalio, kalcio arba natrio kiekis kraujyje, skysčių sanakaupa, padidėjęs šlapimo rūgšties arba lipidų kiekis kraujyje, apetito stoka, padidėjęs kraujo rūgštingumas, kiti kraujyje esančių elektrolitų sutrikimai (stebimi kraujo tyrimų rezultatuose);
- nerimas, sumišimas ir orientacijos sutrikimas, depresija, nuotaikos pokyčiai, naktiniai košmarai, haliucinacijos, psichikos sutrikimai;
- traukuliai, suvokimo sutrikimai, dilgčiojimas ir tirpimas (kartais skausmingi) plaštakose ir pėdose, svaigulys, sutrikęs gebėjimas rašyti, nervų sistemos sutrikimai;
- neryškus matymas, padidėjęs akių jautrumas šviesai, akių sutrikimai;
- spengimas ausyse;
- sumažėjusi kraujotaka širdies kraujagyslėse, dažnesnis širdies plakimas;
- kraujavimas, dalinis arba visiškas kraujagyslių užsikimšimas, sumažėjęs kraujospūdis;
- dusulys, plaučių kvėpavimo audinio sutrikimai, skystis pleuros ertmėje, ryklės uždegimas, kosulys, į gripo panašūs simptomai;
- skrandžio sutrikimai, pvz., uždegimas arba opa, sukeliantys pilvo skausmą arba viduriavimą, kraujavimas skrandyje, uždegimas arba opa burnoje, skysčio sanakaupa pilve, vėmimas, pilvo skausmas, sutrikęs virškinimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas, dujų išėjimas, tuštinimasis skystomis išmatomis;
- tulžies latako sutrikimas, pageltonavusi oda dėl kepenų funkcijos sutrikimo, kepenų audinio pažeidimas ir kepenų uždegimas;
- niežulys, bėrimas, nuplikimas, spuogai, padidėjęs prakaitavimas;
- sąnarių, kojų, nugaros ir pėdų skausmas, raumenų spazmai;
- inkstų funkcijos nepakankamumas, sumažėjęs šlapimo susidarymas, sutrikęs arba skausmingas šlapinimasis;
- bendras silpnumas, karščiavimas, skysčių kaupimasis organizme, skausmas ir diskomforto pojūtis, padidėjęs kraujyje šarminės fosfatazės kiekis, padidėjęs kūno svoris, sutrikęs kūno temperatūros pojūtis;
- transplantato pirminės funkcijos sutrikimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių):

- kraujo krešumo sutrikimai, sumažėjęs visų kraujo ląstelių skaičius (stebimas kraujo tyrimų rezultatuose);
- sumažėjęs skysčių kiekis organizme, negalėjimas pasišlapinti;
- nenormalūs kraujo tyrimų rezultatai: sumažėjęs baltymo arba cukraus (gliukozės) kiekis, padidėjęs fosfatų kiekis, padidėjęs fermento laktatdehidrogenazės kiekis;
- koma, kraujo išsiliejimas į galvos smegenis, insultas, paralyžius, galvos smegenų sutrikimai, kalbos sutrikimai, atminties pakitimas;
- drumstas akies lęšis, susilpnėjusi klausa;
- nereguliarus širdies ritmas, širdies sustojimas, sumažėjęs širdies veiklos pajėgumas, širdies raumens sutrikimas, širdies raumens sustorėjimas, stiprus širdies plakimas, EKG pakitimai, širdies ritmo ir pulso pakitimai;
- galūnių venų trombozė, šokas;
- kvėpavimo nepakankamumas, kvėpavimo sistemos ligos, astma;
- žarnų nepraeinamumas, padidėjęs amilazės aktyvumas kraujyje, skrandžio turinio atpylimas į stemplę, skrandžio išsituštinimo sulėtėjimas;
- odos uždegimas, deginimo pojūtis veikiant saulės šviesai odą;
- sąnarių ligos;

- skausmingos mėnesinės ir sutrikęs kraujavimas mėnesinių metu;
- Daugybiniai organų pažeidimai, į gripą panaši liga, padidėjęs jautrumas karščiui ir šalčiui, spaudimo jausmas krūtinėje, nervingumas ar nenormali savijauta, sumažėjęs kūno svoris.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių):

- dėl pakitusio krešumo smulkios kraujosruvos odoje;
- padidėjęs raumenų tonusas;
- aklumas, kurtumas;
- skysčio sanakaupa apie širdį;
- ūminis kvėpavimo sutrikimas;
- cistų susidarymas kasoje;
- kraujotakos sutrikimai kepenyse;
- sunki liga, kurios metu susidaro pūslės odoje, burnos gleivinėje, akyse, lyties organų gleivinėse, padidėjęs plaukuotumas;
- troškulys, kritimai, spaudimo jausmas krūtinėje, sumažėjęs judrumas, opos.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 10 000 žmonių):

- raumenų silpnumas;
- nenormalūs širdies pokyčiai, nustatyti skenuojant;
- kepenų nepakankamumas;
- skausmingas šlapinimasis su krauju;
- padidėjęs riebalinio audinio kiekis.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- regos nervo pažeidimai (optinė neuropatija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Advagraf

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos. Pailginto atpalaidavimo kietąsias kapsules vartoti 1 metus nuo aliumininio įpakavimo atidarymo.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Advagraf sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra takrolimuzas.
Kiekvienoje Advagraf 0,5 mg kapsulėje yra 0,5 mg takrolimuzo (monohidrato pavidalu).
Kiekvienoje Advagraf 1 mg kapsulėje yra 1 mg takrolimuzo (monohidrato pavidalu).
Kiekvienoje Advagraf 3 mg kapsulėje yra 3 mg takrolimuzo (monohidrato pavidalu).
Kiekvienoje Advagraf 5 mg kapsulėje yra 5 mg takrolimuzo (monohidrato pavidalu).

- Pagalbinės medžiagos yra:
Kapsulės turinys: hipromeliozė, etilceliuliozė, laktozė, magnio stearatas.
Kapsulės apvalkalas: titano dioksidas (E 171), geltonasis geležies oksidas (E 172), raudonasis geležies oksidas (E 172), natrio laurilsulfatas, želatina.
Spausdinimo dažai: šelakas, lecitinas (sojų), simetikonas, raudonasis geležies oksidas (E 172), hidroksipropilceliuliozė.

Advagraf išvaizda ir kiekis pakuotėje

Advagraf 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės yra želatininės kapsulės, ant geltono kapsulės dangtelio raudonai įspausta “0.5 mg”, o ant oranžinio kapsulės korpuso, kuriame yra baltų miltelių, - “★ 647”.

Advagraf 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 10 kapsulių arba dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse, kurios yra apsauginėje pakuotėje iš folijos kartu su sausikliu. Pakuotėje gali būti 30, 50 ar 100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių lizdinėse plokštelėse arba pakuotėse po 30×1, 50×1 ir 100×1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse.

Advagraf 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės yra želatininės kapsulės, ant balto kapsulės dangtelio raudonai įspausta “1 mg”, o ant oranžinio kapsulės korpuso, kuriame yra baltų miltelių, - “★ 677”.

Advagraf 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 10 kapsulių arba dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse, kurios yra apsauginėje pakuotėje iš folijos kartu su sausikliu. Pakuotėje gali būti 30, 50, 60 ar 100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių lizdinėse plokštelėse arba pakuotėse po 30×1, 50×1, 60×1 ir 100×1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse.

Advagraf 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės yra želatininės kapsulės, ant oranžinio kapsulės dangtelio raudonai įspausta “3 mg”, o ant oranžinio kapsulės korpuso, kuriame yra baltų miltelių, - “★ 637”.

Advagraf 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 10 kapsulių arba dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse, kurios yra apsauginėje pakuotėje iš folijos kartu su sausikliu. Pakuotėje gali būti 30, 50 ar 100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių lizdinėse plokštelėse arba pakuotėse po 30×1, 50×1 ir 100×1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse.

Advagraf 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės yra želatininės kapsulės, ant pilkšvai rausvo kapsulės dangtelio raudonai įspausta “5 mg”, o ant oranžinio kapsulės korpuso, kuriame yra baltų miltelių, - “★ 687”.

Advagraf 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 10 kapsulių, arba dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse, kurios yra apsauginėje pakuotėje iš folijos kartu su sausikliu. Pakuotėje gali būti 30, 50 ar 100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių lizdinėse plokštelėse arba pakuotėse po 30×1, 50×1 ir 100×1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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
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 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) takrolimuzo (sisteminio veikimo) periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Sąveika su izavukonazolu

Izavukonazolas yra vidutinio stiprumo CYP3A4/5 inhibitorius ir vartojant jį kartu su tokiais substratais kaip imunosupresantas takrolimuzas, gali padidėti sisteminė takrolimuzo ekspozicija. Izavukonazolas tirpalo pavidalu skiriamas invazine aspergilioze ir mukormikoze infekuotiems pacientams, kurie negali būti gydomi amfotericinu B. Remiantis dviejų literatūros šaltiniuose aprašytų atvejų, paskelbtų farmakokinetikos tyrimų su sveikais suaugusiaisiais ir retrospektyvinių tyrimų su pacientais po kepenų persodinimo, kurie kaip tarnsplantato gavėjai gali būti ypač imlūs grybelinėms infekcijoms dėl imunosupresijos ir todėl tikėtinas izavukonazolio skyrimas šiai populiacijai, kada negali būti skiriamas amfotericinas B, duomenimis, PRAC padarė išvadą, kad takrolimuzo preparato informacija turi būti atnaujinta, siekiant atspindėti šią galimą sąveiką.

Sąveika su kobicistatu

Kobicistatas yra selektyvus CYP3A4 inhibitorius. Vaistų tarpusavio sąveikos tarp takrolimuzo ir kobicistato signalas buvo patvirtintas remiantis literatūros šaltiniuose identifikuotais atvejais, taip pat *EudraVigilance* duomenų bazėje identifikuotais keturiais papildomais atvejais, įskaitant du literatūros šaltiniuose aprašytus atvejus. Nors atvejų, kurie buvo identifikuoti vartojant takrolimuzą, skaičius yra nedidelis, farmakokinetinė sąveika per CYP3A4 yra biologiškai patikima ir jau įtraukta į preparatų, kurių sudėtyje yra kobicistato, preparato charakteristikų santrauką (PCS). Atsižvelgiant į tai, kad takrolimuzas turi siaurą terapinį indeksą, susijusį su didelių dozių toksiškumu, preparato informacija turi būti atnaujinta, siekiant atspindėti šią galimą sąveiką.

Sąveika su tirozino kinazės inhibitoriais nilotinibu ir imatinibu

Nilotinibas yra santykinai stiprus CYP3A4 inhibitorius ir atitinkamas monitoringas ir dozės koregavimas gydymo nilotinibu metu gali būti reikalingas CYP3A4 substratams, kurie turi siaurą terapinį indeksą, įskaitant takrolimuzą. Imatinibas yra substratas, kuris gali slopinti CYP3A4, todėl atsargumo priemonės rekomenduojamos vartojant kartu su CYP3A4 substratais, kurie turi siaurą terapinį indeksą, tokiais kaip takrolimuzas. Atsižvelgiant į vieną identifikuotą tarpusavio sąveikos tarp takrolimuzo ir nilotinibo atvejį ir du biologiškai patikimus atvejus su imatinibu, takrolimuzo siaurą terapinį indeksą ir specialistų klinikinį paskyrimą šiuos vaistinius preparatus vartoti kartu, rekomenduojama atnaujinti preparato informaciją.

Sąveika su ritonaviru (yra tiesioginio veikimo priešvirusinių kombinacijų hepatito C gydymui sudėtyje)

Ritonaviro fiksuotos dozės kombinacija kartu su ombitasviru ir paritapreviru vartojama kartu su ar be dasabuviro hepatito C gydymui. Šioje kombinacijoje jis veikia kaip farmakokinetikos stipriklis, ne kaip priešvirusinė priemonė. Takrolimuzo preparato informacijoje įspėjama apie galimą tarpusavio sąveiką su ritonaviru, kai jis vartojamas kaip ŽIV proteazės inhibitorius. Atsižvelgiant į farmakokinetikos tyrimus, retrospektyvinę analizę ir esmines dozės koregavimo rekomendacijas ombitasviro/paritapreviro/ritonaviro ir dasabuviro preparato charakteristikų santraukose, PRAC padarė išvadą, kad į preparato informaciją būtų įtraukta ombitasviro/paritapreviro/ritonaviro +/- dasabuviro tarpusavio sąveika.

Sąveika su mikofenolio rūgštimi

Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, farmakokinetikos ir kai kuriais kitais tyrimais, manoma, kad kai takrolimuzas skiriamas su tam tikra mikofenolio rūgšties preparato doze, mikofenolio rūgšties ekspozicija yra didesnė vartojant kartu su takrolimuzu, nei vartojant kartu su ciklosporinu, nes

ciklosporonas trikdo mikofenolio rūgšties recirkuliaciją, o takrolimuzas tokio poveikio neturi. Rekomenduojama atnaujinti preparato informaciją pateikiant informaciją gydytojams apie gydymo ciklosporinu keitimą gydymu takrolimuzu kai vartojama mikofenolio rūgštis.

Optinė neuropatija

Remiantis eile identifikuotų atvejų, aprašančių pacientams pasireiškusių abipusės optinės neuropatijos atvejus, susijusių su takrolimuzo profilaktika, registruotojai buvo paprašyti pateikti surinktus duomenis, galimai susijusius su optine neuropatija. Turimi įrodymai pagrindžia priežastinį ryšį tarp takrolimuzo ir optinės neuropatijos ir todėl preparato informacija turi būti atnaujinta, remiantis teigiamos reakcijos į vaistinio preparato vartojimo nutraukimą atvejais ir pagrįstu laikinu ryšiu.

Trombotinė mikroangiopatija

Remiantis *Swissmedic* duomenimis, literatūroje aprašytais atvejais su pacientais po inkstų persodinimo, retrospektyvine analize su 14 pacientų ir sisteminė literatūros apžvalga, padaryta išvada, kad yra įrodymų apie takrolimuzo sukeltą toksinų sąlygojamą trombotinę mikroangiopatiją su normaliu ADAMTS13 aktyvumu. Todėl preparato informacija turi būti atnaujinta pateikiant informaciją gydytojams, kad takrolimuzas gali sukelti trombotinę mikroangiopatiją su normaliu ADAMTS13 aktyvumu.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl takrolimuzo (sisteminio veikimo), laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra takrolimuzo (sisteminio veikimo), naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.