

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Advagraf 0,5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Advagraf 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Advagraf 3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Advagraf 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Advagraf 0,5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas:

Katra ilgstošās darbības cietā kapsula satur 0,5 mg takrolīma (Tacrolimus) (monohidrāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: Katra kapsula satur 51,09 mg laktozes.
Kapsulu marķēšanai lietotā apdrukas tinte satur nelielu daudzumu sojas lecitīna (0,48% no kopējā apdrukas tintes sastāva).

Advagraf 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas:

Katra ilgstošās darbības cietā kapsula satur 1 mg takrolīma (Tacrolimus) (monohidrāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: Katra kapsula satur 102,17 mg laktozes.
Kapsulu marķēšanai lietotā apdrukas tinte satur nelielu daudzumu sojas lecitīna (0,48% no kopējā apdrukas tintes sastāva).

Advagraf 3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas:

Katra ilgstošās darbības cietā kapsula satur 3 mg takrolīma (Tacrolimus) (monohidrāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: Katra kapsula satur 306,52 mg laktozes.
Kapsulu marķēšanai lietotā apdrukas tinte satur nelielu daudzumu sojas lecitīna (0,48% no kopējā apdrukas tintes sastāva).

Advagraf 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas:

Katra ilgstošās darbības cietā kapsula satur 5 mg takrolīma (Tacrolimus) (monohidrāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: Katra kapsula satur 510,9 mg laktozes.
Kapsulu marķēšanai lietotā apdrukas tinte satur nelielu daudzumu sojas lecitīna (0,48% no kopējā apdrukas tintes sastāva).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības cietā kapsula.

Advagraf 0,5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Želatīna kapsulas ar sarkanu uzrakstu "0.5 mg" uz gaiši dzeltenā kapsulas vāciņa un "★ 647" uz oranžā kapsulas korpusa, satur baltu pulveri.

Advagraf 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Želatīna kapsulas ar sarkanu uzrakstu "1 mg" uz baltā kapsulas vāciņa un "★ 677" uz oranžā kapsulas korpusa, satur baltu pulveri.

Advagraf 3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Želatīna kapsulas ar sarkanu uzrakstu "3 mg" uz oranžā kapsulas vāciņa un "★ 637" uz oranžā kapsulas korpusa, satur baltu pulveri.

Advagraf 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Želatīna kapsulas ar sarkanu uzrakstu "5 mg" uz pelēcīgi sarkanā kapsulas vāciņa un "★ 687" uz oranžā kapsulas korpusa, satur baltu pulveri.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Transplantāta tremes profilakse pieaugušiem nieru vai aknu allotransplantāta recipientiem.

Allotransplantāta tremes terapijai, kas nepakļaujas ārstēšanai ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem pieaugušiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Advagraf ir vienreiz dienā iekšķīgi lietojama takrolima zāļu forma. Terapijai ar Advagraf nepieciešama rūpīga novērošana, kas jāveic atbilstoši apmācītam un aprīkotam personālam. Parakstīt šīs zāles un veikt izmaiņas imūnsupresīvā terapijā drīkst tikai tādi ārsti, kuriem ir pieredze imūnsupresīvā terapijā un pacientu, kuriem veikta orgānu transplantācija, kontrolē.

Neuzmanības izraisīta, netīša vai nepārraudzīta ātras vai ilgstošas darbības takrolima zāļu formu maiņa nav droša. Klīniski nozīmīgu takrolima sistēmiskās iedarbības atšķirību dēļ tā var izraisīt transplantāta atgrūšanu vai palielināt blakusparādību, arī nepietiekama vai pārmērīga imūnnomākuma, sastopamību. Pacientiem visu laiku jālieto viena takrolima zāļu forma atbilstoši ikdienas dozēšanas shēmai; zāļu formu vai lietošanas shēmu drīkst mainīt tikai stingrā transplantācijas speciālista uzraudzībā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktus). Pēc pārejas uz kādu citu zāļu formu, lai nodrošinātu takrolima sistēmiskās iedarbības saglabāšanos, jāveic terapeitiska zāļu uzraudzība un jāpielāgo deva.

Devas

Ieteicamās sākumdevas, kas norādītas turpmāk, paredzētas izmantot tikai vadlīnijām. Advagraf parasti ordinē kopā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem uzreiz pēc operācijas. Deva var būt atkarīga no ordinētās imūnsupresīvās terapijas un to var mainīt. Advagraf deva jāizvēlas galvenokārt, balstoties uz klīnisku tremes novērtējumu un individuālu katra pacienta panesību, ko izvērtē, nosakot koncentrācijas līmeni asinīs (skatīt zemāk "Zāļu lietošanas kontrole"). Ja novēro klīniskas tremes pazīmes, jāapsver imūnsupresīvās terapijas shēmas maiņa.

Pacientiem ar nieru un aknu transplantāciju *de novo*, takrolima AUC₀₋₂₄ līmenis Advagraf pirmajā lietošanas dienā bija attiecīgi par 30% un 50% zemāks, salīdzinot ar ekvivalentām ātras darbības kapsulu (Prograf) devām. Pacientiem ar nieru un aknu transplantātiem 4.dienā novēroja līdzīgu sistēmisko ekspozīciju, nosakot minimālo koncentrāciju abām zāļu formām. Ieteicama rūpīga un pastāvīga takrolima minimālās koncentrācijas novērošana pirmajās divās nedēļās pēc transplantācijas, lietojot Advagraf, lai pārlicinātos par adekvātu zāļu iedarbību tūlītējā pēctransplantācijas periodā. Tā kā takrolims ir savienojums ar zemu klīrensu, Advagraf devas pielāgošana var aizņemt vairākas dienas līdz līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai.

Lai nomāktu transplantāta tremi, jānodrošina nepārtraukta imūnsupresija; līdz ar to nevar ierobežot iekšķīgi lietojamas terapijas ilgumu.

Nieru transplantāta tremes profilakse

Terapija ar Advagraf jāsāk ar 0,20 – 0,30 mg/kg/diennaktī, lietojot vienreiz dienā no rīta. Lietošana jāsāk 24 stundu laikā pēc operācijas beigām.

Periodā pēc transplantācijas Advagraf deva parasti jāsamazina. Dažos gadījumos vienlaikus var nelietot citus imūnsupresijas līdzekļus (Advagraf monoterapija). Pacienta stāvokļa pārmaiņas periodā pēc transplantācijas var mainīt takrolima farmakokinētiku un var rasties nepieciešamība pēc devas pielāgošanas.

Aknu transplantāta tremes profilakse

Terapija ar Advagraf jāsāk ar 0,10 – 0,20 mg/kg/diennaktī, lietojot vienreiz dienā no rīta. Lietošana jāsāk 12-18 stundu laikā pēc operācijas beigām.

Periodā pēc transplantācijas Advagraf deva parasti jāsamazina. Dažos gadījumos vienlaikus var nelietot citus imūnsupresijas līdzekļus (Advagraf monoterapija). Pacienta stāvokļa uzlabošanās periodā pēc transplantācijas var izmainīties takrolima farmakokinētika un var rasties nepieciešamība pēc devas pielāgošanas.

Pāreja no Prograf uz Advagraf

Pacientiem ar allotransplantātu, kuri saņem balstterapiju ar Prograf kapsulām divreiz dienā, bet vēlas lietot Advagraf kapsulas vienreiz dienā, pāreja jāveic izvēloties analogisku diennakts devu 1:1 (mg:mg). Advagraf jālieto no rīta.

Stabiliem pacientiem pāreja no Prograf kapsulām (divreiz dienā) uz Advagraf (vienreiz dienā) 1:1 (mg:mg) summāru pamata dienas devu, takrolima sistēmiskā ekspozīcija (AUC_{0-24}) Advagraf lietošanas gadījumā bija zemāka par 10% nekā lietojot Prograf. Takrolima attiecība starp minimālo koncentrāciju (C_{24}) un sistēmiskās ekspozīcijas (AUC_{0-24}) līmeņiem ir vienāda gan Advagraf, gan Prograf gadījumos. Pārejas gadījumā no Prograf kapsulām uz Advagraf nepieciešama minimālās koncentrācijas novērošana pirms pāriešanas, un divu nedēļu laikā pēc pāriešanas. Pēc pāriešanas jānovēro takrolima minimālā koncentrācija un, ja tas nepieciešams, jāpielāgo deva, lai uzturētu līdzīgu sistēmisku ekspozīciju. Nepieciešama devas pielāgošana, lai nodrošinātu un uzturētu līdzīgu sistēmisku ekspozīciju.

Terapijas maiņa no ciklosporīna uz takrolimu

Mainot pacientiem terapiju, kas balstīta uz ciklosporīnu, pret terapiju, kam pamatā ir takrolims, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktus). Nav ieteicama vienlaicīga ciklosporīna un takrolima lietošana. Pirms uzsākt terapiju ar Advagraf, jānovērtē ciklosporīna koncentrācija asinīs un pacienta klīniskais stāvoklis. Ja ir paaugstināta ciklosporīna koncentrācija asinīs, lietošana jāatliek. Praktiski terapija ar takrolimu tiek uzsākta 12 – 24 stundas pēc ciklosporīna pārtraukšanas. Pēc terapijas maiņas jāturpina kontrolēt ciklosporīna koncentrācija asinīs, jo ciklosporīna klīrenss var izmainīties.

Allotransplantāta tremes terapija

Lai ārstētu tremes reakcijas epizodes, var lietot palielinātas takrolima devas, papildus kortikosteroīdu terapiju un īsus monoklonālo vai poliklonālo antivielu terapijas kursus. Ja novēro toksicitātes pazīmes (piemēram, smagas blakusparādības – skatīt 4.8. apakšpunktu), var rasties nepieciešamība mazināt Advagraf devu.

Allotransplantāta tremes terapija pēc nieru vai aknu transplantācijas

Lai citu imūnsupresijas līdzekli nomainītu uz Advagraf vienreiz dienā, terapija jāsāk iekšķīgi ar sākuma devu, kas ieteicama nieru un aknu transplantācijas gadījumā attiecīgi, transplantāta tremes profilaksei.

Allotransplantāta tremes terapija pēc sirds transplantācijas

Pieaugušiem pacientiem, kuriem terapiju nomaina uz Advagraf, sākuma iekšķīgi lietojamā deva 0,15 mg/kg/diennaktī jālieto vienreiz dienā no rīta.

Allotransplantāta tremes terapija pēc cita veida allotransplantācijas

Kaut gan nav pieejami klīniskie dati par Advagraf lietošanu pacientiem ar plaušu, aizkuņģa dziedzera vai zarnu transplantātiem, pacienti pēc plaušu transplantācijas Prograf kapsulas lietoja iekšķīgi -

sākuma devā 0,10-0,15 mg/kg/diennaktī, pēc aizkuņģa dziedzera transplantācijas - iekšķīgi sākuma devā 0,2 mg/kg/diennaktī, pēc zarnu transplantācijas - iekšķīgi sākuma devā 0,3 mg/kg/diennaktī.

Zāļu lietošanas kontrole

Devas galvenokārt jāizvēlas, ņemot vērā tremes klīnisko novērtējumu un panesību katram konkrētam pacientam, kontrolējot kopējo takrolima minimālo koncentrāciju asinīs.

Kā palīg līdzeklis devas optimizēšanai pieejami vairāki imunoloģiskie testi takrolima koncentrācijas noteikšanai asinīs. Jāveic literatūrā publicēto koncentrāciju rūpīga salīdzināšana ar individuāliem klīniskās prakses radītājiem, izmantojot zināšanas par lietotām imunoloģisko testu metodēm. Pašlaik klīniskā praksē kopējo koncentrāciju asinīs nosaka ar imunoloģiskiem testiem. Attiecība starp takrolima minimālo koncentrāciju (C_{24}) un sistēmisku ekspozīciju (AUC_{0-24}) ir vienāda diviem formulējumiem Advagraf un Prograf.

Periodā pēc transplantācijas jākontrolē takrolima minimālā koncentrācija asinīs. Takrolima minimālā koncentrācija asinīs jānosaka aptuveni 24 stundas pēc Advagraf lietošanas, tieši pirms nākamās devas. Ieteicama minimālās koncentrācijas pastāvīga novērošana agrīnā pēctransplantācijas periodā divu nedēļu laikā, kuram seko periodiska kontrole balstterapijas laikā. Takrolima minimālais līmenis asinīs stingri jākontrolē pēc pārejas no Prograf uz Advagraf, devas pielāgošanas, imūnosupresīvas terapijas maiņas vai pēc vienlaikus lietošanas ar vielām, kas var mainīt takrolima koncentrāciju asinīs (skatīt 4.5. apakšpunktu). Koncentrācijas asinīs noteikšanas biežums atkarīgs no klīniskās nepieciešamības. Tā kā takrolims ir viela ar zemu klīrensu, pēc Advagraf devas pielāgošanas var paiet vairākas dienas līdz nepieciešamās līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai.

Klīnisko pētījumu dati liecina, ka lielāko pacientu daļu var veiksmīgi ārstēt, ja takrolima minimālā koncentrācija asinīs tiek uzturēta zem 20 ng/ml. Interpretējot koncentrāciju asinīs, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis. Klīniskā praksē, agrīnā pēctransplantācijas periodā minimālā koncentrācija asinīs aknu transplantācijas gadījumā parasti ir robežās no 5 līdz 20 ng/ml un no 10 līdz 20 ng/ml pacientiem ar nieru un sirds transplantātu. Līdz ar to balstterapijas laikā koncentrācija asinīs pacientiem pēc aknu, nieru un sirds transplantācijas parasti ir 5 – 15 ng/ml.

Īpašās pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt nepieciešama devas samazināšana, lai takrolima minimālo koncentrāciju asinīs uzturētu ieteicamā terapijas mērķa robežās.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā nieru darbība neietekmē takrolima farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu), nav nepieciešama devas pielāgošana. Tomēr sakarā ar takrolima nefrotoksisko ietekmi, ieteicama rūpīga nieru funkcijas kontrole (t.i. regulāra kreatinīna koncentrācijas noteikšana serumā, kreatinīna klīrensa aprēķināšana un izdalītā urīna kontrole).

Rase

Salīdzinot ar balto rasi, melnādainiem pacientiem var būt nepieciešamas lielākas takrolima devas, lai sasniegtu vienādu minimālo koncentrāciju.

Dzimums

Nav nekādu pierādījumu, ka vīriešiem un sievietēm jālieto atšķirīgas devas, lai sasniegtu vienādu minimālo koncentrāciju.

Gados vecāki cilvēki

Pašreiz nav datu, kas liecinātu, ka gados vecākiem cilvēkiem nepieciešama devas pielāgošana.

Pediatrikās populācijas pacienti

Advagraf drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Ierobežoti dati ir pieejami, bet ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Advagraf ir reizi dienā iekšķīgi lietojama takrolima zāļu forma. Ieteicams iekšķīgi lietojamo Advagraf dienas devu lietot vienreiz dienā no rīta. Advagraf ilgstošās darbības cietās kapsulas jāieņem nekavējoties pēc izņemšanas no blistera. Pacients jābrīdina, ka nedrīkst norīt adsorbentu. Kapsulas jānorij *veselas*, uzdzerot šķidrumu (vēlams ūdeni). Lai sasniegtu maksimālu zāļu uzsūkšanos, Advagraf parasti vēlams lietot tukšā dūšā vai vismaz 1 stundu pirms vai 2 – 3 stundas pēc ēdienreizes (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja aizmirsta rīta deva, tā jāieņem, cik ātri vien iespējams tajā pašā dienā. Nedrīkst ieņemt dubultu devu nākamā rītā.

Pacientiem, kuri uzreiz pēc transplantācijas nespēj lietot zāles iekšķīgi, takrolimu var ievadīt intravenozi (skatīt Prograf 5 mg/ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai zāļu aprakstu) devā, kas veido apmēram 1/5 daļu no atbilstošai indikācijai paredzētās ieteicamās iekšķīgās devas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret takrolimu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Paaugstināta jutība pret citiem makrolīdiem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Novērotas zāļu lietošanas kļūdas, arī neuzmanības izraisīta, nejauša vai nepārraudzīta ātras vai ilgstošas darbības takrolima zāļu formu aizstāšana. Tas izraisīja nopietnas blakusparādības, arī transplantāta atgrūšanu vai citas blakusparādības, kas var rasties nepietiekamas vai pārmērīgas takrolima iedarbības dēļ. Pacientiem visu laiku jālieto viena takrolima zāļu forma pēc atbilstošas dozēšanas shēmas katru dienu; zāļu formas vai lietošanas shēmu drīkst mainīt tikai stingrā transplantācijas speciālista uzraudzībā (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktus).

Advagraft nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par drošumu un/vai efektivitāti.

Nav pieejami klīniskie dati par Advagraf ilgstošās darbības zāļu formas lietošanu allotransplantāta tremes terapijai, kas bija rezistenta pret ārstēšanu ar citiem imūnosupresijas līdzekļiem pieaugušiem pacientiem.

Pētījumu dati nav pieejami par Advagraf lietošanu transplantāta tremes profilaksei pieaugušiem sirds allotransplantāta recipientiem.

Sākotnējā pēctransplantācijas periodā regulāri jākontrolē šādi rādītāji: asinsspiediens, EKG, neiroloģiskais un vizuālais stāvoklis, glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā, elektrolītu (īpaši kālija) līmenis, aknu un nieru funkcionālie testi, asinsrades rādītāji, asinsreces rādītāji un plazmas olbaltumvielu līmenis. Ja novēro klīniski nozīmīgas pārmaiņas, jāapsver imūnosupresīvās terapijas shēmas pielāgošana.

Ja vielas ar iespējamu mijiedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu) – īpaši spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (piemēram, telaprevīru, boceprevīru, ritonavīru, ketokonazolu, vorikonazolu, itrakonazolu, telitromicīnu vai klaritromicīnu) vai CYP3A4 induktorus (piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu) – lieto kopā ar takrolimu, jākontrolē tā līmenis asinīs, lai atbilstoši pielāgotu takrolima devu nemainīga takrolima iedarbības nodrošināšanai.

Advagraf lietošanas laikā jāizvairās no divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu ārstniecības augu preparātu vai citu ārstniecības augu preparātu lietošanas, jo pastāv mijiedarbības risks, kas spēj vai samazināt takrolima koncentrāciju asinīs un samazināja takrolima terapeitisko efektivitāti, vai paaugstināt takrolima koncentrāciju asinīs un takrolima toksicitātes risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jāizvairās no kombinētas ciklosporīna un takrolīma lietošanas, takrolīms jālieto uzmanīgi pacientiem, kas iepriekš lietojuši ciklosporīnu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Jāizvairās no liela daudzuma kālija vai kāliju aizturošo diurētisko līdzekļu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Noteiktas takrolīma kombinācijas ar zālēm, kam piemīt nefrotoksiska vai neirotoksiska ietekme, var palielināt šās ietekmes risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Imūnsupresanti var ietekmēt atbildes reakciju uz vakcinēšanu, un vakcinācija ārstēšanas laikā ar takrolīmu var būt mazāk efektīva. Jāizvairās no dzīvu, novājinātu vakcīnu lietošanas.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Pacientiem ārstēšanas laikā ar takrolīmu novēroja kuņģa-zarnu trakta perforāciju. Tā kā kuņģa-zarnu trakta perforācija ir medicīniski nopietns stāvoklis, un tā var būt dzīvībai bīstama, nekavējoties jāapsver adekvāta ārstēšana, parādoties pirmajiem aizdomīgiem simptomiem vai pazīmēm.

Tā kā epizodiskas caurejas laikā takrolīma līmenis asinīs var būtiski mainīties, to laikā ieteicama papildus takrolīma koncentrācijas kontrole asinīs.

Sirds funkcijas traucējumi

Prograf lietošanas laikā retos gadījumos pacientiem novērota kambaru hipertrofija vai starpsienas hipertrofija, kas ziņotas kā kardiomiopātijas, un tās iespējamās arī Advagraf lietošanas laikā. Vairums gadījumu bija atgriezeniski un radās galvenokārt tad, kad takrolīma minimālā koncentrācija asinīs bija daudz lielāka par ieteicamo maksimālo līmeni. Citi faktori, kurus novēroja saistībā ar palielinātu šo klīnisko stāvokļu risku, bija iepriekš eksistējoša sirds slimība, kortikosteroīdu lietošana, hipertensija, nieru vai aknu darbības traucējumi, infekcijas, pārmērīgs šķidruma daudzums organismā un tūska. Sakarā ar to, augsta riska pacienti, kuri saņem nozīmīgu imūnsupresīvu terapiju, jākontrolē, veicot ehokardiogrāfiju vai EKG pirms un pēc transplantācijas (piemēram, sākumā pēc 3 mēnešiem un tad pēc 9 – 12 mēnešiem). Konstatējot novirzes no normas, jāapsver Advagraf devas samazināšana vai maiņa uz citu imūnsupresīvu līdzekli. Takrolīms var pagarināt QT intervālu un spēj izraisīt *Torsades de Pointes*. Piesardzība jāievēro pacientiem, kam ir QT intervāla pagarināšanās riska faktori, ieskaitot pacientus, kam anamnezē vai ģimenes vēsturē ir QT intervāla pagarināšanās, sastrēguma sirds mazspēja, bradīaritmija un elektrolītu novirzes no normas. Piesardzība arī jāievēro pacientiem, kam ir diagnosticēts iedzimts pagarinātā QT intervāla sindroms vai iegūts pagarinātā QT intervāla sindroms, vai ir aizdomas par to, kā arī pacientiem, kas vienlaicīgi lieto zāles, kas pagarina QT intervālu, inducē elektrolītu novirzes no normas vai zināms, ka šīs zāles pastiprina takrolīma iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Limfoproliferatīvi traucējumi un ļaundabīgas slimības

Pacientiem ārstēšanas laikā ar takrolīmu novēroja ar Epšteina-Barra vīrusu (EBV) saistītus limfoproliferācijas traucējumus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vienlaikus lietošana kombinācijā ar imūnosupresīviem līdzekļiem, tādām kā antilimfocītu antivielas (piemēram, baziliksīmabs, daklizumabs), paaugstina EBV- saistītu limfoproliferācijas traucējumus. Pacientiem ar negatīvu EBV-Vīrusa Kapsīda Antigēna (VCA) testu, tāpat paaugstina limfoproliferācijas traucējumu attīstīšanos. Līdz ar to, šai pacientu grupai obligāti jānotic EBV-VCA serumā līdz ārstēšanas sākumam ar Advagraf. Ieteicams rūpīgi novērot EBV-PCR reakciju visā ārstēšanas periodā. Pozitīva EBV-PCR reakcija var pastāvēt vairākus mēnešus un tās nav limfoproliferācijas slimības vai limfomas norādošs faktors.

Tāpat kā lietojot citus spēcīgus imunitāti nomācošus līdzekļus, sekundāra vēža risks nav zināms (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tāpat kā citu imūnsupresīvu līdzekļu lietošanas gadījumā, ļaundabīgu ādas pārmaiņu iespējamā riska dēļ, jāierobežo saules staru un UV starojumu ietekme, valkājot aizsargājošu apģērbu un lietojot saules aizsargkrēmu ar augstu aizsardzības faktoru.

Infekcijas, tai skaitā oportūnistiskās infekcijas

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar imūnsupresantiem, ieskaitot Advagraf, ir pakļauti infekciju, tai skaitā oportūnistisko infekciju (bakteriālu, sēnīšinfekciju, vīrusu izraisītu un viensūņu izraisītu) rašanās riskam, tādu kā ar BK vīrusu saistīta nefropātija un progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (*progressive multifocal leukoencephalopathy - PML*), kas saistīta ar Džona Kanningama (JC) vīrusu. Pacientiem arī pastāv paaugstināts inficēšanas risks ar vīrusu hepatītiem (piemēram, B un C hepatīta reaktivācija un *de novo* infekcijas, kā arī E hepatīts, kas var attīstīties hroniskajā formā). Šīs infekcijas bieži ir saistītas ar augstu kopējo imūnsupresīvo slodzi un var izraisīt nopietnas vai letālas sekas, kas ārstam jāņem vērā nosakot diferenciāldiagnozi pacientiem ar nomāktu imūnsistēmu, kuriem vērojama aknu vai nieru funkcijas pasliktināšanās vai neiroloģiskie simptomi. Novērsšana un ārstēšana jāveic saskaņā ar atbilstošām klīniskām vadlīnijām.

Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES)

Ziņots, ka ar takrolimu ārstētiem pacientiem attīstās mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (*posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*). Ja takrolimu lietojošiem pacientiem rodas par PRES liecinoši simptomi, piemēram, galvassāpes, psihiskā stāvokļa pārmaiņas, krampji un redzes traucējumi, jāveic radioloģiska procedūra (piemēram, MR skenēšana). Ja tiek diagnosticēts PRES, ieteicams nodrošināt atbilstošu asinsspiediena un krampju kontroli un tūlīt pārtraukt sistēmisku takrolima lietošanu. Pēc atbilstošu pasākumu veikšanas lielākā daļa pacientu pilnībā atveseļojas.

Acu bojājumi

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar takrolimu, ziņots par acu bojājumiem, dažreiz progresējošiem līdz redzes zudumam. Dažos gadījumos ziņoja par lēmumu pāriet uz alternatīvu imūnsupresiju. Pacienti jābrīdina par nepieciešamību ziņot par izmaiņām redzes asumā, izmaiņām krāsu redzē, neskaidru redzi vai redzes lauka defektiem un šādos gadījumos ir ieteicams nekavējošs novērtējums un nosūtīšana pie acu ārsta, ja nepieciešams.

Sarkanās rindas šūnu aplāzija

Ārstējot pacientus ar takrolimu, ir ziņots par sarkanās rindas šūnu aplāzijas (*pure red cell aplasia, PRCA*) gadījumiem. Visiem pacientiem bija tādi PRCA rašanās riska faktori kā parvovīrusa B19 infekcija, pamatslimība vai vienlaikus zāļu lietošana, kas saistīta ar PRCA.

Īpašas pacientu grupas

Ir ierobežoti dati par pacientiem, kuri nepieder baltajai rasei, un pacientiem ar palielinātu imunoloģisku risku (piemēram, retransplantācija, pierādījumi par reaktīvu antivielu spektru (*panel reactive antibodies – PRA*)).

Pacientiem ar smagu aknu bojājumu var būt nepieciešama devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Advagraf kapsulas satur laktozi. Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

Advagraf kapsulu apdrukai lietotā tinte satur sojas lecītinu. Pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret zemesriekstiem vai soju, jāsamēro paaugstinātas jutības risks un smagums pret labvēlīgu ietekmi no Advagraf lietošanas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sistēmiski pieejams takrolims metabolizējas ar aknu CYP3A4 enzīma palīdzību. Pierādīts arī gastrointestināls metabolisms, ko zarnu sienā veic CYP3A4. Lietojot vienlaikus vielas, kas inhibē vai inducē CYP3A4, var mainīties takrolima metabolisms un līdz ar to samazināties vai palielināties takrolima koncentrācija asinīs.

Stingri ieteicams rūpīgi kontrolēt takrolima koncentrāciju asinīs, kā arī QT intervāla pagarināšanos (ar EKG), nieru darbību un citas blakusparādības, ja vienlaikus tiek lietotas šādas zāles, kas var potenciāli mainīt CYP3A4 metabolismu vai citādāk ietekmēt takrolima līmeni asinīs, un atbilstoši pārtraukt takrolima lietošanu vai pielāgot tā devu, lai saglabātu līdzīgu takrolima iedarbību (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktus).

CYP3A4 inhibitori, kas var palielināt takrolima līmeni asinīs

Klīniski novērots, ka takrolima koncentrāciju asinīs paaugstina:

Izteikta mijiedarbība novērota ar tādiem pretsēnīšu līdzekļiem kā ketokonazols, flukonazols, itrakonazols, vorikonazols un izavukonazols, makrolīdu grupas antibiotiku eritromicīnu, HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonavīru, nelfinavīru, sahinavīru) vai CHV proteāzes inhibitoriem (piemēram, telaprevīru, boceprevīru un ombitasvīra un paritaprevīra kombināciju ar ritonavīru, kad tiek lietots ar dasabuvīru vai bez tā), farmakokinētikas pastiprinātāju kobicistatu un tirazīnkināzes inhibitoriem – nilotinibu un imatinibu. Lietojot vienlaikus šīs zāles, gandrīz visiem pacientiem var būt nepieciešama takrolima devas samazināšana. Farmakokinētiskie pētījumi norāda, ka līmeņa paaugstināšanās asinīs ir galvenokārt takrolima perorālas biopieejamības paaugstināšanās rezultāts, sakarā ar metabolisma inhibēšanu kuņģa-zarnu traktā. Ietekme uz aknu klīrensu ir mazāk izteikta. Vājāka mijiedarbība novērota ar klotrimazolu, klaritromicīnu, josamicīnu, nifedipīnu, nikardipīnu, diltiazemu, verapamilu, amiodarons, danazolu, etinilestradiolu, omeprazolu, nefazodonu un Ķīniešu ārstniecības augu preparātu, kas satur *Schisandra sphenanthera* ekstraktu.

In vitro novērots, ka iespējami takrolima metabolisma inhibitori ir:

bromokriptīns, kortizons, dapsons, ergotamīns, gestodēns, lidokaīns, mefenitoīns, mikonazols, midazolāms, nilvadipīns, noretindrons, hinidīns, tamoksifēns, (triacetil) oleandomicīns.

Ziņots, ka greipfrūtu sula palielina takrolima koncentrāciju asinīs un tādēļ no tās lietošanas ir jāizvairās.

Lansoprazols un ciklosporīns ir spējīgi inhibēt takrolima CYP3A4-pastarpinātu metabolismu un tādējādi paaugstināt takrolima kopēju koncentrāciju asinīs.

Cita mijiedarbība, kas var palielināt takrolima līmeni asinīs

Takrolīms plaši saistās ar plazmas olbaltumvielām. Jāņem vērā iespējama mijiedarbība ar citām aktīvām vielām, kurām ir augsta afinitāte pret plazmas olbaltumvielām (piemēram, NPL, iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem vai iekšķīgi lietojamiem pretdiabēta līdzekļiem).

Citu mijiedarbību, kas var pastiprināt sistēmisku takrolima ietekmi, var izraisīt prokinētiski līdzekļi (piemēram, metoklopramīds un cisaprīds), cimetidīns un magnija/alumīnija hidroksīds.

CYP3A4 induktori, kas var samazināt takrolima līmeni asinīs

Klīniski novērots, ka takrolima koncentrāciju asinīs samazina:

Spēcīga mijiedarbība novērota ar rifampicīnu, fenitoīnu, divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*), kā dēļ gandrīz visiem pacientiem var būt nepieciešama palielināta takrolima deva. Klīniski nozīmīga mijiedarbība novērota arī ar fenobarbitālu. Novērots, ka kortikosteroīdu balstdeva samazina takrolima līmeni asinīs.

Augstas prednizolona vai metilprednizolona devas, ko lieto akūtas tremes ārstēšanai, var palielināt vai samazināt takrolima līmeni asinīs.

Karbamazepīns, metamizols un izoniazīds var samazināt takrolima koncentrāciju.

Takrolima ietekme uz citu zāļu metabolismu

Zināms, ka takrolīms ir CYP3A4 inhibitors; tādēļ takrolima un citu zāļu, ko metabolizē CYP3A4, vienlaikus lietošana var ietekmēt šo zāļu metabolismu.

Lietojot vienlaikus ar takrolīmu, pagarinās ciklosporīna eliminācijas pusperiods. Papildus tam var rasties sinerģiska/papildus nefrotoksiska ietekme. Šā iemesla dēļ kombinēta ciklosporīna un takrolīma lietošana nav ieteicama un pacientiem, kam tiek ordinēts takrolīms un kuri iepriekš lietojuši ciklosporīnu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktus).

Konstatēja, ka takrolīms palielina fenitoīna koncentrāciju asinīs.

Tā kā takrolīms var mazināt steroīdu kontraceptīvo līdzekļu klīrensu, kas var radīt pastiprinātu hormonu ietekmi uz organismu, īpaša uzmanība jāpievērš kontracepcijas metodes izvēlei.

Nav pieejams pietiekams daudzums informācijas par mijiedarbību starp takrolimu un stafīniem. Klīniskie dati liecina, ka, lietojot vienlaikus ar takrolimu, stafīnu farmakokinētika būtiski nemainās. Dati par dzīvniekiem liecina, ka takrolims var iespējami pazemināt fenobarbitāla un antipirīna klīrensu un pagarināt to eliminācijas pusperiodu.

Mikofenolskābe

Piesardzība jāievēro, pārejot no kombinētās terapijas ar ciklosporīnu, kurš iesaistās mikofenolskābes enterohepatiskajā recirkulācijā, uz takrolimu, kuram nepiemīt šāda iedarbība, tā kā rezultātā var rasties mikofenolskābes iedarbības izmaiņas. Zālēm, kuras iesaistās mikofenolskābes enterohepatiskajā ciklā, ir potenciāls samazināt mikofenolskābes līmeni plazmā un tās iedarbīgumu. Mikofenolskābes terapeitiskā zāļu monitorēšana var būt nepieciešama, pārejot no ciklosporīna uz takrolimu vai otrādi.

Cita veida mijiedarbība, kas izraisījusi klīniski nelabvēlīgu ietekmi

Takrolima vienlaikus lietošana ar zālēm, kam zināma nefrotoksiska vai neirotoksiska ietekme (piemēram, aminoglikozīdiem, girāzes inhibitoriem, vankomicīnu, kotrimoksazolu, NPL, ganciklovīru vai aciklovīru), var šo ietekmi pastiprināt.

Pastiprināta nefrotoksicitāte novērota pēc amfotericīna B un ibuprofēna vienlaikus lietošanas ar takrolimu.

Tā kā takrolima terapija var izraisīt hiperkaliēmiju vai paaugstināt jau esošu hiperkaliēmiju, jāizvairās no liela kālija daudzuma vai kālija aizturošu diurētiku (piemēram, amilorīda, triamterēna vai spironolaktona) lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsupresanti var ietekmēt atbildes reakciju pret vakcināciju, kas takrolima terapijas laikā var būt mazāk efektīva. Jāizvairās no dzīvību novājinātu vakcīnu lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par cilvēkiem liecina, ka takrolims var šķērsot placentu. Dati, kas pieejami no orgānu transplantātu recipientiem, neliecina par palielinātu nevēlamu blakusparādību skaitu uz grūtniecību vai tās iznākumu risku takrolima lietošanas laikā, salīdzinot ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem. Tomēr saņemti ziņojumi par spontānā aborta gadījumiem. Līdz šim citi nozīmīgi plašu pētījumu dati nav pieejami. Ja nepieciešama ārstēšana, takrolima lietošanu grūtniecēm var apsvērt gadījumā, ja nav drošākas alternatīvas un ja paredzamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim. Ja auglis dzemdē (*in utero*) ir bijis pakļauts takrolima ietekmei, ieteicams novērot, vai jaundzimušajam nerodas iespējamās takrolima nevēlamās blakusparādības (īpaši ietekme uz nierēm). Pastāv priekšlaicīgu dzemdību (< 37. nedēļu) risks (biežums 66 no 123 dzemdībām, t.i., 53,7%; tomēr dati liecina, ka vairumam jaundzimušo bija normāla dzimšanas ķermeņa masa atbilstoši grūtniecības periodam), kā arī hiperkaliēmijas risks jaundzimušajam (8 gadījumi uz 111 jaundzimušajiem, t.i. 7,2%), kas tomēr spontāni normalizējas.

Žurkām un trušiem takrolims radīja toksisku ietekmi uz embriju un augli, lietojot devas, kam pierādīta toksiska ietekme uz mātes organismu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Dati par cilvēkiem liecina, ka takrolims izdalās mātes pienā. Tā kā nevar izslēgt kaitīgu ietekmi uz jaundzimušo, sievietes, kas lieto Advagraf, nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Žurkām tika novērota negatīva takrolima ietekme uz tēviņu auglību, samazinot spermatozoīdu skaitu un kustīgumu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Takrolims var izraisīt redzes un neiroloģiskus traucējumus. Šī ietekme var pastiprināties, ja takrolimu lieto vienlaikus ar alkoholu.

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu takrolima (Advagraf) ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Imūnsupresīvo blakusparādību profilu bieži ir grūti noteikt sakarā ar pamatslimību un vienlaikus terapiju ar vairākām zālēm.

Visbiežāk ziņots par šādām blakusparādībām (rodas > 10% pacientu): trīce, nieru bojājums, hiperglikēmiski stāvokļi, cukura diabēts, hiperkaliēmija, infekcijas, hipertensija un bezmiegs.

Nevēlamo blakusparādību biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas

Tāpat kā tas labi zināms par citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, arī pacientiem, kuri saņem takrolimu, bieži ir palielināts infekciju (vīrusu, bakteriālu, sēnīšu un viēšņu) risks. Iepriekš esošu infekciju norise var paasināties. Var rasties gan vispārējās, gan vietējas infekcijas.

Pacientiem, kuri lietojuši imūnosupresantus, ieskaitot Advagraf, novērota ar BK vīrusu saistīta nefropātija, kā arī ar Džona Kanningama (JC) vīrusu saistīta progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML).

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju, ir palielināts ļaundabīgu audzēju attīstības risks. Takrolima terapijas laikā ziņots par labdabīgu un ļaundabīgu audzēju rašanos, tostarp EBV izraisītiem limfoproliferatīviem traucējumiem un ļaundabīgiem ādas audzējiem.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

bieži: anēmija, trombocitopēnija, leukopēnija, patoloģiski sarkano asins šūnu analīžu rezultāti, leukocitoze
retāk: koagulopātijas, pancitopēnija, neitropēnija, patoloģiski asinsreces un asinsteces analīžu rezultāti
reti: trombotiska trombocitopēniska purpura, hipoprotrombinēmija, trombotiskā mikroangiopātija
nav zināmi: sarkanās rindas šūnu aplāzija, agranulocitoze, hemolītiskā anēmija

Imūnās sistēmas traucējumi

Pacientiem, kuri saņem takrolimu, ziņots par alerģiskām un anafilaktoīdām reakcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Endokrīnās sistēmas traucējumi

reti: hirsūtisms

Vielmaiņas un uztures traucējumi

ļoti bieži: cukura diabēts, hiperglikēmija, hiperkaliēmija
bieži: metaboliskā acidoze, citas elektrolītu novirzes, hiponātriēmija, hipervolemija, hiperurikēmija, hipomagnēmija, hipokaliēmija, hipokalciēmija, samazināta ēstgriba, hiperholesterinēmija, hiperlipidēmija, hipertrigliceridēmija, hipofosfatēmija
retāk: dehidratācija, hipoglikēmija, hipoproteinēmija, hiperfosfātēmija

Psihiskie traucējumi

ļoti bieži: bezmiegs

bieži: apjukums un dezorientācija, depresija, trauksmes simptomi, halucinācijas, psihiski traucējumi, nomākts garastāvoklis, garastāvokļa svārstības un traucējumi, murgi
retāk: psihotiski traucējumi

Nervu sistēmas traucējumi

ļoti bieži: galvassāpes, trīce
bieži: nervu sistēmas traucējumi, krampji, samaņas traucējumi, perifēras neiropatijas, reibonis, parestēzijas un dizestēzijas, rakstīšanas traucējumi
retāk: encefalopātija, asiņošana centrālā nervu sistēmā un cerebrovaskulāri traucējumi, koma, runas un valodas traucējumi, paralīze un parēze, amnēzija
reti: hipertonijs
ļoti reti: miastēnija

Acu bojājumi

bieži: acu patoloģijas, neskaidra redze, fotofobija
retāk: katarakta
reti: aklums
nav zināmi: optiskā neiropatija

Ausu un labirinta bojājumi

bieži: troksnis ausīs
retāk: pavājināta dzirde
reti: neirosensors kurlums
ļoti reti: dzirdes traucējumi

Sirds funkcijas traucējumi

bieži: išēmiski koronārās artērijās traucējumi, tahikardija
retāk: sirds mazspēja, kambaru aritmijas un sirdsdarbības apstāšanās, supraventrikulāras aritmijas, kardiomiopātija, kambaru hipertrofija, sirdsklauves
reti: perikarda izsvīdums
ļoti reti: *Torsades de Pointes*

Asinsvadu sistēmas traucējumi

ļoti bieži: hipertensija
bieži: tromboliski un išēmiski traucējumi, asinsvadu hipotensīvi traucējumi, asiņošana, perifēro asinsvadu traucējumi
retāk: ekstremitāšu dziļo vēnu tromboze, šoks, infarkts

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

bieži: plaušu parenhīmas slimības, aizdusa, pleiras izsvīdums, klepus, faringīts, aizlikts deguns un iekaisums
retāk: elpošanas mazspēja, elpceļu slimības, bronhiālā astma
reti: akūts respiratorā distresa sindroms

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

ļoti bieži: caureja, slikta dūša
bieži: kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes un simptomi, vemšana, kuņģa-zarnu trakta un vēdera sāpes, kuņģa-zarnu trakta iekaisuma slimības, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, kuņģa-zarnu trakta čūlas un perforācija, ascīts, stomatīts un čūlas, aizcietējums, dispepsijas pazīmes un simptomi, meteorisms, vēdera uzpūšanās un distensija, mīksti izkārnījumi
retāk: akūts un hronisks pankreatīts, paralītisks ileuss, gastroezofagālā atviļņa slimība, kuņģa iztukšošana traucējumi
reti: aizkuņģa dziedzera pseidocista, subileuss

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

bieži: žults plūsmas traucējumi, hepatocelulārs bojājums un hepatīts, holestāze un dzelte
reti: venookluzīva aknu slimība, aknu artērijas tromboze
ļoti reti: aknu mazspēja

Ādas un zemādas audu bojājumi

bieži: izsitumi, nieze, alopēcija, pinnes, pastiprināta svīšana
retāk: dermatīts, fotosensitivitāte
reti: toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms)
ļoti reti: Stīvensa-Džonsona sindroms

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

bieži: artralģija, sāpes mugurā, muskuļu spazmas, sāpes ekstremitātēs
retāk: locītavu bojājumi
reti: samazinātas kustību spējas

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

ļoti bieži: nieru darbības traucējumi
bieži: nieru mazspēja, akūta nieru mazspēja, toksiska nefropātija, nieru kanāliņu nekroze, urīna patoloģiskas pārmaiņas, oligūrija, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla simptomi
retāk: hemolītiski urēmiskais sindroms, anūrija
ļoti reti: nefropātija, hemorāģisks cistīts

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

retāk: dismenoreja un dzemdes asiņošana

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

bieži: drudzis, sāpes un nepatīkama sajūta, astēniski traucējumi, tūska, ķermeņa temperatūras uztveres traucējumi
retāk: gripai līdzīga slimība, uzbudinājuma sajūta, slikta pašsajūta, vairāku orgānu mazspēja, spiediena sajūta krūtīs, temperatūras nepanesamība
reti: krišana, čūla, saspringuma sajūta krūtīs, slāpes
ļoti reti: palielināts taukaudu daudzums

Izmeklējumi

ļoti bieži: aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes
bieži: paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, palielināta ķermeņa masa
retāk: paaugstināts amilāzes līmenis, patoloģiska EKG atrade, patoloģiskas sirdsdarbības ātruma un pulsa pārmaiņas, samazināta ķermeņa masa, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
ļoti reti: patoloģiska ehokardiogrāfiskā aina, QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā

Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas

bieži: primāra transplantāta disfunkcija
Novērotas zāļu lietošanas kļūdas, arī neuzmanības izraisīta, nejauša vai nepārraudzīta ātras vai ilgstošas darbības takrolima zāļu formu aizstāšana. Saistībā ar to ziņots par vairākiem transplantāta atgrūšanas gadījumiem (sastopamības biežumu pēc pieejamiem datiem nevar noteikt).

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Atsevišķos publicētos gadījumos tika aprakstītas sāpes ekstremitātēs, kā calcineirīnu inhibitoru izraisīta sāpju sindroma daļa (*Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome, CIPS*). Tas tipiski izpaužas kā abpusējas un simetriskas, smagas, augšupejošās sāpes apakšējās ekstremitātēs un var būt saistītas ar takrolima supra-terapeutiskajiem līmeņiem. Sindroms var reaģēt uz takrolima devas samazināšanu. Dažos gadījumos bija nepieciešams izvēlēties alternatīvu imūnsupresantu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par pārdozēšanu ir ierobežota. Vairākos nejaušas takrolīma pārdozēšanas gadījumos ir ziņots par tādiem simptomiem kā trīce, galvassāpes, slikta dūša un vemšana, infekcijas, nātrene, letarģija, palielināts urīnvielas slāpekļa saturs asinīs, palielināta kreatinīna koncentrācija serumā un alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās.

Nav pieejams specifisks antidots terapijai ar takrolīmu. Pārdozēšanas gadījumā jāveic vispārēji uzturoši pasākumi un simptomātiska terapija.

Ņemot vērā tā lielo molekulārmasu, vājo šķīdību ūdenī un plašo saistīšanos ar eritrocītiem un plazmas olbaltumvielām, tiek uzskatīts, ka takrolīms netiek izvadīts ar dialīzi. Atsevišķiem pacientiem ar ļoti augstu zāļu koncentrāciju plazmā hemofiltrācija vai diafiltrācija bija efektīva toksiskās koncentrācijas samazināšanai. Iekšķīgas saindēšanās gadījumā var palīdzēt kuņģa skalošana un/vai adsorbentu (piemēram, aktivētās ogles) lietošana, ja tos lieto neilgi pēc pārdozēšanas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Imūnsupresanti, kalcineirīna inhibitori, ATĶ kods: L04AD02

Darbības mehānisms

Molekulārā līmenī takrolīma darbība tiek nodrošināta, saistoties ar citosolisku olbaltumvielu (FKBP12), kas ir atbildīgs par iekšsūnu zāļu uzkrāšanos. FKBP12-takrolīma komplekss specifiski un konkurējoši saistās ar kalcineirīnu un aizkavē to, inhibējot kalcija atkarīgu T-šūnu signālu pārvadi, tādējādi traucējot citokīnu gēnu komplekta transkripciju.

Takrolīms ir ļoti spēcīgs imūnsupresīvs līdzeklis, kam pierādīta aktivitāte eksperimentos *in vitro* un *in vivo*.

Takrolīms galvenokārt inhibē citotoksisku limfocītu veidošanos, kas ir visvairāk atbildīgi par transplantāta tremi. Takrolīms nomāc T-šūnu aktivēšanu un T-līdzētājšūnu atkarīgu B-šūnu proliferāciju, kā arī limfocītu (piemēram, interleikīnu-2, -3, un γ -interferona) veidošanos un interleikīna-2 receptora ekspresiju.

Klīnisko pētījumu rezultāti, kas veikti, lietojot takrolīmu Advagraf vienu reizi dienā

Aknu transplantācija

Advagraf un Prograf efektivitāte un drošība, abiem kombinācijā ar kortikosteroīdiem, tika salīdzināta 471 pirmreizējiem aknu transplantāta saņēmējiem. Pirmajās 24 nedēļās pēc transplantācijas ar biopsiju apstiprinātu akūtu atgrūšanas reakciju daudzums Advagraf grupā bija 32,6% (N=237) un Prograf grupā 29,3% (N=234). Atšķirība starp ārstēšanas grupām (Advagraf – Prograf) bija 3,3% (95% ticamības intervāls [-5,7%, 12,3%]). 12 mēnešu pacientu dzīvildzes rādītāji bija 89,2% Advagraf grupā un 90,8% Prograf grupā; Advagraf grupā nomira 25 pacienti (14 sievietes, 11 vīrieši) un Prograf grupā nomira 24 pacienti (5 sievietes, 19 vīrieši). 12 mēnešu transplantāta dzīvildze bija 85,3% Advagraf grupā un 85,6% Prograf grupā.

Nieru transplantācija

Advagraf un Prograf efektivitāte un drošība, abiem kombinācijā ar mikofenolāta mofetilu (MMF) un kortikosteroīdiem, tika salīdzināta 667 pirmreizējiem nieru transplantāta saņēmējiem. Pirmajās 24 nedēļās pēc transplantācijas ar biopsiju apstiprinātu akūtu atgrūšanas reakciju daudzums Advagraf grupā bija 18,6% (N=331) un Prograf grupā 14,9% (N=336). Atšķirība starp ārstēšanas grupām (Advagraf – Prograf) bija 3,8% (95% ticamības intervāls [-2,1%, 9,6%]). 12 mēnešu pacientu dzīvildzes rādītāji bija 96,9% Advagraf grupā un 97,5% Prograf grupā; Advagraf grupā nomira

10 pacienti (3 sievietes, 7 vīrieši) un Prograf grupā nomira 8 pacienti (3 sievietes, 5 vīrieši). 12 mēnešu transplantāta dzīvildze bija 91,5% Advagraf grupā un 92,8% Prograf grupā.

Prograf, ciklosporīna un Advagraf efektivitāte un drošība, visiem kombinācijā ar baziliksīmaba antivielu indukciju, MMF un kortikosteroīdiem, tika salīdzināta 638 pirmreizējiem nieru transplantāta saņēmējiem. Efektivitātes trūkuma sastopamības biežums pēc 12 mēnešiem (definēts kā nāve, transplantāta zaudēšana, ar biopsiju apstiprināta akūta atgrūšana vai kontaktu pazaudēšana apsekošanas laikā) bija 14,0% Advagraf grupā (N=214), 15,1% Prograf grupā (N=212) un 17,0% ciklosporīna grupā (n=212). Atšķirība ārstēšanā starp Advagraf un ciklosporīna grupām bija -3,0% (Advagraf-ciklosporīns) (95,2% ticamības intervāls [-9,9%, 4,0%]) un starp Prograf un ciklosporīna grupām -1,9% (Prograf-ciklosporīns) (95,2% ticamības intervāls [-8,9%, 5,2%]). 12 mēnešu pacientu dzīvildzes rādītāji bija 98,6% Advagraf grupā, 95,7% Prograf grupā un 97,6% ciklosporīna grupā; Advagraf grupā nomira 3 pacienti (visi vīrieši), Prograf grupā nomira 10 pacienti (3 sievietes, 7 vīrieši) un ciklosporīna grupā nomira 6 pacienti (3 sievietes, 3 vīrieši). 12 mēnešu transplantāta dzīvildze bija 96,7% Advagraf grupā, 92,9% Prograf grupā un 95,7% ciklosporīna grupā.

Divreiz dienā lietotu Prograf kapsulu klīniskā efektivitāte un drošums primārā orgānu transplantācijā
Prospektīvos publicētos pētījumos, iekšķīgi lietojams Prograf tika pētīts par primāru imūnsupresantu aptuveni 175 pacientiem pēc plaušu, 475 pacientiem pēc aizkuņģa dziedzera un 630 pacientiem pēc zarnu transplantācijas. Kopumā šajos publicētajos pētījumos, iekšķīgi lietojama Prograf lietošanas drošība bija līdzīga tai, kāda tika novērota lielos pētījumos, kur Prograf tika lietots primārai terapijai pēc aknu, nieru un sirds transplantācijas. Lielāko pētījumu rezultāti par efektivitāti katras indikācijas gadījumā apkopoti turpmāk.

Plaušu transplantācija

Nesen veikta daudzcentru pētījuma starpposma analīze par iekšķīgi lietojamo Prograf formu. Pētījumos izvērtēja 110 pacientus, kuri tika randomizēti 1:1, lai saņemtu vai nu takrolimu, vai ciklosporīnu. Takrolimu sāka lietot ilgstošas intravenozas infūzijas veidā ar 0,01 – 0,03 mg/kg devu dienā un iekšķīgi takrolimu lietoja ar 0,05 – 0,3 mg/kg devu dienā. Pirmā gada laikā pēc transplantācijas novēroja mazāku akūtas tremes epizožu rašanos takrolimam, salīdzinot ar ciklosporīnu ārstētiem pacientiem (11,5% pret 22,6%) un mazāku hroniskas tremes, obliterējoša bronhiolīta sindroma (2,86% pret 8,57%) sastopamību. Dzīvildze vienu gadu pēc transplantācijas takrolima grupā bija 80,8% un 83% ciklosporīna grupā.

Citā randomizētā pētījumā tika iekļauti 66 pacienti, kuri lietoja takrolimu, un 67 pacienti, kuri lietoja ciklosporīnu. Takrolimu sāka lietot ilgstošas intravenozas infūzijas veidā ar 0,025 mg/kg devu dienā un iekšķīgi takrolimu lietoja ar 0,15 mg/kg devu dienā, turpmāk palielinot devu līdz minimālai mērķa koncentrācijai 10 – 20 ng/ml. Dzīvildze vienu gadu pēc transplantācijas bija 83% takrolima grupā un 71% ciklosporīna grupā, dzīvildze 2 gadus pēc transplantācijas bija attiecīgi 76% un 66%. Akūtas tremes epizodes uz 100 pacientu dienām bija skaitliski mazāk takrolima grupā (0,85 epizodes), salīdzinot ar ciklosporīna grupu (1,09 epizodes). Obliteratīvs bronhiolīts radās 21,7% pacientu takrolima grupā, salīdzinot ar 38,0% pacientu ciklosporīna grupā (p = 0,025). Ievērojami lielākam skaitam ar ciklosporīnu ārstēto pacientu (n = 13) bija nepieciešams mainīt terapiju uz takrolimu nekā ar takrolimu ārstētiem pacientiem uz ciklosporīnu (n = 2) (p = 0,02) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Papildus divu centru pētījumā, 26 pacienti tika randomizēti takrolima grupā un 24 pacienti ciklosporīna grupā. Takrolimu sāka lietot ilgstošas intravenozas infūzijas veidā ar 0,05 mg/kg devu dienā un iekšķīgi takrolimu lietoja ar 0,1- 0,3 mg/kg devu dienā, turpmāk palielinot devu līdz mērķa minimālai koncentrācijai 12 – 15 ng/ml. Dzīvildze vienu gadu pēc transplantācijas bija 73,1% takrolima grupā un 79,2% ciklosporīna grupā. Izvairīšanās no akūtas tremes bija labāka takrolima grupā 6 mēnešus (57,7% pret 45,8%) un 1 gadu pēc plaušu transplantācijas (50% pret 33,3%). Trīs pētījumi liecināja par līdzīgu dzīvildzi. Akūtas tremes sastopamība bija skaitliski mazāka, lietojot takrolimu visos trīs pētījumos un vienā no pētījumiem novērota izteikti mazāka obliteratīva bronhiolīta sindroma sastopamība, lietojot takrolimu.

Aizkuņģa dziedzera transplantācija

Daudzcentru pētījumā piedalījās 205 pacienti, kuri Prograf lietoja iekšķīgi, tiem tika vienlaicīgi veikta aizkuņģa dziedzera un nieru transplantācija un tie tika randomizēti takrolima (n=103) vai ciklosporīna

(n=102) terapijai. Sākotnējā iekšķīgi lietojamā protokolā norādītā takrolima deva bija 0,2 mg/kg dienā, turpmāk palielinot devu līdz minimālai mērķa koncentrācijai 8 – 15 ng/ml līdz 5. dienai un 5 – 10 ng/ml pēc 6. mēneša. Dzīvildze 1 gadu pēc aizkuņģa dziedzera transplantācijas bija stipri pārkāpta takrolimam: 91,3% pret 74,5% ciklosporīnam ($p < 0,0005$), bet dzīvildze pēc nieru transplantācijas bija līdzīga abās grupās. Kopumā 34 pacientiem terapija tika mainīta no ciklosporīna uz takrolimu, bet tikai 6 takrolima terapijas pacientiem bija nepieciešama alternatīva terapija.

Zarnu transplantācija

No viena klīniskā centra publicētā klīniskā pieredze par iekšķīgi lietojamu Prograf lietošanu primārai terapijai pēc zarnu transplantācijas liecināja, ka statistiskā dzīvildze 155 pacientiem (ar 65 zarnu, 75 aknu un zarnu, un 25 multiviscerāliem transplantātiem), kuri saņēma takrolimu un prednizonu, bija 75% pēc 1 gada, 54% pēc 5 gadiem, un 42% pēc 10 gadiem. Sākotnējos gados iekšķīgi lietojama takrolima sākumdeva bija 0,3 mg/kg dienā. Rezultāti nepārtraukti uzlabojās, palielinoties pieredzei ilgāk par 11 gadu kursu. Jaunie vedumu dažādība, piemēram, tehnika agrīnas Epšteina-Barra (EBV) un CMV infekciju noteikšanai, kaulu smadzeņu pārstādīšana, interleikīna-2 antagonista daklizumaba papildus lietošana, zemākas sākotnējās takrolima devas ar minimālo mērķa koncentrāciju 10 – 15 ng/ml, un visjaunākais – allotransplantāta iradiācija, tika uzskatīti par faktoriem, kas laika gaitā uzlaboja rezultātus šai indikācijai.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Cilvēkiem pierādīts, ka takrolims uzsūcas viscaur kuņģa-zarnu traktā. Pieejamais takrolims parasti uzsūcas ātri. Advagraf, ir takrolima ilgstošās iedarbības zāļu forma ar garāku absorbcijas profilu pēc iekšķīgas lietošanas un vidējo laiku līdz maksimālās koncentrācijas asinīs (C_{max}) sasniegšanai apmēram 2 stundas (t_{max}).

Absorbcija ir mainīga un vidējā iekšķīgi lietojama takrolima biopieejamība (noteikts pētījumos ar Prograf) ir 20-25% robežās (individuālas robežas pieaugušiem pacientiem ir 6% - 43%). Advagraf, iekšķīgi lietojama biopieejamība samazinājās, to lietojot pēc ēšanas. Lietojot ēšanas laikā, samazinājās gan Advagraf absorbcijas apjoms, gan ātrums.

Zults izdalīšanās neietekmē takrolima absorbciju, tāpēc terapiju ar Advagraf, var sākt iekšķīgi.

Pastāv spēcīga korelācija starp Advagraf, zemlīknes laukumu (AUC) un minimālo koncentrāciju asinīs līdzsvara stāvoklī. Tādēļ minimālās koncentrācijas noteikšana asinīs nodrošina labu sistēmiskās iedarbības vērtējumu.

Izkliede

Cilvēkam takrolima izkriedi pēc intravenozas infūzijas var raksturot kā divfāzisku.

Sistēmiskā asinsritē takrolims spēcīgi saistās ar eritrocītiem, radot asins/plazmas koncentrācijas izkriedes attiecību apmēram 20:1. Plazmā zāles ir lielā mērā (>98,8%) saistītas ar plazmas olbaltumvielām, galvenokārt seruma albumīnu un α -1 skābo glikoproteīnu.

Takrolims plaši izplatās organismā. Izkriedes tilpums, līdzsvara stāvoklī, atbilstoši koncentrācijai plazmā ir aptuveni 1300 l (veselām personām). Attiecīgie dati atbilstoši asinīm bija vidēji 47,6 l.

Biotransformācija

Takrolims tiek plaši metabolizēts aknās, galvenokārt ar citohroma P450-3A4 starpniecību. Takrolims tiek nozīmīgi metabolizēts arī zarnu sienā. Konstatēti vairāki metabolīti. Tikai vienam no tiem *in vitro* pierādīta imunitāti nomācoša iedarbība, līdzīga kā takrolimam. Citiem metabolītiem piemīt tikai vāja imunitāti nomācoša aktivitāte, vai tā vispār nepiemīt. Sistēmiskā asinsritē konstatējams tikai viens no neaktīviem metabolītiem zemā koncentrācijā. Tādēļ metabolīti nepastiprina takrolima farmakoloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Takrolims ir zāles ar mazu klīrensu. Veselām personām vidējais kopējais organisma klīrenss, ko aprēķina no asins koncentrācijas, bija 2,25 l/h. Pieaugušiem pacientiem ar aknu, nieru un sirds transplantātu, tika novēroti attiecīgi 4,1 l/h, 6,7 l/h un 3,9 l/h rādītāji. Tiek uzskatīts, ka tādi faktori kā zems hematokrīts un olbaltumvielu koncentrācija, kas rada palielinātu nesaistīto takrolima frakciju, vai kortikosteroīdu inducēts pastiprināts metabolisms rada lielāku klīrensu pēc transplantācijas.

Takrolima eliminācijas pusperiods ir ilgs un variabls. Veselām personām vidējais eliminācijas pusperiods no asinīm ir aptuveni 43 stundas.

Pēc intravenozas un iekšķīgi lietojama ar ¹⁴C iezīmēta takrolima lietošanas, lielākā radioaktīvās vielas daļa izdalījās ar izkārnījumiem. Aptuveni 2% radioaktīvās vielas izdalījās ar urīnu. Mazāk par 1% nepārmainīta takrolima tika noteikts urīnā un izkārnījumos, kas liecina, ka takrolims tiek gandrīz pilnīgi metabolizēts pirms eliminācijas: žults ir galvenais eliminācijas ceļš.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Žurkām un paviāniem tika noteikts, ka galvenie takrolima toksiskās ietekmes mērķa orgāni ir nieres un aizkuņģa dziedzeris. Žurkām novēroja toksisku ietekmi uz acīm un nervu sistēmu. Trušiem pēc takrolima intravenozas ievadīšanas novēroja atgriezenisku kardiotoksisku ietekmi.

Ievadot takrolimu intravenozi straujas infūzijas veidā/bolus injekcijas veidā devās 0,1 – 1,0 mg/kg, dažām dzīvnieku sugām novēroja QT intervāla pagarināšanos. Lietojot šīs devas, tiek sasniegta maksimālā koncentrācija asinīs virs 150 ng/ml, kas 6 reizes pārsniedz maksimālo koncentrāciju, ko novēroja ar Advagraf klīniskajā pētījumā pēc transplantācijas. Toksisku ietekmi uz embriju un augli novēroja žurkām un trušiem un to izraisīja tikai devas, kas izraisīja arī nozīmīgu toksicitāti mātiņai. Žurkām toksiskas devas pavājināja mātiņu reproduktīvo funkciju, tostarp dzemdības, un pēcnācējiem konstatēja samazinātu dzimšanas svaru, dzīvotspēju un augšanu.

Žurkām novēroja takrolima negatīvu ietekmi uz tēviņu auglību, samazināta spermatozoīdu skaita un kustīguma veidā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs:

Hipromeloze
Etilceluloze
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks:

Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Nātrija laurilsulfāts
Želatīns

Apdrukas tinte (Opacode S-1-15083):

Šellaka
Lecitīns (sojas)
Simetikons
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Hidroksiopropilceluloze

6.2. Nesaderība

Takrolimam ir nesaderība ar PVH (polivinilhlorīdu). Sistēmas, šļirces un citi no Advagraf kapsulu satura pagatavojamai suspensijai izmantojamie materiāli nedrīkst saturēt PVH.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc alumīnija apvalka noņemšanas: 1 gads.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs PVH/PVDH alumīnija blisteris vai perforēts blisteris ar vienu devu kontūrligzdā, kurš iesaiņots alumīnija apvalkā ar adsorbentu.

1 blisterī 10 kapsulas.

Advagraf 0,5 mg, 3 mg un 5 mg:

Iepakojuma lielumi: 30, 50 un 100 ilgstošās darbības cietās kapsulas blisteros vai 30x1, 50x1 un 100x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Advagraf 1 mg:

Iepakojuma lielumi: 30, 50, 60 un 100 ilgstošās darbības cietās kapsulas blisteros vai 30x1, 50x1, 60x1 un 100x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

Advagraf 0,5 mg:

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:

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:

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:

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 23. aprīlis
Pārreģistrācijas datums: 2012. gada 13. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

PIELIKUMS II

- A. RAŽOTĀJS(I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EUDR* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7.punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE Advagraf 0,5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Advagraf 0,5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Tacrolimus

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra kapsula satur 0,5 mg takrolima (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un nelielu sojas lecitīna daudzumu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības cietās kapsulas
30x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50 x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienreiz dienā.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Adsorbents nav ēdams.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Pēc alumīnija apvalka noņemšanas, visas kapsulas jāizlieto 1 gada laikā un līdz derīguma termiņa beigām.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Advagraf 0,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: { numurs }

2018.gada decembris

SN: {numurs}
NN: {numurs}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI
PLĀKSNĪTES**

BLISTERIS Advagraf 0,5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Advagraf 0,5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Tacrolimus

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

Vienreiz dienā.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA APVALKA

ALUMĪNIJA APVALKS Advagraf 0,5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas (30, 50, 100 alumīnija apvalks)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Advagraf 0,5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Tacrolimus
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Pēc alumīnija apvalka noņemšanas, visas kapsulas jāizlieto 1 gada laikā un līdz derīguma termiņa beigām.

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 ilgstošās darbības cietās kapsulas
30x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas

6. CITA

Astellas Pharma Europe B.V.

Vienreiz dienā.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE Advagraf 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Advagraf 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Tacrolimus

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra kapsula satur 1 mg takrolima (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un nelielu sojas lecitīna daudzumu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības cietās kapsulas
30x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
60 ilgstošās darbības cietās kapsulas
60x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienreiz dienā.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Adsorbents nav ēdams.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc alumīnija apvalka noņemšanas, visas kapsulas jāizlieto 1 gada laikā un līdz derīguma termiņa beigām.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Advagraf 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.
2018.gada decembris

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}

SN: {numurs}

NN: {numurs}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI
PLĀKSNĪTES**

BLISTERIS Advagraf 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Advagraf 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Tacrolimus

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

Vienreiz dienā.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA APVALKA

ALUMĪNIJA APVALKS Advagraf 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas (30, 50, 60, 100 alumīnija apvalks)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Advagraf 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Tacrolimus
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Pēc alumīnija apvalka noņemšanas, visas kapsulas jāizlieto 1 gada laikā un līdz derīguma termiņa beigām.

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 ilgstošās darbības cietās kapsulas
30x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
60 ilgstošās darbības cietās kapsulas
60x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas

6. CITA

Astellas Pharma Europe B.V.

Vienreiz dienā.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE Advagraf 3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Advagraf 3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Tacrolimus

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra kapsula satur 3 mg takrolima (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un nelielu sojas lecitīna daudzumu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības cietās kapsulas
30x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienreiz dienā.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Adsorbents nav ēdams.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Pēc alumīnija apvalka noņemšanas, visas kapsulas jāizlieto 1 gada laikā un līdz derīguma termiņa beigām.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Advagraf 3 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}
SN: {numurs}

NN: {numurs}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI
PLĀKSNĪTES**

BLISTERIS Advagraf 3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Advagraf 3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Tacrolimus

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

Vienreiz dienā.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA APVALKA

ALUMĪNIJA APVALKS Advagraf 3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas (30, 50, 100 alumīnija apvalks)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Advagraf 3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Tacrolimus
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Pēc alumīnija apvalka noņemšanas, visas kapsulas jāizlieto 1 gada laikā un līdz derīguma termiņa beigām.

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 ilgstošās darbības cietās kapsulas
30x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas

6. CITA

Astellas Pharma Europe B.V.

Vienreiz dienā.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE Advagraf 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Advagraf 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Tacrolimus

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra kapsula satur 5 mg takrolima (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un nelielu sojas lecitīna daudzumu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības cietās kapsulas
30x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienreiz dienā.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Adsorbents nav ēdams.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Pēc alumīnija apvalka noņemšanas, visas kapsulas jāizlieto 1 gada laikā un līdz derīguma termiņa beigām.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Advagraf 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}
SN: {numurs}

NN: {numurs}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI
PLĀKSNĪTES**

BLISTERIS Advagraf 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Advagraf 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Tacrolimus

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

Vienreiz dienā.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA APVALKA

ALUMĪNIJA APVALKS Advagraf 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas (30, 50, 100 alumīnija apvalks)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Advagraf 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Tacrolimus
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Pēc alumīnija apvalka noņemšanas, visas kapsulas jāizlieto 1 gada laikā un līdz derīguma termiņa beigām.

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 ilgstošās darbības cietās kapsulas
30x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas

6. CITA

Astellas Pharma Europe B.V.

Vienreiz dienā.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Advagraf 0,5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Advagraf 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Advagraf 3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Advagraf 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Tacrolimus

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Advagraf un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Advagraf lietošanas
3. Kā lietot Advagraf
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Advagraf
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Advagraf un kādam nolūkam tās lieto

Advagraf satur aktīvo vielu takrolimu. Tas ir imūnsupresants. Pēc tam, kad Jums ir transplantēts kāds orgāns (aknas vai niere), Jūsu organisma imūnā sistēma jauno orgānu mēģinās atgrūst. Advagraf lieto, lai kontrolētu Jūsu organisma imūnsistēmas atbildes reakciju, kā rezultātā Jūsu organisms pieņem transplantēto orgānu.

Advagraf Jums var nozīmēt, lai pārtrauktu transplantēto aknu, nieres, sirds vai cita orgāna atgrūšanu vai arī gadījumos, ja agrāk veikta jebkāda veida terapija, ko esat saņēmis pēc transplantācijas, nav spējusi kontrolēt šādu imūnsistēmas reakciju.

Advagraf paredzēts lietošanai pieaugušajiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Advagraf lietošanas

Nelietojiet Advagraf šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret takrolimu vai kādu citu (6. punktā minēto) Advagraf sastāvdaļu.
- Ja Jums ir alerģija pret sirolimu vai jebkuru makrolīdu antibiotiku (piemēram, eritromicīnu, klaritromicīnu, josamicīnu).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Prograf un Advagraf abas satur aktīvo vielu takrolimu. Advagraf jālieto vienreiz dienā, bet Prograf – divreiz dienā. Tā tas ir tāpēc, ka Advagraf nodrošina ilgstošu takrolima atbrīvošanos (daudz lēnāka atbrīvošanās ilgākā laika periodā). Advagraf un Prograf nav savstarpēji aizvietojami.

Pastāstiet savam ārstam, ja kaut kas no turpmāk minētā attiecas uz Jums:

- ja lietojat jebkuras zāles, kas minētas nodaļā „Citas zāles un Advagraf”;
- ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi;

- ja Jums ir caureja ilgāk par vienu dienu;
- ja Jums ir spēcīgas sāpes vēderā ar vai bez citiem simptomiem, piemēram, drebuļi, drudzis, slikta dūša vai vemšana;
- ja Jums ir sirds elektriskās aktivitātes izmaiņas, ko sauc par „QT intervāla pagarināšanos”.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja ārstēšanas laikā Jums parādās:

problēmas ar Jūsu redzi, tādas kā, neskaidra redze, izmaiņas krāsu redzē, grūtības redzēt detalizēti vai ja Jūsu redzes lauks kļūst ierobežots.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams pielāgot Jūsu Advagraf devu.

Jums regulāri jāsažinās ar savu ārstu. Ik pa laikam Jūsu ārsts var veikt asins un urīna analīzes, sirds un acu pārbaudes, lai noteiktu piemērotāko Advagraf devu.

Jums jāierobežo saules un UV (ultravioletā) starojuma ietekmes laiks, kamēr lietojat Advagraf. Tas ir tāpēc, ka imūnsupresanti var palielināt ādas vēža risku. Valkājiet piemērotu aizsargājošu apģērbu un lietojiet aizsarglīdzekļus ar augstu aizsardzības faktoru pret saules starojumu.

Bērni un pusaudži

Advagraf lietošana nav ieteicama bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Advagraf

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes un augu izcelsmes zāles.

Nav ieteicams Advagraf lietot vienlaikus ar ciklosporīnu (citas zāles, ko lieto, lai novērstu transplantēto orgānu atgrūšanu).

Advagraf koncentrāciju asinīs var ietekmēt citas zāles, ko lietojat, savukārt citu zāļu koncentrāciju asinīs var ietekmēt Advagraf lietošana. Tādēļ var būt nepieciešams pārtraukt Advagraf lietošanu, palielināt vai samazināt tā devu. Īpaši nozīmīgi ir pastāstīt savam ārstam, ka lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis šādas zāles:

- pretsēnīšu līdzekļus un antibiotikas, jo īpaši tos, ko sauc par makrolīdiem un lieto infekciju ārstēšanai, kā ketokonazolu, flukonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, klotrimazolu un izavukonazolu, eritromicīnu, klaritromicīnu, josamicīnu un rifampicīnu;
- HIV proteāzes inhibitorus (piemēram, ritonavīru, nelfinavīru, sahinavīru), pastiprinošās zāles kobicistatu un kombinētas tabletes, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- HCV proteāzes inhibitorus (piemēram, telaprevīru, boceprevīru un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombināciju ar dasabuvīru vai bez tā), ko lieto C hepatīta infekcijas ārstēšanai;
- nilotinibu un imatinibu (ko lieto noteiktu audzēju ārstēšanai);
- mikofenolskābi, ko lieto, lai nomāktu imūno sistēmu un novērstu transplantāta atgrūšanu;
- zāles kuņģa čūlas vai skābes atviļņa ārstēšanai (piemēram, omeprazolu, lansoprazolu vai cimetidīnu);
- pretvemšanas līdzekļus, ko lieto sliktas dūšas vai vemšanas gadījumā (piemēram, metoklopramīdu);
- cisaprīdu vai antacīdus magnija alumīnija hidroksīda līdzekļus, ko lieto grēmu ārstēšanai;
- kontraceptīvos līdzekļus vai citus hormonālos līdzekļus ar etinilestradiolu vai danazolu;
- zāles, kas paredzētas augsta asinsspiediena vai sirds slimību ārstēšanai (piemēram, nifedipīnu, nikardipīnu, diltiazēmu un verapamilu);
- antiaritmiskas zāles (amiodaronu), ko lieto, lai kontrolētu aritmiju (nevienmērīgu sirdsdarbību);
- zāles, kuras pazīstamas kā “statīni”, ko lieto, lai samazinātu paaugstinātu holesterīna un triglicerīdu līmeni;

- fenitoīnu vai fenobarbitālu, ko lieto epilepsijas ārstēšanai;
- kortikosteroīdus: prednizolonu un metilprednizolonu, kas pieder pie kortikosteroīdu grupas, ko lieto iekaisumu ārstēšanai vai lai nomāktu imūnsistēmu (piemēram, transplantāta atgrūšanu);
- nafazodonu, ko lieto depresijas terapijai;
- ārstniecības augu preparātus, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*) vai *Schisandra sphenanthera* ekstraktus.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat vai Jums jālieto ibuprofēns (lieto pret drudzi, iekaisumu un sāpēm), amfotericīns B (ārstē bakteriālas infekcijas) vai pretvīrusu līdzekļi (piemēram, aciklovīrs, ko lieto pret vīrusu infekcijām). Lietojot vienlaikus ar Advagraf, tie var pasliktināt nieru un nervu sistēmas problēmas.

Jūsu ārstam ir jāzina, ja vienlaikus ar Advagraf lietojat kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai noteiktus diurētiskus līdzekļus, ko lieto sirds mazspējas, hipertensijas un nieru slimības gadījumā (piemēram, amilorīdu, triamtarēnu vai spironolaktonu), nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL, piemēram, ibuprofēnu), ko lieto pret drudzi, iekaisumu un sāpēm, antikoagulantus (asins šķīdinātājus) vai iekšķīgi lietojamus pretdiabēta zāles.

Ja Jums ir nepieciešama jebkāda veida vakcinācija, lūdzu, vispirms par to pastāstiet savam ārstam.

Advagraf kopā ar uzturu un dzērienu

Advagraf lietošanas laikā izvairieties no greipfrūtu (arī sulas) ēšanas, jo tas var ietekmēt zāļu līmeni asinīs.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms Advagraf lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Advagraf izdalās mātes pienā, tāpēc Advagraf lietošanas laikā nav atļauts barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja Jums pēc Advagraf lietošanas reibst galva vai nāk miegs, vai arī Jums ir neskaidra redze. Šīs reakcijas ir biežāk, ja Jūs lietojat arī alkoholu.

Advagraf satur laktozi un lecitīnu (soju)

Advagraf satur laktozi (piena cukuru). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Advagraf kapsulu apdrukai lietotā tinte satur sojas lecitīnu. Ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju, pārrunājiet to ar savu ārstu, lai noskaidrotu, vai Jums jālieto šīs zāles.

3. Kā lietot Advagraf

Vienmēr lietojiet Advagraf tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Šīs zāles Jums drīkst ordinēt tikai ārsts ar pieredzi tādu pacientu ārstēšanā, kam veikta orgānu transplantācija.

Izņemot zāles aptiekā, pārliecinieties, ka Jūs vienmēr saņemat vienas un tās pašas takrolīma zāles, ja vien Jūsu transplantācijas speciālists nav piekritis, ka tās tiek nomainīts ar citām takrolīma zālēm. Šīs zāles jālieto vienu reizi dienā. Ja zāles neizskatās tāpat, kā parasti vai ir mainījušies lietošanas norādījumi, pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, lai pārliecinātos, ka esat saņēmis pareizās zāles.

Transplantētā orgāna atgrūšanas profilaksei, nepieciešamo sākuma devu Jums noteiks ārsts, aprēķinam izmantojot Jūsu ķermeņa masu. Parasti ieteicamās sākuma devas tūlīt pēc transplantācijas būs robežās no 0,10 līdz 0,30 mg/kg ķermeņa masas dienā,

atkarībā no transplantētā orgāna. Tādas pašas devas var lietot, ārstējot transplantētā orgāna atgrūšanu.

Jums nepieciešamās zāļu devas lielums ir atkarīgs no Jūsu vispārējā stāvokļa un tā, kādas imūnās sistēmas darbību nomācošas zāles vēl lietojat.

Ārstēšanas sākumā ar Advagraf Jūsu ārsts pastāvīgi kontrolēs Jūsu asins analīzes, lai noteiktu pareizu devu. Vēlāk, lai noteiktu pareizo zāļu devas lielumu un periodiski to koriģētu, Jūsu ārstam būs regulāri jāveic Jums asins analīzes. Pēc Jūsu stāvokļa stabilizēšanās, ārsts parasti samazinās Advagraf devu. Ārsts Jums pateiks precīzi, cik kapsulas lietot.

Jums būs jālieto Advagraf katru dienu tikmēr, kamēr Jums būs nepieciešama imūnsupresija, lai novērstu Jūsu transplantētā orgāna atgrūšanu. Jums regulāri jāsažinās ar savu ārstu.

Advagraf lieto iekšķīgi vienreiz dienā, no rīta. Lietojiet Advagraf tukšā dūšā, 2 – 3 stundas pēc ēšanas. Pagaidiet vismaz 1 stundu līdz nākamajai ēdienreizei. Ieņemiet kapsulas uzreiz pēc izņemšanas no blistera. Kapsula jānorij **vesela**, uzdzerot glāzi ūdens. Folijas iepakojumā esošais adsorbents (mitruma uzsūcējs) nav paredzēts norīšanai.

Ja esat lietojis Advagraf vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat ieņēmis pārāk daudz Advagraf, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Ja esat aizmirsis lietot Advagraf

Ja no rīta aizmirsāt ieņemt Advagraf kapsulas, ieņemiet tās tiklīdz atceraties tai pašā dienā. Nelietojiet dubultu devu nākamā rītā, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Advagraf

Advagraf pārtraukšana var palielināt transplantētā orgāna atgrūšanas risku. Bez ārsta ieteikuma terapiju nepārtrauciet.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Advagraf var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Advagraf vājina Jūsu organisma aizsargmehānismu (imūnsistēmu), kas tik spēcīgi necīnīsies ar infekciju. Tāpēc, lietojot Advagraf, Jums var būt lielāka iespēja saslimt ar infekciju.

Var novērot nopietnas blakusparādības, ieskaitot alergiskas un anafilaktiskas reakcijas. Ziņots par labdabīgiem un ļaundabīgiem audzējiem pēc Advagraf lietošanas.

Ir ziņojumi par sarkanās rindas šūnu aplāziju (ļoti izteikta sarkano asins šūnu skaita samazināšanās), agranulocitozi (ievērojama balto asins ķermeņu skaita samazināšanās) un hemolītisko anēmiju (sarkano asins ķermeņu skaita samazināšanās to sabrukšanas dēļ).

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Paaugstināts cukura līmenis asinīs, cukura diabēts, paaugstināts kālija līmenis plazmā
- Miega traucējumi

- Trīce, galvassāpes
- Paaugstināts asinsspiediens
- Aknu darbības pārbaužu rezultātu novirzes
- Caureja, vemšana
- Nieru problēmas

Biežas blakusparādības (var skart 1 no 10 cilvēkiem)

- Samazināts asins šūnu (trombocītu, sarkano vai balto šūnu) daudzums, palielināts balto asins šūnu daudzums, sarkano asins šūnu skaita izmaiņas (redzamas asinsanalīzēs)
- Samazināts magnija, fosfora, kālija, kalcija vai nātrija līmenis asinīs, šķidrums aizture, paaugstināts urīnskābes vai lipīdu līmenis asinīs, samazināta apetīte, paaugstināta asins aciditāte, citas izmaiņas asins sāļu sastāvā (redzamas asinsanalīzēs)
- Nemiers, apjukums un dezorientācija, depresija, garastāvokļa izmaiņas, murgi, halucinācijas, mentāli traucējumi
- Lēkmes, apziņas traucējumi, tirpšana un jušanas traucējumi (dažreiz sāpīgi) plaukstās un pēdās, reibonis, nespēja rakstīt, nervu sistēmas traucējumi
- Neskaidra redze, paaugstināta jutība pret gaismu, acu bojājumi
- Troksnis ausīs
- Samazināta asinsrite sirds asinsvados, paātrināta sirdsdarbība
- Asiņošana, daļējs vai pilnīgs asinsvadu nosprostošanās, samazināts asinsspiediens
- Elpas trūkums, plaušu audu bojājumi, šķidrums uzkrāšanās plaušās, rīkles iekaisums, klepus, gripai līdzīgi simptomi
- Kuņģa darbības traucējumi, piemēram, iekaisums vai čūla, kas izraisa sāpes vēderā vai caureju, kuņģa asiņošana, iekaisums vai čūla mutes dobuma gļotādā, šķidrums uzkrāšanās vēderā, vemšana, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, aizcietējumi, meteorisms, vēdera uzpūšanās, šķidra vēdera izeja
- Žults plūsmas traucējumi, dzeltena āda (aknu problēmu rezultātā), aknu audu bojājums un aknu iekaisums
- Nieze, izsitumi, matu izkrišana, akne, pastiprināta svīšana
- Sāpes locītavās, ekstremitātēs, mugurā un pēdās, muskuļu spazmas
- Nieru mazspēja, samazināts urīna daudzums, traucēta vai sāpīga urinācija
- Vispārējs vājums, drudzis, šķidrums uzkrāšanās organismā, sāpes un diskomforts, enzīma sārmainās fosfatāzes paaugstināšanās asinīs, svara pieaugums, temperatūras uztveres traucējumi
- Transplantētā orgāna funkcijas traucējumi

Retākas blakusparādības (var skart 1 no 100 cilvēkiem)

- Asinsreces traucējumi, visa veida asins šūnu skaita samazināšanās (redzama asinsanalīzēs)
- Dehidratācija, nespēja urinēt
- Novirzes asinsanalīzēs: samazināts olbaltumvielu vai cukura līmenis asinīs, palielināts fosfātu līmenis asinīs, palielināts enzīma laktātdehidrogenāzes līmenis
- Koma, asinsizplūdums smadzenēs, insults, paralīze, smadzeņu darbības traucējumi, runas un valodas traucējumi, atmiņas traucējumi
- Acs lēcas apduļķošanās, dzirdes traucējumi
- Neregulāra sirdsdarbība, sirds apstāšanās, samazināta sirds funkcija, sirds muskuļa bojājumi, sirds muskuļa palielināšanās, spēcīgāka sirdsdarbība, EKG novirzes no normas, sirdsdarbības ātruma un pulsa izmaiņas
- Asins recekļi ekstremitāšu vēnās, šoks
- Apgrūtināta elpošana, elpceļu traucējumi, astma
- Zarnu nosprostošanās, paaugstināts enzīma amilāzes līmenis asinīs, kuņģa satura atvilkšana, aizkavēta kuņģa iztukšošana
- Ādas iekaisums, dedzināšanas sajūta saules iespaidā
- Locītavu traucējumi
- Sāpīgas menstruācijas un patoloģiska menstruālā asiņošana

- Multipla orgānu mazspēja, gripai līdzīga saslimšana, paaugstināta jutība pret aukstumu un karstumu, spiediena sajūta krūtīs, nervozitāte vai neparastas sajūtas, ķermeņa masas samazināšanās

Retas blakusparādības (var skart 1 no 1 000 cilvēkiem):

- Asins recekļu izraisīta neliela asiņošana ādā
- Pastiprināts muskulatūras stīvums
- Aklums, kurlums
- Šķidrums uzkrāšanās sirds somiņā
- Akūts elpas trūkums
- Cistu veidošanās aizkuņģa dziedzerī
- Apgrūtināta asinsrite aknās
- Nopietna saslimšana ar pūšļu veidošanos uz ādas, mutē, acīs un dzimumorgānos; pastiprināts apmatojums
- Slāpes, kritieni, spiediena sajūta krūšu kurvī, ierobežots kustīgums, čūlas

Ļoti retas blakusparādības (var skart 1 no 10 000 cilvēkiem):

- Muskuļu vājums
- Patoloģiski sirds skenēšanas rezultāti
- Aknu mazspēja
- Sāpīga urinācija ar asins piejaukumiem urīnā
- Taukaudu uzkrāšanās

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- optiskā nerva izmaiņas (optiskā neiropātija)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju*. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Advagraf

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Advagraf pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Izlietojiet visas ilgstošas darbības cietās kapsulas 1 gada laikā pēc alumīnija apvalka noņemšanas.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Advagraf satur

- Aktīvā viela ir takrolims (tacrolimus).
Katra Advagraf 0,5 mg kapsula satur 0,5 mg takrolima (monohidrāta veidā).
Katra Advagraf 1 mg kapsula satur 1 mg takrolima (monohidrāta veidā).
Katra Advagraf 3 mg kapsula satur 3 mg takrolima (monohidrāta veidā).

Katra Advagraf 5 mg kapsula satur 5 mg takrolima (monohidrāta veidā).

- Citas sastāvdaļas ir:

Kapsulas saturs: hipromeloze, etilceluloze, laktoze, magnija stearāts.

Kapsulas apvalks: titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), nātrija laurilsulfāts, želatīns.

Apdrukas tinte: šellaka, lecitīns (sojas), simetikons, sarkanais dzelzs oksīds (E172), hidroksipropilceluloze.

Advagraf ārējais izskats un iepakojums

Advagraf 0,5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas ir cietās želatīna kapsulas ar sarkanu uzrakstu "0.5 mg" uz gaiši dzeltenā kapsulas vāciņa un "★ 647" uz oranžā kapsulas korpusa, satur baltu pulveri. Advagraf 0,5 mg ir pieejams blisterī vai perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā, kas satur 10 kapsulas aizsargfolijas apvalkā, iesaiņojumā ir adsorbents. Pieejami iepakojumi ar 30, 50 un 100 ilgstošās darbības cietām kapsulām blisterī un 30x1, 50x1, un 100x1 ilgstošās darbības cietām kapsulām perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā.

Advagraf 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas ir cietās želatīna kapsulas ar sarkanu uzrakstu "1 mg" uz baltā kapsulas vāciņa un "★ 677" uz oranžā kapsulas korpusa, satur baltu pulveri.

Advagraf 1 mg ir pieejams blisterī vai perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā, kas satur 10 kapsulas aizsargfolijas apvalkā, iesaiņojumā ir adsorbents. Pieejami iepakojumi ar 30, 50, 60 un 100 ilgstošās darbības cietām kapsulām blisterī un 30x1, 50x1, 60x1 un 100x1 ilgstošās darbības cietām kapsulām perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā.

Advagraf 3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas ir cietās želatīna kapsulas ar sarkanu uzrakstu "3 mg" uz oranžā kapsulas vāciņa un "★ 637" uz oranžā kapsulas korpusa, satur baltu pulveri.

Advagraf 3 mg ir pieejams blisterī vai perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā, kas satur 10 kapsulas aizsargfolijas apvalkā, iesaiņojumā ir adsorbents. Pieejami iepakojumi ar 30, 50 un 100 ilgstošās darbības cietām kapsulām blisterī un 30x1, 50x1, un 100x1 ilgstošās darbības cietām kapsulām perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā.

Advagraf 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas ir cietā želatīna kapsulas ar sarkanu uzrakstu "5 mg" uz pelēcīgi sarkana kapsulas vāciņa un "★ 687" uz oranžā kapsulas korpusa, satur baltu pulveri.

Advagraf 5 mg ir pieejams blisterī vai perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā, kas satur 10 kapsulas aizsargfolijas apvalkā, iesaiņojumā ir adsorbents. Pieejami iepakojumi ar 30, 50 un 100 ilgstošās darbības cietām kapsulām blisterī un 30x1, 50x1, un 100x1 ilgstošās darbības cietām kapsulām perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

2018.gada decembris

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

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. Busuttil Ltd
Tel: +356 2144 7184

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 (0) 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: + 371 67 619365

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 9 85606000

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

IV PIELIKUMS

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) novērtējuma ziņojumu par takrolima PADZ (sistēmiskās formas), Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Mijiedarbība ar izavukonazolu

Izavukonazols ir vidēji spēcīgs CYP3A4/5 inhibitors un tā lietošana kopā ar substrātiem, tādiem kā imūnsupresants takrolims, var pastiprināt takrolima sistēmisko iedarbību. Izavukonazols ir pieejams kā šķīdums injekcijām invazīvās aspergilozes un mukormikozes ārstēšanai pacientiem, kuriem nav piemērota ārstēšana ar amfotericīnu B. Pēc divu literatūras gadījumu, publicēta farmakokinētiska pētījuma ar veselīgiem pieaugušiem un retrospektīva pētījuma ar aknu transplantāta recipientiem pārskata, kā arī ņemot vērā, ka transplantāta recipienti var būt īpaši jutīgi pret sēnīšu infekciju imūnsupresijas dēļ, un tāpēc izavukonazola lietošana nav mazticama šajā populācijā gadījumos, kad amfotericīna B lietošana tiek uzskatīta par nepiemērotu, PRAC uzskata, ka takrolima zāļu informācija jāatjaunina, lai atspoguļotu šīs mijiedarbības iespējamību.

Mijiedarbība ar kobicistatu

Kobicistats ir CYP3A4 selektīvais inhibitors. Pamatojoties uz identificēto literatūras gadījumu, tika atvērts signāls par zāļu mijiedarbību starp takrolimu un kobicistatu, tam sekoja četri Eudravigilancē identificēti gadījumi, tai skaitā divi literatūras gadījumi. Kaut gan identificēto gadījumu skaits, takrolima kontekstā ir zems, farmakokinētiskā mijiedarbība ar CYP3A4 ir bioloģiski ticama un jau ir iekļauta to zāļu informācijā, kuras satur pašu kobicistatu. Ievērojot, ka takrolimam ir šaurs terapeitiskais indekss, kas saistīts ar toksicitāti augstās devās, zāļu informācija jāatjaunina, lai atspoguļotu šīs mijiedarbības iespējamību.

Mijiedarbība ar tirozīnkināzes inhibitoriem – nilotinibu un imatinibu

Nilotinibs ir samērā spēcīgs CYP3A4 inhibitors, un atbilstoša monitorēšana un devas pielāgošana var būt nepieciešama CYP3A4 substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss, tai skaitā takrolimam, ārstēšanas laikā ar nilotinibu. Imatinibs ir CYP3A4 substrāts un spēj to inhibēt, līdz ar to ir ieteicama piesardzība, lietojot vienlaikus ar CYP3A4 substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss, tādiem kā takrolims. Pēc viena identificēta mijiedarbības gadījuma starp takrolimu un nilotinibu un diviem gadījumiem ar imatinibu, un ievērojot bioloģisko ticamību, takrolima šauro terapeitisko indeksu un klīnisko situāciju, ka speciālisti lieto šīs zāles vienlaikus, ir ieteicams atjaunināt zāļu informāciju.

Mijiedarbība ar ritonavīru (ietilpst tiešas pretvīrusu iedarbības kombinācijās pret C hepatītu)

Ritonavīrs ietilpst fiksēto devu kombinācijās ar ombitasvīru un paritaprevīru, kurus lieto C hepatīta ārstēšanai ar dasabuvīruvai bez tā. Šādā kombinācijā tas darbojas, kā PK (farmakokinētikas) pastiprinātājs, nevis kā pretvīrusu aģents. Takrolima zāļu informācija satur brīdinājumu par potenciālu mijiedarbību ar ritonavīru, kontekstā ar tā lietošanu, HIV proteāzes inhibitora lomā. Pamatojoties uz farmakokinētikas pētījumu, retrospektīvu analīzi un būtiskām devas pielāgošanas rekomendācijām ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra un dasabuvīra zāļu aprakstos, PRAC uzskata, ka mijiedarbība ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, ar dasabuvīra vai bez tā, jāiekļauj zāļu informācijā.

Mijiedarbība ar mikofenolskābi

Pēc neklīniskā pētījuma, farmakokinētikas pētījuma un vairāku citu pētījumu pārskata, tiek uzskatīts, ka, gadījumā, ja takrolimu paraksta kopā ar mikofenolskābi (MPA) saturošu zāļu noteikto devu, MPA iedarbība vienlaikus lietojot takrolimu ir stiprāka, nekā ja vienlaikus lietojot ciklosporīnu, tāpēc ka ciklosporīns pārtrauc MPA enterohepātisko recirkulāciju, turpretim takrolims to nepārtrauc. Ir ieteicams atjaunināt zāļu informāciju, lai informētu ārstus par ciklosporīna nomaiņu uz takrolimu mikofenolskābes klātbūtnē.

Optiskā neiroopātija

Pēc identificēto gadījumu sērijas, kuri apraksta pacientus ar bilaterālu optisku neiroopātiju saistībā ar takrolima profilaksi, reģistrācijas apliecības īpašniekiem pieprasīja iesniegt kumulatīvo pārskatu par potenciālu saistību ar optisku neiroopātiju. Pieejamie pierādījumi atbalsta cēloņsakarību starp takrolimu un optisku neiroopātiju, un tāpēc ir nepieciešams atjaunināt zāļu informāciju, pamatojoties uz gadījumiem ar pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un ticamu saistību laika ziņā.

Trombotiskā mikroangiopātija

Pēc gadījuma, kas tika saņemts no Swissmedic, publicēta literatūras gadījuma ar nieres transplantāta recipientu, 14 pacientu retrospektīvas analīzes un literatūras sistemātiska pārskata, uzskata, ka ir pierādījumi par takrolima izraisītu toksisku trombotisku mikroangiopātiju (TMA) ar normālu ADAMTS13 aktivitāti. Tāpēc, tiek atjaunināta zāļu informācija, lai informētu ārstus, ka takrolims var izraisīt TMA ar normālu ADAM-TS aktivitāti.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par takrolimu (sistēmiskās formas), *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu – takrolimu (sistēmiskās formass), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.