

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu twarda zawiera 0,5 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 51,09 mg laktozy.
Tusz stosowany do nadruku na kapsułce zawiera śladową ilość lecytyny sojowej (0,48% całkowitego składu tuszu).

Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu twarda zawiera 1 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 102,17 mg laktozy.
Tusz stosowany do nadruku na kapsułce zawiera śladową ilość lecytyny sojowej (0,48% całkowitego składu tuszu).

Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu twarda zawiera 3 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 306,52 mg laktozy.
Tusz stosowany do nadruku na kapsułce zawiera śladową ilość lecytyny sojowej (0,48% całkowitego składu tuszu).

Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu twarda zawiera 5 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 510,9 mg laktozy.
Tusz stosowany do nadruku na kapsułce zawiera śladową ilość lecytyny sojowej (0,48% całkowitego składu tuszu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda.

Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Kapsułki żelatynowe z nadrukiem „0,5 mg” w kolorze czerwonym na jasnożółtym wieczku kapsułki i nadrukiem „*647” na pomarańczowym denku kapsułki, zawierające biały proszek.

Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Kapsułki żelatynowe z nadrukiem „1 mg” w kolorze czerwonym na białym wieczku kapsułki i nadrukiem „*677” na pomarańczowym denku kapsułki, zawierające biały proszek.

Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Kapsułki żelatynowe z nadrukiem „3 mg” w kolorze czerwonym pomarańczowym wieczku kapsułki i nadrukiem „*637” na pomarańczowym denku kapsułki, zawierające biały proszek.

Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Kapsułki żelatynowe z nadrukiem „5 mg” w kolorze czerwonym na wieczku kapsułki w kolorze szarawoczerwonym i nadrukiem „*687” na pomarańczowym denku kapsułki, zawierające biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby.

Leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Advagraf jest doustną postacią farmaceutyczną takrolimusu do stosowania raz na dobę. Leczenie produktem Advagraf wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony i wyposażony personel. Ten produkt leczniczy mogą przepisywać oraz wprowadzać zmiany w leczeniu immunosupresyjnym wyłącznie lekarze posiadający doświadczenie w stosowaniu leków immunosupresyjnych oraz postępowaniu z pacjentami po przeszczepieniu narządów.

Nieumyślna, niezamierzona lub nienadzorowana przez lekarza zamiana produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na jakikolwiek inny produkt leczniczy zawierający takrolimus jest niebezpieczna. Może ona prowadzić do odrzucania przeszczepionego narządu lub zwiększenia częstości reakcji niepożądanych, w tym niewystarczającej lub nadmiernej immunosupresji, w wyniku klinicznie znaczących różnic w ogólnoustrojowej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt zawierający takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania; zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkt 4.4 i 4.8). Podczas zamiany na jakikolwiek inny produkt zawierający takrolimus konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie dawki, aby mieć pewność, że ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus pozostała niezmienną.

Dawkowanie

Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące dawek początkowych należy traktować wyłącznie jako wskazówkę. W początkowym okresie pooperacyjnym Advagraf podaje się rutynowo jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi. Można podawać różne dawki w zależności od stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego. Dawkowanie produktu Advagraf należy ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania przeszczepu i tolerancji produktu oraz monitorowania stężenia leku we krwi (patrz poniżej, „Monitorowanie stężenia leku”). W razie wystąpienia klinicznych objawów odrzucania, należy rozważyć zmianę leczenia immunosupresyjnego.

U pacjentów po przeszczepieniu nerki i pacjentów po przeszczepieniu wątroby leczonych takrolimusem *de novo* wartość AUC_{0-24} w 1. dniu leczenia produktem Advagraf była odpowiednio 30% i 50% mniejsza niż w przypadku stosowania kapsułek o szybkim uwalnianiu (Prograf) w analogicznych dawkach. Od 4. dnia leczenia ogólnoustrojowa ekspozycja na lek wyrażona najmniejszym skutecznym stężeniem takrolimusu jest porównywalna dla obu postaci farmaceutycznych, zarówno u pacjentów po przeszczepieniu nerki jak i wątroby. W czasie leczenia produktem Advagraf zaleca się staranne i częste kontrolowanie najmniejszego skutecznego stężenia

takrolimusu w ciągu 2 pierwszych tygodni po przeszczepieniu, aby upewnić się, że ogólnoustrojowa ekspozycja na lek bezpośrednio po przeszczepieniu jest wystarczająca. Ponieważ takrolimus jest substancją o małym klirensie, dostosowanie dawki produktu Advagraf może trwać nawet kilka dni zanim uzyska się stałe stężenie leku we krwi.

W celu zahamowania odrzucania przeszczepu należy utrzymywać immunosupresję. Nie ma wobec tego ograniczeń czasu trwania leczenia doustnego.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu nerki

Leczenie produktem Advagraf należy rozpocząć od dawki 0,20 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę podawanej raz na dobę, rano. Podawanie należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego.

Zazwyczaj dawki produktu Advagraf zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach można odstawić jednocześnie stosowane inne leki immunosupresyjne i stosować Advagraf w monoterapii. Zmiany stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu mogą spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne mogą być dalsze dostosowania dawki.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu wątroby

Leczenie produktem Advagraf należy rozpocząć od dawki 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,20 mg/kg mc./dobę podawanej raz na dobę, rano. Podawanie należy rozpocząć od ok. 12 do 18 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego.

Zazwyczaj dawki produktu Advagraf zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach można odstawić jednocześnie stosowane inne leki immunosupresyjne i stosować Advagraf w monoterapii. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Zmiana leczenia z produktu Prograf na leczenie produktem Advagraf

U pacjentów z przeszczepem alogenicznym, u których wymagana jest zmiana leczenia produktem Prograf kapsułki, przyjmowanym dwa razy na dobę, na leczenie produktem Advagraf przyjmowanym raz na dobę, podstawowa dawka dobową powinna pozostać w stosunku 1:1 (mg:mg). Advagraf należy przyjmować rano.

U stabilnych pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktu Prograf kapsułki (przyjmowanym dwa razy na dobę) na leczenie produktem Advagraf (przyjmowanym raz na dobę) przy dawce dobowej pozostającej w stosunku 1:1 (mg:mg), ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus (AUC_{0-24}) w przypadku stosowania produktu Advagraf jest o około 10% mniejsza niż w czasie stosowania produktu Prograf. Zależność między najmniejszymi skutecznymi stężeniami takrolimusu we krwi (C_{24}) a ogólnoustrojową ekspozycją na lek (AUC_{0-24}) dla produktów Advagraf i Prograf jest podobna. Jeżeli zmienia się leczenie produktem Prograf kapsułki na leczenie produktem Advagraf, należy oznaczyć najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi przed zmianą leczenia i w ciągu 2 tygodni po zmianie terapii. Następnie należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi i w razie konieczności dostosować dawkę, aby utrzymać podobną ogólnoustrojową ekspozycję na lek. Należy tak dostosować dawkę, aby mieć pewność, że podobna ogólnoustrojowa ekspozycja na lek pozostała utrzymana.

Zmiana leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem

Należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem (patrz punkty 4.4 i 4.5). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu. Leczenie produktem Advagraf można rozpocząć po oznaczeniu stężenia cyklosporyny we krwi oraz ocenie stanu klinicznego pacjenta. W przypadku stwierdzenia zwiększonego stężenia cyklosporyny we krwi należy opóźnić podanie produktu. W praktyce leczenie takrolimusem rozpoczyna się po upływie 12 do 24 godzin po odstawieniu cyklosporyny. Po zmianie leczenia na takrolimus należy w dalszym ciągu monitorować stężenie cyklosporyny we krwi, ponieważ jej klirens może ulegać zmianie.

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego

W leczeniu epizodów odrzucania przeszczepu stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono-/poliklonalnych. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego, takich jak ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.8) może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Advagraf.

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu nerki lub wątroby

W przypadku zmiany z leczenia innymi lekami immunosupresyjnymi na terapię produktem Advagraf stosowanym raz na dobę, leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki początkowej zalecanej odpowiednio w przeszczepieniu nerki i wątroby w profilaktyce odrzucania przeszczepu.

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu serca

U dorosłych pacjentów po zmianie terapii na stosowanie produktu Advagraf leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki 0,15 mg/kg mc./dobę podawanej raz na dobę, rano.

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu innych narządów

Pomimo że nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu Advagraf u pacjentów po przeszczepieniach płuc, trzustki lub jelita, produkt Prograf stosowano u pacjentów po przeszczepieniu płuc w doustnej dawce początkowej 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,15 mg/kg mc./dobę, u pacjentów po przeszczepieniu trzustki w doustnej dawce początkowej 0,2 mg/kg mc./dobę, a u pacjentów po przeszczepieniu jelita w doustnej dawce początkowej 0,3 mg/kg mc./dobę.

Monitorowanie stężenia leku

Dawkowanie należy dostosować przede wszystkim w oparciu o indywidualną ocenę kliniczną odrzucania i tolerowania przeszczepu u poszczególnych pacjentów, wspomaganą monitorowaniem najmniejszego skutecznego stężenia takrolimusu w pełnej krwi.

Jako pomoc w ocenie optymalnego dawkowania dostępnych jest kilka metod immunologicznych do oznaczenia stężenia takrolimusu w pełnej krwi. Porównując dane literaturowe z wartościami stężeń oznaczonymi u pacjentów należy zachować rozwagę i uwzględnić zastosowaną metodykę oznaczania. W obecnej praktyce klinicznej stężenia w pełnej krwi oznacza się stosując metody immunologiczne. Zależność między najmniejszymi skutecznymi stężeniami takrolimusu we krwi (C_{24}) a ogólnoustrojową ekspozycją na lek (AUC_{0-24}) dla produktów Advagraf i Prograf jest podobna.

Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy monitorować w okresie po przeszczepieniu narządu. Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy oznaczać około 24 godziny po podaniu dawki produktu Advagraf, bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki. Zaleca się częste oznaczanie najmniejszego skutecznego stężenia leku we krwi w ciągu 2 pierwszych tygodni po przeszczepieniu narządu, a następnie okresowo w czasie leczenia podtrzymującego. Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy również dokładnie monitorować w czasie zmiany leczenia produktem Prograf na leczenie produktem Advagraf, dostosowania dawek, wprowadzania zmian w terapii immunosupresyjnej oraz w przypadku jednoczesnego podawania substancji, które mogą zmieniać stężenie takrolimusu w pełnej krwi (patrz punkt 4.5). Częstość oznaczania stężenia leku we krwi zależy od potrzeb klinicznych. Takrolimus jest substancją o małym klirensie, dlatego dostosowanie dawki produktu Advagraf może trwać nawet kilka dni zanim uzyska się docelowe stałe stężenie leku.

Dane pochodzące z badań klinicznych sugerują, że u większości pacjentów powodzenie w leczeniu można osiągnąć, gdy najmniejsze stężenia takrolimusu we krwi utrzymują się poniżej 20 ng/ml. Podczas interpretacji zmian w stężeniach leku w pełnej krwi należy uwzględnić stan kliniczny pacjenta. W praktyce klinicznej najmniejsze skuteczne stężenia leku w pełnej krwi na ogół utrzymywały się w zakresie od 5 ng/ml do 20 ng/ml u biorców wątroby oraz 10 ng/ml do 20 ng/ml u biorców nerek i serca we wczesnym okresie po przeszczepieniu. W czasie późniejszego leczenia podtrzymującego stężenia we krwi na ogół utrzymywały się w zakresie od 5 ng/ml do 15 ng/ml u pacjentów z przeszczepioną wątrobą, nerką lub sercem.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki w celu utrzymania najmniejszego skutecznego stężenia takrolimusu we krwi w zalecany zakresie docelowym.

Zaburzenia czynności nerek

Czynność nerek nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne takrolimusu (patrz punkt 5.2) i dlatego nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Takrolimus ma jednak potencjalne działanie nefrotoksyczne i z tego powodu zaleca się dokładne monitorowanie czynności nerek (w tym badania, takie jak seryjne oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy, obliczanie klirensu kreatyniny oraz monitorowanie ilości wydalanego moczu).

Rasa

W porównaniu z rasą kaukaską pacjenci rasy czarnej mogą wymagać stosowania większych dawek takrolimusu w celu uzyskania podobnych najmniejszych skutecznych stężeń leku.

Płeć

Brak danych wskazujących, że u kobiet trzeba stosować inne dawki niż u mężczyzn w celu uzyskania podobnych najmniejszych skutecznych stężeń leku.

Osoby w podeszłym wieku

Obecnie nie ma dostępnych danych wskazujących na konieczność dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Advagraf u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Ze względu na niewystarczającą ilość dostępnych danych nie można przedstawić zaleceń odnośnie dawkowania.

Sposób podawania

Advagraf jest doustną postacią farmaceutyczną takrolimusu do stosowania raz na dobę. Zaleca się doustne podawanie dobowej dawki produktu Advagraf raz na dobę, rano. Advagraf kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde należy przyjmować natychmiast po wyjęciu z blistra. Należy poinformować pacjenta, aby nie połknął środka pochłaniającego wilgoć. Kapsułki należy połykać **w całości**, popijając płynem (najlepiej wodą). Advagraf w celu uzyskania maksymalnego wchłaniania (patrz punkt 5.2), należy przyjmować na czczo lub co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub po upływie 2 do 3 godzin po posiłku. Pominiętą poranną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe, w tym samym dniu. Nie należy przyjmować podwójnej dawki następnego dnia rano.

Jeśli stan pacjenta nie pozwala na doustne przyjęcie produktu leczniczego bezpośrednio po transplantacji, leczenie takrolimusem można rozpocząć podając go dożylnie (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Prograf 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w dawce wynoszącej około $\frac{1}{5}$ zalecanej dawki doustnej w danym wskazaniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na takrolimus lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Nadwrażliwość na inne makrolidy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obserwowano przypadki błędnego stosowania leku, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt leczniczy zawierający takrolimus. Prowadziło to do

ciężkich działań niepożądanych, w tym odrzucania przeszczepionego narządu lub innych działań niepożądanych, które mogły być skutkiem zmniejszonej lub zwiększonej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt zawierający takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania; zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Produktu leczniczego Advagraf nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i (lub) skuteczności.

Dane kliniczne o stosowaniu produktu Advagraf w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów nie są jeszcze dostępne.

Dotychczas brak danych klinicznych odnośnie stosowania produktu Advagraf w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów serca.

W początkowym okresie po przeszczepieniu narządu należy rutynowo monitorować następujące parametry: ciśnienie krwi, EKG, stan neurologiczny, wzrok, stężenie glukozy we krwi na czczo, elektrolity (szczególnie potas), parametry czynnościowe wątroby i nerek, parametry hematologiczne, parametry krzepnięcia krwi oraz stężenia białek w osoczu. W razie stwierdzenia istotnych klinicznie zaburzeń należy rozważyć wprowadzenie zmian w stosowanym leczeniu immunosupresyjnym.

Jeżeli jednocześnie z takrolimusem przyjmuje się substancje, które mogą wywoływać interakcje (patrz punkt 4.5) - zwłaszcza silne inhibitory izoenzymu CYP3A4 (takie jak telaprewir, boceprewir, rytonawir, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, telitromycyna lub klarytromycyna) lub induktory CYP3A4 (takie jak ryfampicyna, ryfabutyna), należy monitorować stężenie takrolimusu we krwi aby w razie konieczności dostosować dawkę i utrzymać podobną ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus.

W czasie przyjmowania produktu Advagraf należy unikać stosowania produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub innych produktów roślinnych ze względu na ryzyko wystąpienia interakcji prowadzących do zmniejszenia stężenia takrolimusu we krwi i zmniejszenia działania leczniczego takrolimusu lub zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi i związanego z nim ryzyka toksycznego działania takrolimusu (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego podawania cyklosporyny i takrolimusu oraz zachować ostrożność podczas stosowania takrolimusu u pacjentów, którym wcześniej podawano cyklosporynę (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy unikać przyjmowania dużych dawek potasu lub leków moczopędnych oszczędzających potas (patrz punkt 4.5).

Takrolimus przyjmowany jednocześnie z niektórymi lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym może zwiększać ryzyko wystąpienia tych działań (patrz punkt 4.5).

Leki immunosupresyjne mogą mieć wpływ na odpowiedź na szczepionki i szczepienia w trakcie leczenia takrolimusem mogą być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe, atenuowane drobnoustroje.

Zaburzenia żołądka i jelit

U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Perforacja przewodu pokarmowego jest istotnym z medycznego punktu widzenia zdarzeniem, które może prowadzić do zagrożenia życia lub ciężkiego stanu pacjenta, dlatego niezwłocznie po wystąpieniu podejrzewanych objawów przedmiotowych lub podmiotowych perforacji, należy rozważyć zastosowanie właściwego leczenia.

Ponieważ stężenie takrolimusu we krwi może znacząco zmieniać się podczas biegunki, w przypadku wystąpienia biegunki należy dodatkowo monitorować stężenie takrolimusu.

Zaburzenia serca

U pacjentów leczonych produktem Prograf rzadko obserwowano przerost mięśnia komór serca lub przegrody międzykomorowej, opisywanych jako kardiomiopatie i mogą one wystąpić również podczas stosowania produktu Advagraf. W większości przypadków zmiany te były przemijające i występowały, gdy minimalne skuteczne stężenia takrolimusu we krwi były o wiele większe niż zalecane stężenia maksymalne. Do innych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia tych stanów klinicznych zaliczono stwierdzoną wcześniej chorobę serca, stosowanie kortykosteroidów, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zakażenia, przeciążenie płynami i obrzęki. Dlatego wszyscy pacjenci z grupy wysokiego ryzyka poddawani istotnemu leczeniu immunosupresyjnemu, powinni być monitorowani z zastosowaniem procedur, takich jak echokardiografia lub EKG w okresie przed i po przeszczepieniu (np. początkowo po 3 miesiącach, a następnie po 9-12 miesiącach). W razie wystąpienia nieprawidłowości należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Advagraf lub zastąpienie go innym lekiem immunosupresyjnym. Takrolimus może wydłużać odstęp QT i może powodować częstoskurcz komorowy typu *Torsades de Pointes*. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których istnieją czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, także dotyczącym rodziny pacjenta, zastoinową niewydolnością serca, bradyarytmią i zaburzeniami elektrolitowymi. Ostrożność należy zachować również u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się zespół wrodzonego lub nabytego wydłużenia odstępu QT lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT, wywołującym zaburzenia elektrolitowe lub zwiększającym ekspozycję na takrolimus (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia limfoproliferacyjne i zmiany złośliwe

U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Ebsteina-Barr (EBV) (patrz punkt 4.8). Jednoczesne leczenie innymi preparatami immunosupresyjnymi, takimi jak przeciwciała przeciwlifocytarne (np. bazyliksymab, daklizumab), zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych. U pacjentów, u których nie stwierdza się przeciwciał przeciwko antygenowi kapsydu wirusa EBV (ang. EBV-VCA) obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych. Dlatego w tej grupie pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Advagraf należy wykonać odpowiednie badania serologiczne (EBV-VCA). W czasie leczenia zaleca się dokładne monitorowanie pacjentów z zastosowaniem metody łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, EBV-PCR). Dodatni wynik badania EBV-PCR może utrzymywać się miesiącami i *per se* nie wskazuje na schorzenie limfoproliferacyjne lub chłoniaka.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, nie jest znane ryzyko wystąpienia wtórnego raka (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, należy ograniczyć narażenie na światło słoneczne i promieniowanie ultrafioletowe, przez noszenie odpowiedniej odzieży i stosowanie filtrów słonecznych o wysokim wskaźniku ochrony przed promieniowaniem UV.

Zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne

Pacjenci leczeni produktami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, są bardziej narażeni na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe i pierwotniakowe), takie jak nefropatia związana z zakażeniem wirusem BK i postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *progressive multifocal leucoencephalopathy* - PML) związana z zakażeniem wirusem JC. Pacjenci są również w większym stopniu narażeni na zakażenie wirusem zapalenia wątroby (np. reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B i C oraz nowe zakażenie, a także wirusowe zapalenie wątroby typu E, które może przerodzić się w zapalenie przewlekłe). Zakażenia te są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do

ciężkich lub śmiertelnych chorób. Lekarz powinien uwzględnić te choroby w diagnostyce różnicowej u pacjentów z immunosupresją, u których pogarsza się czynności wątroby lub nerek, lub nasilają się objawy neurologiczne. Zapobieganie i leczenie należy prowadzić zgodnie z odpowiednimi wytycznymi klinicznymi.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*)

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES). Jeżeli u pacjentów przyjmujących takrolimus wystąpią objawy wskazujące na zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, takie jak: ból głowy, zaburzenia stanu psychicznego, drgawki lub zaburzenia widzenia, należy wykonać radiologiczne badanie obrazowe (np. rezonans magnetyczny). W przypadku rozpoznania PRES, zaleca się utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi i leczenie przeciwdrgawkowe oraz natychmiastowe przerwanie ogólnoustrojowego stosowania takrolimusu. Po podjęciu właściwego postępowania większość pacjentów całkowicie powraca do zdrowia.

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano zaburzenia oka, czasem prowadzące do utraty wzroku. W niektórych przypadkach rozwiązaniem była zamiana na alternatywną immunosupresję. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali zmiany w ostrości wzroku, zmiany w widzeniu kolorów, niewyraźne widzenie lub ubytki w polu widzenia. Zaleca się w takich przypadkach szybką ocenę stanu pacjenta i w razie potrzeby skierowanie go do okulisty.

Aplazja czysto czerwonokrwinkowa (ang. *Pure Red Cell Aplasia – PRCA*)

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano przypadki wystąpienia aplazji czysto czerwonokrwinkowej (PRCA). Wszyscy pacjenci zgłosili występowanie czynników ryzyka PRCA, takich jak zakażenie parwowirusem B19, choroba podstawowa lub jednoczesne przyjmowanie leków wywołujących PRCA.

Szczególne populacje

Doświadczenie kliniczne u pacjentów nienależących do rasy kaukaskiej i pacjentów ze zwiększonym ryzykiem immunologicznym (np. ponowne przeszczepienie, obecność przeciwciał swoistych przeciwko układowi HLA (ang. *Panel Reactive Antibodies - PRA*)) jest ograniczone.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Advagraf kapsułki zawiera laktozę. Pacjenci, u których rzadko występuje nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lappa lub upośledzone wchłanianie glukozy i galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Tusz używany do oznakowania kapsułek produktu leczniczego Advagraf zawiera lecytynę sojową. U pacjentów, u których występuje uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, należy rozważyć stosunek ryzyka i ciężkości reakcji nadwrażliwości do korzyści ze stosowania produktu Advagraf.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dostępny układowo takrolimus jest metabolizowany głównie z udziałem wątrobowego izoenzymu CYP3A4. Istnieją również dowody na żołądkowo-jelitowy metabolizm z udziałem CYP3A4 w ścianie jelita. Jednoczesne stosowanie substancji, o których wiadomo, że hamują lub indukują CYP3A4, może wpływać na metabolizm takrolimusu i w ten sposób zwiększać lub zmniejszać jego stężenie we krwi. Zdecydowanie zaleca się ściśle monitorowanie stężeń takrolimusu we krwi, a także wydłużenia odstępu QT (badanie EKG) oraz czynności nerek i innych działań niepożądanych, jeśli jednocześnie podaje się substancje, które zmieniają jego metabolizm poprzez wpływ na CYP3A lub mają wpływ na stężenie takrolimusu we krwi, a także przerwanie podawania lub odpowiednie dostosowanie dawki takrolimusu, w celu zapewnienia podobnej ekspozycji na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inhibitory izoenzymu CYP3A4, które mogą zwiększać stężenia takrolimusu we krwi

Podczas obserwacji klinicznych wykazano, że wymienione poniżej substancje zwiększają stężenie takrolimusu we krwi:

Silne interakcje obserwowano z lekami przeciwwgrzybiczymi: ketokonazolem, flukonazolem, itrakonazolem, worykonazolem i izawukonazolem, antybiotykiem makrolidowym erytromycyną, inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir, nelfinawir, sakwinawir) lub inhibitorami proteazy HCV (np. telaprewir, boceprewir oraz połączenie ombitaswiru i parytaprewiru z rytonawirem, stosowane w skojarzeniu z dazabuwirem i bez niego), zwiększający farmakokinetykę kobicystat oraz inhibitory kinazy tyrozynowej - nilotinib i imatynib. Jednoczesne stosowanie tych substancji może wymagać zmniejszenia dawek takrolimusu u prawie wszystkich pacjentów. Badania farmakokinetyki wykazały, że zwiększenie stężenia we krwi następuje głównie w wyniku zwiększonej biodostępności takrolimusu podanego doustnie, będącej skutkiem zahamowania metabolizmu w przewodzie pokarmowym.

Wpływ na klirens wątrobowy jest mniej nasilony.

Słabsze interakcje obserwowano z lekami, takimi jak: klotrymazol, klarytromycyna, jozamycyna, nifedypina, nikardypina, diltiazem, werapamil, amiodaron, danazol, etynyloestradiol, omeprazol, nefazodon i (chińskimi) produktami roślinnymi zawierającymi ekstrakt z cytryńca chińskiego (*Schisandra sphenanthera*).

W badaniach prowadzonych w warunkach *in vitro* wykazano, że następujące substancje mogą hamować metabolizm takrolimusu: bromokryptyna, kortyzon, dapson, ergotamina, gestoden, lidokaina, mefenytol, mikonazol, midazolam, nilwadypina, noretynidron, chinidyna, tamoksyfen, (triacetylo)oleandomycyna.

Obserwowano, że sok grejpfrutowy zwiększa stężenie takrolimusu we krwi i dlatego należy unikać jego spożywania.

Lanzoprazol i cyklosporyna mogą hamować CYP3A4 pośredniczący w metabolizmie takrolimusu i tym samym zwiększać stężenie takrolimusu w pełnej krwi.

Inne rodzaje interakcji, które mogą prowadzić do zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi

Takrolimus w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z innymi substancjami czynnymi o znanym, dużym powinowactwie do białek osocza (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, doustne leki przeciwzakrzepowe lub doustne leki przeciwcukrzycowe).

Inne możliwe rodzaje interakcji, które mogą zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus dotyczą leków pobudzających motorykę przewodu pokarmowego (takich jak metoklopramid i cyzapryd), cymetydyny i leków zawierających wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu.

Induktory izoenzymu CYP3A4, które mogą zmniejszać stężenia takrolimusu we krwi

Podczas obserwacji klinicznych wykazano, że wymienione poniżej substancje zmniejszają stężenie takrolimusu we krwi.

Silne interakcje obserwowano z ryfampicyną, fenytoiną, dziurawcem zwyczajnym (*Hypericum perforatum*). Stosowanie tych leków może wymagać zwiększenia dawki takrolimusu u prawie wszystkich pacjentów. Obserwowano istotne klinicznie interakcje z fenobarbitem.

Podtrzymujące dawki kortykosteroidów zmniejszają stężenie takrolimusu we krwi.

Duże dawki prednizolonu lub metyloprednizolonu podawane w leczeniu ostrego odrzucania przeszczepu mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie takrolimusu we krwi.

Karbamazepina, metamizol i izoniazyd mogą zmniejszać stężenie takrolimusu we krwi.

Wpływ takrolimusu na metabolizm innych produktów leczniczych

Takrolimus jest znanym inhibitorem CYP3A4; z tego powodu jednoczesne stosowanie takrolimusu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że są metabolizowane z udziałem CYP3A4, może wpływać na metabolizm tych produktów leczniczych.

Okres półtrwania cyklosporyny ulega wydłużeniu, gdy podawana jest jednocześnie z takrolimusem.

Ponadto może wystąpić synergistyczne i (lub) addycyjne działanie nefrotoksyczne. Dlatego nie zaleca

się skojarzonego stosowania cyklosporyny i takrolimus. Należy też zachować ostrożność podczas podawania takrolimus pacjentom leczonym wcześniej cyklosporyną (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wykazano, że takrolimus zwiększa stężenie fenytoiny we krwi.

Ponieważ takrolimus może zmniejszać klirens leków antykoncepcyjnych zawierających steroidy i w następstwie zwiększać stężenia hormonów, należy wziąć to pod uwagę podczas podejmowania decyzji o wyborze metody zapobiegania ciąży.

Dane na temat interakcji takrolimusu ze statynami są ograniczone. Dane kliniczne wskazują, że farmakokinetyka statyn nie ulega większym zmianom podczas jednoczesnego stosowania takrolimus. Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wykazały, że takrolimus może zmniejszać klirens i wydłużać okres półtrwania pentobarbitalu i antypiryny.

Kwas mykofenolowy. W leczeniu skojarzonym należy zachować ostrożność w przypadku zamiany cyklosporyny, która zaburza krążenie jelitowo-wątrobowe kwasu mykofenolowego na takrolimus, który jest pozbawiony tego działania, ponieważ może to spowodować zmiany w ekspozycji na kwas mykofenolowy. Leki wpływające na cykl jelitowo-wątrobowy kwasu mykofenolowego mogą zmniejszać stężenie kwasu mykofenolowego w osoczu i jego skuteczność. W przypadku zamiany cyklosporyny na takrolimus lub odwrotnie, właściwe może być monitorowanie stężenia kwasu mykofenolowego.

Inne rodzaje interakcji istotnych klinicznie

Takrolimus podawany jednocześnie z produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym (np. aminoglikozydy, inhibitory gyrazy, wankomycyna, kotrimoksazol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, gancyklowir lub acyklowir) może nasilać toksyczne działanie tych leków.

Nasilone działanie nefrotoksyczne obserwowano po podaniu amfoterycyny B i ibuprofenu jednocześnie z takrolimusem.

Ponieważ podczas leczenia takrolimusem może wystąpić lub nasilić się istniejąca wcześniej hiperkaliemia, należy unikać przyjmowania dużych dawek potasu lub stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas (np. amilorid, triamteren lub spironolakton) (patrz punkt 4.4).

Leki immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepionki, dlatego szczepienia podczas leczenia takrolimusem mogą być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe, atenuowane drobnoustroje (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania prowadzone u kobiet wykazały, że takrolimus przenika przez barierę łożyska.

Ograniczone dane uzyskane w badaniach u kobiet z przeszczepionymi narządami leczonych takrolimusem nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania reakcji niepożądanych w czasie ciąży i u noworodka w porównaniu z leczeniem innymi produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym. Zgłaszano jednak przypadki samoistnego poronienia. Do chwili obecnej nie ma innych istotnych danych epidemiologicznych. Można rozważyć stosowanie takrolimusu u kobiet w ciąży w przypadku braku bezpieczniejszych leków oraz wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. W przypadku narażenia płodu na działanie leku należy kontrolować stan noworodka w kierunku wystąpienia zdarzeń niepożądanych wywołanych przez takrolimus (zwłaszcza wpływ na nerki). Istnieje ryzyko przedwczesnego porodu - <37. tygodnia (66 przypadków na 123 urodzeń, tj. 53,7%; jednakże dane wskazują, że większość noworodków miała prawidłową wagę urodzeniową w stosunku do ich wieku ciążowego), jak również ryzyko hiperkaliemii u noworodka (8 przypadków na 111 noworodków, tj. 7,2%), która z czasem ustępuje samoistnie.

W badaniach prowadzonych na szczurach i królikach wykazano toksyczne działanie na zarodek i płód takrolimus, stosowanego w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Badania u kobiet wykazują, że takrolimus wydziela się z mlekiem matki. Ponieważ nie można wykluczyć szkodliwego działania u noworodka, kobiety otrzymujące produkt Advagraf nie powinny karmić piersią.

Płodność

W badaniach na szczurach obserwowano szkodliwy wpływ takrolimusu na płodność samców, spowodowany zmniejszoną ilością spermy i zmniejszoną ruchliwością plemników (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Takrolimus może powodować zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne. Działanie to może się nasilać, jeżeli takrolimus stosuje się w połączeniu z alkoholem.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu takrolimusu (Advagraf) na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ustalenie profilu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunosupresyjnych jest często trudne ze względu na zasadniczą chorobę i równoczesne stosowanie wielu produktów leczniczych.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u > 10% pacjentów) należą drżenie mięśniowe, zaburzenie czynności nerek, hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia, zakażenia, nadciśnienie tętnicze i bezsenność.

Częstość występowania objawów niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Podobnie jak w przypadku innych silnie działających leków immunosupresyjnych, u pacjentów otrzymujących takrolimus często zwiększa się ryzyko zakażenia (wirusowego, bakteryjnego, grzybiczego, pierwotniakowego). Istniejące zakażenia mogą ulec nasileniu. Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i miejscowe.

U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym produktem Advagraf, zgłaszano przypadki występowania nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związane z zakażeniem wirusem JC.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. W związku ze stosowaniem takrolimusu zgłaszano wystąpienie łagodnych oraz złośliwych nowotworów, w tym zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z EBV oraz nowotworów złośliwych skóry.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

często:	niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, nie mieszczące się w normie wyniki badań krwinek czerwonych, leukocytoza
niezbyt często:	koagulopatie, pancytopenia, neutropenia, nie mieszczące się w normie parametry krzepnięcia krwi i krwawienia
rzadko:	plamica zakrzepowa małopłytkowa, hipoprotrombinemia, mikroangiopatia zakrzepowa

nieznana: aplazja czysto czerwonokrwinkowa, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna

Zaburzenia układu immunologicznego

U pacjentów otrzymujących takrolimus obserwowano reakcje alergiczne i anafilaktoidalne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia endokrynologiczne

rzadko: hirsutyzm

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

bardzo często: cukrzyca, hiperglikemia, hiperkaliemia

często: kwasica metaboliczna, inne zaburzenia elektrolitowe, hiponatremia, zatrzymanie płynów w ustroju, nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi, hipomagnezemia, hipokaliemia, hipokalcemia, zmniejszenie apetytu, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, hiperlipidemia, zwiększone stężenie triglicerydów, hipofosfatemia

niezbyt często: odwodnienie, hipoglikemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia

Zaburzenia psychiczne

bardzo często: bezsenność

często: stany splątania i dezorientacja, depresja, objawy niepokoju, omamy, zaburzenia umysłowe, pogorszenie nastroju, zaburzenia nastroju, koszmary senne

niezbyt często: zaburzenia psychotyczne

Zaburzenia układu nerwowego

bardzo często: ból głowy, drżenie mięśniowe

często: zaburzenia układu nerwowego, drgawki, zaburzenia świadomości, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, parestezje i zaburzenia czucia, trudności w pisaniu

niezbyt często: encefalopatia, krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i udar naczyniowy mózgu, śpiączka, zaburzenia mowy i wysławiania, porażenie i niedowład, amnezja

rzadko: wzmożone napięcie

bardzo rzadko: nużliwość mięśni

Zaburzenia oka

często: schorzenia oczu, niewyraźne widzenie, światłowstręt

niezbyt często: zaćma

rzadko: ślepotą

nieznana: neuropatia nerwu wzrokowego

Zaburzenia ucha i błędnika

często: szumy uszne

niezbyt często: niedosłuch

rzadko: nerwowo-czuciowa głuchota

bardzo rzadko: zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca

często: choroba niedokrwienności serca, tachykardia

niezbyt często: niewydolność serca, komorowe zaburzenia rytmu serca i zatrzymanie czynności serca, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatie, przerost mięśnia komór, kołatanie serca

rzadko: wysięk osierdziowy

bardzo rzadko: *Torsades de Pointes*

Zaburzenia naczyniowe

bardzo często:	nadciśnienie tętnicze
często:	zdarzenia zatorowo-zakrzepowe i niedokrwienne, niedociśnienie pochodzenia obwodowego, krwotok, choroby naczyń obwodowych
niezbyt często:	zakrzepica żył głębokich kończyn, wstrząs, zawał

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

często:	śródmiażdżowe schorzenia płuc, duszność, wysięk opłucnowy, kaszel, zapalenie gardła, przekrwienie i zapalenie błon śluzowych nosa
niezbyt często:	niewydolność oddechowa, zaburzenia układu oddechowego, astma
rzadko:	zespół ostrej niewydolności oddechowej

Zaburzenia żołądka i jelit

bardzo często:	biegunka, nudności
często:	objawy żołądkowo-jelitowe przedmiotowe i podmiotowe, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha, stany zapalne żołądka i jelit, krwotok z żołądka lub jelit, owrzodzenie i perforacja żołądka i jelit, puchlina brzuszna, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcia, przedmiotowe i podmiotowe objawy dyspepsji, wzdęcia z oddawaniem gazów, wzdęcia i rozdęcia, luźne stolce
niezbyt często:	ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, porażenna niedrożność jelita, refluks żołądkowo-przelykowy, upośledzone opróżnianie żołądka
rzadko:	torbiel rzekoma trzustki, podniedrożność przewodu pokarmowego

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

często:	zaburzenia przewodów żółciowych, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, zastój żółci i żółtaczka
rzadko:	wenookluzyjna choroba wątroby, zakrzepica tętnicy wątrobowej
bardzo rzadko:	niewydolność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

często:	wysypka, świąd, łysienie, trądzik, nadmierne pocenie
niezbyt często:	zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło
rzadko:	martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella)
bardzo rzadko:	zespół Stevensa-Johnsona

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

często:	bóle stawów, ból pleców, kurcze mięśni, ból kończyn
niezbyt często:	zaburzenia stawów
rzadko:	zmniejszenie ruchliwości

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

bardzo często:	zaburzenie czynności nerek
często:	niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, toksyczna nefropatia, martwica kanalików nerkowych, nieprawidłowe wyniki badania moczu, skąpomocz, zaburzenia pęcherza i cewki moczowej
niezbyt często:	zespół hemolityczno-mocznicowy, bezmocz
bardzo rzadko:	nefropatia, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

niezbyt często:	bolesne miesiączkowanie, krwawienie z macicy
-----------------	--

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

często:	gorączka, dolegliwości bólowe i złe samopoczucie, osłabienie, obrzęki, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała
---------	--

niezbyt często: objawy grypopodobne, zdenerwowanie, złe samopoczucie, niewydolność wielonarządowa, uczucie ucisku w klatce piersiowej, nietolerancja temperatury
rzadko: upadek, owrzodzenia, ucisk w klatce piersiowej, pragnienie
bardzo rzadko: zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej

Badania diagnostyczne

bardzo często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
często: zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększenie masy ciała
niezbyt często: zwiększona aktywność amylazy we krwi, nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowa częstość akcji serca i nieprawidłowe tętno, zmniejszenie masy ciała, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
bardzo rzadko: nieprawidłowości w echokardiogramie, wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

często: pierwotne zaburzenia czynności przeszczepu
Obserwowano przypadki błędnego stosowania leku, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt leczniczy zawierający takrolimus. W związku z nimi zgłaszano szereg przypadków odrzucania przeszczepionego narządu (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Opis wybranych działań niepożądanych

Ból kończyn został opisany w wielu opublikowanych opisach przypadków zgłaszanych jako część zespołu bólowego indukowanego przez inhibitor kalcyneuryny (ang. Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome, CIPS). Zazwyczaj występuje jako obustronny i symetryczny, silny ból w kończynach dolnych i może być związany z większymi niż terapeutyczne stężeniami takrolimusu we krwi. Zmniejszenie dawki takrolimusu może zmniejszyć objawy zespołu bólowego. W niektórych przypadkach konieczne było zastosowanie alternatywnej immunosupresji.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem jest ograniczone. Opisano kilka przypadków nieumyślnego przedawkowania takrolimusu, którego objawami były drżenia mięśniowe, bóle głowy, nudności i wymioty, zakażenia, pokrzywka, letarg i zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny w surowicy i aktywności aminotransferazy alaninowej.

Brak swoistego antidotum dla takrolimusu. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne postępowanie podtrzymujące czynności organizmu i leczenie objawowe.

Zważywszy na dużą masę cząsteczkową takrolimusu, jego słabą rozpuszczalność w wodzie i bardzo duży stopień wiązania z erytrocytami i białkami osocza, przypuszcza się, że takrolimusu nie można usunąć dializą. W pojedynczych przypadkach, u pacjentów z bardzo wysokim stężeniem leku w osoczu, hemofiltracja lub hemodiafiltracja skutecznie zmniejszyły toksyczne stężenie. W przypadkach zatrucia podanym doustnie lekiem, pomocne może być płukanie żołądka i (lub) podanie adsorbentów (takich jak węgiel aktywowany), jeżeli nastąpią w krótkim czasie po przyjęciu produktu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD02

Mechanizm działania

Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimusu pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i ją hamuje, co prowadzi do zależnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału dla komórek T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i aktywacji genów cytokin.

Takrolimus jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym, co udowodniono w doświadczeniach w warunkach *in vivo* i *in vitro*.

W szczególności takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównie odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację komórek T i proliferację komórek B zależną od wspomagających komórek T, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2, -3 oraz γ -interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.

Wyniki z badań klinicznych dotyczące stosowania takrolimusu raz na dobę w postaci produktu

Advagraf

Przeszczepienie wątroby

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych Advagraf i Prograf *de novo* jednocześnie z kortykosteroidami, porównano u 471 pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Wskaźnik epizodów ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego biopsją, w ciągu pierwszych 24 tygodni po przeszczepieniu wynosił 32,6% w grupie leczonej produktem Advagraf (N=237) i 29,3% w grupie leczonej produktem Prograf (N=234). Różnica w leczeniu (Advagraf-Prograf) wynosiła 3,3% (95% przedział ufności [-5,7%, 12,3%]). Po roku współczynnik przeżywalności pacjentów w grupie leczonej produktem Advagraf wynosił 89,2%, a w grupie otrzymującej Prograf 90,8%; zmarło 25 pacjentów leczonych produktem Advagraf (14 kobiet, 11 mężczyzn) i 24 pacjentów leczonych produktem Prograf (5 kobiet, 19 mężczyzn). 12-miesięczne przeżycie z przeszczepem w przypadku stosowania produktów Advagraf i Prograf wyniosło odpowiednio 85,3% i 85,6%.

Przeszczepienie nerki

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych Advagraf i Prograf *de novo* jednocześnie z mykofenolanem mofetylu (MMF) i kortykosteroidami porównano u 667 pacjentów po przeszczepieniu nerki. Wskaźnik epizodów ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego biopsją, w ciągu pierwszych 24 tygodni po przeszczepieniu wynosił 18,6% w grupie leczonej produktem Advagraf (N=331) i 14,9% w grupie leczonej produktem Prograf (N=336). Różnica w leczeniu (Advagraf-Prograf) wynosiła 3,8% (95% przedział ufności [-2,1%, 9,6%]). Po roku współczynnik przeżywalności w grupie leczonej produktem Advagraf wynosił 96,9% a w grupie otrzymującej Prograf 97,5%; zmarło 10 pacjentów leczonych produktem Advagraf (3 kobiety, 7 mężczyzn) i 8 pacjentów leczonych produktem Prograf (3 kobiety, 5 mężczyzn). 12-miesięczne przeżycie z przeszczepem w przypadku stosowania produktów Advagraf i Prograf wyniosło odpowiednio 91,5% i 92,8%.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Prograf, cyklosporyny i produktu Advagraf *de novo* jednocześnie z indukcją przeciwciałami monoklonalnymi (bazyliksymab), mykofenolanem mofetylu (MMF) i kortykosteroidami, porównano u 638 pacjentów po przeszczepieniu nerki. Częstość niepowodzenia terapii immunosupresyjnej po 12 miesiącach (zgon, odrzucenie przeszczepu, ostre odrzucanie przeszczepu potwierdzone biopsją lub utrata pacjenta z obserwacji) stwierdzono u 14,0% pacjentów w grupie leczonej produktem Advagraf (N=214), u 15,1% w grupie leczonej produktem Prograf (N=212) i u 17,0% w grupie leczonej cyklosporyną (N=212). Różnica w leczeniu produktem Advagraf w porównaniu z leczeniem cyklosporyną wynosiła -3,0% (95,2% przedział ufności [-9,9%, 4,0%]) i -1,9%, w leczeniu produktem Prograf w porównaniu z leczeniem cyklosporyną (95,2%

przedział ufności [-8,9%, 5,2%]). Po roku współczynnik przeżywalności pacjentów wynosił: 98,6% w grupie leczonej produktem Advagraf, 95,7% w grupie otrzymującej Prograf i 97,6% w grupie leczonej cyklosporyną; zmarło 3 pacjentów leczonych produktem Advagraf (mężczyźni), 10 pacjentów leczonych produktem Prograf (3 kobiety, 7 mężczyzn) i 6 pacjentów leczonych cyklosporyną (3 kobiety, 3 mężczyzn). 12-miesięczne przeżycie z przeszczepem wyniosło: 96,7% w przypadku stosowania produktu Advagraf, 92,9%, w przypadku stosowania produktu Prograf i 95,7% w przypadku stosowania cyklosporyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Prograf kapsułki do stosowania dwa razy na dobę w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu narządów

W badaniach prospektywnych Prograf podawany doustnie stosowano w pierwotnej immunosupresji u około 175 pacjentów po przeszczepieniu płuca, 475 pacjentów po przeszczepieniu trzustki i 630 pacjentów po przeszczepieniu jelita. Profil bezpieczeństwa produktu Prograf stosowanego doustnie w tych opublikowanych badaniach wydaje się zbliżony do opisywanego w dużych badaniach, gdzie Prograf stosowano w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu wątroby, nerek i serca. Wyniki skuteczności uzyskanej w największych badaniach w każdym ze wskazań przedstawiono w skrócie poniżej.

Przeszczepienie płuca

Wstępna analiza przeprowadzonego niedawno wielośrodkowego badania, w którym stosowano produkt Prograf podawany doustnie, dotyczy leczenia 110 pacjentów, których losowo przydzielono w proporcji 1:1 do grupy otrzymującej takrolimus lub do grupy otrzymującej cyklosporynę. Początkowo takrolimus podawano w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,01 mg/kg mc./dobę do 0,03 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę do 0,3 mg/kg mc./dobę. U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano mniejszą częstość występowania epizodów odrzucania przeszczepu o ostrym przebiegu w porównaniu do pacjentów otrzymujących cyklosporynę (11,5% vs. 22,6%) oraz mniejszą częstość występowania odrzucania o przewlekłym przebiegu i zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików (2,86% vs. 8,57%) w pierwszym roku po przeszczepieniu. Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 80,8% w grupie leczonej takrolimusem i 83% w grupie otrzymującej cyklosporynę.

W innym randomizowanym badaniu uczestniczyło 66 pacjentów leczonych takrolimusem oraz 67 pacjentów leczonych cyklosporyną. Takrolimus początkowo podawano w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,025 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę, dostosowując dawkę tak, aby osiągnąć docelowe najmniejsze skuteczne stężenia leku w zakresie 10 ng/ml do 20 ng/ml. Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 83% w grupie otrzymującej takrolimus i 71% w grupie otrzymującej cyklosporynę, a po 2 latach odpowiednio 76% i 66%. Epizody odrzucania przeszczepu o ostrym przebiegu na 100 pacjento-dni występowały rzadziej w grupie otrzymującej takrolimus (0,85 epizodów) niż w grupie otrzymującej cyklosporynę (1,09 epizodów). Zarostowe zapalenie oskrzelików wystąpiło u 21,7% pacjentów otrzymujących takrolimus w porównaniu do 38,0% pacjentów otrzymujących cyklosporynę ($p = 0,025$). U istotnie większej liczby pacjentów leczonych cyklosporyną ($n = 13$) była konieczna zmiana na takrolimus niż u pacjentów leczonych takrolimusem zmiana na cyklosporynę ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan i wsp., *Ann Thoracic Surg* 1995; 60:580).

W dodatkowym dwuśrodkowym badaniu, 26 pacjentów losowo przydzielono do grupy leczonej takrolimusem, a 24 pacjentów otrzymywało cyklosporynę. Takrolimus zaczęto podawać w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,1 mg/kg mc./dobę do 0,3 mg/kg mc./dobę, dostosowując dawkę tak, aby osiągnąć docelowe najniższe stężenia leku w zakresie 12-15 ng/ml. Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 73,1% w grupie otrzymującej takrolimus w porównaniu do 79,2% w grupie otrzymującej cyklosporynę. U większego odsetka pacjentów otrzymujących takrolimus po przeszczepieniu płuca stwierdzono brak epizodów odrzucania o ostrym przebiegu po 6 miesiącach (57,7% vs. 45,8%) i po roku (50% vs. 33,3%).

W tych trzech badaniach wykazano podobne współczynniki przeżywalności. Ponadto, w tych trzech badaniach liczba epizodów odrzucania o ostrym przebiegu była mniejsza, gdy stosowano takrolimus, a w jednym odnotowano istotnie mniejszą częstość występowania zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików u pacjentów otrzymujących takrolimus.

Przeszczepienie trzustki

W badaniu wielośrodowym produktu Prograf do stosowania doustnego wzięło udział 205 pacjentów poddawanych jednoczesnemu przeszczepieniu trzustki i nerki, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej takrolimus ($n = 103$) lub do grupy otrzymującej cyklosporynę ($n = 102$). Zgodnie z protokołem badania początkowa dawka doustna takrolimusu wynosiła 0,2 mg/kg mc./dobę, a następnie dostosowywano ją tak, aby osiągnąć docelowe najniższe stężenie 8-15 ng/ml przed upływem 5. dnia oraz 5-10 ng/ml po upływie 6 miesięcy. Po roku przeżywalność trzustki była znacznie lepsza w grupie otrzymującej takrolimus: 91,3% vs. 74,5% w grupie otrzymującej cyklosporynę ($p < 0,0005$), podczas gdy przeżywalność przeszczepionych nerek była podobna w obu grupach. Ogółem 34 pacjentów przestawiono z leczenia cyklosporyną na stosowanie takrolimusu, podczas gdy zaledwie u 6 pacjentów otrzymujących takrolimus konieczne było zastosowanie innego leczenia.

Przeszczepienie jelita

Opublikowane dane kliniczne z jednego ośrodka dotyczące stosowania doustnie produktu Prograf w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu jelita wykazały, że wyliczone aktuarialne współczynniki przeżywalności u 155 pacjentów (65 z przeszczepionym wyłącznie jelitem, 75 z przeszczepioną wątrobą i jelitem oraz 25 z przeszczepieniem wielonarządowym) otrzymujących takrolimus i prednizon wynosiły 75% po roku, 54% po 5 latach i 42% po 10 latach. We wczesnych latach początkowa dawka takrolimusu wynosiła 0,3 mg/kg mc./dobę. W okresie 11 lat, wraz z rosnącym doświadczeniem, uzyskiwano coraz lepsze wyniki. Stwierdzono, że do poprawy wyników w tym wskazaniu przyczyniło się szereg nowych sposobów postępowania takich, jak techniki wczesnego wykrywania zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV) i cytomegalii (CMV), augmentacja szpiku kostnego, dodatkowe stosowanie daklizumabu będącego antagonistą interleukiny-2, mniejsze początkowe dawki takrolimusu i docelowe najniższe stężenia wynoszące od 10 ng/ml do 15 ng/ml oraz ostatnio napromienianie przeszczepu alogenicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U ludzi wykazano, że takrolimus wchłaniany jest przez przewód pokarmowy. Dostępny takrolimus ulega na ogół szybkiemu wchłanianiu. Advagraf w postaci o przedłużonym uwalnianiu takrolimusu ma przedłużony profil wchłaniania i maksymalne stężenie (C_{max}) takrolimusu we krwi występuje średnio po około 2 godzinach (t_{max}).

Zakres wchłaniania jest zmienny i średnia dostępność biologiczna takrolimusu (dla Prograf kapsułki) wynosi 20% do 25% (zakres u poszczególnych dorosłych pacjentów od 6% do 43%). Po podaniu doustnym dostępność biologiczna produktu Advagraf zmniejszyła się, gdy lek przyjmowano po posiłku. Stopień i szybkość wchłaniania produktu Advagraf zmniejszyły się, jeżeli przyjmowano go w czasie posiłku.

Wydzielanie żółci nie wpływa na wchłanianie takrolimusu i dlatego można rozpocząć doustne leczenie produktem Advagraf.

Istnieje ścisła korelacja między wartością AUC a minimalnym skutecznym stężeniem produktu Advagraf w stanie stacjonarnym w pełnej krwi. Monitorowanie stężeń minimalnych w pełnej krwi pozwala zatem na prawidłową ocenę ogólnoustrojowej ekspozycji na lek.

Dystrybucja

U ludzi dystrybucję takrolimusu po wlewie dożylnym można opisać jako dwufazową.

W układzie krążenia takrolimus silnie wiąże się z erytrocytami, w wyniku czego stosunek stężenia leku w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi w przybliżeniu 20:1. W osoczu takrolimus w znacznym stopniu (> 98,8%) wiąże się z białkami osocza, głównie albuminą surowicy i kwaśną glikoproteiną α -1.

Takrolimus podlega szerokiej dystrybucji do tkanek organizmu. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym obliczona na podstawie stężenia w osoczu wynosi około 1300 litrów (u zdrowych osób). Odpowiednia wartość obliczona na podstawie stężenia w pełnej krwi wynosi średnio 47,6 l.

Metabolizm

Takrolimus jest metabolizowany w wątrobie głównie z udziałem cytochromu P450-3A4. Takrolimus jest również znacząco metabolizowany w ścianie jelita. Zidentyfikowano kilka metabolitów, z których tylko jeden wykazywał w warunkach *in vitro* działanie immunosupresyjne podobne do działania takrolimusu. Pozostałe metabolity wykazują słabe działanie immunosupresyjne bądź nie wykazują takiego działania. W krążeniu ogólnym tylko jeden z nieaktywnych metabolitów występuje w niewielkim stężeniu. Tak więc metabolity nie wpływają na farmakologiczną aktywność takrolimusu.

Eliminacja

Takrolimus jest substancją o małym klirensie. U zdrowych osób, średni całkowity klirens obliczony na podstawie stężeń w pełnej krwi wynosił 2,25 l/godz. U dorosłych biorców wątroby, nerki i serca, obserwowano wartości wynoszące odpowiednio 4,1 l/godz., 6,7 l/godz. i 3,9 l/godz. Uważa się, że czynniki, takie jak mała wartość hematokrytu i stężenia białek, które powodują zwiększenie niezwiązanej frakcji takrolimusu, lub wywołane przez kortykosteroidy zwiększenie metabolizmu mogą być odpowiedzialne za zwiększony klirens obserwowany po przeszczepieniu.

Okres półtrwania takrolimusu jest długi i osiąga różne wartości. U zdrowych osób, średni okres półtrwania w pełnej krwi wynosi około 43 godzin.

Po podaniu dożylnym i doustnym takrolimusu znakowanego ¹⁴C większość substancji radioaktywnej została wydalona z kałem. Około 2% substancji radioaktywnej zostało wydalone w moczu. Mniej niż 1% niezmienionego takrolimusu wykrywano w moczu i kale, co wskazuje, że takrolimus jest niemal całkowicie metabolizowany przed wydaleniem z żółcią, które jest główną drogą eliminacji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach i pawianach stwierdzono, że głównymi narządami na które takrolimus działał toksycznie były nerki i trzustka. U szczurów takrolimus wykazywał toksyczne działanie na układ nerwowy i oczy. W czasie dożylnego podawania takrolimusu królikom obserwowano odwracalne działanie kardiotoksyczne.

Gdy takrolimus podawano w szybkim wstrzyknięciu (bolus) w dawce od 0,1 mg/kg mc. do 1,0 mg/kg mc., u niektórych gatunków zwierząt obserwowano wydłużenie odstępu QT. Po podaniu tych dawek, maksymalne stężenia takrolimusu we krwi wynosiły powyżej 150 ng/ml i były ponad sześciokrotnie większe niż średnie maksymalne stężenia obserwowane po stosowaniu produktu Advagraf w transplantologii klinicznej.

W badaniach na szczurach i królikach obserwowano działanie toksyczne na zarodek i płód wyłącznie podczas stosowania dawek, które wykazywały istotne działanie toksyczne u samic. U samic szczurów szkodliwy wpływ na reprodukcję oraz poród stwierdzono jedynie podczas stosowania dawek toksycznych. Zmniejszeniu uległa też masa urodzeniowa, przeżywalność i wielkość potomstwa. U samców szczurów takrolimus wpływał negatywnie na płodność poprzez zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Hypromeloza

Etyloceluloza

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Sodu laurylosiarczan
Żelatyna

Tusz (Opacode S-1-15083):

Szelak
Lecytyna (sojowa)
Symetykon
Tlenek żelaza czerwony (E172)
Hydroksypropyloceluloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Takrolimus wykazuje niezgodność z PVC (polichlorek winylu). Systemy łączące, strzykawki i inny sprzęt stosowany do przygotowania zawiesiny z produktu Advagraf nie mogą zawierać PVC.

6.3 Okres ważności

3 lata
Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej: 1 rok

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bliстер z przezroczystej folii PVC/PVDC-aluminium lub bliстер perforowany, podzielny na dawki pojedyncze, w opakowaniu z aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć.
Bliстер zawiera 10 kapsułek.

Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Opakowanie zawiera 30, 50 lub 100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blistrach albo 30x1, 50x1 lub 100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Opakowanie zawiera 30, 50, 60 lub 100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blistrach albo 30x1, 50x1, 60x1 lub 100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Opakowanie zawiera 30, 50 lub 100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blistrach albo 30x1, 50x1 lub 100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Opakowanie zawiera 30, 50 lub 100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blistrach albo 30x1, 50x1 lub 100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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 kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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 kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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 kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 kwiecień 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 kwiecień 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (Patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 kapsułka zawiera 0,5 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę i śladową ilość lecytyny sojowej. W celu dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
30x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
50 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
50x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Raz na dobę.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie kapsułki należy użyć w ciągu 1 roku i przed upływem terminu ważności.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr EU/1/07/387/001 30 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/002 50 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/009 100 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/014 30x1 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/015 50x1 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/016 100x1 kapsułek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. – Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Advagraf 0,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB NALEPKACH

BLISTER Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Raz na dobę.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH BLISTRA

OPAKOWANIE ALUMINIOWE Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde (30, 50, 100)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus
Podanie doustne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie kapsułki należy zużyć w ciągu 1 roku i przed upływem terminu ważności.

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

30 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
30x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
50 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
50x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych

6. INNE

Astellas Pharma Europe B.V.

Raz na dobę.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 kapsułka zawiera 1 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę i śladową ilość lecytyny sojowej. W celu dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
30x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
50 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
50x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
60 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
60x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Raz na dobę.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie kapsułki należy zużyć w ciągu 1 roku i przed upływem terminu ważności.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr EU/1/07/387/003 30 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/004 50 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/005 60 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/006 100 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/017 30x1 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/018 50x1 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/019 60x1 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/020 100x1 kapsułek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. – Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Advagraf 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB NALEPKACH

BLISTER Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Raz na dobę.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH BLISTRA

OPAKOWANIE ALUMINIOWE Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde (30, 50, 60, 100)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus
Podanie doustne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie kapsułki należy zużyć w ciągu 1 roku i przed upływem terminu ważności.

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

30 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
30x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
50 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
50x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
60 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
60x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych

6. INNE

Astellas Pharma Europe B.V.

Raz na dobę.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 kapsułka zawiera 3 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę i śladową ilość lecytyny sojowej. W celu dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
30x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
50 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
50x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Raz na dobę.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie kapsułki należy użyć w ciągu 1 roku i przed upływem terminu ważności.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr EU/1/07/387/011 30 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/012 50 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/013 100 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/021 30x1 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/022 50x1 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/023 100x1 kapsułek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. – Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Advagraf 3 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB NALEPKACH

BLISTER Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Raz na dobę.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH BLISTRA

OPAKOWANIE ALUMINIOWE Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde (30, 50, 100)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus
Podanie doustne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie kapsułki należy zużyć w ciągu 1 roku i przed upływem terminu ważności.

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

30 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
30x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
50 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
50x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych

6. INNE

Astellas Pharma Europe B.V.

Raz na dobę.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 kapsułka zawiera 5 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę i śladową ilość lecytyny sojowej. W celu dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
30x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
50 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
50x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Raz na dobę.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie kapsułki należy użyć w ciągu 1 roku i przed upływem terminu ważności.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr EU/1/07/387/007 30 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/008 50 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/010 100 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/024 30x1 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/025 50x1 kapsułek
Pozwolenie nr EU/1/07/387/026 100x1 kapsułek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. – Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Advagraf 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB NALEPKACH

BLISTER Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Raz na dobę.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH BLISTRA
OPAKOWANIE ALUMINIOWE Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu,
twarde(30, 50, 100)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus
Podanie doustne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie kapsułki należy zużyć w ciągu 1 roku i przed upływem terminu ważności.

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

30 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
30x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
50 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
50x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych
100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych

6. INNE

Astellas Pharma Europe B.V.

Raz na dobę.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Advagraf i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Advagraf
3. Jak stosować Advagraf
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Advagraf
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Advagraf i w jakim celu się go stosuje

Advagraf zawiera substancję czynną takrolimus. Jest lekiem immunosupresyjnym. Po przeszczepieniu narządów (wątroby, nerki) układ immunologiczny próbuje odrzucić nowy narząd. Advagraf stosuje się w celu kontrolowania odpowiedzi układu immunologicznego organizmu i umożliwienia przyjęcia przeszczepionego narządu.

Advagraf może być również stosowany w przypadku odrzucania przeszczepionej wątroby, nerki, serca lub innych narządów, jeżeli zastosowane wcześniej leczenie nie umożliwiałoby kontrolowania odpowiedzi układu immunologicznego po przeszczepieniu narządu.

Advagraf stosuje się u dorosłych pacjentów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Advagraf

Kiedy nie stosować leku Advagraf

- Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na takrolimus lub którykolwiek z pozostałych składników leku Advagraf (wymienione w punkcie 6).
- Jeśli pacjent ma uczulenie na syrolimus lub na jakiegokolwiek antybiotyków z grupy antybiotyków makrolidowych (np. erytromycyna, klarytromycyna, jozamicyna).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Prograf i Advagraf zawierają tę samą substancję czynną, takrolimus. Jednakże Advagraf przyjmuje się raz na dobę, podczas gdy Prograf przyjmuje się dwa razy na dobę. Postępuje się tak dlatego, że kapsułki leku Advagraf umożliwiają przedłużone uwalnianie (wolniejsze uwalnianie przez dłuższy czas) takrolimusu. Leków Advagraf i Prograf nie należy stosować zamiennie.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli:

- przyjmuje się jakikolwiek lek wymieniony poniżej w części „Advagraf a inne leki”
- występują choroby wątroby lub występowały one w przeszłości
- występuje biegunka utrzymująca się dłużej niż jeden dzień
- odczuwa się silny ból brzucha z towarzyszącymi lub nie, innymi objawami, takimi jak dreszcze, gorączka, nudności lub wymioty
- występuje zmiana aktywności elektrycznej serca zwana ”wydłużenie odstępu QT”

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeżeli w trakcie leczenia wystąpią: problemy z widzeniem, takie jak niewyraźne widzenie, zmiany w widzeniu kolorów, trudności w dostrzeganiu szczegółów lub ograniczenie pola widzenia.

Lekarz może stwierdzić, że trzeba dostosować dawkę leku Advagraf.

Należy regularnie kontaktować się z lekarzem. Raz na jakiś czas lekarz może zlecić badanie krwi, moczu, badanie czynności serca, badanie oczu w celu ustalenia odpowiedniej dawki leku Advagraf.

Gdy przyjmuje się Advagraf, należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie ultrafioletowe (UV). Leki immunosupresyjne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia raka skóry. Trzeba nosić odpowiednią odzież ochronną i stosować filtry przeciwsłoneczne o dużym współczynniku ochrony przed światłem.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Advagraf u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Advagraf a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, z lekami wydawanymi bez recepty i preparatami ziołowymi włącznie.

Nie zaleca się przyjmowania leku Advagraf jednocześnie z cyklosporyną (inny lek stosowany w zapobieganiu odrzucania przeszczepionego narządu).

Stężenie leku Advagraf we krwi może ulec zmianie w wyniku przyjmowania innych leków, jak również stężenie innych leków we krwi może zmienić się na skutek stosowania leku Advagraf, co może wymagać przerwania stosowania leku Advagraf bądź zwiększenia lub zmniejszenia jego dawki. Szczególnie należy powiedzieć lekarzowi o obecnie stosowanych lub przyjmowanych w przeszłości lekach zawierających substancje czynne, takich jak:

- leki przeciwgrzybicze i antybiotyki, zwłaszcza antybiotyki tzw. makrolidowe, stosowane w leczeniu zakażeń, np. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, worykonazol, klotrymazol i izawukonazol, erytromycyna, klarytromycyna, jozamycyna i ryfampicyna;
- inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir, nelfinawir, sakwinawir), lek zwiększający farmakokinetkę kobicystat i tabletki złożone stosowane w leczeniu zakażenia HIV;
- inhibitory proteazy HCV (np. telaprewir, boceprewir i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z dazabuwirem lub bez niego) stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C;
- nilotynib i imatynib (stosowane w leczeniu niektórych nowotworów);
- kwas mykofenolowy stosowany w celu hamowania układu odpornościowego, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepu;
- leki stosowane w chorobie wrzodowej żołądka i kwaśnym refluksie (np.omeprazol, lanzoprazol lub cymetydyna);
- leki przeciwwymiotne, stosowane w leczeniu nudności i wymiotów (np. metoklopramid);
- cyzapryd lub lek zobojętniający kwas żołądkowy, zawierający wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu, stosowane w leczeniu zgagi;

- doustne środki antykoncepcyjne lub inne leki hormonalne zawierające etynyloestradiol lub danazol;
- leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym lub chorobach serca (np. nifedypina, nikardypina, diltiazem i werapamil);
- leki przeciwwarytmiczne (amiodaron) stosowane w kontrolowaniu zaburzeń rytmu serca (nierówne bicie serca);
- leki znane jako „statyny”, stosowane w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu i triglicerydów;
- fenytoina lub fenobarbital, stosowane w leczeniu padaczki;
- kortykosteroidy prednizolon i metyloprednizolon, należące do grupy kortykosteroidów stosowanych w leczeniu zapaleń lub w celu hamowania czynności układu immunologicznego (np. w odrzucaniu przeszczepu);
- nefazodon, stosowany w depresji;
- preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub ekstrakt z cytryńca chińskiego (*Schisandra sphenanthera*).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli przyjmuje się lub zamierza stosować ibuprofen (lek stosowany w przypadku gorączki, zapalenia i bólu), amfoterycynę B (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych) lub leki przeciwwirusowe (stosowane w leczeniu zakażeń wirusowych, np. acyklowir). Leki te przyjmowane jednocześnie z lekiem Advagraf mogą nasilać zaburzenia czynności nerek i układu nerwowego.

Należy poinformować lekarza, jeżeli jednocześnie z lekiem Advagraf przyjmuje się dodatkowo potas lub niektóre leki moczopędne stosowane w niewydolności serca, nadciśnieniu tętniczym i chorobach nerek (np. amiloryd, triamteren lub spironolakton), niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, np. ibuprofen) stosowane w gorączce, zapaleniu i bólu, leki przeciwzakrzepowe (rozrzedzające krew) lub doustne leki przeciwcukrzycowe.

Należy wcześniej powiedzieć lekarzowi o jakimkolwiek zaplanowanym szczepieniu.

Stosowanie leku Advagraf z jedzeniem i pićm

W czasie leczenia lekiem Advagraf należy unikać spożywania grejpfrutów (również w postaci soku), ponieważ mogą mieć wpływ na stężenie leku we krwi.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Advagraf przenika do mleka matki. Dlatego w czasie stosowania leku Advagraf nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów lub obsługiwać maszyn ani nie posługiwać się narzędziami, jeżeli po stosowaniu leku Advagraf występują zawroty głowy lub senność, lub zaburzenia widzenia. Objawy te występują częściej, jeżeli także spożywa się alkohol.

Advagraf zawiera laktozę i lecytynę (sojowa)

Advagraf zawiera laktozę (cukier występujący w mleku). Jeżeli lekarz stwierdził wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku. Tusz użyty do nadruku na kapsułkach leku Advagraf zawiera lecytynę sojową. Jeżeli występuje uczulenie na orzeszki ziemne lub soję należy powiedzieć lekarzowi, który zdecyduje czy należy przyjmować ten lek.

3. Jak stosować Advagraf

Advagraf należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Ten lek może przepisać wyłącznie lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Odbierając receptę należy upewnić się, że za każdym razem otrzymuje się ten sam lek zawierający takrolimus, o ile specjalista transplantolog nie zalecił zmiany na inny lek zawierający takrolimus. Lek należy przyjmować raz na dobę. Jeśli lek wygląda inaczej niż zwykle lub są inne zalecenia odnośnie jego dawkowania, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty tak szybko jak to możliwe, aby upewnić się, że otrzymano właściwy lek.

Lekarz ustali początkową dawkę zapobiegającą odrzuceniu przeszczepionego narządu na podstawie masy ciała. Początkowa dobową dawkę leku podawana zaraz po przeszczepieniu jest zależna od rodzaju przeszczepionego narządu i wynosi zwykle

od 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę.

W leczeniu odrzucania przeszczepu można stosować takie same dawki.

Wielkość dawki zależy od ogólnego stanu zdrowia oraz od innych stosowanych leków immunosupresyjnych.

Po rozpoczęciu leczenia lekiem Advagraf, lekarz będzie przeprowadzał częste badania krwi w celu ustalenia odpowiedniej dawki. Aby dobrać odpowiednią dawkę i modyfikować jej wielkość, w razie konieczności w trakcie leczenia konieczne będą dalsze, regularne badania krwi. Jeżeli stan kliniczny będzie stabilny, lekarz zmniejszy dawkę leku Advagraf. Lekarz powie dokładnie ile kapsułek należy zażywać.

Należy przyjmować lek Advagraf codziennie, tak długo jak wymagana jest immunosupresja w celu zapobieżenia odrzuceniu przeszczepionego narządu. Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem.

Advagraf przyjmuje się doustnie raz na dobę, rano. Advagraf przyjmuje się na czczo lub po upływie 2 do 3 godzin po posiłku. Następny posiłek można spożyć po upływie co najmniej 1 godziny. Kapsułki należy zażywać natychmiast po wyjęciu z blistra. Kapsułki należy połykać **w całości**, popijając szklanką wody. Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć, znajdującego się w opakowaniu z folii.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Advagraf

Jeżeli przez przypadek zażyje się większą dawkę leku Advagraf niż zalecana, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać do najbliższego szpitala.

Pominięcie zastosowania leku Advagraf

Jeżeli rano zapomni się o przyjęciu kapsułek Advagraf należy przyjąć je tak szybko jak to możliwe, w tym samym dniu. Nie należy stosować dawki podwójnej następnego dnia rano.

Przerwanie stosowania leku Advagraf

Przerwanie przyjmowania leku Advagraf może zwiększyć ryzyko odrzucania przeszczepionego narządu. Nie należy przerywać leczenia dopóki nie zdecyduje o tym lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek Advagraf może powodować działania niepożądane, chociaż nie u

każdego one wystąpią.

Advagraf zmniejsza mechanizm obronny organizmu (układu immunologicznego), który nie będzie tak dobrze zwalczał zakażenia. Dlatego jeżeli przyjmuje się Advagraf, można być bardziej podatnym na zakażenia.

Mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i anafilaktyczne. W czasie stosowania leku Advagraf zgłaszano łagodne i złośliwe zmiany nowotworowe.

Zgłaszano przypadki aplazji czysto czerwonokrwinkowej (znaczne zmniejszenie liczby czerwonych krwinek), agranulocytozy (znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek) i niedokrwistości hemolitycznej (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek w wyniku ich nieprawidłowego rozpadu).

Działania niepożądane występujące bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zwiększenie stężenia cukru we krwi, cukrzyca, zwiększenie stężenia potasu we krwi
- bezsenność
- drżenie mięśniowe, ból głowy
- zwiększone ciśnienie tętnicze krwi
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- biegunka, nudności
- zaburzenia czynności nerek

Działania niepożądane występujące często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszenie liczby komórek krwi (płytek krwi, krwinek czerwonych lub krwinek białych), zwiększenie liczby krwinek białych, zmiany liczby krwinek czerwonych (widoczne w badaniach krwi)
- zmniejszenie stężenia magnezu, fosforu, potasu, wapnia lub sodu we krwi, zatrzymanie płynów w organizmie, zwiększenie stężenia kwasu moczowego lub tłuszczów we krwi, zmniejszenie apetytu, zwiększenie kwasowości krwi, inne zaburzenia elektrolitowe (widoczne w badaniach krwi)
- objawy lęku, stany splątania i dezorientacja, depresja, zmiany nastroju, koszmary senne, omamy, zaburzenia umysłowe
- drgawki, zaburzenia świadomości, mrowienie i drętwienie (czasem bolesne) rąk i stóp, zawroty głowy, zaburzona zdolność pisania, zaburzenia układu nerwowego
- niewyraźne widzenie, zwiększona wrażliwość na światło, schorzenia oczu
- dzwonięcie w uszach
- zmniejszony przepływ krwi w naczyniach serca, przyspieszone bicie serca
- krwotok, częściowe lub całkowite zablokowanie naczyń krwionośnych, zmniejszone ciśnienie tętnicze krwi
- skrócenie oddechu, zmiany w tkance płucnej, gromadzenie się płynu w opłucnej, zapalenie gardła, kaszel, objawy grypopodobne
- choroby żołądka, takie jak stany zapalne lub owrzodzenie powodujące ból brzucha lub biegunkę, krwawienie w żołądku, zapalenie lub owrzodzenie jamy ustnej, gromadzenie się płynu w jamie brzusznej, wymioty, bóle brzucha, niestrawność, zaparcia, oddawanie wiatrów, wzdęcia i rozdęcia, luźne stolce
- zaburzenia przewodów żółciowych, zażółcenie skóry w wyniku schorzeń wątroby, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby
- swędzenie, wysypka, wypadanie włosów, trądzik, nadmierne pocenie się
- ból stawów, kończyn, pleców i stóp, kurcze mięśni
- niewydolność nerek, zmniejszone wytwarzanie moczu, utrudnione lub bolesne oddawanie moczu
- ogólne osłabienie, gorączka, zatrzymanie płynu w organizmie, dolegliwości bólowe i dyskomfort, zwiększona aktywność enzymu fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie masy ciała, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała
- zaburzenia czynności przeszczepionego narządu

Działania niepożądane występujące niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów):

- zmiany parametrów krzepnięcia krwi i krwawienia, zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek (widoczne w badaniach krwi)
- odwodnienie, niezdolność do oddania moczu
- nieprawidłowe wyniki badania krwi, zmniejszenie stężenia białek lub cukru, zwiększenie stężenia fosforanów, zwiększenie aktywności enzymu dehydrogenazy mleczanowej
- śpiączka, krwawienie do mózgu, udar, porażenie i niedowład, zaburzenia mózgowo, zaburzenia mowy i zaburzenia wysławiania, kłopoty z pamięcią
- zmętnienie soczewki oka, osłabienie słuchu
- nieregularne bicie serca, zatrzymanie czynności serca, niewydolność serca, zaburzenia serca, powiększenie serca, silniejsze bicie serca, nieprawidłowy wynik badania EKG, nieprawidłowe tętno i częstość akcji serca
- powstawanie zakrzepów w żyłach kończyn, wstrząs
- trudności w oddychaniu, zaburzenia układu oddechowego, astma
- niedrożność jelita, zwiększona aktywność enzymu amylazy we krwi, powrót treści żołądkowej do przełyku, opóźnione opróżnianie żołądka
- zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło słoneczne
- schorzenia stawów
- bolesne miesiączki i nieprawidłowe krwawienie miesiączkowe
- niewydolność wielonarządowa, objawy grypopodobne, zwiększona wrażliwość na ciepło i zimno, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zdenerwowanie lub złe samopoczucie, zmniejszenie masy ciała

Działania niepożądane występujące rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów):

- niewielkie, krwawe wybroczyny na skórze w wyniku tworzenia się zakrzepów
- zwiększone napięcie mięśni
- ślepotą, głuchota
- zbieranie się płynu wokół serca
- silne duszności
- torbiel trzustki
- utrudniony przepływ krwi przez wątrobę
- poważne schorzenia z występowaniem łuszczących zmian na skórze, ustach, oczach, narządach płciowych, nadmierne owłosienie
- pragnienie, upadek, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zmniejszenie ruchliwości, owrzodzenia

Działania niepożądane występujące bardzo rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów):

- nużliwość mięśni
- nieprawidłowy scyntygram serca
- niewydolność wątroby
- bolesne oddawanie moczu z zawartością krwi
- zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- nieprawidłowości nerwu wzrokowego (neuropatia nerwu wzrokowego)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Advagraf

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Advagraf po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: {EXP.}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Zużyć wszystkie twarde kapsułki o przedłużonym uwalnianiu w ciągu 1 roku po otwarciu torebki aluminiowej.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Advagraf

- Substancją czynną leku jest takrolimus.
Każda kapsułka leku Advagraf 0,5 mg zawiera 0,5 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).
Każda kapsułka leku Advagraf 1 mg zawiera 1 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).
Każda kapsułka leku Advagraf 3 mg zawiera 3 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).
Każda kapsułka leku Advagraf 5 mg zawiera 5 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).
- Pozostałe składniki to:
Skład kapsułki: hypromeloza, etyloceluloza, laktoza, magnezu stearynian.
Skład otoczki: tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), sodu laurylosiarczan, żelatyna.
Tusz: szelak, lecytyna (sojowa), symetykon, tlenek żelaza czerwony (E172), hydroksypropyloceluloza.

Jak wygląda lek Advagraf i co zawiera opakowanie

Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde są to twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „0.5 mg” w kolorze czerwonym na jasnożółtym wieczku kapsułki i nadrukiem „*647” na pomarańczowym denku kapsułki, zawierające biały proszek.

Advagraf 0,5 mg jest dostępny w blistrach lub blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze, zawierających 10 kapsułek w opakowaniu z folii ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Opakowanie zawiera 30, 50 lub 100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blistrach albo 30x1, 50x1 lub 100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde są to twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „1 mg” w kolorze czerwonym na białym wieczku kapsułki i nadrukiem „*677” na pomarańczowym denku kapsułki, zawierające biały proszek.

Advagraf 1 mg jest dostępny w blistrach lub blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze, zawierających 10 kapsułek w opakowaniu z folii ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Opakowanie zawiera 30, 50, 60 lub 100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blistrach albo 30x1, 50x1, 60x1 lub 100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde są to twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „3 mg” w kolorze czerwonym na pomarańczowym wieczku kapsułki i nadrukiem „*637” na pomarańczowym denku kapsułki, zawierające biały proszek.

Advagraf 3 mg jest dostępny w blistrach lub blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze, zawierających 10 kapsułek w opakowaniu z folii ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Opakowanie zawiera 30, 50 lub 100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blistrach albo 30x1, 50x1 lub 100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde są to twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „5 mg” w kolorze czerwonym na wieczku kapsułki w kolorze szarawoczerwonym i nadrukiem „*687” na pomarańczowym denku kapsułki, zawierające biały proszek.

Advagraf 5 mg jest dostępny w blistrach lub blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze, zawierających 10 kapsułek w opakowaniu z folii ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Opakowanie zawiera 30, 50 lub 100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blistrach albo 30x1, 50x1 lub 100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: + 371 67 619365

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 0495/96/92

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 9 85606000

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS IV
WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE
DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących takrolimusu (postać o działaniu ogólnoustrojowym), wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Interakcja z izawukonazolem

Izawukonazol jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4/5 i stosowany jednocześnie z substratami, takimi jak lek immunosupresyjny takrolimus, może zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus. Izawukonazol w postaci roztworu jest stosowany w leczeniu zakażeń, inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy u pacjentów, u których amfoterycyna B jest nieodpowiednia. Dokonano przeglądu dwóch przypadków literaturowych, opublikowanego badania farmakokinetycznego u zdrowych, dorosłych osób i retrospektywnego badania na biorcach przeszczepów wątroby. Biorąc pod uwagę, że biorcy przeszczepów mogą być szczególnie podatni na zakażenie grzybicze z powodu immunosupresji, a także prawdopodobieństwo stosowania izawukonazolu w tej populacji, w przypadku gdy podanie amfoterycyny B nie jest właściwe, PRAC uważa, że druki informacyjne produktów zawierających takrolimus powinny zostać zaktualizowane, aby odzwierciedlić możliwość wystąpienia tej interakcji.

Interakcja z kobicystatem

Kobicystat jest selektywnym inhibitorem cytochromu CYP3A4. Odnotowano interakcję lekową między takrolimusem i kobicystatem w oparciu o rozpoznany przypadek z literatury, a następnie cztery kolejne zgłoszenia zidentyfikowane w bazie Eudravigilance, w tym dwa przypadki literaturowe. Chociaż liczba zgłoszeń zidentyfikowanych w kontekście narażenia na takrolimus jest niewielka, interakcja farmakokinetyczna za pośrednictwem cytochromu CYP3A4 jest biologicznie prawdopodobna i wymieniono ją już w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających sam kobicystat. Biorąc pod uwagę, że takrolimus ma wąski indeks terapeutyczny co wiąże się z toksycznością, jeżeli podaje się go w dużych dawkach, należy zaktualizować druki informacyjne, aby odzwierciedlić możliwość wystąpienia takiej interakcji.

Interakcja z inhibitorami kinazy tyrozynowej nilotynibem i imatynibem

Nilotynib jest względnie silnym inhibitorem CYP3A4 i dlatego podczas leczenia konieczne może być odpowiednie monitorowanie i dostosowanie dawki substratów CYP3A4, które mają wąski indeks terapeutyczny, w tym takrolimusu. Imatynib jest substratem i może hamować CYP3A4 i dlatego podczas jednoczesnego stosowania imatynibu z substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak takrolimus, należy zachować ostrożność. Ze względu na jeden zidentyfikowany przypadek interakcji między takrolimusem i nilotynibem oraz dwa przypadki interakcji dotyczących imatynibu, biorąc pod uwagę biologiczną wiarygodność, wąski indeks terapeutyczny takrolimusu oraz specjalistyczną praktykę kliniczną jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych, zaleca się aktualizację druków informacyjnych.

Interakcja z rytonawirem (stosowany w terapiach skojarzonych działających bezpośrednio w przeciwwirusowym leczeniu zapalenia wątroby typu C)

Rytonawir występuje w leku złożonym z ombitaswirem i parytaprewirem i jest stosowany razem z dazabuwirem lub bez niego w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C. W takim skojarzeniu działa jako wzmacniacz farmakokinetyki, a nie przeciwwirusowo. W drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających takrolimus znajduje się ostrzeżenie o potencjalnej interakcji z rytonawirem w kontekście jego stosowania jako inhibitora proteazy HIV. Na podstawie badania farmakokinetycznego, retrospektywnej analizy i istotnych zaleceń dotyczących dostosowania dawek ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru i Charakterystyk Produktów Leczniczych dla dazabuwiru,

PRAC uważa, że interakcje z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem i (lub) dazabuwirem należy uwzględnić w drukach informacyjnych.

Interakcja z kwasem mykofenolowym

Po dokonaniu przeglądu badania nieklinicznego, badania farmakokinetycznego i kilku innych badań, uważa się, że gdy takrolimus stosuje się z jednocześnie z kwasem mykofenolowym (ang. *mycophenolic acid*, MPA), ekspozycja na MPA jest większa niż w przypadku jednoczesnego podawania MPA i cyklosporyny. Dzieje się tak ponieważ cyklosporyna przerywa krążenie jelitowo-wątrobowe MPA a takrolimus go nie hamuje. Zaleca się zmianę druków informacyjnych w celu poinformowania lekarzy o zamianie leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem, jeśli jednocześnie stosuje się kwas mykofenolowy.

Neuropatia nerwu wzrokowego

Po zidentyfikowaniu serii zgłoszeń opisujących pacjentów z obustronną neuropatią nerwu wzrokowego w związku z profilaktycznym stosowaniem takrolimusu, poproszono podmioty odpowiedzialne o przedstawienie zbiorczej oceny potencjalnego związku takrolimusu z neuropatią nerwu wzrokowego. Dostępne dowody potwierdzają związek przyczynowo skutkowy między stosowaniem takrolimusu i występowaniem neuropatii nerwu wzrokowego oraz prawdopodobną zależność czasową, dlatego na ich podstawie aktualizacja druków informacyjnych jest uzasadniona.

Mikroangiopatia zakrzepowa

W wyniku zgłoszenia otrzymanego przez Swissmedic, opublikowanego w piśmiennictwie przypadku dotyczącego biorcy przeszczepionej nerki, retrospektywnej analizy 14 pacjentów i systematycznego przeglądu literatury, uważa się, że istnieją dowody na to, że takrolimus indukuje toksyczną mikroangiopatię zakrzepową (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA) z prawidłową aktywnością ADAMTS13. Aktualizuje się więc druki informacyjne, aby poinformować lekarzy, że takrolimus może wywołać TMA z prawidłową aktywnością ADAM-TS.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących takrolimusu (postać o działaniu ogólnoustrojowym) komitet CHMP uznał, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających takrolimus (postać o działaniu ogólnoustrojowym) pozostaje niezmienny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.