

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním  
Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním  
Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním  
Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 0,5 mg takrolimu (ako monohydrát).

Pomocné látky so známym účinkom: Každá kapsula obsahuje 51,09 mg laktózy.  
Potlačová farba použitá na označenie kapsuly obsahuje stopové množstvá sójového lecitínu (0,48 % z celkového zloženia potlačovej farby).

### Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 1 mg takrolimu (ako monohydrát).

Pomocné látky so známym účinkom: Každá kapsula obsahuje 102,17 mg laktózy.  
Potlačová farba použitá na označenie kapsuly obsahuje stopové množstvá sójového lecitínu (0,48 % z celkového zloženia potlačovej farby).

### Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 3 mg takrolimu (ako monohydrát).

Pomocné látky so známym účinkom: Každá kapsula obsahuje 306,52 mg laktózy.  
Potlačová farba použitá na označenie kapsuly obsahuje stopové množstvá sójového lecitínu (0,48 % z celkového zloženia potlačovej farby).

### Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 5 mg takrolimu (ako monohydrát).

Pomocné látky so známym účinkom: Každá kapsula obsahuje 510,9 mg laktózy.  
Potlačová farba použitá na označenie kapsuly obsahuje stopové množstvá sójového lecitínu (0,48 % z celkového zloženia potlačovej farby).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrde kapsuly s predĺženým uvoľňovaním.

### Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Želatínové kapsuly s červeným označením „0.5 mg“ na svetložltej časti a „★ 647“ na oranžovej časti obsahujúce biely prášok.

### Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Želatínové kapsuly s červeným označením „1 mg“ na bielej časti a „★ 677“ na oranžovej časti obsahujúce biely prášok.

### Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Želatínové kapsuly s červeným označením „3 mg“ na oranžovej časti a „★ 637“ na druhej oranžovej časti obsahujúce biely prášok.

#### Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Želatínové kapsuly s červeným označením „5 mg“ na sivo-červenej časti a „★ 687“ na oranžovej časti obsahujúce biely prášok.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

Profylaxia rejekcie transplantátu u dospelých príjemcov štepu pečene alebo obličiek.

Liečba rejekcie štepu rezistentného na liečbu inými imunosupresívnymi liekmi u dospelých pacientov.

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Advagraf je forma takrolimu, ktorá sa užíva perorálne raz denne. Liečba liekom Advagraf si vyžaduje starostlivé sledovanie primerane kvalifikovaným a vybaveným personálom. Predpísať tento liek a meniť už začatú imunosupresívnu liečbu majú iba lekári so skúsenosťami s imunosupresívnou liečbou a manažmentom pacientov po transplantácii.

Náhodná, neúmyselná alebo nekontrolovaná zámena medzi formou takrolimu s okamžitým uvoľňovaním alebo formou takrolimu s predĺženým uvoľňovaním je nebezpečná. Môže viesť k rejekcii štepu alebo k zvýšenému výskytu nežiaducich reakcií, vrátane nedostačujúcej alebo nadmernej imunosupresie z dôvodu klinicky závažných rozdielov v systémovej expozícii takrolimu. Pacient má pokračovať v užívaní jednej formy takrolimu s príslušným denným dávkovacím režimom; zmeny foriem a režimov sa majú robiť len pod dohľadom špecialistu na transplantológiu (pozri časti 4.4 a 4.8). Po konverzii na ktorúkoľvek alternatívnu formu sa musí vykonať terapeutické monitorovanie koncentrácií liečiva a urobiť úprava dávkovania na udržanie rovnakej systémovej expozície takrolimu.

#### Dávkovanie

Odporúčané počiatočné dávky, uvedené nižšie, slúžia len ako návod. Počas počiatočnej pooperačnej fázy sa Advagraf zvyčajne podáva v kombinácii s inými imunosupresívnymi liekmi. Dávka sa môže meniť v závislosti od zvoleného imunosupresívneho režimu. Dávkovanie lieku Advagraf má byť v prvom rade založené na klinickom posúdení rejekcie a znášanlivosti u každého pacienta individuálne a podporené monitorovaním hladiny lieku v krvi (pozri nižšie „Monitorovanie koncentrácie liečiva“). Ak sú klinické príznaky rejekcie zjavné, má sa uvažovať o zmene imunosupresívneho režimu.

1. deň bola AUC<sub>0-24</sub> takrolimu pre Advagraf u pacientov s *de novo* transplantovanou obličkou o 30 % nižšia a u pacientov s transplantovanou pečeňou o 50 % nižšia v porovnaní s ekvivalentnou dávkou kapsúl s okamžitým uvoľňovaním (Prograf). Do 4. dňa bola systémová expozícia, zmeraná pomocou hladín na konci dávkovacieho intervalu podobná u pacientov s transplantovanou obličkou i transplantovanou pečeňou pri oboch formách. Pri lieku Advagraf sa odporúča dôkladné a časté sledovanie hladiny takrolimu na konci dávkovacieho intervalu počas prvých dvoch týždňov po transplantácii, aby sa zabezpečilo adekvátne pôsobenie lieku v období bezprostredne po transplantácii. Pretože takrolimus je liečivo s nízkym klírensom, úpravy režimu dávky lieku Advagraf môžu trvať niekoľko dní, kým sa dosiahne rovnovážny stav.

Aby sa potlačila rejekcia štepu, imunosupresia sa musí udržiavať. Z tohto dôvodu je perorálna liečba časovo neobmedzená.

#### Profylaxia rejekcie obličkového transplantátu

Perorálna terapia liekom Advagraf sa má začať dávkou 0,20 – 0,30 mg/kg/deň, ktorá sa užíva raz denne ráno. Aplikácia sa má začať do 24 hodín po ukončení operácie.

Počas potransplantačného obdobia sa dávky lieku Advagraf zvyčajne znižia. V niektorých prípadoch je možné ukončiť súbežnú imunosupresívnu liečbu a prejsť na monoterapiu liekom Advagraf.

Potransplantačné zmeny stavu pacienta môžu zmeniť farmakokinetiku takrolimu a vyžadovať si ďalšie úpravy dávky.

#### Profylaxia rejekcie pečenej transplantátu

Perorálna terapia liekom Advagraf sa má začať dávkou 0,10 – 0,20 mg/kg/deň, ktorá sa užíva raz denne ráno. Aplikácia sa má začať približne 12-18 hodín po ukončení operácie.

Počas potransplantačného obdobia sa dávky lieku Advagraf zvyčajne znížia. V niektorých prípadoch je možné ukončiť súbežnú imunosupresívnu liečbu a prejsť na monoterapiu liekom Advagraf.

Potransplantačné zlepšenie stavu pacienta môže zmeniť farmakokinetiku takrolimu a vyžadovať si ďalšie úpravy dávky.

#### Prechod na Advagraf u pacientov liečených liekom Prograf

Pacienti s transplantovaným štepom s udržiavacou liečbou kapsulami Prograf, ktoré sa užívajú dva razy denne, vyžadujúci si prechod na Advagraf, ktorý sa užíva raz denne, majú prejsť na celkové denné dávkovanie v pomere 1:1 (mg:mg). Advagraf sa má podávať ráno.

U stabilizovaných pacientov, ktorí boli prestavení z kapsúl Prograf (dvakrát denne) na Advagraf (raz denne) v pomere 1:1 (mg:mg) celkovej dennej dávky, bola systémová expozícia takrolimu ( $AUC_{0-24}$ ) pri lieku Advagraf približne o 10 % nižšia ako pri lieku Prograf. Vzťah medzi koncentraciami takrolimu na konci dávkovacieho intervalu ( $C_{24}$ ) a systémovou expozíciou ( $AUC_{0-24}$ ) pre Advagraf je podobný ako pre Prograf. Pri prechode z kapsúl Prograf na Advagraf sa majú hladiny takrolimu na konci dávkovacieho intervalu zmerať pred prechodom a počas dvoch týždňov po prechode. Po prechode sa majú monitorovať hladiny takrolimu na konci dávkovacieho intervalu, a ak je to potrebné, majú sa upraviť dávky, aby sa udržala podobná systémová expozícia. Majú sa urobiť úpravy dávky, aby sa zabezpečilo zachovanie podobnej systémovej expozície.

#### Prechod z cyklosporínu na takrolimus

Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorým sa mení liečba založená na cyklosporíne na liečbu založenú na takrolime (pozri časti 4.4 a 4.5). Neodporúča sa kombinované podávanie cyklosporínu a takrolimu. Terapia liekom Advagraf sa má začať po zhodnotení koncentrácií cyklosporínu v krvi a klinického stavu pacienta. Podávanie sa má odložiť v prípade zvýšených hladín cyklosporínu v krvi. Liečba takrolimom obvykle začína 12 - 24 hodín po prerušení liečby cyklosporínom. Po zmene liečby sa má pokračovať v sledovaní hladiny cyklosporínu v krvi, pretože by mohlo dôjsť k ovplyvneniu klírensu cyklosporínu.

#### Liečba rejekcie štepu

Na zvládnutie rejekčných epizód sa používajú zvýšené dávky takrolimu, doplnková liečba kortikosteroidmi a zavedenie krátkodobého podávania mono/polyklonálnych protilátok. Ak sa zaznamenajú príznaky toxicity, v podobe závažných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.8), môže byť potrebné dávku lieku Advagraf znížiť.

#### Liečba rejekcie štepu po transplantácii obličiek alebo pečene

Pri prechode z iného imunosupresíva na Advagraf, ktorý sa užíva raz denne, sa má liečba začať počiatočnou perorálnou dávkou odporúčanou pri transplantácii obličky, respektíve pečene na profylaxiu transplantačnej rejekcie.

#### Liečba rejekcie štepu po transplantácii srdca

U dospelých pacientov má byť pri prechode na Advagraf podaná počiatočná perorálna dávka 0,15 mg/kg/deň raz denne ráno.

#### Liečba rejekcie štepu po transplantáciách iných štepov

Hoci nie sú klinické skúsenosti s liekom Advagraf u pacientov s transplantovanými pľúcami, transplantovaným pankreasom alebo transplantáciou čriev, Prograf bol použitý u pacientov s transplantovanými pľúcami v počiatočnej perorálnej dávke 0,10 - 0,15 mg/kg/deň, u pacientov s transplantovaným pankreasom v počiatočnej perorálnej dávke 0,2 mg/kg/deň a pri intestinálnej transplantácii v počiatočnej perorálnej dávke 0,3 mg/kg/deň.

### Monitorovanie koncentrácie liečiva

Dávkovanie má byť primárne založené na klinickom hodnotení rejkcie a tolerancie u každého jednotlivého pacienta za pomoci monitorovania koncentrácie takrolimu na konci dávkovacieho intervalu v plnej krvi.

Na optimalizovanie dávkovania je dostupných niekoľko imunometód, pomocou ktorých možno stanoviť koncentrácie takrolimu v plnej krvi. Porovnanie koncentrácií v publikovanej literatúre s individuálnymi hodnotami v klinickej praxi sa majú vyhodnocovať opatrne a na základe znalosti použitých metód. V súčasnej klinickej praxi sa hladiny v plnej krvi monitorujú pomocou imunometód. Vzťah medzi koncentráciou na konci dávkovacieho intervalu ( $C_{24}$ ) a systémovou expozíciou ( $AUC_{0-24}$ ) takrolimu je podobný pri oboch formách lieku Advagraf a Prograf.

Hladiny takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu sa majú sledovať počas celého potransplantačného obdobia. Hladiny takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu sa majú stanoviť približne 24 hodín po užití lieku Advagraf, teda tesne pred ďalšou dávkou. Odporúča sa časté monitorovanie koncentrácie na konci dávkovacieho intervalu počas počiatočných dvoch týždňov po transplantácii a pravidelné monitorovanie počas udržiavacej liečby. Koncentrácia takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu sa má dôkladne monitorovať aj po prechode z lieku Prograf na Advagraf, po úprave dávky, zmenách v imunosupresívnom režime alebo pri súbežnej liečbe s liečivami, ktoré môžu meniť koncentráciu takrolimu v plnej krvi (pozri časť 4.5). Frekvencia monitorovania krvi má byť založená na klinických potrebách. Vzhľadom na to, že takrolimus je látka s nízkym klírensom, po úprave režimu dávkovania lieku Advagraf môže trvať niekoľko dní, kým sa dosiahne požadovaný rovnovážny stav.

Údaje z klinických štúdií naznačujú, že väčšinu pacientov je možné úspešne liečiť, ak sa koncentrácia takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu udržiava na hodnotách pod 20 ng/ml. Pri interpretácii hladín v plnej krvi je potrebné vziať do úvahy klinický stav pacienta. V klinickej praxi bývajú hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu v ranom potransplantačnom období obvykle v rozsahu 5 – 20 ng/ml u recipientov transplantátu pečene a 10 – 20 ng/ml u pacientov s transplantovanou obličkou a srdcom. Počas následnej udržiavacej liečby bývajú koncentrácie v krvi v rozmedzí 5 – 15 ng/ml u recipientov transplantátu pečene, obličiek a srdca.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebné zníženie dávky, aby sa udržali hladiny takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu v odporúčanom cieľovom rozmedzí.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Keďže farmakokinetika takrolimu nie je ovplyvnená funkciou obličiek (pozri časť 5.2), nevyžaduje sa úprava dávkovania. Takrolimus však má nefrotoxický potenciál, preto sa odporúča pozorné monitorovanie renálnej funkcie (vrátane koncentrácie kreatinínu v sére, výpočtu klírensu kreatinínu a sledovania množstva moču).

#### *Rasa*

V porovnaní s beloškou populáciou, pacienti černošskej populácie môžu vyžadovať vyššie dávky takrolimu na dosiahnutie rovnakých hladín na konci dávkovacieho intervalu.

#### *Pohlavie*

Nie je dôkaz o tom, že by pacienti mužského a ženského pohlavia vyžadovali rozdielne dávky na dosiahnutie rovnakých hladín na konci dávkovacieho intervalu.

#### *Starší ľudia*

Z doposiaľ získaných údajov nevyplýva, že je potrebné upraviť dávkovanie u starších ľudí.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Advagrafu u detí do 18 rokov nebola stanovená. Sú k dispozícii obmedzené údaje, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

### Spôsob podávania

Advagraf je perorálna forma takrolimu, ktorá sa užíva raz denne. Perorálnu dennú dávku lieku Advagraf sa odporúča podávať raz denne ráno. Advagraf tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sa majú užiť ihneď po vybratí z blistra. Je potrebné poučiť pacientov, aby neprehltli vysušovadlo. Kapsuly sa majú prehltnúť **celé** s tekutinou (najlepšie s vodou). Advagraf sa má obvykle užívať nalačno alebo najmenej 1 hodinu pred, alebo 2 až 3 hodiny po jedle, aby sa dosiahla maximálna absorpcia (pozri časť 5.2). Vynechaná ranná dávka sa má užiť čo možno najskôr v ten istý deň. Nemá sa užiť dvojité dávka nasledujúce ráno.

U pacientov, ktorí počas počiatočnej pooperačnej fázy nemôžu užívať lieky perorálne, sa liečba takrolimom môže začať intravenózne (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Prograf 5 mg/ml infúzny koncentrát) s dávkou predstavujúcou jednu pätinu odporúčanej perorálnej dávky pre danú indikáciu.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na takrolimus alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.  
Precitlivenosť na iné makrolidy.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Vyskytli sa prípady chybných medikácií, vrátane náhodnej, neúmyselnej alebo nekontrolovanej zámene medzi formou takrolimu s okamžitým uvoľňovaním alebo formou takrolimu s predĺženým uvoľňovaním. To viedlo k závažným nežiaducim reakciám, vrátane rejeckie štepu, alebo k iným nežiaducim účinkom, ktoré mohli vzniknúť dôsledkom nedostačujúcej alebo nadmernej expozície takrolimu. Pacient má pokračovať v užívaní jednej formy takrolimu s príslušným denným dávkovacím režimom; zmeny foriem a režimov sa majú robiť len pod dohľadom špecialistu na transplantológiu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Advagraf sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov pre obmedzené údaje o bezpečnosti a/alebo účinnosti.

Doposiaľ nie sú dostupné klinické údaje pre formu Advagraf s predĺženým uvoľňovaním pri liečbe rejeckie štepu rezistentného voči liečbe inými imunosupresívami u dospelých pacientov.

Doposiaľ nie sú dostupné klinické údaje pre formu Advagraf s predĺženým uvoľňovaním pri profylaxii rejeckie transplantátu u dospelých príjemcov štepu srdca.

Počas počiatočného potransplantačného obdobia sa majú pravidelne sledovať nasledovné parametre: krvný tlak, EKG, neurologické a zrakové funkcie, hladina krvného cukru nalačno, elektrolyty (hlavne draslík), funkčné testy pečene a obličiek, hematologické a koagulačné parametre, proteíny v plazme. Pokiaľ sa zistia klinicky závažné zmeny, majú sa zvážiť úpravy imunosupresívneho režimu.

Ak sa látky s potenciálom interakcie (pozri časť 4.5) – najmä silné inhibítory CYP3A4 (ako telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycín alebo klaritromycín) alebo induktory CYP3A4 (ako rifampicín, rifabutín) - kombinujú s takrolimom, majú sa sledovať hladiny takrolimu v krvi na úpravu dávky takrolimu tak, aby sa udržala rovnaká expozícia takrolimu.

Pri užívaní lieku Advagraf je potrebné sa vyhnúť použitiu rastlinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) alebo použitiu iných prípravkov pre riziko interakcií vedúcich buď k poklesu koncentrácií takrolimu v krvi a k zníženiu klinického účinku takrolimu, alebo k zvýšeniu koncentrácií takrolimu v krvi a riziku toxicity takrolimu (pozri časť 4.5).

Cyklosporín a takrolimus sa nemajú podávať súbežne a pri podávaní takrolimu pacientom, ktorí predtým užívali cyklosporín, sa má postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 4.5).

Je potrebné eliminovať zvýšený príjem draslíka alebo draslík šetriacich diuretik (pozri časť 4.5).

Niektoré kombinácie takrolimu s liekmi, o ktorých je známe, že majú nefrotoxické a neurotoxické efekty, môžu zvyšovať riziko týchto účinkov (pozri časť 4.5).

Imunosupresíva môžu ovplyvniť odpoveď na očkovanie a očkovanie počas liečby takrolimom môže byť menej účinné. Živé atenuované vakcíny sa nemajú používať.

#### Gastrointestinálne poruchy

U pacientov liečených takrolimom bola hlásená gastrointestinálna perforácia. Vzhľadom na to, že gastrointestinálna perforácia je medicínsky závažná udalosť, ktorá môže viesť k život ohrozujúcemu alebo závažnému zdravotnému stavu, má sa zväžiť primeraná liečba bezprostredne po výskyte podozrivých prejavov alebo príznakov.

Keďže sa hladiny takrolimu v krvi môžu výrazne zmeniť počas hnačky, odporúča sa dodatočné sledovanie koncentrácií takrolimu počas príhod hnačky.

#### Poruchy srdca

U pacientov liečených liekom Prograf boli v zriedkavých prípadoch pozorované hypertrofia komory alebo hypertrofia septa, opísané ako kardiomyopatie, ktoré sa môžu vyskytnúť aj pri lieku Advagraf. Väčšina týchto prípadov býva reverzibilná, pričom sa vyskytovali pri koncentrácii takrolimu na konci dávkovacieho režimu podstatne vyššej, ako sú odporúčané maximálne hladiny. K ďalším faktorom, u ktorých sa pozorovalo zvýšené riziko týchto klinických stavov, patria už existujúce ochorenie srdca, používanie kortikosteroidov, hypertenzia, renálna a hepatálna dysfunkcia, infekcie, objemové preťaženie a edém. Z tohto dôvodu majú byť vysoko rizikovní pacienti dostávajúci vysoké dávky imunosupresív monitorovaní s využitím postupov ako echokardiografia alebo EKG, a to pred aj po transplantácii (napr. na začiatku po troch mesiacoch, neskôr po 9 – 12 mesiacoch). Pokiaľ by sa vyskytli abnormality, má sa zväžiť zníženie dávky lieku Advagraf alebo zmena liečby na iné imunosupresívum. Takrolimus môže predĺžiť QT interval a môže spôsobiť *Torsades de Pointes*. Opatrnosť je potrebná u pacientov s faktormi, ktoré zvyšujú riziko predĺženia QT intervalu, vrátane pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou predĺženého QT intervalu, kongestívnym srdcovým zlyhaním, bradyarytmiou a abnormalitami elektrolytov. Opatrnosť je tiež potrebná u pacientov s diagnózou alebo s podozrením na vrodené predĺženie QT intervalu alebo získané predĺženie QT intervalu alebo u pacientov ktorí súbežne užívajú lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, vyvolávajú abnormality elektrolytov alebo je o nich známe, že zvyšujú expozíciu takrolimu (pozri časť 4.5).

#### Lymfoproliferatívne ochorenia a malígne nádory

U pacientov liečených takrolimom bol hlásený výskyt vírusom Epstein-Barrvej (EBV) - asociovaných lymfoproliferatívnych ochorení (pozri časť 4.8). Kombinácia imunosupresív, akými sú antilymfocytové protilátky (napr. baziliximab, daklizumab), podávaná súbežne zvyšuje riziko EBV-asociovaných lymfoproliferatívnych ochorení. Uvádza sa, že u pacientov s negatívnym EBV-vírusovým kapsidovým antigénom (VCA) dochádza k zvýšeniu rizika vzniku lymfoproliferatívnych ochorení. Preto sa má u tejto skupiny pacientov zistiť EBV-VCA sérológia ešte pred začiatkom liečby liekom Advagraf. Počas liečby sa odporúča dôkladné monitorovanie s EBV-PCR. Pozitívne EBV-PCR môže pretrvávajúť mesiace a ako také nie je indikátorom lymfoproliferatívneho ochorenia alebo lymfómu.

Tak, ako pri iných vysoko účinných imunosupresívach, nie je známe riziko sekundárnych karcinómov (pozri časť 4.8).

Tak, ako pri iných imunosupresívach, pre potenciálne riziko vzniku malígnych zmien kože sa má obmedziť vystavovanie kože slnečnému a ultrafialovému žiareniu nosením ochranného oblečenia a používaním krému s vysokým ochranným faktorom.

### Infekcie vrátane oportúnnych infekcií

U pacientov liečených imunosupresívami, vrátane lieku Advagraf, je zvýšené riziko infekcií vrátane oportúnnych infekcií (bakteriálnych, mykotických, vírusových a protozoálnych) napr. nefropatia súvisiaca s BK vírusom a progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) súvisiaca s JC vírusom. Pacienti sú tiež vystavení zvýšenému riziku vzniku infekcií vírusovej hepatitídy (napr. reaktivácia hepatitídy B a C a infekcia de novo, ako aj hepatitída E, ktorá môže prejsť do chronickej formy). Tieto infekcie často súvisia s vysokou celkovou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k závažným až fatálnym stavom, ktoré majú lekári zväžiť pri diferenciálnej diagnostike u imunosuprimovaných pacientov so zhoršujúcou sa funkciou pečene a obličiek alebo neurologickými príznakmi. Prevencia a liečba má prebiehať v súlade s príslušnými klinickými usmerneniami.

### Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

U pacientov, liečených takrolimom, bol hlásený vznik syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES). Ak sa u pacientov, ktorí užívajú takrolimus, vyskytnú niektoré z príznakov PRES, ako je bolesť hlavy, zmenené mentálne funkcie, záchvaty alebo poruchy videnia, má sa vykonať rádiologické vyšetrenie (napr. MRI). V prípade, ak sa stanoví diagnóza PRES, odporúča sa adekvátna kontrola krvného tlaku a záchvatov a okamžité ukončenie liečby systémovým takrolimom. Väčšina pacientov sa úplne uzdraví po prijatí náležitých opatrení.

### Poruchy oka

U pacientov liečených takrolimom boli hlásené poruchy oka, niekedy progredujúce až do straty zraku. V niektorých prípadoch bolo hlásené odstránenie poruchy prechodom na alternatívnu imunosupresívnu liečbu. Pacienti majú byť poučení, aby hlásili zmeny v zrakovej ostrosti, zmeny vo farebnom videní, rozmazané videnie alebo poruchy zorného poľa, a v takých prípadoch sa odporúča rýchle vyhodnotenie stavu s prípadným odporúčaním návštevy oftalmológa.

### Získaná čistá aplázia červených krviniek

U pacientov liečených takrolimom boli hlásené prípady získanej čistej aplázie červených krviniek (PRCA). Všetci pacienti uvádzali rizikové faktory PRCA, ako sú infekcia spôsobená parvovírusom B19, chronické ochorenie alebo súbežná liečba spojená s PRCA.

### Osobitné skupiny pacientov

Sú len obmedzené skúsenosti u pacientov nebelošskej populácie a u pacientov so zvýšeným imunologickým rizikom (napr. retransplantácia, dôkaz panelovo reaktívnych protilátok, PRA).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebné zníženie dávky (pozri časť 4.2).

### Pomocné látky

Kapsuly Advagraf s predĺženým uvoľňovaním obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek. Potlačová farba použitá na označenie kapsúl Advagraf obsahuje sójový lecitín. U pacientov, ktorí sú precitlivení na arašidy alebo sóju, sa má zväžiť pomer rizika a závažnosti precitlivenosti a prínosu použitia lieku Advagraf.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Systémovo dostupný takrolimus sa metabolizuje pečeňovým CYP3A4. Existuje aj dôkaz o gastrointestinálnom metabolizme pomocou CYP3A4 v črevnej stene. Súbežné užívanie látok, o ktorých je známe, že inhibujú alebo indukujú CYP3A4, môže ovplyvniť metabolizmus takrolimu, a tak znížiť alebo zvýšiť jeho hladinu v krvi.

Pri súbežnom používaní akýchkoľvek látok, ktoré by mohli meniť metabolizmus CYP3A4 alebo inak ovplyvňovať hladiny takrolimu v krvi, sa dôrazne odporúča dôkladne sledovať hladiny takrolimu v krvi, rovnako ako aj predĺženie QT intervalu (na EKG), funkciu obličiek a ďalšie nežiaduce účinky, a prerušiť podávanie alebo nastaviť vhodnú dávku takrolimu na udržanie podobnej expozície takrolimu (pozri časti 4.2 a 4.4).



#### *CYP3A4 inhibitory, ktoré potenciálne zvyšujú hladiny takrolimu v krvi*

U nasledujúcich liečiv bolo klinicky dokázané, že zvyšujú hladinu takrolimu v krvi:

Silné interakcie boli pozorované s antimykotikami ako ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol a isavuconazol, s makrolidovým antibiotikom erytromycínom, s inhibítormi HIV proteázy (napr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), alebo s inhibítormi HCV proteázy (napr. telaprevir, boceprevir a kombinácia ombitasviru a paritapreviru s ritonavírom, keď sa používa s dasabuvirom alebo bez neho), s farmakokinetickým zosilňovačom kobicistátom a inhibítormi tyrozínkinázy nilotinibom a imatinibom. Súbežné užívanie týchto liečiv si môže vyžadovať zníženie dávok takrolimu u takmer všetkých pacientov. Farmakokinetické štúdie naznačujú, že zvýšenie hladiny v krvi je predovšetkým následok zvýšenia perorálnej biodostupnosti takrolimu inhibíciou gastrointestinálneho metabolizmu. Vplyv na hepatálny klírens je menej výrazný.

Slabšie interakcie boli pozorované pri klotrimazole, klaritromycíne, josamycíne, nifedipíne, nikardipíne, diltiazeme, verapamile, amiodaróne, danazole, etinylestradiole, omeprazole, nefazodone a (čínskych) rastlinných prostriedkoch obsahujúcich extrakty z rastliny *Schisandra sphenanthera*.

Na základe *in vitro* štúdií bolo dokázané, že ako potenciálne inhibítory metabolizmu takrolimu sa ukazujú: bromkriptín, kortizón, dapsón, ergotamín, gestodén, lidokaín, mefenytóin, mikonazol, midazolam, nilvadipín, noretindron, chinidín, tamoxifen, triacetyloleandomycín.

Bolo hlásené, že grapefruitová šťava zvyšuje hladinu takrolimu v krvi, a preto sa jej treba vyhnúť. Lansoprazol a cyklosporín môžu potenciálne inhibovať CYP3A4-sprostredkovateľ a metabolizmu takrolimu, dôsledkom čoho sa zvýši celková koncentrácia takrolimu v krvi.

#### *Iné interakcie, ktoré potenciálne zvyšujú hladiny takrolimu v krvi*

Takrolimus sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny. Majú sa zväžiť možné interakcie s inými liečivami, o ktorých je známe, že vykazujú vysokú väzbu na plazmatické bielkoviny (napr. neselektívne nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs), perorálne podávané antikoagulačnými alebo perorálne podávané antidiabetikami).

Iné potenciálne interakcie, ktoré môžu zvyšovať systémovú expozíciu takrolimu zahŕňajú prokinetiká, (ako napríklad metoklopramid a cisaprid), cimetidín a hydroxid horečnato-hlinitý.

#### *CYP3A4 induktory, ktoré potenciálne znižujú hladiny takrolimu v krvi*

U nasledujúcich liečiv bolo klinicky dokázané, že znižujú hladiny takrolimu v krvi:

Silné interakcie boli pozorované s rifampicínom, fenytoínom, ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*), čo si môže vyžadovať zvýšenie dávok takrolimu skoro u všetkých pacientov. Boli pozorované klinicky významné interakcie s fenobarbitalom. Preukázalo sa, že udržiavacie dávky kortikosteroidov znižujú hladiny takrolimu v krvi.

Vysoké dávky prednizolónu alebo metylprednizolónu podávané pri liečbe akútnej rejeckie majú potenciál zvýšiť alebo znížiť hladiny takrolimu v krvi.

Karbamazepín, metamizol a izoniazid majú potenciál znížiť koncentrácie takrolimu.

#### Účinok takrolimu na metabolizmus iných liekov

Takrolimus je známy CYP3A4 inhibítor, a preto súbežné užívanie takrolimu s liekmi, o ktorých je známe, že sú metabolizované cez CYP3A4, môže ovplyvniť metabolizmus týchto liekov.

Polčas cyklosporínu sa predlžuje, ak je súbežne podávaný takrolimus. Navyše sa môžu objaviť synergicko/aditívne nefrotoxické účinky. Z týchto dôvodov sa neodporúča kombinované podávanie cyklosporínu a takrolimu a má sa postupovať obozretne pri podávaní takrolimu pacientom, ktorým bol predtým podávaný cyklosporín (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dokázalo sa, že takrolimus zvyšuje hladinu fenytoínu v krvi.

Vzhľadom na to, že takrolimus môže znížiť klírens kontraktív na báze steroidov, čím dochádza k zvýšenej expozícii hormónom, zvláštna pozornosť sa má venovať rozhodovaniu o metódach antikoncepcie.

K dispozícii sú len obmedzené vedomosti o interakciách medzi takrolimom a statínmi. Klinické údaje naznačujú, že farmakokinetika statínov sa väčšinou nemení pri súbežnom podaní s takrolimom.

Údaje získané na zvieratách ukázali, že takrolimus má potenciál znížiť klírens a zvýšiť polčas pentobarbitalu a fenazónu.

### Kyselina mykofenolová

S opatnosťou treba postupovať pri zmene kombinovanej liečby z cyklosporínu, ktorý narúša enterohepatálnu recirkuláciu kyseliny mykofenolovej, na takrolimus, ktorý takýto účinok nemá, nakoľko to môže viesť k zmenám v expozícii kyseliny mykofenolovej. Lieky, ktoré narúšajú enterohepatálny obeh kyseliny mykofenolovej môžu znižovať jej plazmatickú hladinu a jej účinnosť. Pri prechode z cyklosporínu na takrolimus alebo naopak, môže byť vhodné terapeutické monitorovanie kyseliny mykofenolovej.

### Iné interakcie, ktoré vedú ku klinicky škodlivým účinkom

Súbežné použitie takrolimu s liekmi, o ktorých je známe, že majú nefrotoxické alebo neurotoxické účinky, môže tieto účinky zvýšiť (napr. aminoglykozidy, inhibítory gyrázy, vankomycín, kotrimoxazol, NSAIDs, ganciklovir alebo aciklovir).

Zvýšená nefrotoxicita bola pozorovaná po podaní amfotericínu B a ibuprofénu v spojení s takrolimom.

Keďže liečba takrolimom môže byť spojená s hyperkaliémiou alebo môže zvýšiť už existujúcu hyperkaliémiu, má sa eliminovať vysoký príjem draslíka alebo draslík šetriacich diuretík (napr. amilorid, triamterén alebo spironolaktón) (pozri časť 4.4).

Imunosupresíva môžu ovplyvniť odpoveď na očkovanie a očkovanie počas liečby takrolimom môže byť menej účinné. Živé atenuované vakcíny sa nemajú používať (pozri časť 4.4).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Údaje získané na ľuďoch ukazujú, že takrolimus prechádza cez placentu. Obmedzené údaje, získané od príjemcov transplantovaných orgánov nepreukazujú zvýšené riziko nežiaducich udalostí na priebeh a ukončenie gravidity pri liečbe takrolimom v porovnaní s inými imunosupresívnymi liekmi. Boli ale hlásené prípady spontánneho potratu. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne ďalšie významné epidemiologické údaje. Takrolimus môže byť podaný gravidnej žene, ak neexistuje žiadna bezpečnejšia alternatíva, a ak očakávaný prospech vyváži potenciálne riziko pre plod. V prípade expozície *in utero* sa odporúča sledovanie novorodenca pre prípad eventuálnych nežiaducich udalostí takrolimu (obzvlášť účinky na obličky). Existuje riziko predčasného pôrodu (< 37. týždeň) (výskyt u 66 zo 123 novorodencov, čo je 53,7 %, údaje však ukazujú, že väčšina z novorodencov mala na svoj gestačný vek normálnu pôrodnú hmotnosť), rovnako ako riziko hyperkaliémie u novorodencov (výskyt u 8 zo 111 novorodencov, čo je 7,2%), hoci táto sa normalizuje spontánne.

U potkanov a králikov spôsobil takrolimus embryofetálnu toxicitu pri dávkach, ktoré predstavovali toxicitu aj pre matku (pozri časť 5.3).

### Dojčenie

Údaje získané na ľuďoch dokazujú, že takrolimus prechádza do materského mlieka. Keďže sa nedá vylúčiť škodlivý vplyv na novorodenca, ženy nemajú dojčiť, pokiaľ užívajú Advagraf.

### Fertilita

Bol pozorovaný negatívny efekt takrolimu na fertilitu samcov vo forme zníženého počtu spermíí a zníženej pohyblivosti spermíí (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Takrolimus môže spôsobiť poruchy videnia a neurologické poruchy. Uvedený vplyv môže byť zosilnený, ak sa takrolimus užíva v spojení s alkoholom.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch takrolimu (Advagraf) na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Profil nežiaducich účinkov spojených s imunosupresívnymi liečivami je často ťažké stanoviť pre základné ochorenie a súbežné užívanie viacerých liekov.

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky (vyskytujúce sa u > 10 % pacientov) sú tremor, poškodenie obličiek, hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkaliémia, infekcie, hypertenzia a insomnie.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je definovaná nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

#### Infekcie a nákazy

Ako je známe aj u iných imunosupresívnych liečiv, pacienti, ktorým je podávaný takrolimus, sú často vystavení zvýšenému riziku infekcií (vírusových, bakteriálnych, mykotických, protozoálnych). Priebeh už existujúcich infekcií sa môže zhoršiť. Môžu sa vyskytnúť generalizované i lokálne infekcie.

Prípady nefropatie spojenej s BK vírusmi, rovnako ako prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) spojenej s JC vírusmi, boli hlásené u pacientov liečených imunosupresívami, vrátane lieku Advagraf.

#### Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

U pacientov, ktorým je podávaná imunosupresívna liečba, je zvýšené riziko vzniku malígnít. Vo vzťahu k liečbe takrolimom boli hlásené benígne ako aj malígne novotvary, vrátane EBV- pridružených lymfoproliferatívnych porúch a malígnít kože.

#### Poruchy krvi a lymfatického systému

časté: anémia, trombocytopenia, leukopénia, abnormálne výsledky testov červených krviniek, leukocytóza  
menej časté: koagulopatia, pancytopenia, neutropénia, abnormálne výsledky analýzy koagulácie a krvácania  
zriedkavé: trombocytopenická purpura, hypoprotrombinémia, trombotická mikroangiopatia  
neznáme: získaná čistá aplázia červených krviniek, agranulocytóza, hemolytická anémia

#### Poruchy imunitného systému

U pacientov, ktorým bol podávaný takrolimus, boli pozorované alergické a anafylaktoidné reakcie (pozri časť 4.4).

#### Poruchy endokrinného systému

zriedkavé: hirsutizmus

#### Poruchy metabolizmu a výživy

veľmi časté: diabetes mellitus, hyperglykémia, hyperkaliémia  
časté: metabolická acidóza, iné abnormality elektrolytov, hyponatriémia, objemové preťaženie, hyperurikémia, hypomagnezémia, hypokaliémia, hypokalciémia, znížená chuť do jedla, hypercholesterolémia, hyperlipidémia, hypertriacylglycerolémia, hypofosfatémia  
menej časté: dehydratácia, hypoglykémia, hypoproteinémia, hyperfosfatémia

#### Psychické poruchy

veľmi časté: nespavosť  
časté: zmätenosť a dezorientácia, depresia, prejavy úzkosti, halucinácie, duševné poruchy, depresívna nálada, poruchy a výkyvy nálady, nočné mory  
menej časté: psychotické poruchy

#### Poruchy nervového systému

veľmi časté: bolesti hlavy, triaška

časté: poruchy nervového systému, záchvaty, poruchy vedomia, periférna neuropatia, závraty, parestézia a dyzestézia, porucha písania  
menej časté: encefalopatia, hemorágia centrálného nervového systému a cerebrovaskulárne príhody, kóma, abnormality v používaní reči a používaní jazyka, paralýza a paréza, amnézia  
zriedkavé: hypertónia  
veľmi zriedkavé: myasténia

#### Poruchy oka

časté: poruchy oka, rozmazané videnie, fotofóbia  
menej časté: katarakta  
zriedkavé: slepota  
neznáme: neuropatia zrakového nervu

#### Poruchy ucha a labyrintu

časté: tinitus  
menej časté: hypoakúzia  
zriedkavé: neurosenzorická hluchota  
veľmi zriedkavé: zhoršenie sluchu

#### Poruchy srdca a srdcovej činnosti

časté: ischemické postihnutie koronárnych artérií, tachykardia  
menej časté: srdcové zlyhanie, ventrikulárna arytmia a zástava srdca, supraventrikulárna arytmia, kardiomyopatia, ventrikulárna hypertrofia, palpitácie  
zriedkavé: perikardiálna efúzia  
veľmi zriedkavé: *Torsades de Pointes*

#### Poruchy ciev

veľmi časté: hypertenzia  
časté: tromboembolické a ischemické príhody, hypotenzné cievne poruchy, krvácanie, periférne cievne poruchy  
menej časté: hlboká žilová trombóza končatín, šok, infarkt myokardu

#### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

časté: postihnutie pľúcneho parenchýmu, dyspnoe, pleurálna efúzia, kašeľ, faryngitída, kongescia nosa a zápaly  
menej časté: respiračné zlyhanie, poruchy dýchacej sústavy, astma  
zriedkavé: syndróm akútnej respiračnej tiesne

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

veľmi časté: hnačka, nauzea  
časté: gastrointestinálne prejavy a príznaky, vracanie, bolesti gastrointestinálneho traktu a brušnej dutiny, zápaly gastrointestinálneho traktu, krvácanie gastrointestinálneho traktu, perforácie a vredy gastrointestinálneho traktu, ascites, stomatitída a ulcerácia, zápcha, dyspeptické príznaky a prejavy, flatulencia, plynatosť a distenzia, riedka stolica  
menej časté: akútne a chronické pankreatitída, paralytický ileus, ochorenie gastroezofageálneho refluxu, zhoršené vyprázdňovanie žalúdka  
zriedkavé: pankreatické pseudocysty, neúplný ileus

#### Poruchy pečene a žlčových ciest

časté: poruchy žlčovodu, poškodenie pečenej buniek a hepatitída, cholestáza a žltáčka  
zriedkavé: veno-okluzívne ochorenie pečene, trombóza artérie pečene  
veľmi zriedkavé: zlyhanie pečene

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

časté: vyrážka, pruritus, alopecia, akné, zvýšené potenie

menej časté: dermatitída, fotosenzitivita  
zriedkavé: toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm)  
veľmi zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm

#### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

časté: artralgia, bolesti chrbta, svalové spazmy, bolesti v končatinách  
menej časté: poruchy kĺbov  
zriedkavé: znížená pohyblivosť

#### Poruchy obličiek a močových ciest

veľmi časté: poškodenie funkcie obličiek  
časté: zlyhanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, toxická nefropatia, tubulárna nekróza obličiek, abnormality močových ciest, oligúria, príznaky ochorenia močového mechúra a močovodu  
menej časté: hemolyticko-uremický syndróm, anúria  
veľmi zriedkavé: nefropatia, hemoragická cystitída

#### Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

menej časté: bolestivá menštruácia a uterinné krvácanie

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

časté: horúčkovité stavy, bolesť a dyskomfort, astenické stavy, edém, narušené vnímanie telesnej teploty  
menej časté: ochorenia podobné chrípke, pocit nervozity, neobvyklé pocity, zlyhanie mnohých orgánov, pocit tlaku na hrudi, teplotná neznášateľnosť  
zriedkavé: pády, vredy, zvieranie hrudníka, smäd  
veľmi zriedkavé: zvýšenie objemu tukového tkaniva

#### Laboratórne a funkčné vyšetrenia

veľmi časté: abnormálne výsledky testov pečeňových funkcií  
časté: zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, nárast hmotnosti  
menej časté: zvýšená amyláza v krvi, abnormálne výsledky vyšetrenia EKG, abnormálne výsledky vyšetrenia srdcového rytmu a tepu, zníženie hmotnosti, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi  
veľmi zriedkavé: abnormálny echokardiogram, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme

#### Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

časté: primárna dysfunkcia transplantáčného štepu  
Vyskytli sa prípady chybných medikácií, vrátane náhodnej, neúmyselnej alebo nekontrolovanej zámene medzi formou takrolimu s okamžitým uvoľňovaním alebo formou takrolimu s predĺženým uvoľňovaním. Boli hlásené viaceré prípady rejeckie súvisiace so zámennou (z dostupných údajov nie je možné stanoviť frekvenciu).

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Bolesť v končatinách bola popísaná v mnohých publikovaných kazuistikách ako súčasť syndrómu bolesti vyvolanej inhibítorom calcineurínu (calcineurin-inhibitor induced pain syndrome, CIPS). Typicky sa prejavuje ako bilaterálna a symetrická, silná, vzostupná bolesť v dolných končatinách a môže súvisieť s hladinami takrolimu vyššími ako sú terapeutické hladiny. Tento syndróm môže reagovať na zníženie dávky takrolimu. V niektorých prípadoch bolo potrebné prejsť na alternatívnu imunosupresiu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Skúsenosti s predávkovaním sú obmedzené. Popísaných je niekoľko prípadov náhodného predávkovania takrolimom s príznakmi, ktoré zahŕňajú tras, bolesť hlavy, nauzea a vracanie, infekcie, žihľavka, letargia a zvýšené hladiny močovínového dusíka v krvi, kreatinínu v sére a alanínaminotransferázy.

Špecifické antidotum na takrolimus nie je dostupné. Pokiaľ by došlo k predávkovaniu, musia sa urobiť všeobecné podporné opatrenia a symptomatická liečba.

Na základe vysokej molekulárnej hmotnosti, zlej rozpustnosti vo vode a rozsiahlej väzby na proteíny plazmy a erytrocyty sa dá očakávať, že takrolimus nebude dialyzovateľný. U jednotlivých pacientov s veľmi vysokou plazmatickou hladinou je na zníženie toxických koncentrácií účinná hemofiltrácia alebo diafiltrácia. V prípadoch perorálnej intoxikácie môže byť prospešný výplach žalúdka a/alebo použitie adsorbentov (ako je aktívne uhlie), ak sa použijú krátko po užití.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory kalcineurínu, ATC kód: L04AD02

#### Mechanizmus účinku

Na molekulovej úrovni sprostredkuje účinok takrolimu väzba na cytozolový proteín (FKBP12), ktorý je zodpovedný za vnútrobunkovú akumuláciu zlúčeniny. Komplex FKBP12-takrolimus sa špecificky a kompetitívne viaže na kalcineurín a inhibuje ho, čo vedie k inhibícii od vápnika závislých transdukčných signálnych dráh T-buniek, čím sa zabráni transkripcii určitej skupiny génov pre cytokíny.

Takrolimus je silne účinné imunosupresívum, jeho aktivita bola dokázaná *in vitro* aj *in vivo* experimentmi.

Takrolimus inhibuje predovšetkým tvorbu cytotoxických lymfocytov, ktoré sú hlavne zodpovedné za rejekciu štepu. Takrolimus potláča aktiváciu T-buniek a proliferáciu B-buniek závislú na T-pomocných bunkách, ako aj tvorbu lymfokínov (ako sú interleukíny-2, -3 a  $\gamma$ -interferón) a expresiu receptora interleukínu-2.

#### Výsledky z klinických skúšaní s liekom Advagraf s obsahom takrolimu užívaným raz denne

##### Transplantácia pečene

Porovnávala sa účinnosť a bezpečnosť liekov Advagraf a Prograf, obidva v kombinácii s kortikosteroidmi, u 471 príjemcov transplantovanej pečene *de novo*. Počet prípadov biopsiou potvrdenej akútnej rejekcie počas prvých 24 týždňov po transplantácii bol 32,6 % v skupine užívajúcej liek Advagraf (N=237) a 29,3 % v skupine užívajúcej liek Prograf (N=234). Rozdiel v účinnosti liečby (Advagraf - Prograf) bol 3,3 % (95 % interval spoľahlivosti [-5,7 %, 12,3 %]). Podiel prežívajúcich pacientov po 12 mesiacoch bol 89,2 % pre Advagraf a 90,8 % pre Prograf; v ramene s liekom Advagraf zomrelo 25 pacientov (14 žien, 11 mužov) a v ramene s liekom Prograf umrelo 24 pacientov (5 žien, 19 mužov). 12-mesačné prežívanie štepu bolo 85,3 % pre Advagraf a 85,6 % pre Prograf.

##### Transplantácia obličky

Porovnávala sa účinnosť a bezpečnosť liekov Advagraf a Prograf, obidva v kombinácii s mykofenolátmofetilom (MMF) a kortikosteroidmi, u 667 príjemcov transplantovanej obličky *de novo*. Počet prípadov biopsiou potvrdenej akútnej rejekcie počas prvých 24 týždňov po transplantácii bol 18,6 % v skupine užívajúcej liek Advagraf (N=331) a 14,9 % v skupine užívajúcej liek Prograf (N=336). Rozdiel v účinnosti liečby (Advagraf - Prograf) bol 3,8 % (95 % interval spoľahlivosti [-2,1 %, 9,6 %]). Podiel prežívajúcich pacientov po 12 mesiacoch bol 96,9 % pre Advagraf a 97,5 % pre Prograf; v ramene s liekom Advagraf umrelo 10 pacientov (3 ženy, 7 mužov) a v ramene s liekom Prograf zomrelo 8 pacientov (3 ženy, 5 mužov). 12-mesačné prežívanie štepu bolo 91,5 % pre Advagraf a 92,8 % pre Prograf.

Porovnávala sa účinnosť a bezpečnosť lieku Prograf, cyklosporínu a lieku Advagraf, všetky v kombinácii s protilátkovou indukciou basiliximabom, MMF a kortikosteroidmi, u 638 príjemcov

transplantovanej obličky *de novo*. Výskyt zlyhania účinnosti po 12 mesiacoch (definovaný ako úmrtie, strata štepu, biopsiou potvrdená akútna rejekcia alebo nemožnosť ďalšieho sledovanie pacienta) bol 14,0 % v skupine užívajúcej liek Advagraf (N=214), 15,1 % v skupine užívajúcej liek Prograf (N=212) a 17,0 % v cyklosporínovej skupine (N=212). Rozdiel v liečbe bol -3,0 % (Advagraf - cyklosporín) (95,2 % interval spoľahlivosti [-9,9 %, 4,0 %]) pre Advagraf verzus cyklosporín a -1,9 % (Prograf - cyklosporín) (95,2 % interval spoľahlivosti [-8,9 %, 5,2 %]) pre Prograf verzus cyklosporín. Podiel prežívajúcich pacientov po 12 mesiacoch bol 98,6 % pre Advagraf, 95,7 % pre Prograf a 97,6 % pre cyklosporín; v ramene s liekom Advagraf umreli 3 pacienti (všetko muži), v ramene s liekom Prograf umrelo 10 pacientov (3 ženy, 7 mužov) a v cyklosporínovom ramene umrelo 6 pacientov (3 ženy, 3 muži). 12-mesačné prežívanie štepu bolo 96,7 % pre Advagraf, 92,9 % pre Prograf a 95,7 % pre cyklosporín.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť kapsúl Prograf, podávaných dvakrát denne v primárnych transplantáciách orgánov

V prospektívnych štúdiách sa perorálny liek Prograf sledoval ako primárne imunosupresívum približne u 175 pacientov po transplantácii pľúc, u 475 pacientov po transplantácii pankreasu a u 630 pacientov po transplantácii čreva. Celkovo bol bezpečnostný profil perorálneho lieku Prograf v týchto publikovaných štúdiách podobný tomu, aký zaznamenali vo veľkých štúdiách, kde sa Prograf použil v primárnej liečbe po transplantácii pečene, obličiek a srdca. Výsledky účinnosti najväčších štúdií v každej indikácii sú sumarizované nižšie.

#### *Transplantácia pľúc*

Predbežná analýza nedávnej multicentrickej štúdie sa zaoberala 110 pacientmi, ktorí boli randomizovaní 1:1 buď na takrolimus alebo cyklosporín. Terapia takrolimom sa začala ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,01 až 0,03 mg/kg/deň, perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,05 až 0,3 mg/kg/deň. V prvom roku po transplantácii sa zaznamenal nižší výskyt akútnych rejekčných epizód u pacientov liečených takrolimom voči pacientom liečeným cyklosporínom (11,5 % verzus 22,6 %) a nižší výskyt chronickej rejekcie, syndrómu bronchiolitis obliterans (2,86 % verzus 8,57 %). Miera prežitia po jednom roku bola 80,8 % v takrolimovej a 83 % v cyklosporínovej skupine. V inej randomizovanej štúdii bolo 66 pacientov liečených takrolimom voči 67 pacientom liečených cyklosporínom. Takrolimus sa začal podávať ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,025 mg/kg/deň a perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,15 mg/kg/deň s následným nastavením dávky na cieľovú hladinu na konci dávkovacieho intervalu 10 až 20 ng/ml. Po jednom roku preživalo 83 % pacientov v takrolimovej a 71 % pacientov v cyklosporínovej skupine, po dvoch rokoch bol tento pomer 76 % voči 66 %. Akútnych rejekčných epizód na 100 paciento-dní bolo numericky menej v takrolimovej (0,85 epizód) ako v cyklosporínovej skupine (1,09 epizód). Obliteratívna bronchiolitída sa vyvinula u 21,7 % pacientov v takrolimovej skupine v porovnaní s 38,0 % pacientov v cyklosporínovej skupine ( $p = 0,025$ ). Signifikantne viacej pacientov liečených cyklosporínom ( $n = 13$ ) vyžadovalo prechod na takrolimus ako pacientov liečených takrolimom na cyklosporín ( $n = 2$ ) ( $p = 0,02$ ) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

V ďalšej štúdii v dvoch centrách bolo randomizovaných 26 pacientov v takrolimovej voči 24 pacientom v cyklosporínovej skupine. Takrolimus sa začal podávať ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,05 mg/kg/deň, perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,1 až 0,3 mg/kg/deň s následným nastavením na cieľovú hladinu na konci dávkovacieho intervalu 12 až 15 ng/ml. Po jednom roku preživalo 73,1 % v takrolimovej skupine voči 79,2 % v cyklosporínovej skupine. Bez akútnej rejekcie bolo viacej pacientov v takrolimovej skupine po 6 mesiacoch (57,7 % verzus 45,8 %) a po jednom roku po transplantácii pľúc (50 % verzus 33,3 %).

Tieto tri štúdie preukázali podobnú mieru prežívania. Výskyt akútnej rejekcie bol numericky nižší u takrolimu vo všetkých troch štúdiách a v jednej z nich zaznamenali signifikantne nižší výskyt syndrómu bronchiolitis obliterans s takrolimom.

#### *Transplantácia pankreasu*

Na multicentrickej štúdii, v ktorej sa užíval Prograf, sa zúčastnilo 205 pacientov, ktorým bol simultánne transplantovaný pankreas a oblička, a ktorí boli randomizovaní na takrolimus ( $n = 103$ ) alebo na cyklosporín ( $n = 102$ ). Počiatočná perorálna dávka takrolimu podľa protokolu bola 0,2 mg/kg/deň s následným nastavením dávky na cieľové hladiny na konci dávkovacieho intervalu 8 až 15 ng/ml do piateho dňa a 5 až 10 ng/ml po šiestom mesiaci. Miera prežitia pankreasu bola

signifikantne vyššia s takrolimom: 91,3 % verzus 74,5 % s cyklosporínom ( $p < 0,0005$ ), zatiaľ čo miera prežitia obličkového štetu bola v oboch skupinách podobná. Celkovo bola liečba zmenená z cyklosporínu na takrolimus u 34 pacientov, zatiaľ čo alternatívnu liečbu si vyžadovalo len 6 takrolimových pacientov.

### *Transplantácia čriev*

Publikované klinické údaje z jedného centra, týkajúce sa používania perorálne podávaného Prografu na primárnu liečbu po transplantácii čriev ukázali, že zo 155 pacientov (65 črevá samotné, 75 pečeň a črevá a 25 multiviscerálne), ktorí dostávali takrolimus a prednizón, preživalo 75 % po 1 roku, 54 % po 5 rokoch a 42 % po 10 rokoch. V prvých rokoch po transplantácii bola počiatočná perorálna dávka takrolimu 0,3 mg/kg/deň. Výsledky sa kontinuálne zlepšovali s narastajúcimi skúsenosťami počas obdobia 11 rokov. Predpokladá sa, že rôzne inovácie, napr. techniky na skorú detekciu infekcií vírusom Epstein-Barrovej (EBV) a CMV, posilnenie kostnej drene, doplnkové používanie interleukín-2 antagonistu daklizumabu, nižšie počiatočné dávky takrolimu s cieľovými hladinami na konci dávkovacieho intervalu 10 až 15 ng/ml a najnovšie ožarovanie štetu, prispieva v priebehu času k zlepšeniu výsledkov v tejto indikácii.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

U ľudí sa preukázala schopnosť absorbovať takrolimus cez gastrointestinálny trakt. Voľný takrolimus sa zvyčajne rýchlo absorbuje. Advagraf je lieková forma s predĺženým uvoľňovaním takrolimu, výsledkom čoho je predĺžený absorpčný profil po perorálnom podaní s priemerným časom dosiahnutia maximálnej koncentrácie v krvi ( $C_{max}$ ) približne 2 hodiny ( $t_{max}$ ).

Absorpcia je rôzna a priemerná biodostupnosť takrolimu (skúmané vo forme lieku Prograf) podávaného perorálne je v rozpätí 20 % - 25 % (individuálny rozsah u dospelého pacienta 6 %-43 %). Biodostupnosť lieku Advagraf, podávaného perorálne, sa znížila, ak bol užitý po jedle. Rýchlosť i rozsah absorpcie lieku Advagraf sa znížila pri užívaní s jedlom.

Vylučovanie žlče neovplyvňuje absorpciu takrolimu, a preto sa liečba liekom Advagraf môže začať perorálne.

U kapsúl Advagraf je výrazná korelácia medzi AUC a hladinami v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu pri rovnováhe. Monitorovanie hladín v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu preto poskytuje dobrý odhad systémovej expozície.

### Distribúcia

U ľudí sa distribúcia takrolimu po intravenóznei infúzii môže hodnotiť ako dvojfázová. V systémovej cirkulácii sa takrolimus silne viaže na erytrocyty v distribučnom pomere plná krv/plazmatická koncentrácia približne 20:1. V plazme sa takrolimus značne viaže (> 98,8 %) na plazmatické proteíny, hlavne na sérový albumín a  $\alpha$ -1-kyslý glykoproteín.

Takrolimus sa vo veľkej miere distribuuje v tele. Rovnovážny distribučný objem založený na plazmatických koncentráciách je približne 1 300 l (zdraví jedinci). Zodpovedajúce údaje založené na plnej krvi sú v priemere 47,6 l.

### Biotransformácia

Takrolimus sa metabolizuje najmä v pečeni, hlavne cytochrómom P450-3A4. Takrolimus sa taktiež značne metabolizuje v stene čreva. Je identifikovaných viacero metabolitov. Len u jediného z nich sa preukázala *in vitro* imunosupresívna aktivita podobná ako u takrolimu. Ďalšie metabolity majú len slabú alebo žiadnu imunosupresívnu aktivitu. Len jeden z inaktívnych metabolitov je prítomný v nízkej koncentrácii v systémovej cirkulácii. Preto sa metabolity nepodieľajú na farmakologickej aktivite takrolimu.

### Eliminácia

Takrolimus je látka s nízkym klírensom. U zdravých jedincov bol priemerný telesný klírens stanovený z koncentrácií v plnej krvi 2,25 l/h. U dospelých pacientov s transplantovanou pečeňou, obličkou a srdcom sa zistili hladiny 4,1 l/h, 6,7 l/h a 3,9 l/h, podľa uvedeného poradia. Nízky hematokrit a nízka hladina proteínov, ktorých dôsledkom je zvýšenie neviazanej frakcie takrolimu alebo kortikosteroidmi



indukované zvýšenie metabolizmu, sa považujú za faktory zodpovedné za vyšší klírens pozorovaný po transplantácii.

Polčas takrolimu je dlhý a premenlivý. U zdravých jedincov je priemerný polčas v plnej krvi približne 43 hodín.

Po intravenóznom a perorálnom podaní <sup>14</sup>C-značeného takrolimu sa väčšina rádioaktivity eliminovala stolicou. Približne 2 % rádioaktivity sa eliminovalo močom. Menej ako 1 % nezmeneného takrolimu sa detegovalo v moči a stolici, čo indikuje, že takrolimus sa pred elimináciou takmer úplne metabolizuje: žlč je hlavnou cestou vylučovania.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Pri štúdiách toxicity vykonaných na potkanoch a paviánoch boli postihnuté hlavne obličky a pankreas. U potkanov mal takrolimus toxické účinky na nervový systém a oči. Reverzibilné kardiotoxické účinky boli pozorované u králikov po intravenóznom podaní takrolimu.

U niektorých druhov zvierat bolo pozorované predĺženie QTc, keď bol takrolimus podaný intravenózne formou rýchlej infúzie/ bolusovej injekcie v dávke od 0,1 do 1,0 mg/kg. Maximálne koncentrácie v krvi sa dosiahli pri dávkach, ktoré boli vyššie ako 150 ng/ml, čo zodpovedá 6-násobku priemerných vrcholových koncentrácií pozorovaných v klinickom použití pri transplantáciách s Advagrafom.

Embryofetálna toxicita bola pozorovaná u potkanov a králikov a bola limitovaná dávkami, ktoré mali významnú toxicitu pre matku. U potkanov boli pri toxických dávkach narušené reprodukčné funkcie samíc, vrátane pôrodu, a potomstvo malo nižšiu pôrodnú hmotnosť, životaschopnosť a rast. Bol pozorovaný negatívny efekt takrolimu na fertilitu samcov vo forme zníženého počtu a pohyblivosti spermií.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Obsah kapsuly:

hypromelóza  
etylcelulóza  
monohydrát laktózy  
stearan horečnatý.

#### Plášť kapsuly:

oxid titaničitý (E 171)  
žltý oxid železitý (E 172)  
červený oxid železitý (E 172)  
laurylsulfát sodný  
želatína.

#### Potlač (Opacode S-1-15083):

šelak  
lecitín (sójový)  
simetikón  
červený oxid železitý (E 172)  
hydroxypropylcelulóza.

### 6.2 Inkompatibility

Takrolimus nie je kompatibilný s PVC (polyvinylchlorid). Hadičky, injekčné striekačky a iné pomôcky používané pri príprave suspenzie z kapsúl Advagraf nesmú obsahovať PVC.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po otvorení hliníkového obalu: 1 rok.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Priehľadný PVC/PVDC hliníkový blister alebo blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivé dávky, zabalený do hliníkového obalu s vysušovadlom obsahuje 10 kapsúl v blistri.

##### Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Veľkosti balenia: 30 , 50 a 100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v blistroch alebo 30x1, 50x1 a 100x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním v blistroch, umožňujúcich oddelenie jednotlivé dávky.

##### Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Veľkosti balenia: 30, 50, 60 a 100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v blistroch alebo 30x1, 50x1, 60x1 a 100x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním v blistroch, umožňujúcich oddelenie jednotlivé dávky.

##### Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Veľkosti balenia: 30 , 50 a 100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v blistroch alebo 30x1, 50x1 a 100x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním v blistroch, umožňujúcich oddelenie jednotlivé dávky.

##### Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Veľkosti balenia: 30 , 50 a 100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v blistroch alebo 30x1, 50x1 a 100x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním v blistroch, umožňujúcich oddelenie jednotlivé dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

##### Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

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 tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

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 tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

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 tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. apríl 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. apríl 2012

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA(VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA(VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Astellas Ireland Co. Ltd  
Killorglin  
Co. Kerry  
Írsko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULKA Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

### 1. NÁZOV LIEKU

Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním  
takrolimus

### 2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 0,5 mg takrolimu (ako monohydrát).

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalej obsahuje laktózu a stopy sójového lecitínu. Pozri písomnú informáciu pre používateľa.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
30x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním  
50 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
50x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním  
100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
100x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním

### 5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Jedenkrát denne.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysušovadlo.

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP  
Užite všetky kapsuly do 1 roka po otvorení hliníkového obalu a pred dátumom expirácie.



**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/387/001 30 kapsúl  
EU/1/07/387/002 50 kapsúl  
EU/1/07/387/009 100 kapsúl  
EU/1/07/387/014 30x1 kapsula  
EU/1/07/387/015 50x1 kapsula  
EU/1/07/387/016 100x1 kapsula

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Advagraf 0,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním**

**1. NÁZOV LIEKU**

Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním  
takrolimus

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. DÁTUM EXPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Jedenkrát denne.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA OBALE BLISTRA**

**HLINÍKOVÝ OBAL Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním (30, 50,100 hliníkový obal)**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním  
takrolimus  
Vnútorné použitie.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Užite všetky kapsuly do 1 roka po otvorení hliníkového obalu a pred dátumom expirácie.

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

30 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
30x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním  
50 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
50x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním  
100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
100x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním

**6. INÉ**

Astellas Pharma Europe B.V.

Jedenkrát denne.

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATULKA Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

#### 1. NÁZOV LIEKU

Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním  
takrolimus

#### 2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 1 mg takrolimu (ako monohydrát).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalej obsahuje laktózu a stopy sójového lecitínu. Pozri písomnú informáciu pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
30x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním  
50 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
50x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním  
60 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
60x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním  
100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
100x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Jedenkrát denne.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysušovadlo.

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP  
Užite všetky kapsuly do 1 roka po otvorení hliníkového obalu a pred dátumom expirácie.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/387/003 30 kapsúl  
EU/1/07/387/004 50 kapsúl  
EU/1/07/387/005 60 kapsúl  
EU/1/07/387/006 100 kapsúl  
EU/1/07/387/017 30x1 kapsula  
EU/1/07/387/018 50x1 kapsula  
EU/1/07/387/019 60x1 kapsula  
EU/1/07/387/020 100x1 kapsula

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Advagraf 1 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním**

**1. NÁZOV LIEKU**

Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním  
takrolimus

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Astellas Pharma Europe B.V.

Jedenkrát denne.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA OBALE BLISTRA**

**HLINÍKOVÝ OBAL Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním (30, 50, 60, 100 hliníkový obal)**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním  
takrolimus  
Vnútorné použitie.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Užite všetky kapsuly do 1 roka po otvorení hliníkového obalu a pred dátumom expirácie.

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

30 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
30x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním  
50 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
50x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním  
60 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
60x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním  
100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
100x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním

**6. INÉ**

Astellas Pharma Europe B.V.

Jedenkrát denne.



## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULKA Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

### 1. NÁZOV LIEKU

Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním  
takrolimus

### 2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 3 mg takrolimu (ako monohydrát).

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalej obsahuje laktózu a stopy sójového lecitínu. Pozri písomnú informáciu pre používateľa.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
30x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním  
50 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
50x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním  
100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
100x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním

### 5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Jedenkrát denne.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysušovadlo.

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP  
Užite všetky kapsuly do 1 roka po otvorení hliníkového obalu a pred dátumom expirácie

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/387/011 30 kapsúl  
EU/1/07/387/012 50 kapsúl  
EU/1/07/387/013 100 kapsúl  
EU/1/07/387/021 30x1 kapsula  
EU/1/07/387/022 50x1 kapsula  
EU/1/07/387/023 100x1 kapsula

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Advagraf 3 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním**

**1. NÁZOV LIEKU**

Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním  
takrolimus

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. DÁTUM EXPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Astellas Pharma Europe B.V.

Jedenkrát denne.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA OBALE BLISTRA**

**HLINÍKOVÝ OBAL Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním (30, 50, 100 hliníkový obal)**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním  
takrolimus  
Vnútorné použitie.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Užite všetky kapsuly do 1 roka po otvorení hliníkového obalu a pred dátumom expirácie.

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

30 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
30x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním  
50 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
50x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním  
100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
100x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním

**6. INÉ**

Astellas Pharma Europe B.V.

Jedenkrát denne.

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠKATULKA Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním**

### 1. NÁZOV LIEKU

Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním  
takrolimus

### 2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 5 mg takrolimu (ako monohydrát).

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalej obsahuje laktózu a stopy sójového lecitínu. Pozri písomnú informáciu pre používateľa.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
30x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním  
50 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
50x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním  
100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
100x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním

### 5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Jedenkrát denne.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysušovadlo.

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP  
Užite všetky kapsuly do 1 roka po otvorení hliníkového obalu a pred dátumom expirácie

### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/387/007 30 kapsúl  
EU/1/07/387/008 50 kapsúl  
EU/1/07/387/010 100 kapsúl  
EU/1/07/387/024 30x1 kapsula  
EU/1/07/387/025 50x1 kapsula  
EU/1/07/387/026 100x1 kapsula

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Advagraf 5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním**

**1. NÁZOV LIEKU**

Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním  
takrolimus

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. DÁTUM EXPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Jedenkrát denne.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA OBALE BLISTRA**

**HLINÍKOVÝ OBAL Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním (30, 50, 100 hliníkový obal)**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním  
takrolimus  
Vnútorné použitie.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Užite všetky kapsuly do 1 roka po otvorení hliníkového obalu a pred dátumom expirácie.

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

30 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
30x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním  
50 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
50x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním  
100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním  
100x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním

**6. INÉ**

Astellas Pharma Europe B.V.

Jedenkrát denne.



## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním**  
**Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním**  
**Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním**  
**Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním**  
takrolimus

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Advagraf a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Advagraf
3. Ako užívať Advagraf
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Advagraf
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Advagraf a na čo sa používa**

Advagraf obsahuje liečivo takrolimus. Je to imunosupresívum. Po transplantácii (pečene, obličiek) sa váš imunitný systém pokúsi nový orgán odmietnuť. Advagraf sa používa na kontrolu tejto prirodzenej imunitnej reakcie, čím umožní vášmu telu transplantovaný orgán prijať.

Advagraf sa môže použiť aj v prípade pretrvávajúceho odmietania transplantovanej pečene, obličky, srdca alebo iného orgánu, keď vaša predchádzajúca iná liečba nebola schopná imunitnú reakciu po transplantácii kontrolovať.

Advagraf užívajú dospelí.

### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Advagraf**

#### **Neužívajte Advagraf**

- ak ste alergický na takrolimus alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste alergický na sirolimus alebo na ktorékoľvek makrolidové antibiotikum (napr. erytromycín, klaritromycín, josamycín).

#### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým ako začnete užívať Advagraf, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Obidva lieky Prograf i Advagraf obsahujú liečivo takrolimus. Advagraf sa však užíva raz denne, zatiaľ čo Prograf sa užíva dvakrát denne. Je to z toho dôvodu, že kapsuly Advagrafu umožňujú predĺžené uvoľňovanie takrolimu (pomalé uvoľňovanie počas dlhej doby). Advagraf a Prograf sa nemôžu vzájomne zamieňať.

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa vás týka niektorá z nasledujúcich situácií:

- ak užívate ktorékoľvek lieky uvedené nižšie v časti „Iné lieky a Advagraf“,

- ak máte alebo ste mali problémy s pečeňou,
- ak máte hnačku dlhšie ako jeden deň,
- ak cítite silnú bolesť brucha sprevádzanú príznakmi alebo bez ďalších príznakov, ako sú zimnica, horúčka, nevoľnosť alebo vracanie,
- ak máte zmenenú elektrickú aktivitu vášho srdca nazývanú „predĺženie QT intervalu“.

Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás počas liečby vyskytnú: problémy s videním ako je rozmazané videnie, zmeny vnímania farieb, problém rozpoznať detaily alebo obmedzenie vášho zorného poľa.

Je možné, že bude potrebné, aby váš lekár upravil vašu dávku lieku Advagraf.

Buďte v pravidelnom kontakte so svojím lekárom. Pokiaľ užívate Advagraf, váš lekár môže občas chcieť urobiť testy krvi, moču, činnosti srdca a zraku na stanovenie správnej dávky lieku Advagraf.

Pokiaľ užívate Advagraf, musíte obmedziť vystavovanie sa slnečnému a UV (ultrafialovému) žiareniu. Je to preto, že imunosupresíva môžu zvýšiť riziko zhubných nádorov kože. Noste vhodný ochranný odev a používajte opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom.

### **Deti a dospelí**

Advagraf sa neodporúča používať u detí a dospelých mladších ako 18 rokov.

### **Iné lieky a Advagraf**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis a rastlinné prípravky, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neodporúča sa užívanie lieku Advagraf spolu s cyklosporínom (iný liek používaný na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu).

Hladiny lieku Advagraf v krvi môžu byť ovplyvnené inými liekmi, ktoré užívate, a krvné hladiny iných liekov môžu byť ovplyvnené užívaním kapsúl Advagraf, čo si môže vyžadovať prerušenie užívania, zvýšenie alebo zníženie dávky lieku Advagraf. Dôležité je oznámiť svojmu lekárovi najmä, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali liečivá ako:

- antimykotické lieky a antibiotiká, osobitne takzvané makrolidové antibiotiká používané na liečbu infekcií, napr. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol, klotrimazol a isavukonazol, erytromycín, klaritromycín, josamycín a rifampicín,
- inhibítory HIV proteázy (napr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), zosilňujúci liek kobicistát a kombinované tablety, ktoré sa používajú na liečbu infekcie HIV,
- inhibítory HCV proteázy (napr. telaprevir, boceprevir a kombinácia ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho), ktoré sa používajú na liečbu infekcie vírusom hepatitídy C,
- nilotinib a imatinib (používané na liečbu niektorých typov rakoviny),
- kyselina mykofenolová, ktorá sa používa na potlačenie imunitného systému, aby sa zabránilo odmietnutiu transplantátu,
- lieky na vredy žalúdka a návrat kyslého obsahu žalúdka do pažeráka (napr. omeprazol, lansoprazol alebo cimetidín),
- antiemetiká, ktoré sa používajú na liečbu nutkania na vracanie a vracania (napr. metoklopramid),
- cisaprid alebo antacidum hydroxid horečnato-hlinitý, používané na liečbu pálenia záhy,
- antikoncepcčné tablety alebo inú hormonálnu liečbu s etinylestradiolom, hormonálnu liečbu s danazolom,
- lieky, ktoré sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku alebo problémov so srdcom (napr. nifedipín, nikardipín, diltiazem a verapamil),
- antiarytmiká (amiodarón) používané na liečbu arytmie (nepravidelný tlkot srdca),
- lieky známe ako „statíny“, ktoré sa používajú na liečbu zvýšeného cholesterolu a triacylglycerolov,

- fenytoín alebo fenobarbital, ktoré sa používajú na liečbu epilepsie,
- kortikosteroidy prednizolón a metylprednizolón patriace do skupiny kortikosteroidov, ktoré sa používajú na liečbu zápalov alebo na potlačenie imunitného systému (napr. odmietnutie transplantátu),
- nefazodón, ktorý sa používa na liečbu depresie,
- rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) alebo výťažky z rastliny *Schisandra sphenanthera*.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate alebo potrebujete užívať ibuprofen (používaný na liečbu horúčky, zápalu a bolesti), amfotericín B (používaný na liečbu bakteriálnych infekcií) alebo antivirotiká (používané na liečbu vírusovej infekcie napr. aciklovir). Pri ich súbežnom užívaní s liekom Advagraf sa môžu zhoršiť ťažkosti s obličkami alebo nervovým systémom.

Pokiaľ užívate Advagraf, váš lekár potrebuje tiež vedieť, či užívate výživové doplnky obsahujúce draslík alebo určité diuretiká používané na zlyhávanie srdca, vysoký krvný tlak a ochorenie obličiek (napr. amilorid, triamterén alebo spironolaktón), nesteroidné protizápalové lieky (NSAID, napr. ibuprofen) používané pri horúčke, zápale a bolesti, antikoagulanciá (lieky na riedenie krvi) alebo lieky na vnútorné použitie na liečbu cukrovky.

Ak potrebujete akékoľvek očkovanie, prosím, oznámte to vopred svojmu lekárovi.

### **Advagraf a jedlo, a nápoje**

Pokiaľ užívate Advagraf, nesmiete jesť grapefruit (aj vo forme džúsu), pretože ten môže ovplyvniť hladinu lieku v krvi.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Advagraf prechádza do materského mlieka. Preto ak užívate liek Advagraf, nemôžete dojčiť.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nevedzte vozidlo alebo nepoužívajte žiadne nástroje, alebo neobsluhujte stroje, ak cítite závrat alebo sa cítite ospalo, a ak máte po užití kapsúl Advagraf problémy s jasným videním. Ak pijete alkohol, tieto účinky sú častejšie.

### **Advagraf obsahuje laktózu a lecitín (sójový)**

Advagraf obsahuje laktózu (mliečny cukor). Ak vám lekár povedal, že máte neznášanlivosť na niektoré cukry, pred užitím tohto lieku to oznámte svojmu lekárovi.

Potlačová farba použitá na kapsulách Advagraf obsahuje sójový lecitín. Ak ste alergický na arašidy alebo sóju, oznámte to svojmu lekárovi, aby rozhodol, či máte užívať tento liek.

## **3. Ako užívať Advagraf**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Tento liek vám má predpisovať len lekár so skúsenosťami s liečbou pacientov po transplantácii.

Keď si vyzdvihujete svoj predpísaný liek v lekárni, vždy sa ubezpečte, či vám vydali ten istý liek s obsahom takrolimu, aký užívate, s výnimkou prípadov, keď váš špecialista na transplantológiu súhlasil so zmenou za iný liek s obsahom takrolimu. Tento liek máte užívať raz denne. Ak vzhľad tohto lieku nie je rovnaký ako obvykle, alebo ak sa pokyny na užívanie zmenili, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, aby ste sa ubezpečili, že užívate správny liek.

Počiatočnú dávku, ktorá má zabrániť odmietnutiu vášho transplantovaného orgánu, stanoví váš lekár podľa vašej telesnej hmotnosti. Počiatočné denné dávky podané hneď po transplantácii sú zvyčajne v rozpätí

0,10 – 0,30 mg na kg telesnej hmotnosti denne

v závislosti od transplantovaného orgánu. Rovnaká dávka môže byť použitá na liečbu rejekcie.

Vaša dávka závisí od vášho celkového stavu a od toho, aké ďalšie imunosupresíva užívate.

Po začatí liečby liekom Advagraf bude váš lekár často vykonávať krvné testy, aby stanovil správnu dávku. Následne bude nevyhnutné, aby váš lekár pravidelne vykonával krvné testy na stanovenie správnej dávky a na občasnú úpravu dávky. Váš lekár zvyčajne zníži dávku lieku Advagraf, keď sa váš stav stabilizuje. Povie vám, koľko kapsúl máte užívať a ako často.

Bude potrebné, aby ste užívali Advagraf každý deň, dokým budete potrebovať imunosupresiu ako prevenciu proti odmietnutiu vášho transplantovaného orgánu. Buďte v pravidelnom kontakte so svojím lekárom.

Advagraf sa užíva perorálne, raz denne, ráno. Advagraf užívajte nalačno alebo 2 až 3 hodiny po jedle. Potom aspoň 1 hodinu nejedzte. Kapsule užite hneď, ako ich vyberiete z blistra. Kapsula sa musí prehltnúť **celá** a zapíť pohárom vody. Neprehltnite vysušovadlo zabalené vo fólii.

#### **Ak užijete viac kapsúl Advagraf, ako máte**

Ak ste náhodou užili viac kapsúl Advagraf ako ste mali, okamžite vyhľadajte svojho lekára alebo najbližšiu nemocničnú pohotovosť.

#### **Ak zabudnete užiť Advagraf**

Ak ste zabudli vaše kapsuly Advagraf užiť ráno, zoberte ich v ten istý deň čo možno najskôr. Neužívajte dvojnásobnú dávku nasledujúce ráno.

#### **Ak prestanete užívať Advagraf**

Ak prerušíte vašu liečbu liekom Advagraf, môže sa zvýšiť riziko odmietnutia vášho transplantovaného orgánu. Vašu liečbu neprerušujte, pokiaľ vám to nepovie váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Advagraf oslabuje mechanizmy obranyschopnosti (imunitný systém) vášho tela, ktoré nebudú až tak účinné voči infekciám. Preto ak užívate Advagraf, môžete byť náchylnejší na infekcie.

Môžu sa vyskytnúť závažné účinky, vrátane alergických a anafylaktických reakcií. Boli hlásené zhubné a nezhubné nádory, ktoré nasledovali po liečbe liekom Advagraf.

Boli hlásené prípady získanej čistej aplázie červených krviniek (veľmi závažné zníženie počtu červených krviniek), agranulocytózy (závažne znížený počet bielych krviniek) a hemolytickej anémie (pokles počtu červených krviniek z dôvodu ich nadmerného rozpadu).

Veľmi časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u viac ako 1 pacienta z 10):

- zvýšený cukor v krvi, cukrovka, zvýšený draslík v krvi,
- ťažkosti so spánkom,
- triaška, bolesti hlavy,
- zvýšený krvný tlak,
- výsledky testov pečeňových funkcií mimo normy,
- hnačka, pocit na vracanie
- problémy s obličkami.

Časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10):

- zníženie počtu buniek krvi (krvných doštičiek, červených alebo bielych krviniek), zvýšenie počtu bielych krviniek, zmeny počtu červených krviniek (zistené z vyšetrení krvi),
- zníženie horčíka, fosfátu, draslíka, vápnika alebo sodíka v krvi, nadmerný obsah tekutín, zvýšenie kyseliny močovej alebo tukov v krvi, znížená chuť do jedla, zvýšená kyslosť krvi, iné zmeny solí v krvi (zistené z vyšetrení krvi),
- prejavy úzkosti, zmätenosť a dezorientácia, depresie, zmeny nálady, nočné mory, halucinácie, duševné poruchy,
- záchvaty, poruchy vedomia, trpnutie a zníženie citlivosti (niekedy bolestivé) rúk a chodidiel, závraty, zníženie schopnosti písať, poruchy nervového systému,
- rozmazané videnie, zvýšená citlivosť na svetlo, poruchy oka,
- zvonenie v ušiach,
- znížený prietok krvi v srdcových cievach, zrýchlený tep,
- krvácanie, čiastočné alebo celkové upchanie ciev, znížený krvný tlak,
- dýchavičnosť, poruchy tkaniva v pľúcach, hromadenie tekutiny okolo pľúc, zápal hltana, kašeľ, príznaky podobné chrípke,
- problémy so žalúdkom ako zápal alebo vred spôsobujúci bolesť brucha alebo hnačku, krvácanie žalúdka, zápal alebo vredy v ústach, hromadenie tekutiny v bruchu, vracanie, bolesti brucha, tráviace ťažkosti, zápcha, plynatosť, nadúvanie, riedka stolica,
- poruchy žlčovodu, zožltnutie kože v dôsledku problémov s pečeňou, poškodenie tkaniva pečene a zápal pečene,
- svrbenie, vyrážka, vypadávanie vlasov, akné, zvýšené potenie,
- bolesť kĺbov, končatín, chrbta a chodidiel, svalové kŕče,
- nedostatočná činnosť obličiek, znížené vytváranie moču, narušené alebo bolestivé močenie,
- celková slabosť, horúčka, hromadenie tekutiny v tele, bolesť a nevoľnosť, zvýšenie enzýmu alkalickej fosfatázy vo vašej krvi, priberanie, narušený pocit vnímania teploty,
- nedostatočná funkcia vášho transplantovaného orgánu.

Menej časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta zo 100):

- zmeny v zrážaní krvi, zníženie počtu všetkých typov krvných buniek (zistené z vyšetrení krvi),
- dehydratácia, neschopnosť vymočiť sa,
- výsledky laboratórnych vyšetrení krvi mimo normy: znížené bielkoviny alebo cukor, zvýšené fosfáty, zvýšenie enzýmu laktátdehydrogenázy,
- kóma, krvácanie do mozgu, mozgová príhoda, ochrnutie, poruchy mozgu, odchýlky v reči a vo výslovnosti, problémy s pamäťou,
- zákal očnej šošovky, čiastočná strata sluchu,
- nepravidelný tep, zástava srdca, znížená výkonnosť vášho srdca, poruchy srdcového svalu, zväčšenie srdcového svalu, silnejší tlkot srdca, netypické EKG, neobvyklý pulz a počet úderov srdca,
- krvná zrazenina v žilách končatín, šok,
- ťažkosti s dýchaním, poruchy dýchacieho traktu, astma,
- upchanie čreva, zvýšená hladina enzýmu amylázy v krvi, spätný prechod obsahu žalúdka do hrdla, oneskorené vyprázdňovanie žalúdka,
- zápal kože, pocit pálenia na slnku,
- poruchy kĺbov,
- bolestivá menštruácia a neobvyklé menštruačné krvácanie,
- súčasné zlyhanie viacerých orgánov, choroba podobná chrípke, zvýšená citlivosť na teplo a chlad, pocit tlaku na hrudi, nervozita alebo neobvyklý pocit, úbytok hmotnosti.

Zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 1 000):

- malé krvácania na vašej pokožke z dôvodu krvných zrazenín,
- zvýšená stuhnutosť svalov,
- slepota, hluchota,
- hromadenie tekutiny okolo srdca,
- náhle sťažené dýchanie,
- vytváranie cýst v pankrease,

- problémy s prietokom krvi v pečeni,
- závažné ochorenie spojené s vytváraním pľuzgierov na koži, v ústach, očiach a na genitáliách, zvýšené ochlpenie,
- smäd, pády, pocit stiahnutia hrudníka, znížená pohyblivosť, vred.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10 000):

- svalová slabosť,
- výsledok snímkovania srdca mimo normy,
- zlyhanie pečene,
- bolestivé močenie s prítomnosťou krvi v moči,
- zvýšenie objemu tukového tkaniva.

Neznáme (častosť sa nedá určiť z dostupných údajov):

- poruchy zrakového nervu (neuropatia zrakového nervu).

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Advagraf**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po „Exp“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci. Po otvorení hliníkovej fólie spotrebujte všetky tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním do 1 roka.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Advagraf obsahuje**

- Liečivo je takrolimus.  
Každá kapsula Advagraf 0,5 mg obsahuje 0,5 mg takrolimu (ako monohydrát).  
Každá kapsula Advagraf 1 mg obsahuje 1 mg takrolimu (ako monohydrát).  
Každá kapsula Advagraf 3 mg obsahuje 3 mg takrolimu (ako monohydrát).  
Každá kapsula Advagraf 5 mg obsahuje 5 mg takrolimu (ako monohydrát).
- Ďalšie zložky sú:  
*Obsah kapsuly:* hypromelóza, etylcelulóza, laktóza, stearan horečnatý.  
*Obal kapsuly:* oxid titaničitý (E 171), žltý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), laurylsulfát sodný, želatína.  
*Potlač:* šelak, lecitín (sójový), simetikón, červený oxid železitý (E 172), hydroxypropylcelulóza.

### **Ako vyzerá Advagraf a obsah balenia**

Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sú z tvrdé želatínové kapsuly s červeným označením „0.5 mg“ na svetložltej časti a „★ 647“ na oranžovej časti, obsahujúce biely prášok. Advagraf 0,5 mg je balený v blisteroch alebo blisteroch s perforáciou, umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávky, po 10 kapsúl v ochrannej fólii, vrátane vysušovadla. Dostupné sú balenia s 30,

50 a 100 tvrdými kapsulami s predĺženým uvoľňovaním v blisteroch alebo s 30x1, 50x1 a 100x1 kapsulou s predĺženým uvoľňovaním v blisteroch, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sú tvrdé želatínové kapsuly s červeným označením „1 mg“ na bielej časti a „★ 677“ na oranžovej časti, obsahujúce biely prášok.

Advagraf 1 mg je balený v blisteroch alebo blisteroch s perforáciou, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky, po 10 kapsúl v ochrannej fólii, vrátane vysušovadla. Dostupné sú balenia s 30, 50, 60 a 100 tvrdými kapsulami s predĺženým uvoľňovaním v blisteroch alebo s 30x1, 50x1, 60x1 a 100x1 kapsulou s predĺženým uvoľňovaním v blisteroch, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sú z tvrdé želatínové kapsuly s červeným označením „3 mg“ na oranžovej časti a „★ 637“ na druhej oranžovej časti, obsahujúce biely prášok.

Advagraf 3 mg je balený v blisteroch alebo blisteroch s perforáciou, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky, po 10 kapsúl v ochrannej fólii, vrátane vysušovadla. Dostupné sú balenia s 30, 50 a 100 tvrdými kapsulami s predĺženým uvoľňovaním v blisteroch alebo s 30x1, 50x1 a 100x1 kapsulou s predĺženým uvoľňovaním v blisteroch, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sú z tvrdé želatínové kapsuly s červeným označením „5 mg“ na šedo-červenej časti a „★ 687“ na oranžovej časti, obsahujúce biely prášok.

Advagraf 5 mg je balený v blisteroch alebo blisteroch s perforáciou, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky, po 10 kapsúl v ochrannej fólii, vrátane vysušovadla. Dostupné sú balenia s 30, 50 a 100 tvrdými kapsulami s predĺženým uvoľňovaním v blisteroch alebo s 30x1, 50x1 a 100x1 kapsulou s predĺženým uvoľňovaním v blisteroch, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

##### Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

##### Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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

**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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: + 47 66 76 46 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: + 351 21 4401320

**România**

S.C.Astellas Pharma SRL  
Tel: +40 (0)21 361 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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

**PRÍLOHA IV**

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK  
ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

## Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre takrolimus (systémové formulácie) dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

### *Interakcia s isavukonazolom*

Isavukonazol je stredne silný inhibítor CYP3A4/5 a súbežné použitie so substrátmi, ako je imunosupresívum takrolimus, môže zvýšiť systémovú expozíciu takrolimusu. Isavukonazol je dostupný vo forme injekčného roztoku na invazívnu aspergilózu a mukormykózu u pacientov, pre ktorých je amfotericín B nevhodný. Boli preskúmané dva literárne prípady, publikovaná farmakokinetická štúdia u zdravých dospelých a retrospektívne štúdie u pacientov po transplantácii pečene. Vzhľadom na to, že pacienti po transplantácii môžu byť obzvlášť náchylní na mykotické infekcie kvôli imunosupresii, je u tejto populácie použitie isavukonazolu, kde amfotericín B nie je považovaný za vhodný, pravdepodobné. Výbor PRAC je toho názoru, že informácie o takrolimuse sa majú aktualizovať, aby reflektovali možnosť tejto interakcie.

### *Interakcie s kobicistátom*

Kobicistát je selektívny inhibítor CYP3A4. Na interakciu medzi takrolimom a kobicistátom upozornil identifikovaný literárny prípad nasledovaný štyrmi ďalšími prípadmi identifikovanými v databáze Eudravigilance, vrátane dvoch literárnych prípadov. Aj keď je počet prípadov identifikovaných v súvislosti s expozíciou takrolimusu nízky, farmakokinetická interakcia prostredníctvom CYP3A4 je biologicky možná a je tiež uvedená v súhrne charakteristických vlastností liekov (SPC), ktoré obsahujú samotný kobicistát. Vzhľadom na to, že takrolimus má úzky terapeutický index súvisiaci s toxicitou pri vysokých dávkach, majú sa tieto informácie o lieku aktualizovať, aby vyjadrovali potenciál tejto interakcie.

### *Interakcia s inhibítormi tyrozínkinázy nilotinibom a imatinibom*

Nilotinib je relatívne silný inhibítor CYP3A4. Pre substráty CYP3A4, ktoré majú úzky terapeutický index, vrátane takrolimusu, môže byť nevyhnutné počas liečby nilotinibom vykonávať náležité sledovanie a úpravu dávok. Imatinib je substrát CYP3A4 a môže ho inhibovať. Pri súbežnom použití so substrátmi CYP3A4, ktoré majú úzky terapeutický index (ako napr. takrolimus) sa odporúča postupovať obozretne. Na základe jedného identifikovaného prípadu interakcií medzi takrolimom a nilotinibom a dvoch prípadov s imatinibom sa vzhľadom na biologickú pravdepodobnosť, úzky terapeutický index takrolimusu a klinické nastavenie praxe odborného lekára, kde je možné súbežné použitie týchto liekov, odporúča aktualizovať údaje o lieku.

### *Interakcia s ritonavírom (prítomným v priamo pôsobiacich kombináciách antivirov na hepatitídu C)*

Ritonavir je prítomný vo fixnej kombinácii dávky ombitasviru a paritapreviru, ktorá sa podáva s alebo bez dasabuviru na liečbu hepatitídy C. V tejto kombinácii ritonavir pôsobí ako farmakokinetický zosilňovač, nie ako antivirotikum. Informácie o lieku obsahujúcom takrolimus upozorňujú na možnú interakciu s ritonavírom v súvislosti s jeho používaním ako inhibítora HIV proteázy. Na základe farmakokinetickej štúdie, retrospektívnej analýzy a odporúčaní ohľadom podstatnej úpravy dávkovania v SPC pre ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, je výbor PRAC toho názoru, že interakcia s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom spolu s dasabuvirom alebo bez neho, má byť zahrnutá v informáciách o lieku.

### *Interakcia s kyselinou mykofenolovou*

Po preskúmaní predklinickej štúdie, farmakokinetickej štúdie a niekoľkých ďalších štúdií sa predpokladá, že ak sa takrolimus predpisuje s danou dávkou lieku s kyselinou mykofenolovou (MPA), je pri súbežnom podaní takrolimusu expozícia MPA vyššia ako pri súbežnom podávaní cyklosporínu. Dôvodom toho je, že cyklosporín prerušuje enterohepatálnu recirkuláciu MPA, zatiaľ čo takrolimus

nie. Odporúča sa úprava informácií o lieku tak, aby lekári boli informovaní o prechode z cyklosporínu na takrolimus v prítomnosti kyseliny mykofenolovej.

#### *Neuropatia zrkového nervu*

Po identifikovanej sérii prípadov popisujúcich pacientov s bilaterálnou neuropatiou zrkového nervu v súvislosti s profylaxiou takrolimom boli držiteľia rozhodnutia o registrácii lieku (MAH) požiadaní o poskytnutie komplexného prehľadu možnej súvislosti s neuropatiou zrkového nervu. Dostupné dôkazy podporujú kauzálny vzťah medzi takrolimom a neuropatiou zrkového nervu. Preto je, na základe prípadov vymiznutia nežiaducich účinkov po vysadení lieku a možnej časovej súvislosti, aktualizácia informácií o lieku opodstatnená.

#### *Trombotická mikroangiopatia*

Na základe prípadu prijatého od agentúry Swissmedic, publikovaného literárneho prípadu o pacientovi po transplantácii obličiek, retrospektívnej analýzy 14 pacientov a systematického prehľadu literatúry sa usudzuje, že existuje dôkaz o trombotickej mikroangiopatii (TMA) sprostredkovanej toxickými molekulami a vyvolanej takrolimom pri normálnej činnosti proteázy ADAMTS13. Preto sú informácie o lieku aktualizované, s cieľom informovať lekára o tom, že takrolimus môže spôsobiť TMA pri normálnej aktivite proteázy ADAM-TS.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

#### **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre takrolimus (systémové formulácie) je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho/liekov obsahujúcich takrolimus (systémové formulácie) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).