

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Advagraf 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Advagraf 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Advagraf 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Advagraf 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Advagraf 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 0,5 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena kapsula vsebuje 51,09 mg laktoze.

Tiskarsko črnilo, ki se uporablja za označevanje kapsul, vsebuje v sledovih sojin lecitin (0,48 % celotne sestave tiskarskega črnila).

Advagraf 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 1 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena kapsula vsebuje 102,17 mg laktoze.

Tiskarsko črnilo, ki se uporablja za označevanje kapsul, vsebuje v sledovih sojin lecitin (0,48 % celotne sestave tiskarskega črnila).

Advagraf 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 3 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena kapsula vsebuje 306,52 mg laktoze.

Tiskarsko črnilo, ki se uporablja za označevanje kapsul, vsebuje v sledovih sojin lecitin (0,48 % celotne sestave tiskarskega črnila).

Advagraf 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 5 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena kapsula vsebuje 510,9 mg laktoze.

Tiskarsko črnilo, ki se uporablja za označevanje kapsul, vsebuje v sledovih sojin lecitin (0,48 % celotne sestave tiskarskega črnila).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula s podaljšanim sproščanjem.

Advagraf 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Želatinske kapsule, ki vsebujejo bel prašek. Na svetlo rumenem pokrovčku imajo odtisnjeno rdečo oznako "0.5 mg", na oranžnem telesu kapsule pa rdečo oznako "★ 647".

Advagraf 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Želatinske kapsule, ki vsebujejo bel prašek. Na belem pokrovčku imajo odtisnjeno rdečo oznako "1 mg", na oranžnem telesu kapsule pa rdečo oznako "★ 677".

Advagraf 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Želatinske kapsule, ki vsebujejo bel prašek. Na oranžnem pokrovčku imajo odtisnjeno rdečo oznako "3 mg", na oranžnem telesu kapsule pa rdečo oznako "★ 637".

Advagraf 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Želatinske kapsule, ki vsebujejo bel prašek. Na sivordečem pokrovčku imajo odtisnjeno rdečo oznako "5 mg", na oranžnem telesu kapsule pa rdečo oznako "★ 687".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje zavrnitve presadka pri odraslih po alogenski presaditvi ledvic ali jeter.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka, odporne na zdravljenje z drugimi imunosupresivi pri odraslih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Advagraf je peroralna farmacevtska oblika takrolimusa, ki se jemlje enkrat na dan. Zdravljenje z zdravilom Advagraf mora natančno nadzorovati ustrezno usposobljeno in opremljeno osebje. Samo zdravniki, izkušeni v imunosupresivnem zdravljenju in vodenju bolnikov s presadki, smejo predpisovati to zdravilo in spreminjati imunosupresivno zdravljenje.

Nepazljivo, nenamerno ali nenadzorovano zamenjevanje zdravil s takrolimusom v farmacevtskih oblikah, s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem, ni varno. Takšna zamenjava lahko povzroči zavrnitev presadka ali vodi do povečanega tveganja za neželene učinke, vključno s premajhno ali preveliko imunosupresijo, zaradi klinično pomembnih razlik v sistemski izpostavljenosti takrolimusu. Bolniki morajo ves čas jemati zdravilo s takrolimusom v isti farmacevtski obliki z ustreznim dnevnim režimom odmerjanja. Sprememba farmacevtske oblike zdravila ali režima odmerjanja lahko poteka le pod strogim nadzorom zdravnika specialista za zdravljenje bolnikov s presadki (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Po prehodu na katerokoli drugo farmacevtsko obliko je treba spremljati koncentracijo zdravila v telesu ter prilagoditi odmerek, da bi tako zagotovili ustrezno sistemsko izpostavljenost takrolimusu.

Odmerjanje

Spodaj navedeni priporočeni začetni odmerki se upoštevajo le kot smernice. Zdravilo Advagraf se v začetnem pooperacijskem obdobju uporablja rutinsko skupaj z drugimi imunosupresivi. Odmerek zdravila lahko variira, odvisno od izbranega režima imunosupresivnega zdravljenja. Odmerjanje zdravila Advagraf mora temeljiti predvsem na klinični oceni zavrnitve in prenašanja pri vsakem bolniku posebej s pomočjo spremljanja koncentracije v krvi (glejte spodaj "Spremljanje koncentracije zdravila"). Če so opazni klinični znaki zavrnitve, je treba razmisliti o spremembi imunosupresivne sheme.

V primerjavi z uporabo ekvivalentnih odmerkov kapsul s takojšnjim sproščanjem (zdravilo Prograf) je bila vrednost AUC_{0-24} takrolimusa na 1. dan uporabe zdravila Advagraf pri bolnikih z na novo presajeno ledvico manjša za 30 %, pri bolnikih z na novo presajenimi jetri pa za 50 %. 4. dan je bila sistemski izpostavljenost na osnovi najnižjih koncentracij enaka, tako pri bolnikih s presajeno ledvico kot bolnikih s presajenimi jetri, pri obeh farmacevtskih oblikah. Za zagotovitev zadostne izpostavljenosti zdravilu v neposrednem obdobju po presaditvi je prva dva tedna po presaditvi priporočljivo skrbno in pogosto nadzirati najnižje koncentracije takrolimusa, dosežene z zdravilom Advagraf. Ker je očistek takrolimusa majhen, lahko prilagajanje odmerka zdravila Advagraf za vzpostavitev ravnovesnega stanja traja več dni.

Za preprečitev zavrnitve presadka je treba imunosupresijo vzdrževati, zato trajanja peroralnega zdravljenja ni mogoče omejiti.

Profilaksa zavrnitve ledvičnega presadka

Zdravljenje z zdravilom Advagraf je treba začeti z odmerkom od 0,20 do 0,30 mg/kg/dan enkrat na dan, in sicer zjutraj. Začeti se mora v roku 24 ur po koncu operacije.

Odmerki zdravila Advagraf se med obdobjem po presaditvi ponavadi zmanjšajo. Včasih je mogoče sočasno imunosupresivno terapijo opustiti, kar pomeni prehod na monoterapijo z zdravilom Advagraf. Potransplantacijske spremembe bolnikovega stanja lahko spremenijo farmakokinetiko takrolimusa in potrebne utegnejo biti dodatne prilagoditve odmerka.

Profilaksa zavrnitve jetrnega presadka

Zdravljenje z zdravilom Advagraf je treba začeti z odmerkom od 0,10 do 0,20 mg/kg/dan enkrat na dan, in sicer zjutraj. Začeti se mora približno 12-18 ur po koncu operacije.

Odmerki zdravila Advagraf se med obdobjem po presaditvi ponavadi zmanjšajo. Včasih je mogoče sočasno imunosupresivno terapijo opustiti, kar pomeni prehod na monoterapijo z zdravilom Advagraf. Potransplantacijsko izboljšanje bolnikovega stanja lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in potrebne utegnejo biti dodatne prilagoditve odmerka.

Prehod na zdravljenje z zdravilom Advagraf pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Prograf

Vzdrževalno zdravljenje s Prograf kapsulami dvakrat na dan je pri bolnikih po alogenski presaditvi treba zamenjati z zdravljenjem z zdravilom Advagraf enkrat na dan na osnovi skupnega dnevnega odmerka v razmerju 1 : 1 (mg : mg). Bolnik mora začeti z jemanjem zdravila Advagraf zjutraj.

Pri stabilnih bolnikih, pri katerih je bilo zdravilo Prograf (kapsule; dvakrat na dan) zamenjano z zdravilom Advagraf (enkrat na dan) na osnovi skupnega dnevnega odmerka v razmerju 1 : 1 (mg : mg), je bila sistemska izpostavljenost takrolimusu (AUC_{0-24}) pri zdravljenju z zdravilom Advagraf približno za 10 % nižja kot pri zdravljenju z zdravilom Prograf. Razmerje med najnižjimi koncentracijami takrolimusa (C_{24}) in sistemske izpostavljenostjo (AUC_{0-24}) je pri zdravilu Advagraf podobno kot pri zdravilu Prograf. Pred zamenjavo in v roku dveh tednov po zamenjavi zdravila Prograf z zdravilom Advagraf je treba izmeriti najnižje koncentracije takrolimusa. Po zamenjavi je treba nadzirati najnižje vrednosti takrolimusa in za ohranitev podobne sistemske izpostavljenosti po potrebi prilagoditi odmerek. Odmerek je treba prilagajati, da se zagotovi vzdrževanje podobne sistemske izpostavljenosti.

Prehod s ciklosporina na takrolimus

Pri zamenjavi ciklosporinskega s takrolimskim zdravljenjem je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Sočasno zdravljenje s ciklosporinom in takrolimusom ni priporočljivo. Zdravljenje z zdravilom Advagraf je treba začeti upoštevaje koncentracijo ciklosporina v krvi in bolnikovo klinično stanje. Če je koncentracija ciklosporina v krvi zvišana, je treba uporabo takrolimusa odložiti. V praksi so zdravljenje s takrolimusom začeli od 12 do 24 ur po ukinitvi ciklosporina. Koncentracijo ciklosporina v krvi je treba spremljati tudi po prehodu, ker se očistek ciklosporina lahko spremeni.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka

Za obvladanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke takrolimusa, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in uvedbo kratkih ciklov mono-/poliklonskih protiteles. Če se pojavijo znaki toksičnosti, na primer resni neželeni učinki (glejte poglavje 4.8), bo odmerek zdravila Advagraf morda treba zmanjšati.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka po presaditvi ledvic ali jeter

Pri prehodu z zdravljenja z drugimi imunosupresivi na zdravljenje z zdravilom Advagraf enkrat na dan je treba zdravljenje uvesti v začetnem peroralnem odmerku, ki je priporočen za preprečevanje zavrnitve presadka po presaditvi ledvic oziroma jeter.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka po presaditvi srca

Pri odraslih bolnikih je pri prehodu na zdravljenje z zdravilom Advagraf treba uvesti začetni peroralni odmerek 0,15 mg/kg/dan, ki se daje enkrat na dan, in sicer zjutraj.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka po presaditvi drugih alogenskih presadkov

Pri bolnikih s presajenimi pljuči, trebušno slinavko ali črevesom sicer ni kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Advagraf, vendar pa so pri bolnikih po presaditvi pljuč uporabljali zdravilo Prograf v začetnem peroralnem odmerku od 0,10 do 0,15 mg/kg/dan, po presaditvi trebušne slinavke v začetnem

peroralnem odmerku 0,2 mg/kg/dan in po presaditvi črevesa v začetnem peroralnem odmerku 0,3 mg/kg/dan.

Spremljanje koncentracije zdravila

Odmerjanje mora v prvi vrsti temeljiti na klinični oceni zavrnitve in prenašanja vsakega posameznega bolnika s pomočjo nadziranja najnižjih koncentracij takrolimusa v polni krvi.

Kot pomoč za optimizacijo odmerjanja je na voljo več imunskih preskusov za določanje koncentracije takrolimusa v polni krvi. V literaturi objavljene koncentracije ter individualne vrednosti v klinični praksi je treba primerjati previdno in ob poznavanju uporabljene metode. V klinični praksi se za nadziranje koncentracije v polni krvi trenutno uporabljajo metode imunskega preskusa. Razmerje med najnižjimi koncentracijami takrolimusa (C_{24}) in sistemsko izpostavljenostjo (AUC_{0-24}) je pri obeh farmacevtskih oblikah, pri zdravilih Advagraf in Prograf, podobno.

V obdobju po presaditvi je treba nadzirati najnižjo koncentracijo takrolimusa v krvi. Najnižjo koncentracijo takrolimusa je treba določiti približno 24 ur po uporabi zdravila Advagraf, tik pred naslednjim odmerkom. V prvih dveh tednih po presaditvi priporočamo pogosto nadziranje najnižjih koncentracij, nato pa periodično med vzdrževalnim zdravljenjem. Najnižje koncentracije takrolimusa v krvi je treba skrbno nadzirati tudi po zamenjavi zdravila Prograf z zdravilom Advagraf, prilagoditvah odmerka, spremembah imunosupresivnega režima ali ob sočasni uporabi učinkovin, ki lahko spremenijo koncentracije takrolimusa v polni krvi (glejte poglavje 4.5). Pogostnost nadziranja koncentracije v krvi mora temeljiti na kliničnih potrebah. Takrolimus je učinkovina z majhnim očistkom, zato lahko po prilagoditvi odmerka zdravila Advagraf vzpostavitev ciljnega ravnovesnega stanja traja več dni.

Podatki iz kliničnih študij kažejo, da je mogoče večino bolnikov uspešno nadzirati, če je najnižja koncentracija takrolimusa v krvi vzdrževana pod 20 ng/ml. Pri tolmačenju koncentracije v polni krvi je treba upoštevati bolnikovo klinično stanje. V klinični praksi so bile najnižje koncentracije v polni krvi v zgodnjem obdobju po presaditvi pri prejemnikih jeter na splošno od 5 do 20 ng/ml in pri prejemnikih ledvice ali srca od 10 do 20 ng/ml. Med poznejšim vzdrževalnim zdravljenjem so bile koncentracije v krvi pri prejemnikih jeter, ledvic ali srca na splošno od 5 do 15 ng/ml.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Za ohranitev najnižje koncentracije takrolimusa v krvi znotraj priporočenega ciljnega območja utegne biti pri bolnikih s hudo okvaro jeter potrebno zmanjšanje odmerka.

Okvara ledvic

Delovanje ledvic ne vpliva na farmakokinetiko takrolimusa (glejte poglavje 5.2), zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Vendar je zaradi nefrotoksičnega potenciala takrolimusa priporočljivo skrbno nadziranje delovanja ledvic (vključno z rednim določanjem koncentracije kreatinina v serumu, izračunavanjem očistka kreatinina in nadziranjem izločanja urina).

Rasa

Pri bolnikih črne rase bodo za doseg enakovrednih najnižjih koncentracij morda potrebni višji odmerki takrolimusa kot pri bolnikih kavkazijskega porekla.

Spol

Ni dokazov, da bi bili pri bolnikih moškega in ženskega spola potrebni različni odmerki za doseg enakovrednih najnižjih koncentracij.

Starejši ljudje

Trenutno ni dokazov, da bi bila pri starejših ljudeh potrebna prilagoditev odmerjanja.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Advagraf pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Na voljo je malo podatkov, zato ni priporočil o odmerjanju.

Način uporabe

Zdravilo Advagraf je peroralna farmacevtska oblika takrolimusa, ki se jemlje enkrat na dan. Priporočeno je, da bolnik peroralni dnevni odmerek zdravila Advagraf vzame enkrat na dan, in sicer zjutraj. Bolnik mora Advagraf trdo kapsulo s podaljšanim sproščanjem zaužiti takoj, ko jo vzame iz pretisnega omota. Bolnike je treba opozoriti, da morajo biti pozorni, da ne bi pomotoma pogoltnili sušilnega sredstva. Bolnik mora kapsule pogoltniti *cele* skupaj s tekočino (najbolje z vodo). Za doseg največje absorpcije je treba zdravilo Advagraf praviloma jemati na prazen želodec ali vsaj 1 uro pred ali 2 do 3 ure po jedi (glejte poglavje 5.2). Če bolnik pozabi vzeti jutranji odmerek, mora odmerek vzeti isti dan, takoj ko je to možno. Naslednje jutro ne sme vzeti dvojnega odmerka.

Pri bolnikih, pri katerih jemanje peroralnih oblik zdravila takoj po presaditvi ni možno, se zdravljenje s takrolimusom lahko uvede intravensko (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Prograf 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje) v odmerku, ki je približno 1/5 priporočenega peroralnega odmerka za ustrezno indikacijo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na takrolimus ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
Preobčutljivost na druge makrolide

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opazili so napake pri zdravljenju, vključno z nepazljivim, nenamernim ali nenadzorovanim zamenjevanjem zdravil s takrolimusom v farmacevtskih oblikah, s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem. Pri tem so se pojavili resni neželeni učinki, vključno z zavrnitvijo presadka, ali drugi neželeni učinki, ki bi lahko bili posledica premajhne ali prevelike izpostavljenosti takrolimusu. Bolniki morajo ves čas jemati zdravilo s takrolimusom v isti farmacevtski obliki z ustreznim dnevnim režimom odmerjanja. Sprememba farmacevtske oblike zdravila ali režima odmerjanja lahko poteka le pod strogim nadzorom zdravnika specialista za zdravljenje bolnikov s presadki (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Ker je na voljo le malo podatkov o varnosti in/ali učinkovitosti, uporaba zdravila Advagraf pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Za zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka, odporne na zdravljenje z drugimi imunosupresivi, pri odraslih bolnikih klinični podatki za farmacevtsko obliko s podaljšanim sproščanjem zdravila Advagraf še niso na voljo.

Za preprečevanje zavrnitve presadka pri odraslih po alogenski presaditvi srca klinični podatki za zdravilo Advagraf še niso na voljo.

V začetnem obdobju po presaditvi je treba rutinsko nadzirati naslednje parametre: krvni tlak, EKG, nevrološko stanje in stanje vida, koncentracijo glukoze na tešče, elektrolite (zlasti kalij), teste delovanja jeter in ledvic, hematološke parametre, koagulacijske vrednosti in koncentracijo beljakovin v plazmi. Če se pojavijo klinično pomembne spremembe, je treba razmisliti o prilagoditvi imunosupresivne sheme.

Pri sočasni uporabi učinkovin, pri katerih je možno medsebojno delovanje (glejte poglavje 4.5) – še posebej močnih inhibitorjev CYP3A4 (kot so telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromicin ali klaritromicin) ali induktorjev CYP3A4 (kot so rifampicin, rifabutin) – s takrolimusom, je treba spremljati koncentracije takrolimusa v krvi in ustrezno prilagoditi odmerek takrolimusa, da se zagotovi vzdrževanje nespremenjene izpostavljenosti takrolimusu.

Med jemanjem zdravila Advagraf bolniki ne smejo uporabljati zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) ali drugih zdravil rastlinskega izvora. Obstaja namreč nevarnost

za medsebojno delovanje, ki zniža koncentracijo takrolimusa v krvi in zmanjša njegov klinični učinek ali zviša koncentracijo takrolimusa v krvi in tveganje za njegovo toksičnost (glejte poglavje 4.5).

Kombinirani uporabi ciklosporina in takrolimusa se je treba izogniti; pri bolnikih, ki so prej dobivali ciklosporin, je treba takrolimus uporabiti previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Zaužitju velikih količin kalija ali diuretikom, ki zadržujejo kalij, se je treba izogniti (glejte poglavje 4.5).

Določene kombinacije takrolimusa z zdravili, za katere je znano, da imajo nefrotoksične ali nevrotoksične učinke, lahko povečajo tveganje za te učinke (glejte poglavje 4.5).

Imunosupresivi lahko poslabšajo odziv na cepljenje, zato je cepljenje med zdravljenjem s takrolimusom lahko manj učinkovito. Izogniti se je treba uporabi živih oslabljenih cepiv.

Bolezni prebavil

Pri bolnikih, zdravljenih s takrolimusom, so poročali o perforaciji prebavil. Ker je perforacija prebavil medicinsko pomemben dogodek, ki lahko privede do življenjsko nevarnega ali resnega stanja, je pri pojavu simptomov ali znakov potrebno nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje.

Ker se lahko koncentracija takrolimusa v krvi med obdobji driske močno spremeni, je med takšnimi obdobji priporočljivo dodatno nadziranje koncentracije takrolimusa.

Srčne bolezni

Ventrikularno hipertrofijo ali hipertrofijo septuma, opisani kot kardiomiopatije, so opazili v redkih primerih zdravljenja bolnikov z zdravilom Prograf in to se zgodi tudi pri uporabi zdravila Advagraf. Večina primerov je bila reverzibilna in se je pojavila v primerih, ko je bila najnižja koncentracija takrolimusa v krvi veliko višja, kot je priporočena najvišja raven. Drugi dejavniki, za katere je ugotovljeno, da povečujejo tveganje za te klinične motnje, so obstoječa bolezen srca, jemanje kortikosteroidov, hipertenzija, moteno delovanje ledvic ali jeter, okužbe, preobremenitev s tekočino in edemi. Glede na to je treba zelo ogrožene bolnike, ki se zdravijo z intenzivno imunosupresijo, nadzorovati s preiskavami, kot sta ehokardiografija ali EKG, in sicer pred presaditvijo in po njej (npr. uvodoma po 3 mesecih in potem pri 9–12 mesecih). Če se pojavijo nenormalnosti, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka zdravila Advagraf ali o prehodu na drugo imunosupresivno zdravilo. Takrolimus lahko podaljša interval QT in lahko povzroči *Torsades de Pointes*. Previdnost je potrebna pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšan interval QT, vključno z bolniki, ki imajo podaljšani QT interval v anamnezi ali družinski anamnezi, kongestivno srčno popuščanje, bradiaritmije in elektrolitsko neravnovesje. Previdnost je tudi potrebna pri bolnikih, ki imajo diagnosticiran ali pri njih obstaja sum na prirojen podaljšan QT sindrom, pri bolnikih, s pridobljenim podaljšanjem QT intervalom, ali bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki podaljšujejo QT interval, izzovejo neravnovesje elektrolitov ali pa so znana, da vplivajo na izpostavljenost takrolimusu (glejte poglavje 4.5).

Limfoproliferativna in maligna obolenja

Pri bolnikih, ki so se zdravili s takrolimusom, so poročali o pojavu z Epstein-Barr virusom (EBV) povezanih limfoproliferativnih bolezni (glejte poglavje 4.8). Pri kombiniranem zdravljenju z imunosupresivi, npr. sočasna uporaba antilimfocitnih protiteles (npr. baziliksimumab, daclizumab), se tveganje za pojav z EBV povezanih limfoproliferativnih bolezni poveča. Poročali so, da pri EBV-VCA (antigen virusne kapside) negativnih bolnikih obstaja večje tveganje za razvoj limfoproliferativnih bolezni. Pri tej skupini bolnikov je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Advagraf treba izvesti serološko testiranje na EBV-VCA. Med zdravljenjem je priporočljivo skrbno nadziranje z EBV-PCR. Pozitiven EBV-PCR lahko traja mesece in sam po sebi ni kazalec limfoproliferativne bolezni ali limfoma.

Tako kot pri drugih močnih imunosupresivih tudi pri tem zdravilu tveganje za sekundarnega raka ni znano (glejte poglavje 4.8).

Enako kot pri drugih imunosupresivnih sredstvih obstaja potencialno tveganje za maligne kožne spremembe, zato je treba izpostavljenost sončni in ultravijolični svetlobi omejiti: bolnik naj nosi oblačila, ki varujejo, in naj uporablja sredstvo za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

Okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, vključno z zdravilom Advagraf, obstaja večje tveganje za pojav okužb, vključno z oportunističnimi okužbami (bakterijskimi, glivičnimi, virusnimi in protozojskimi), kot sta z virusom BK povezana nefropatija in z virusom JC povezana progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Pri bolnikih je tudi večje tveganje za pojav okužb z virusnim hepatitisom (na primer reaktivacija okužbe s hepatitisom B ali C ali prva okužba z njima, kot tudi s hepatitisom E, ki lahko postane kronična). Te okužbe so pogosto povezane z visoko skupno obremenitvijo z imunosupresivi in lahko vodijo do resnih ali smrtno nevarnih stanj, kar morajo zdravniki upoštevati pri diferencialni diagnostiki pri bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivi in ki imajo oslABLjeno delovanje jeter ali ledvic ali z nevrološkimi simptomi. Preventiva in obvladovanje morajo biti v skladu z ustreznimi kliničnimi smernicami.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Poročali so, da se je pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom, razvil sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*). Če se pri bolnikih, ki jemljejo takrolimus, pojavijo znaki, ki kažejo na PRES, kot so glavobol, spremenjeno duševno stanje, krči in motnje vida, je treba izvesti radiološko slikanje (npr. MRI). Če se ugotovi prisotnost PRES, je potreben ustrezen nadzor krvnega tlaka in krčev ter takojšnja prekinitev sistemske uporabe takrolimusa. Večina bolnikov si po vpeljavi ustreznih ukrepov popolnoma opomore.

Očesne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih s takrolimusom, so poročali o očesnih motnjah, ki so včasih napredovale do izgube vida. V nekaterih primerih so poročali o prenehanju teh motenj po prehodu na drugo imunosupresivno zdravljenje. Bolnikom je treba naročiti, da morajo sporočiti vsako spremembo ostrine vida, spremembo barvnega vida, zamegljen vid ali izpad vidnega polja; v takšnih primerih je priporočljiva takojšnja obravnava in napotitev k oftalmologu, če je potrebno.

Čista aplazija eritrocitov

Pri bolnikih, ki so se zdravili s takrolimusom, so poročali o primerih čiste aplazije eritrocitov (PRCA-pure red cell aplasia). Pri vseh bolnikih so bili prisotni dejavniki tveganja za čisto aplazijo eritrocitov, kot so okužba s parvovirusom B19, druga bolezen ali sočasno jemanje zdravil, povezanih s PRCA.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih nekavkazijskega porekla in bolnikih z večjim imunološkim tveganjem (npr. retransplantacija, dokaz panelnih reaktivnih protiteles (PRA)) je izkušenj malo.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

Zdravilo Advagraf kapsule vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze naj tega zdravila ne jemljejo. Tiskarsko črnilo, ki se uporablja za označevanje kapsul Advagraf, vsebuje sojin lecitin. Pri bolnikih s preobčutljivostjo za arašide ali sojo je treba tehati med pričakovano koristjo uporabe zdravila Advagraf ter tveganjem in resnostjo preobčutljivosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnova sistemsko razpoložljivega takrolimusa poteka z jetrnim CYP3A4. Obstajajo tudi dokazi o gastrointestinalni presnovi s CYP3A4 v črevesni steni. Sočasna uporaba učinkovin, ki zavirajo ali inducirajo CYP3A4, lahko vpliva na presnovo takrolimusa in poviša ali zniža njegovo koncentracijo v krvi.

Koncentracijo takrolimusa v krvi, kot tudi podaljšanje intervala QT (s pomočjo EKG), ledvično funkcijo in druge neželene učinke, je zelo priporočljivo skrbno nadzirati, kadarkoli se sočasno uporabljajo učinkovine, ki lahko spremenijo presnovo CYP3A4 ali ki drugače vplivajo na vrednosti takrolimusa v krvi, in odmerki takrolimusa prekiniti ali ustrezno prilagoditi, da bi izpostavljenost takrolimusu ohranili približno enako (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zaviralci CYP3A4 lahko vodijo do povišanih vrednosti takrolimusa v krvi

Klinično je ugotovljeno, da koncentracijo takrolimusa v krvi zvišujejo naslednje snovi:

Močne interakcije so opazili z antimikotiki, kot so ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol in izavukonazol, makrolidnim antibiotikom eritromicinom, zaviralci proteaz HIV (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir) ali zaviralci proteaz HCV (npr. telaprevir, boceprevir in kombinacijo ombitasvirja in paritaprevirja z ritonavirjem, z dasabuvirjem ali brez njega), farmakokinetičnim stopnjevalcem kobicistatom in zaviralcema tirozin-kinaze nilotinibom in imatinibom. Sočasna uporaba teh učinkovin pri skoraj vseh bolnikih zahteva zmanjšanje odmerka takrolimusa. Farmakokinetične študije so pokazale, da je povišanje koncentracije v krvi v glavnem posledica večje biološke uporabnosti peroralnega takrolimusa zaradi zaviranja presnove v prebavilih. Učinek na jetrni očistek je manj izrazit.

Šibkejšje interakcije so opazili pri sočasni uporabi s klotrimazolom, klaritromicinom, z josamicinom, nifedipinom, nikardipinom, diltiazemom, verapamilom, amiodaronom, danazolom, etinilestradiolom, omeprazolom, nefazodonom in (kitajskimi) zdravili rastlinskega izvora, ki vsebujejo izvlečke *Schisandre sphenanthere*.

In vitro so se kot možni zaviralci presnove takrolimusa izkazale naslednje snovi: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoksifen, (triacetil)oleandomicin.

Opisano je, da grenivkin sok zviša koncentracijo takrolimusa v krvi, zato se je treba pitju grenivkinega soka izogibati.

Lansoprazol in ciklosporin lahko potencialno zavirata presnovo takrolimusa s CYP3A4 in tako povišata koncentracije takrolimusa v polni krvi.

Druge interakcije, ki lahko vodijo do povišanih vrednosti takrolimusa v krvi

Takrolimus se izdatno veže na beljakovine v plazmi. Upoštevati je treba možnost medsebojnega delovanja z drugimi zdravilnimi učinkovinami, za katere je znano, da imajo veliko afiniteto za beljakovine v plazmi (npr. nesteroidna protivnetna zdravila, peroralni antikoagulant ali peroralni antidiabetiki).

Druge možne interakcije, ki lahko povečajo sistemsko izpostavljenost takrolimusa vključujejo interakcije s propulzivi (kot sta metoklopramid in cisaprid), cimetidinom in magnezijevim/aluminijevim hidroksidom.

Induktorji CYP3A4, ki lahko vodijo do znižanih vrednosti takrolimusa v krvi

Klinično je ugotovljeno, da koncentracijo takrolimusa v krvi znižujejo naslednje snovi:

Močne interakcije so opazili z rifampicinom, fenitoinom in šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zato je treba v takšnem primeru odmerki takrolimusa skoraj pri vseh bolnikih povečati. Klinično pomembne interakcije so opažali tudi s fenobarbitalom. Dokazano je, da vzdrževalni odmerki kortikosteroidov znižajo koncentracijo takrolimusa v krvi.

Veliki odmerki prednizolona ali metilprednizolona, uporabljeni za zdravljenje akutne zavrtnitve, lahko koncentracijo takrolimusa v krvi zvišajo ali znižajo.

Karbamazepin, metamizol in izoniazid lahko znižajo koncentracijo takrolimusa.

Vpliv takrolimusa na presnovo drugih zdravil

Takrolimus je znan zaviralec CYP3A4, zato lahko njegova sočasna uporaba z zdravili, ki se presnavljajo s CYP3A4, vpliva na presnovo takšnih zdravil.

Pri sočasni uporabi takrolimusa se razpolovni čas ciklosporina podaljša. Poleg tega se lahko pojavijo sinergistični/aditivni nefrotoksični učinki. Zato kombinirana uporaba ciklosporina in takrolimusa ni priporočljiva; pri bolnikih, ki so prej dobivali ciklosporin, je treba takrolimus uporabiti previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dokazano je, da takrolimus zvišuje koncentracijo fenitoina v krvi.

Takrolimus lahko zmanjša očistek steroidnih kontraceptivov in tako povzroči večjo izpostavljenost hormonom. Zato je pri odločanju za kontracepcijsko zaščito potrebna posebna previdnost. O interakcijah med takrolimusom in statini je na voljo malo podatkov. Klinični podatki kažejo, da sočasna uporaba takrolimusa v glavnem ne spremeni farmakokinetike statinov. Podatki, zbrani na živalih, kažejo, da bi takrolimus lahko zmanjšal očistek in podaljšal razpolovni čas pentobarbitala in antipirina.

Mikofenolna kislina; previdnost je potrebna pri prehodu s kombiniranega zdravljenja s ciklosporinom, ki ovira enterohepatično kroženje mikofenolne kisline, na takrolimus, ki tega učinka nima, kajti takšen prehod lahko spremeni izpostavljenost mikofenolni kislini. Zdravila, ki ovirajo enterohepatično kroženje mikofenolne kisline, lahko zmanjšajo plazemsko koncentracijo in učinkovitost mikofenolne kisline. V primeru prehoda s ciklosporina na takrolimus ali obratno je lahko ustrezno terapevtsko spremljanje mikofenolne kisline.

Druge interakcije, ki povzročijo klinično škodljive učinke

Te učinke lahko poveča sočasna uporaba takrolimusa in zdravil z nefrotoksičnimi ali nevrotoksičnimi učinki (kot so aminoglikozidi, zaviralci giraze, vankomicin, kotrimoksazol, nesteroidna protivnetna zdravila, ganciklovir ali aciklovir).

Večjo nefrotoksičnost so opazili po uporabi amfotericina B in ibuprofena v kombinaciji s takrolimusom.

Zdravljenje s takrolimusom lahko spremlja hiperkaliemija; to zdravljenje lahko tudi poveča že obstoječo hiperkaliemijo. Zato se je treba izogibati uživanju obilice kalija in uporabi diuretikov, ki zadržujejo kalij (npr. amilorid, triamteren ali spironolakton) (glejte poglavje 4.4).

Imunosupresivi lahko poslabšajo odziv na cepljenje, zato je cepljenje med zdravljenjem s takrolimusom lahko manj učinkovito. Izogniti se je treba uporabi živih oslabljenih cepiv (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki pri ljudeh kažejo, da takrolimus prehaja skozi placento. Omejeni podatki prejemnic presajenih organov ne kažejo, da bi med zdravljenjem s takrolimusom obstajalo večje tveganje za neželene učinke na potek in izid nosečnosti v primerjavi z drugimi imunosupresivnimi zdravili. Vendar pa so poročali o primerih spontanega splava. Do sedaj ni na voljo drugih relevantnih epidemioloških podatkov. Zdravljenje s takrolimusom pride v poštev tudi pri nosečnicah, če ni varnejše alternative in če pričakovana korist opravičuje možno tveganje za plod. V primeru izpostavljenosti *in utero* je novorojenčka priporočljivo nadzirati glede možnih neželenih učinkov takrolimusa (zlasti učinki na ledvice). Obstaja tveganje za prezgoden porod (< 37 tednov) (pri 66 od 123 rojstev, tj. pojavnost 53,7 %; vendar podatki kažejo, da je imela večina novorojenčkov normalno telesno maso za njihovo gestacijsko starost) in za hiperkaliemijo pri novorojenčku (pri 8 od 111 novorojenčkov; pojavnost 7,2 %), ki pa se normalizira sama od sebe.

Pri podganah in kuncih je takrolimus povzročil embriofetalne toksične učinke v odmerkih, ki so imeli toksične učinke pri materah (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Podatki pri ljudeh kažejo, da se takrolimus izloča v materino mleko. Ker ni mogoče izključiti škodljivih učinkov na novorojenčka, ženske med uporabo zdravila Advagraf ne smejo dojiti.

Plodnost

Pri podganah so opazili negativen vpliv takrolimusa na plodnost samcev; kazal se je z zmanjšanjem števila in gibljivosti semenčic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Takrolimus lahko povzroči motnje vida in nevrološke motnje. Ta učinek se lahko stopnjuje, če se takrolimus uporablja skupaj z alkoholom.

Študij o vplivu takrolimusa (Advagraf) na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Profil neželenih učinkov zdravila je pri imunosupresivih pogosto težko ugotoviti zaradi osnovne bolezni in sočasne uporabe več zdravil.

Najpogosteje (pri > 10 % bolnikov) so poročali o neželenih učinkih, kot so tremor, okvara ledvic, hiperglikemična stanja, diabetes mellitus, hiperkaliemija, okužbe, hipertenzija in nespečnost.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

Tako kot med zdravljenjem z drugimi močnimi imunosupresivi bolnike tudi med zdravljenjem s takrolimusom pogosto bolj ogrožajo okužbe (virusne, bakterijske, glivične, protozojske). Potek obstoječih okužb se lahko poslabša. Pojavijo se lahko generalizirane in lokalizirane okužbe.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, vključno z zdravilom Advagraf, so poročali o primerih z virusom BK povezane nefropatije in z virusom JC povezane progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML).

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe

Bolnike, ki prejemajo imunosupresive, bolj ogroža pojav malignomov. V povezavi z zdravljenjem s takrolimusom so poročali o benignih in malignih neoplazmah, vključno z limfoproliferativnimi boleznimi, povezanimi z EBV, in kožnimi malignomi.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti:	anemija, trombocitopenija, levkopenija, nenormalen izvid analize eritrocitov, levkocitoza
občasni:	koagulopatije, pancitopenija, nevtropenija, nenormalni izvidi analiz koagulacije in krvavitev
redki:	trombotična trombocitopenična purpura, hipoprotrombinemija, trombotična mikroangiopatija
neznana:	čista aplazija eritrocitov, agranulocitoza, hemolitična anemija

Bolezni imunskega sistema

Pri bolnikih, ki so dobivali takrolimus, so opisane alergijske in anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.4).

Bolezni endokrinega sistema

redki:	hirzutizem
--------	------------

Presnovne in prehranske motnje

zelo pogosti:	diabetes mellitus, hiperglikemična stanja, hiperkaliemija
pogosti:	metabolična acidoza, druge nepravilnosti elektrolitov, hiponatriemija, preobremenitev s tekočino, hiperurikemija, hipomagneziemija, hipokaliemija, hipokalcemija, zmanjšanje apetita, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hipofosfatemija
občasni:	dehidracija, hipoglikemija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija

Psihiatrične motnje

zelo pogosti:	nespečnost
---------------	------------

pogosti: zmedenost in dezorientiranost, depresija, simptomi anksioznosti, halucinacije, duševne motnje, potrtost, motnje razpoloženja, nočne more
občasni: psihotična motnja

Bolezni živčevja

zelo pogosti: glavobol, tremor
pogosti: bolezni živčevja, epileptični napadi, motnje zavesti, periferne nevropatije, omotica, parestezije in disestezije, motena sposobnost pisanja
občasni: encefalopatija, krvavitve v osrednje živčevje in cerebrovaskularni incidenti, koma, motnje govora in jezika, paraliza in pareza, amnezija
redki: hipertonijska
zelo redki: miastenija

Očesne bolezni

pogosti: očesne bolezni, zamegljen vid, fotofobija
občasni: katarakta
redki: slepota
ni znano: nevropatija vidnega živca

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

pogosti: tinitus
občasni: hipakuza
redki: nevrosenzorična naglušnost
zelo redki: okvara sluha

Srčne bolezni

pogosti: ishemična koronarna bolezen, tahikardija
občasni: srčno popuščanje, ventrikularne aritmije in zastoji srca, supraventrikularne aritmije, kardiomiopatije, ventrikularna hipertrofija, palpitacije
redki: perikardialni izliv
zelo redki: *Torsades de Pointes*

Žilne bolezni

zelo pogosti: hipertenzija
pogosti: tromboembolični in ishemični dogodki, žilna hipotenzija, krvavitev, bolezen perifernih žil
občasni: globoka venska tromboza v udih, šok, infarkt

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti: parenhimske bolezni pljuč, dispneja, plevralni izliv, kašelj, faringitis, zamašenost nosu in vnetja
občasni: dihalna odpoved, bolezni dihal, astma
redki: akutni respiratorni distresni sindrom

Bolezni prebavil

zelo pogosti: driska, navzea
pogosti: gastrointestinalne motnje, bruhanje, bolečine v prebavilih in trebuhu, vnetja v prebavilih, krvavitve v prebavilih, razjede in perforacije v prebavilih, ascites, stomatitis in razjede, zaprtje, dispepsija, flatulenca, napenjanje in napihnjenost, mehko blato
občasni: akutni in kronični pankreatitis, paralični ileus, gastroezofagealna refluksna bolezen, okvarjeno praznjenje želodca
redki: psevdocista pankreasa, subileus

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogosti: bolezni žolčevoda, okvara jetrnih celic in hepatitis, holestaza in zlatenica
redki: venookluzivna bolezen jeter, tromboza jetrne arterije

zelo redki: odpoved jeter

Bolezni kože in podkožja

pogosti: izpuščaj, srbenje, alopecija, akne, močnejše znojenje

občasni: dermatitis, fotosenzibilnost

redki: toksična epidermalna nekroliza (Lyellova bolezen)

zelo redki: Stevens-Johnsonov sindrom

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: artralgija, bolečine v hrbtu, mišični krči, bolečine v okončini

občasni: težave s sklepi

redki: zmanjšanje gibljivosti

Bolezni sečil

zelo pogosti: okvara ledvic

pogosti: odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic, toksična nefropatija, nekroza ledvičnih tubulov, motnje v delovanju sečil, oligurija, motnje v mehurju in sečnici

občasni: hemolitično-uremični sindrom, anurija

zelo redki: nefropatija, hemoragični cistitis

Motnje reprodukcije in dojk

občasni: dismenoreja in krvavitev iz maternice

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: vročinska stanja, bolečine in nelagodje, astenična stanja, edemi, moteno zaznavanje telesne temperature

občasni: gripi podobna bolezen, občutek živčnosti, nenormalno počutje, odpoved več organov, občutek tiščanja v prsih, intoleranca vročine

redki: padec, razjeda, tiščanje v prsih, žeja

zelo redki: povečanje maščobnega tkiva

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih

pogosti: primarna disfunkcija presadka

Opazili so napake pri zdravljenju, vključno z nepazljivim, nenamernim ali nenadzorovanim zamenjevanjem zdravil s takrolimusom v farmacevtskih oblikah s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem. Ob tem so poročali o nekaj primerih s tem povezanih zavrnitev presadka (iz razpoložljivih podatkov pogostnosti ni mogoče oceniti).

Preiskave

zelo pogosti: nenormalne vrednosti testov delovanja jeter

pogosti: zvišanje alkalne fosfataze v krvi, povečanje telesna mase

občasni: zvišanje amilaze, nenormalni izvidi preiskave EKG, nenormalni izvidi srčne frekvence in ritma, hujšanje, zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi

zelo redki: nenormalen ehokardiogram, podaljšan QT interval na elektrokardiogramu

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolečina v okončini je bila opisana v številnih objavljenih poročilih o primerih kot del bolečinskega sindroma, izzvanega z zaviralci kalcinevrina (CIPS - *Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*). Ta se tipično pojavi kot obojestranska in simetrična, huda, ascendentna bolečina v spodnjih okončinah ter je lahko povezana s supratrapevtsko koncentracijo takrolimusa. Sindrom se lahko odzove na zmanjšanje odmerka takrolimusa. V nekaterih primerih je bil potreben prehod na drugo imunosupresivno zdravljenje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem takrolimusa je malo. Poročali so o več primerih naključnega prevelikega odmerjanja takrolimusa. Med simptomi so bili tremor, glavobol, navzea in bruhanje, okužbe, urtikarija, letargija in zvišanja sečnine v krvi, kreatinina v serumu in ravni alanin-aminotransferaze.

Specifičnega antidota za takrolimus ni na voljo. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba uporabiti splošne podpirne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

Glede na veliko molekulsko maso, slabo vodotopnost in izdatno vezavo na eritrocite in beljakovine v plazmi je mogoče pričakovati, da se takrolimus ne bo dializiral. Pri posameznih bolnikih z zelo visoko koncentracijo v plazmi sta toksične koncentracije učinkovito znižali hemofiltracija ali hemodiafiltracija. Pri peroralni intoksikaciji lahko pomaga izpiranje želodca in/ali uporaba adsorbentov (npr. aktivnega oglja), če so uporabljeni kmalu po zaužitju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunosupresivi, zaviralci kalcinevrina, oznaka ATC: L04AD02

Mehanizem delovanja

Kaže, da učinke takrolimusa na molekularni ravni sproži vezava na citosolno beljakovino (FKBP12), ki je odgovorna za njegovo znotrajcelično kopičenje. Kompleks FKBP12-takrolimus se specifično in kompetitivno veže na kalcinevrin in ga zavre. To povzroči od kalcija odvisno zavrtje poti prenosa signalov v celicah T in tako prepreči transkripcijo posebne skupine citokinskih genov.

Takrolimus je izredno močan imunosupresiv in njegovo delovanje je dokazano v poskusih *in vitro* in *in vivo*.

Takrolimus še posebej zavira nastajanje citotoksičnih limfocitov, ki so predvsem odgovorni za zavrnitev presadkov. Takrolimus zavira aktivacijo celic T in od celic T pomagalk odvisno proliferacijo celic B, pa tudi nastajanje limfokinov (npr. interleukina-2, -3 in γ -interferona) ter izražanje receptorja za interleukin-2.

Rezultati iz kliničnih preskušanj, izvedenih z odmerjanjem takrolimusa (Advagraf) enkrat dnevno Presaditev jeter

Učinkovitost in varnost uporabe zdravil Advagraf in Prograf, obe zdravili v kombinaciji s kortikosteroidi, so primerjali pri 471 bolnikih z na novo presajenimi jetri. V skupini, ki je prejela zdravilo Advagraf (n = 237), je bil delež z biopsijo potrjene akutne zavrnitve v prvih 24 tednih po presaditvi 32,6-odstoten, v skupini, ki je prejela zdravilo Prograf (n = 234), pa 29,3-odstoten. Razlika med zdravljenjem (Advagraf : Prograf) je bila 3,3 % (95-odstotni interval zaupanja [-5,7 %, 12,3 %]). Pri uporabi zdravila Advagraf je bil delež 12-mesečnega preživetja bolnikov 89,2-odstoten, pri uporabi zdravila Prograf pa 90,8-odstoten. V skupini, ki je prejela zdravilo Advagraf, je umrlo 25 bolnikov (14 žensk, 11 moških), v skupini, ki je prejela zdravilo Prograf, pa 24 bolnikov (5 žensk, 19 moških). Pri uporabi zdravila Advagraf je bilo 12-mesečno preživetje presadka 85,3-odstotno, pri uporabi zdravila Prograf pa 85,6-odstotno.

Presaditev ledvic

Učinkovitost in varnost uporabe zdravil Advagraf in Prograf, obe zdravili v kombinaciji z mikofenolat mofetilom (MMF) in s kortikosteroidi, so primerjali pri 667 bolnikih z na novo presajenimi ledvicami. V skupini, ki je prejela zdravilo Advagraf (n = 331), je bil delež z biopsijo potrjene akutne zavrnitve v prvih 24 tednih po presaditvi 18,6-odstoten, v skupini, ki je prejela zdravilo Prograf (n = 336), pa 14,9-odstoten. Razlika med zdravljenjem (Advagraf : Prograf) je bila 3,8 % (95-odstotni interval zaupanja [-2,1 %, 9,6 %]). Pri uporabi zdravila Advagraf je bil delež 12-mesečnega preživetja bolnikov 96,9-odstoten, pri uporabi zdravila Prograf pa 97,5-odstoten. V skupini, ki je prejela

zdravilo Advagraf, je umrlo 10 bolnikov (3 ženske, 7 moških), v skupini, ki je prejela zdravilo Prograf, pa 8 bolnikov (3 ženske, 5 moških). Pri uporabi zdravila Advagraf je bilo 12-mesečno preživetje presadka 91,5-odstotno, pri uporabi zdravila Prograf pa 92,8-odstotno.

Učinkovitost in varnost uporabe zdravila Advagraf, ciklosporina in zdravila Prograf, vsa v kombinaciji z indukcijo protiteles z baziliksimumom, mikofenolat mofetilom (MMF) in s kortikosteroidi, so primerjali pri 638 bolnikih z novo presajenimi ledvicami. V skupini, ki je prejela zdravilo Advagraf (n = 214), je bila izguba učinkovitosti po 12 mesecih (definirana kot smrt, odmrtje presadka, z biopsijo potrjena akutna zavrnitev ali izguba podatkov o spremljanju bolnika) 14,0-odstotna, v skupini, ki je prejela zdravilo Prograf (n = 212), 15,1-odstotna, v skupini, ki je prejela ciklosporin (n = 212), pa 17,0-odstotna. Razlika med zdravljenjem z zdravilom Advagraf in zdravljenjem s ciklosporinom (Advagraf : ciklosporin) je bila -3,0 % (95,2-odstotni interval zaupanja [-9,9 %, 4,0 %]), razlika med zdravljenjem z zdravilom Prograf in zdravljenjem s ciklosporinom (Prograf : ciklosporin) pa -1,9 % (95,2-odstotni interval zaupanja [-8,9 %, 5,2 %]). Pri uporabi zdravila Advagraf je bil delež 12-mesečnega preživetja bolnikov 98,6-odstoten, pri uporabi zdravila Prograf 95,7-odstoten, pri uporabi ciklosporina pa 97,6-odstoten. V skupini, ki je prejela zdravilo Advagraf, so umrli 3 bolniki (vsi moškega spola), v skupini, ki je prejela zdravilo Prograf, 10 bolnikov (3 ženske, 7 moških), v skupini, ki je prejela ciklosporin, pa 6 bolnikov (3 ženske, 3 moški). Pri uporabi zdravila Advagraf je bilo 12-mesečno preživetje presadka 96,7-odstotno, pri uporabi zdravila Prograf 92,9-odstotno, pri uporabi ciklosporina pa 95,7-odstotno.

Objavljene študije o klinični učinkovitosti in varnosti kapsul Prograf pri primarnih presaditvah organov

V prospektivnih študijah so zdravilo Prograf v peroralni obliki raziskovali kot primarni imunosupresivi pri približno 175 bolnikih po presaditvi pljuč, 475 bolnikih po presaditvi pankreasa in 630 bolnikih po presaditvi črevesa. V celoti so bile varnostne značilnosti zdravila Prograf v peroralni obliki v teh objavljenih študijah podobne tistemu, kar je znano iz velikih študij, v katerih so zdravilo Prograf v peroralni obliki uporabljali kot primarno zdravljenje po presaditvi jeter, ledvic in srca. Rezultati o učinkovitosti iz največjih študij za vsako indikacijo so povzeti spodaj.

Presaditev pljuč

Vmesna analiza novejših multicentričnih študij obravnava uporabo peroralne oblike zdravila Prograf pri 110 bolnikih, ki so bili v razmerju 1 : 1 randomizirani na takrolimus ali ciklosporin. Takrolimus je bil uveden kot stalna intravenska infuzija v odmerku od 0,01 do 0,03 mg/kg/dan, peroralni takrolimus pa je bil uporabljen v odmerku od 0,05 do 0,3 mg/kg/dan. V prvem letu po presaditvi so imeli prejemniki takrolimusa manjšo incidenco akutnih zavrnitvenih epizod (11,5 %) in kronične zavrnitve, sindroma obliteracijskega bronhiolitisa (2,86 %), kot prejemniki ciklosporina, pri katerih sta bila ta deleža 22,6 % oz. 8,57 %. Enoletno preživetje bolnikov je bilo v skupini s takrolimusom 80,8 % in v skupini s ciklosporinom 83 %.

Druga randomizirana študija je primerjala 66 bolnikov na takrolimusu s 67 bolniki na ciklosporinu. Takrolimus je bil uveden kot stalna intravenska infuzija v odmerku 0,025 mg/kg/dan, peroralni takrolimus pa je bil uporabljen v odmerku 0,15 mg/kg/dan z nadaljnimi prilagoditvami odmerka, da je bila dosežena ciljna najnižja koncentracija od 10 do 20 ng/ml. Enoletno preživetje v skupini s takrolimusom je bilo 83 % in v skupini s ciklosporinom 71 %, dveletno pa v prvi 76 % in v drugi 66 %. Številčno je bilo akutnih zavrnitvenih epizod na 100 bolnikovih dni v skupini s takrolimusom manj (0,85 epizode) kot v skupini s ciklosporinom (1,09 epizode). Obliteracijski bronhiolitis se je pojavil pri 21,7 % bolnikov v skupini s takrolimusom in pri 38,0 % bolnikov v skupini s ciklosporinom (p = 0,025). S ciklosporina na takrolimus je moralo preiti statistično značilno več bolnikov (n = 13) kot s takrolimusa na ciklosporin (n = 2) (p = 0,02) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

V dodatni študiji v dveh centrih so 26 bolnikov randomizirali na takrolimus in 24 na ciklosporin. Takrolimus je bil uveden kot stalna intravenska infuzija v odmerku 0,05 mg/kg/dan, peroralni takrolimus pa je bil uporabljen v odmerku od 0,1 do 0,3 mg/kg/dan z nadaljnimi prilagoditvami odmerka, da je bila dosežena ciljna najnižja koncentracija od 12 do 15 ng/ml. Enoletno preživetje v skupini s takrolimusom je bilo 73,1 % in v skupini s ciklosporinom 79,2 %. Delež bolnikov brez akutne zavrnitve je bil v skupini s takrolimusom večji po 6 mesecih (57, % v prim. s 45,8 %) in po 1 letu po presaditvi pljuč (50 % v primerjavi s 33,3 %).

Te tri študije so pokazale podobne deleže preživetja. Incidenca akutnih zavrnitev je bila v vseh treh študijah številčno manjša s takrolimusom in v eni od teh študij so poročali o značilno manjši incidenci obliteracijskega bronhiolitisa pri uporabi takrolimusa.

Presaditev pankreasa

Multicentrična študija uporabe peroralne oblike zdravila Prograf je zajela 205 bolnikov, pri katerih je bila hkrati narejena presaditev pankreasa in ledvice; bolnike so randomizirali na takrolimus ($n = 103$) ali na ciklosporin ($n = 102$). Uvodni peroralni odmerek takrolimusa po protokolu je bil 0,2 mg/kg/dan z nadaljnjimi prilagoditvami odmerka tako, da je bila do 5. dne dosežena ciljna najnižja koncentracija od 8 do 15 ng/ml in po 6. mesecu od 5 do 10 ng/ml. Preživetje pankreasa je bilo po 1 letu značilno boljše s takrolimusom: 91,3 % v primerjavi s 74,5 % pri ciklosporinu ($p < 0,0005$); preživetje ledvičnega presadka je bilo v obeh skupinah podobno. V celoti je 34 bolnikov prešlo s ciklosporina na takrolimus, le 6 bolnikov na takrolimusu pa je potrebovalo drugo terapijo.

Presaditev črevesa

Objavljene klinične izkušnje enega samega centra o uporabi peroralne oblike zdravila Prograf pri primarnem zdravljenju po presaditvi črevesa kažejo, da je bilo aktuarsko preživetje 155 bolnikov (65 samo črevo, 75 jetra in črevo, 25 multivisceralno), ki so dobivali takrolimus in prednizon, po 1 letu 75 %, po 5 letih 54 % in po 10 letih 42 %. V zgodnjih letih je bil začetni peroralni odmerek takrolimusa 0,3 mg/kg/dan. Rezultati so se v teku 11 let s povečevanjem izkušenj nenehno izboljševali. Domnevno so k izboljšanju rezultatov skozi čas pri tej indikaciji pripomogle različne inovacije, npr. postopki za zgodnje odkrivanje okužb z virusom Epstein-Barr (EBV) in CMV, prirast kostnega mozga, dodatna uporaba antagonist interlevkina-2 daklizumaba, manjši začetni odmerki takrolimusa s ciljno najnižjo koncentracijo od 10 do 15 ng/ml in, v najnovjšem času, obsevanje alotransplantata.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri človeku je dokazano, da se takrolimus absorbira skozi celotna prebavila. Absorpcija razpoložljivega takrolimusa je običajno hitra. Zdravilo Advagraf je farmacevtska oblika takrolimusa s podaljšanim sproščanjem in posledičnim podaljšanim profilom absorpcije. Najvišja koncentracija v krvi (C_{max}) je v povprečju dosežena po približno 2 urah (t_{max}).

Absorpcija je variabilna. Povprečna biološka uporabnost peroralno uporabljenega takrolimusa (raziskave so bile izvedene s farmacevtsko obliko zdravila Prograf) je od 20 do 25 % (individualni razpon pri odraslih bolnikih 6 % do 43 %). Pri peroralni uporabi zdravila Advagraf po jedi se je njegova biološka uporabnost zmanjšala. Pri uporabi zdravila Advagraf skupaj s hrano sta se zmanjšala tako hitrost kot obseg absorpcije.

Tok žolča ne vpliva na absorpcijo takrolimusa, zato se zdravljenje z zdravilom Advagraf lahko začne peroralno.

Obstaja močna korelacija med AUC in najnižjo koncentracijo v polni krvi v stanju dinamičnega ravnovesja za zdravilo Advagraf. Kontroliranje najnižje koncentracije v polni krvi zato omogoča dobro oceno sistemske izpostavljenosti.

Porazdelitev

Porazdelitev takrolimusa po intravenski infuziji pri človeku je mogoče opisati kot dvofazno.

V sistemske obtoke se takrolimus močno veže na eritrocite, zato je porazdelitveno razmerje med koncentracijo v polni krvi in plazmi približno 20 : 1. V plazmi je takrolimus v veliki meri ($> 98,8$ %) vezan na plazemske beljakovine, predvsem na serumski albumin in α -1-kisli glikoprotein.

Takrolimus se izdatno porazdeli po telesu. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je glede na koncentracijo v plazmi približno 1.300 litrov (zdravi preiskovanci). Ustrezni podatek na podlagi polne krvi je povprečno 47,6 l.

Presnova

Takrolimus se v veliki meri presnovi v jetrih, predvsem s citokromom P450-3A4. V precejšnji meri se presnovi tudi v črevesni steni. Ugotovili so več presnovkov. Le za enega od njih so *in vitro* ugotovili, da deluje podobno imunosupresivno kot takrolimus. Ostali presnovki imajo le šibko imunosupresivno

delovanje ali ga sploh nimajo. V sistemskem obtoku je v nizki koncentraciji prisoten le eden od neaktivnih presnovkov. Presnovki torej ne prispevajo k farmakološkemu delovanju takrolimusa.

Izločanje

Takrolimus je učinkovina z majhnim očistkom. Pri zdravih preiskovancih je iz koncentracije v polni krvi ocenjeni povprečni celotni telesni očistek 2,25 l/uro. Pri odraslih bolnikih s presajenimi jetri so ugotovili vrednost 4,1 l/uro, ledvicami 6,7 l/uro in srcem 3,9 l/uro. Za hitrejši očistek po presaditvi so verjetno odgovorni dejavniki, kot so nizek hematokrit, nizka koncentracija beljakovin, zaradi česar se poveča delež nevezanega takrolimusa, in s kortikosteroidi izzvano povečanje presnove.

Razpolovni čas takrolimusa je dolg in variabilen. Pri zdravih preiskovancih je povprečni razpolovni čas v polni krvi približno 43 ur.

Po intravenski in peroralni uporabi s ¹⁴C označenega takrolimusa se je večina radioaktivnosti izločila v blatu. Približno 2 % radioaktivnosti se je izločilo v urinu. V urinu in blatu so našli manj kot 1 % nespremenjenega takrolimusa, kar kaže, da se takrolimus pred izločanjem skoraj povsem presnovi; glavna pot izločanja je žolč.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ledvice in pankreas sta bila primarna organa, prizadeta v študijah toksičnosti pri podganah in pavianih. Pri podganah je takrolimus povzročil toksične učinke na živčevju in očeh. Pri kuncih so po intravenski uporabi takrolimusa opazili reverzibilne kardiotoksične učinke.

Pri nekaterih živalskih vrstah so pri uporabi takrolimusa v hitri intravenski infuziji/bolus injekciji v odmerku od 0,1 do 1,0 mg/kg opazili pojav podaljšanja QTc. Najvišje koncentracije v krvi, dosežene s temi odmerki, so bile višje od 150 ng/ml, kar je več kot 6-krat višja vrednost od povprečne najvišje koncentracije, ki je bila opažena pri uporabi zdravila Advagraf pri presaditvah v klinični praksi.

Embriofetalne toksične učinke so opazili pri podganah in kuncih; omejeni so bili na odmerke, ki so povzročili izrazite toksične učinke pri samicah-materah. Pri podganah je bila reprodukcijska funkcija samic, vključno s kotenjem, okvarjena pri toksičnih odmerkih, pri mladičih pa so ugotovili manjšo telesno maso ob skotitvi, manjšo viabilnost in počasnejšo rast.

Pri podganah so opazili negativen vpliv takrolimusa na plodnost samcev; kazal se je z zmanjšanjem števila in gibljivosti semenčic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

hipromeloza
etilceluloza
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

titanov dioksid (E171)
rumen železov oksid (E172)
rdeč železov oksid (E172)
natrijev lavrilsulfat
želatina

Črnilo za tisk (Opacode S-1-15083):

šelak
sojin lecitin
simetikon
rdeč železov oksid (E172)
hidroksipropilceluloza

6.2 Inkompatibilnosti

Takrolimus ni kompatibilen s polivinilkloridom (PVC). Cevke, brizge in drugi pripomočki, ki se jih uporablja za pripravo suspenzije iz zdravila Advagraf kapsule, ne smejo vsebovati PVC-ja.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po odprtju aluminijastega ovoja: 1 leto.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozoren PVC/PVDC aluminijasti pretisni omot ali perforirani pretisni omot za enkratni odmerek v aluminijastem ovoju s sušilnim sredstvom.

Vsak pretisni omot vsebuje 10 kapsul.

Advagraf 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Velikost pakiranja: 30, 50 in 100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem v pretisnih oмотih ali 30×1, 50×1 in 100×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem v perforiranih pretisnih oмотih za enkratni odmerek.

Advagraf 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Velikost pakiranja: 30, 50, 60 in 100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem v pretisnih oмотih ali 30×1, 50×1, 60×1 in 100×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem v perforiranih pretisnih oмотih za enkratni odmerek.

Advagraf 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Velikost pakiranja: 30, 50 in 100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem v pretisnih oмотih ali 30×1, 50×1 in 100×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem v perforiranih pretisnih oмотih za enkratni odmerek.

Advagraf 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Velikost pakiranja: 30, 50 in 100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem v pretisnih oмотih ali 30×1, 50×1 in 100×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem v perforiranih pretisnih oмотih za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Advagraf 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

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 trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

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 trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

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 trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. april 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 13. april 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I : Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA Advagraf 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem****1. IME ZDRAVILA**

Advagraf 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 0,5 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo in sojin lecitin v sledovih. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
30×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Enkrat na dan.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Pazite, da pomotoma ne pogoltnete sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Vse kapsule morate porabiti v 1 letu po odprtju aluminijastega ovoja in pred datumom izteka roka uporabnosti zdravila.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Advagraf 0,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številk} [koda zdravila]

SN: {števila} [serijska številka]

NN: {števila} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT Advagraf 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

1. IME ZDRAVILA

Advagraf 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Enkrat na dan.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

ALUMINIJASTI OVOJ Advagraf 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem (30, 50, 100, aluminijasti ovoj)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Advagraf 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Vse kapsule morate porabiti v 1 letu po odprtju aluminijastega ovoja in pred datumom izteka roka uporabnosti zdravila.

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

30 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
30×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem

6. DRUGI PODATKI

Astellas Pharma Europe B.V.

Enkrat na dan.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA Advagraf 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

1. IME ZDRAVILA

Advagraf 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 1 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo in sojin lecitin v sledovih. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
30×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
60 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
60×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Enkrat na dan.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Pazite, da pomotoma ne pogoltnete sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Vse kapsule morate porabiti v 1 letu po odprtju aluminijastega ovoja in pred datumom izteka roka uporabnosti zdravila.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Advagraf 1 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {števila} [koda zdravila]

SN: {števila} [serijska številka]

NN: {števila} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT Advagraf 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

1. IME ZDRAVILA

Advagraf 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Enkrat na dan.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

ALUMINIJASTI OVOJ Advagraf 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem (30, 50, 60, 100, aluminijasti ovoj)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Advagraf 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Vse kapsule morate porabiti v 1 letu po odprtju aluminijastega ovoja in pred datumom izteka roka uporabnosti zdravila.

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

30 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
30×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
60 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
60×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem

6. DRUGI PODATKI

Astellas Pharma Europe B.V.

Enkrat na dan.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA Advagraf 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

1. IME ZDRAVILA

Advagraf 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 3 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo in sojin lecitin v sledovih. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
30×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Enkrat na dan.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Pazite, da pomotoma ne pogoltnete sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Vse kapsule morate porabiti v 1 letu po odprtju aluminijastega ovoja in pred datumom izteka roka uporabnosti zdravila.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Advagraf 3 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številk} [koda zdravila]

SN: {števila} [serijska številka]

NN: {števila} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT Advagraf 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

1. IME ZDRAVILA

Advagraf 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Enkrat na dan.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

ALUMINIJASTI OVOJ Advagraf 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem (30, 50, 100, aluminijasti ovoj)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Advagraf 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Vse kapsule morate porabiti v 1 letu po odprtju aluminijastega ovoja in pred datumom izteka roka uporabnosti zdravila.

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

30 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
30×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem

6. DRUGI PODATKI

Astellas Pharma Europe B.V.

Enkrat na dan.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA Advagraf 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

1. IME ZDRAVILA

Advagraf 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 5 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo in sojin lecitin v sledovih. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
30×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Enkrat na dan.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Pazite, da pomotoma ne pogoltnete sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Vse kapsule morate porabiti v 1 letu po odprtju aluminijastega ovoja in pred datumom izteka roka uporabnosti zdravila.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Advagraf 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številk} [koda zdravila]

SN: {števila} [serijska številka]

NN: {števila} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT Advagraf 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

1. IME ZDRAVILA

Advagraf 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Enkrat na dan.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
ALUMINIJASTI OVOJ Advagraf 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem (30, 50, 100, aluminijasti ovoj)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Advagraf 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Vse kapsule morate porabiti v 1 letu po odprtju aluminijastega ovoja in pred datumom izteka roka uporabnosti zdravila.

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

30 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
30×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100×1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem

6. DRUGI PODATKI

Astellas Pharma Europe B.V.

Enkrat na dan.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Advagraf 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Advagraf 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Advagraf 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Advagraf 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Advagraf in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Advagraf
3. Kako jemati zdravilo Advagraf
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Advagraf
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Advagraf in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Advagraf vsebuje zdravilno učinkovino takrolimus. Je imunosupresiv. Po presaditvi organa (jeter, ledvic) telo poskuša zavrniti novi organ. Zdravilo Advagraf uporabljamo za obvladovanje telesnega imunskega odziva, kar omogoči, da telo sprejme presajeni organ.

Zdravilo Advagraf lahko dobite tudi zaradi zavračanja presajenih jeter, srca ali drugega organa, če zdravila, ki ste jih jemali pred tem, niso obvladala imunskega odziva po presaditvi.

Zdravilo Advagraf se uporablja pri odraslih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Advagraf

Ne jemljite zdravila Advagraf:

- če ste alergični (preobčutljivi) na takrolimus ali katero koli sestavino zdravila Advagraf (glejte poglavje 6),
- če ste alergični na sirolimus ali na katerikoli makrolidni antibiotik (npr. eritromicin, klaritromicin, josamicin).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Tako zdravilo Prograf kot zdravilo Advagraf vsebujeta zdravilno učinkovino takrolimus. Vendar se zdravilo Advagraf jemlje enkrat na dan, zdravilo Prograf pa dvakrat na dan. To je zato, ker omogočajo kapsule zdravila Advagraf podaljšano sproščanje takrolimusa. Zdravili Advagraf in Prograf nista zamenljivi.

Povejte svojemu zdravniku, če za vas velja sledeče:

- jemljete katerokoli zdravilo, ki je omenjeno v nadaljevanju v poglavju »Druga zdravila in zdravilo Advagraf«,

- imate ali ste imeli težave z jetri,
- imate drisko dlje kot en dan,
- občutite močne bolečine v trebuhu z drugimi simptomi, kot so mrzlica, povišana telesna temperatura, slabost ali bruhanje, ali brez njih,
- imate spremembo električne aktivnosti srca imenovano »podaljšanje intervala QT«.

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem pojavijo: težave z vidom, npr. zamegljen vid, spremembe barvnega vida, težave pri videnju podrobnosti ali zožitev vidnega polja.

Zdravnik vam bo, če bo potrebno, prilagodil odmerek zdravila Advagraf.

Redno morate biti v stiku s svojim zdravnikom. Zdravnik vam bo od časa do časa moral narediti preiskave krvi, urina, srca in vida, da bo določil pravi odmerek zdravila Advagraf.

Med jemanjem zdravila Advagraf morate omejiti izpostavljenost soncu in ultravijoličnim (UV) žarkom, ker lahko imunosupresivi povečajo tveganje za nastanek kožnega raka. Nosite primerna zaščitna oblačila in uporabljajte sredstva za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Advagraf ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Advagraf

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta (vključno s pripravki rastlinskega izvora).

Jemanje zdravila Advagraf skupaj s ciklosporinom (drugo zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje zavrnitve organa po presaditvi) ni priporočljivo.

Druga zdravila, ki jih jemljete, lahko vplivajo na koncentracijo zdravila Advagraf v krvi, pa tudi jemanje zdravila Advagraf lahko vpliva na koncentracijo drugih zdravil v krvi, zato utegne biti potrebna prekinitvev, povečanje ali zmanjšanje odmerka zdravila Advagraf. Še zlasti morate zdravniku povedati, če jemljete ali ste v zadnjem času jemali zdravila, kot so:

- protiglivična zdravila in antibiotiki, zlasti t. i. makrolidni antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb, npr. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, klotrimazol in izavukonazol, eritromicin, klaritromicin, josamicin in rifampicin,
- zaviralci proteaz HIV (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), stopnjevalno zdravilo kobicistat in kombinirane tablete, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe s HIV,
- zaviralci proteaz HCV (npr. telaprevir, boceprevir in kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega), ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe s hepatitisom C,
- nilotinib in imatinib (ki se uporabljata za zdravljenje določenih vrst raka),
- mikofenolna kislina, ki se uporablja za zavrtje imunskega sistema za preprečevanje zavrnitve presadkov,
- zdravila za zdravljenje želodčne razjede in refluksa kislega želodčnega soka (npr. omeprazol, lansoprazol ali cimetidin),
- antiemetiki, ki se uporabljajo za zdravljenje siljenja na bruhanje in bruhanja (npr. metoklopramid),
- cisaprid ali antacid magnezijev/aluminijev hidroksid, ki ju uporabljamo pri zdravljenju zgage,
- kontracepcijske tablete ali druga hormonska zdraviljenja z etinilestradiolom, hormonska zdraviljenja z danazolom,
- zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju visokega krvnega tlaka ali težav s srcem (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem in verapamil),
- antiaritmična zdravila (amiodaron), ki se uporabljajo za zdravljenje aritmij (neenakomerno bitje srca),
- zdravila, ki so znana kot "statini" in jih uporabljamo pri zdravljenju zvišanega holesterola in trigliceridov,

- fenitoin ali fenobarbital, ki ju uporabljamo pri zdravljenju epilepsije,
- kortikosteroida prednizolon in metilprednizolon, ki spadata v skupino kortikosteroidov, ki se uporabljajo za zdravljenje vnetij ali za zaviranje imunskega sistema (npr. pri zavrnitvi presadka),
- nefazodon, ki ga uporabljamo pri zdravljenju depresije,
- zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) ali izvlečke *Schisandre sphenanthere*.

Povejte svojemu zdravniku, če ste jemali ali morate jemati ibuprofen (uporablja se za zdravljenje vročine, vnetja in bolečine), amfotericin B (uporablja se za zdravljenje bakterijskih okužb) ali protivirusna zdravila (uporabljajo se za zdravljenje virusnih okužb, npr. aciklovir). Če se ta zdravila jemljejo skupaj z zdravilom Advagraf, se lahko poslabšajo težave z ledvicami ali živčevjem.

Zdravnik mora tudi vedeti, če med jemanjem zdravila Advagraf jemljete dodatke kalija, določene diuretike, ki se uporabljajo pri srčnem popuščanju, hipertenziji ali bolezni ledvic (npr. amilorid, triamteren ali spironolakton), določena nesteroidna protivnetna zdravila (t. i. NSAID, npr. ibuprofen), ki se uporabljajo pri zvišani telesni temperaturi, vnetju in bolečinah, antikoagulate (sredstvo za preprečevanje ali zaviranje strjevanja krvi) ali peroralna zdravila za diabetes.

Če morate opraviti cepljenje s katerikoli cepivom, to prej povejte svojemu zdravniku.

Zdravilo Advagraf skupaj s hrano in pijačo

Med jemanjem zdravila Advagraf se morate izogibati uživanju grenivk (tudi v obliki soka), ker lahko vplivajo na njegove vrednosti v krvi.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, mislite, da ste noseči ali nameravate zanositi, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite zdravilo Advagraf.

Zdravilo Advagraf prehaja v materino mleko. Zato med jemanjem zdravila Advagraf ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste po uporabi zdravila Advagraf omotični ali zaspani ali imate zamegljen vid, ne smete voziti vozil ali upravljati z orodji ali s stroji. Ti učinki so pogostejši, če pijete tudi alkohol.

Zdravilo Advagraf vsebuje laktozo in lecitin (soja)

Zdravilo Advagraf vsebuje laktozo (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Tiskarsko črnilo, ki se uporablja za označevanje kapsul Advagraf, vsebuje sojin lecitin. Če ste alergični na arašide ali sojo, se posvetujte s svojim zdravnikom, da presodi ali lahko uporabljate to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo Advagraf

Pri jemanju zdravila Advagraf natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. To zdravilo vam lahko predpiše samo zdravnik z izkušnjami v zdravljenju bolnikov s presaditvami.

Ko greste z receptom v lekarno, se vedno prepričajte, da ste dobili enako zdravilo s takrolimusom, razen če se je zdravnik, strokovnjak za presaditve, strinjal z zamenjavo z drugim zdravilom s takrolimusom. To zdravilo je treba jemati enkrat na dan. Če videz tega zdravila ni enak kot običajno ali so se spremenila navodila za jemanje, se čimprej pogovorite z zdravnikom ali s farmacevtom, da zagotovite, da imate pravo zdravilo.

Začetni odmerek za preprečitev zavrnitve presajenega organa bo določil zdravnik na podlagi vaše telesne mase. Začetni dnevni odmerki tik po presaditvi so praviloma

od 0,10 do 0,30 mg na kg telesne mase na dan,

odvisno od presajenega organa. Pri zdravljenju zavrnitve se lahko uporabijo enaki odmerki.

Vaš odmerek je odvisen od vašega splošnega stanja in od tega, katera druga imunosupresivna zdravila jemljete.

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Advagraf bo zdravnik pogosto opravljal krvne preiskave in tako določil ustrezen odmerek. Redne krvne preiskave bodo potrebne tudi med nadaljevanjem zdravljenja. Zdravnik bo z njimi preverjal ustreznost odmerka in ga po potrebi prilagodil. Ko se bo vaše stanje ustalilo, bo zdravnik odmerek zdravila Advagraf verjetno zmanjšal. Zdravnik vam bo natančno povedal, koliko kapsul morate jemati.

Zdravilo Advagraf boste morali jemati vsak dan, dokler potrebujete imunosupresijo za preprečitev zavrnitve presajenega organa. Redno morate biti v stiku s svojim zdravnikom.

Zdravilo Advagraf jemljite peroralno enkrat na dan, in sicer zjutraj. Zdravilo Advagraf vzemite na prazen želodec ali 2 do 3 ure po jedi. Z naslednjim obrokom počakajte vsaj 1 uro. Kapsule morate zaužiti takoj, ko jih vzamete iz pretisnega omota. Kapsule morate zaužiti **cele**, s kozarcem vode. Pazite, da ne zaužijete sušilnega sredstva, ki je v folijskem ovoju.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Advagraf, kot bi smeli

Če ste po nesreči vzeli preveč zdravila Advagraf, se takoj obrnite na svojega zdravnika ali oddelek za nujno pomoč v najbližji bolnišnici.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Advagraf

Če ste zjutraj Advagraf kapsule pozabili vzeti, jih vzemite isti dan takoj, ko je to možno. Naslednje jutro ne vzemite dvojnega odmerka.

Če ste prenehali jemati zdravilo Advagraf

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Advagraf lahko poveča tveganje za zavrnitev presajenega organa. Ne prekinjajte zdravljenja, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Advagraf neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Advagraf omeji vaše telesne obrambne mehanizme (imunski sistem), ki ne bodo tako dobri pri premagovanju okužb. Tako ste lahko med jemanjem zdravila Advagraf bolj nagnjeni k okužbam.

Pojavijo se lahko resni neželeni učinki, vključno z alergijskimi in anafilaktičnimi reakcijami. Po zdravljenju z zdravilom Advagraf so poročali o pojavu benignih in malignih tumorjev.

Poročali so o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (hudo zmanjšanje števila rdečih krvnih celic), agranulocitozi (hudo zmanjšanje števila belih krvnih celic) in hemolitični anemiji (zmanjšano število rdečih krvnih celic zaradi nenormalnega razpada).

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišana koncentracija glukoze v krvi, sladkorna bolezen, zvišana koncentracija kalija v krvi,
- težave s spanjem,
- tresenje, glavobol,
- zvišanje krvnega tlaka,
- nenormalni testi delovanja jeter,

- driska, siljenje na bruhanje,
- težave z ledvicami.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila krvnih celic (trombocitov, rdečih ali belih krvnih celic), povečanje števila belih krvnih celic, spremembe v številu rdečih krvnih celic (razvidno iz preiskav krvi),
- znižanje koncentracije magnezija, fosfatov, kalija, kalcija ali natrija v krvi, preobremenitev s tekočino, zvišanje koncentracije sečne kisline ali lipidov v krvi, zmanjšanje apetita, zvečana kislost krvi, druge spremembe elektrolitov v krvi (razvidno iz preiskav krvi),
- simptomi tesnobe, zmedenost in dezorientiranost, depresija, motnje razpoloženja, nočne more, halucinacije, duševne motnje,
- epileptični napadi, motnje zavesti, mravljinčenje in odrevenelost (včasih boleča) v rokah in nogah, omotica, zmanjšana sposobnost za pisanje, bolezn živčevja,
- zamegljen vid, preobčutljivost za svetlobo, očesne bolezni,
- zvenenje v ušesih,
- zmanjšan pretok krvi skozi srčne žile, hitrejši srčni utrip,
- krvavitve, delna ali popolna zopora krvnih žil, znižan krvni tlak,
- zasoplost, bolezn parenhimskega tkiva v pljučih, nabiranje tekočine okrog pljuč, vnetje žrela, kašelj, gripi podobni simptomi,
- želodčne težave, kot so vnetje ali razjeda, ki povzročajo bolečino v trebuhu ali drisko, krvavitev v želodcu, vnetje ali razjeda v ustni votlini, nabiranje tekočine v trebušni votlini, bruhanje, bolečina v trebuhu, prebavne motnje, zaprtje, vetrovi, napenjanje, mehko blato,
- bolezn žolčevoda, porumenelost kože zaradi težav z jetri, okvara jetrnega tkiva in vnetje jeter,
- srbenje, izpadanje las, akne, čezmerno znojenje,
- bolečine v sklepih, udih, hrbtu ali stopalih, mišični krči,
- nezadostno delovanje ledvic, zmanjšano nastajanje urina, oslabiljeno ali boleče uriniranje,
- splošna oslabeledost, zvišana telesna temperatura, zastajanje tekočin v telesu, bolečine in nelagodje, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, povečanje telesne mase, moteno občutenje temperature,
- nezadostno delovanje presajenega organa.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- motnje strjevanja krvi, zmanjšanje števila vseh tipov krvnih celic (razvidno iz preiskav krvi),
- dehidracija, nezmožnost uriniranja,
- nenormalni izvidi preiskav krvi: znižanje koncentracije beljakovin ali sladkorja, zvišanje koncentracije fosfatov, zvišanje encima laktat-dehidrogenaze,
- koma, možganske krvavitve, kap, paraliza, možganske motnje, motnje govora in izražanja, težave s spominom,
- motnost očesne leče, okvara sluha,
- nepravilnosti srčnega ritma, srčni zastoj, zmanjšana črpalna sposobnost srca, bolezen srčne mišice, povečanje srčne mišice, močnejši srčni utrip, nenormalen EKG, nepravilen srčni ritem in utrip,
- krvni strdek v veni okončin, šok,
- težave z dihanjem, bolezn dihal, astma,
- zopora pretoka črevesne vsebine, povišane vrednosti encima amilaze v krvi, refluks želodčne vsebine v žrelo, upočasnjeno praznjenje želodca,
- vnetje kože, pekoč občutek na sončni svetlobi,
- težave s sklepi,
- boleče menstruacije in nenormalna menstruacijska krvavitve,
- odpoved večih organov, gripi podobna bolezen, večja občutljivost za toplo in mrzlo, občutek tiščanja v prsih, živčnost ali nenormalno počutje, hujšanje.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- majhne krvavitve v koži, ki so posledica krvnih strdkov,
- povečana togost mišic,
- slepota, naglušnost,
- nabiranje tekočine okrog srca,

- nenadna zasoplost,
- nastanek ciste v trebušni slinavki,
- težave s pretokom krvi skozi jetra,
- resno obolenje s pojavom mehurjev na koži, ustih, obeh in spolovilih, močnejša poraščenost,
- žeja, padci, občutek tiščanja v prsih, zmanjšana gibljivost, razjeda.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- mišična oslabelost,
- nenormalnosti pri preiskavi srca,
- odpoved jeter,
- boleče uriniranje s prisotnostjo krvi v urinu,
- povečanje maščevja.

Ni znano (pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo):

- prizadetost vidnega živca (nevropatija vidnega živca)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Advagraf

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Advagraf ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake "Exp". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca. Vse trde kapsule s podaljšanim sproščanjem morate porabiti v 1 letu po odprtju aluminijastega ovoja.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Advagraf

- Zdravilna učinkovina je takrolimus.
Ena kapsula zdravila Advagraf 0,5 mg vsebuje 0,5 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).
Ena kapsula zdravila Advagraf 1 mg vsebuje 1 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).
Ena kapsula zdravila Advagraf 3 mg vsebuje 3 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).
Ena kapsula zdravila Advagraf 5 mg vsebuje 5 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).
- Druge sestavine zdravila so:
Vsebina kapsule: hipromeloza, etilceluloza, laktoza, magnezijev stearat.
Ovojnica kapsule: titanov dioksid (E171), rumen železov oksid (E172), rdeč železov oksid (E172), natrijev lavrilsulfat, želatina.
Črnilo za tisk: šelak, sojin lecitin, simetikon, rdeč železov oksid (E172), hidroksipropilceluloza.

Izgled zdravila Advagraf in vsebina pakiranja

Advagraf 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem so trde želatinske kapsule, ki vsebujejo bel prašek. Na svetlo rumenem pokrovčku kapsule imajo odtisnjeno rdečo oznako "0.5 mg", na oranžnem telesu kapsule pa rdečo oznako "★ 647".

Advagraf 0,5 mg kapsule se nahajajo v pretisnih omotih ali perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek, ki vsebujejo 10 kapsul. Pretisnim omotom je dodano sušilno sredstvo in so obdani z zaščitno folijo. Na voljo so pakiranja s 30, 50 in 100 trdimi kapsulami s podaljšanim sproščanjem v pretisnih omotih ali 30×1, 50×1 in 100×1 trdimi kapsulami s podaljšanim sproščanjem v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Advagraf 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem so trde želatinske kapsule, ki vsebujejo bel prašek. Na belem pokrovčku kapsule imajo odtisnjeno rdečo oznako "1 mg", na oranžnem telesu kapsule pa rdečo oznako "★ 677".

Advagraf 1 mg kapsule se nahajajo v pretisnih omotih ali perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek, ki vsebujejo 10 kapsul. Pretisnim omotom je dodano sušilno sredstvo in so obdani z zaščitno folijo. Na voljo so pakiranja s 30, 50, 60 in 100 trdimi kapsulami s podaljšanim sproščanjem v pretisnih omotih ali 30×1, 50×1, 60×1 in 100×1 trdimi kapsulami s podaljšanim sproščanjem v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Advagraf 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem so trde želatinske kapsule, ki vsebujejo bel prašek. Na oranžnem pokrovčku kapsule imajo odtisnjeno rdečo oznako "3 mg", na oranžnem telesu kapsule pa rdečo oznako "★ 637".

Advagraf 3 mg kapsule se nahajajo v pretisnih omotih ali perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek, ki vsebujejo 10 kapsul. Pretisnim omotom je dodano sušilno sredstvo in so obdani z zaščitno folijo. Na voljo so pakiranja s 30, 50 in 100 trdimi kapsulami s podaljšanim sproščanjem v pretisnih omotih ali 30×1, 50×1 in 100×1 trdimi kapsulami s podaljšanim sproščanjem v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Advagraf 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem so trde želatinske kapsule, ki vsebujejo bel prašek. Na sivordečem pokrovčku kapsule imajo odtisnjeno rdečo oznako "5 mg", na oranžnem telesu kapsule pa rdečo oznako "★ 687".

Advagraf 5 mg kapsule se nahajajo v pretisnih omotih ali perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek, ki vsebujejo 10 kapsul. Pretisnim omotom je dodano sušilno sredstvo in so obdani z zaščitno folijo. Na voljo so pakiranja s 30, 50 in 100 trdimi kapsulami s podaljšanim sproščanjem v pretisnih omotih ali 30×1, 50×1 in 100×1 trdimi kapsulami s podaljšanim sproščanjem v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Izdelovalec:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

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

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 401 1400

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

Latvija
Biocodex SIA
Tel: + 371 67 619365

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Priloga IV

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za takrolimus (sistemske oblike) je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Medsebojno delovanje z izavukonazolom

Izavukonazol zmerno zavira CYP3A4/5 in njegova sočasna uporaba s substrati, kot je imunosupresiv takrolimus, lahko poveča sistemske izpostavljenosti takrolimusu. Izavukonazol je na voljo kot raztopina za injiciranje za zdravljenje invazivne aspergiloze in mukormikoze pri bolnikih, za katere amfotericin B ni primeren. Po pregledu dveh primerov iz literature, objavljene farmakokinetične študije pri zdravih odraslih in retrospektivne študije pri prejemnikih presajenih jeter - upošteva, da so lahko prejemniki presadkov posebno dovzetni za glivične okužbe zaradi imunosupresije ter je zato v tej populaciji verjetna uporaba izavukonazola v primerih, ko amfotericin B ni primeren - odbor PRAC meni, da je treba informacije o zdravilu za takrolimus posodobiti tako, da bo v njih navedena možnost tega medsebojnega delovanja.

Medsebojno delovanje s kobicistatom

Kobicistat je selektiven zaviralec CYP3A4. Na podlagi identificirane literature je bil zaznan signal o medsebojnem delovanju med takrolimusom in kobicistatom; temu so sledili štirje dodatni primeri, ugotovljeni v Eudravigilance, vključno z dvema primeroma iz literature. Čeprav je število primerov, ugotovljenih v okviru izpostavljenosti takrolimusu, majhno, je farmakokinetično medsebojno delovanje preko CYP3A4 biološko verjetno in je že vključeno v povzetke glavnih značilnosti zdravil, ki vsebujejo sam kobicistat. Glede na ozek terapevtski indeks takrolimusa ob hkratni toksičnosti pri velikih odmerkih je treba informacije o zdravilu posodobiti, tako da bo navedena možnost tega medsebojnega delovanja.

Medsebojno delovanje z zaviralcema tirozin-kinaze nilotinibom in imatinibom

Nilotinib razmeroma močno zavira CYP3A4, zato je lahko med zdravljenjem z nilotinibom potreben ustrezen nadzor in prilagoditev odmerka substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom, vključno s takrolimusom. Imatinib je substrat in lahko zavira CYP3A4, zato je priporočljiva previdnost med sočasno uporabo s substrati CYP3A4, ki imajo ozek terapevtski indeks, kakršen je na primer takrolimus. Po enem ugotovljenem primeru medsebojnega delovanja med takrolimusom in nilotinibom in dveh primerih z imatinibom je glede na biološko verjetnost, ozek terapevtski indeks takrolimusa in specialistično klinično okolje za sočasno uporabo teh zdravil priporočljiva posodobitev informacij o zdravilu.

Medsebojno delovanje z ritonavirjem (vsebujejo ga neposredno delujoče protivirusne kombinacije za zdravljenje hepatitisa C)

Ritonavir je prisoten v kombinaciji s fiksnim odmerkom z ombitasvirjem in paritaprevirjem, ki se (z dasabuvirjem ali brez njega) uporabljata za zdravljenje hepatitisa C. V tej kombinaciji deluje kot farmakokinetični stopnjevalec, ne kot protivirusno zdravilo. Informacije o zdravilu za takrolimus opozarjajo na možno medsebojno delovanje z ritonavirjem v okviru njegove uporabe kot zaviralca proteaz HIV. Glede na farmakokinetično študijo, retrospektivno analizo in priporočila za bistveno prilagoditev odmerka v povzetkih glavnih značilnosti kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvirja odbor PRAC meni, da bi bilo treba medsebojno delovanje s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (z dasabuvirjem ali brez njega) vključiti v informacije o zdravilu.

Medsebojno delovanje z mikofenolno kislino

Po pregledu predklinične študije, farmakokinetične študije in več drugih študij velja, da je v primeru predpisanega takrolimusa z določenim odmerkom zdravila, ki vsebuje mikofenolno kislino (MPA),

izpostavljenost MPA med sočasno uporabo takrolimusa večja kot med sočasno uporabo ciklosporina, ker ciklosporin prekine enterohepatično kroženje MPA, takrolimus pa ne. Priporočena je sprememba informacij o zdravilu, da bi zdravnike seznanili s prehodom s ciklosporina na takrolimus v prisotnosti mikofenolne kisline.

Nevropatija vidnega živca

Po ugotovljenem zaporedju primerov bolnikov z obojestransko nevropatijo vidnega živca v povezavi s profilaktično uporabo takrolimusa je bilo od imetnikov dovoljenj za promet zahtevano, da posredujejo kumulativen pregled o možni povezanosti z optično nevropatijo. Dokazi, ki so na voljo, potrjujejo vzročno povezanost med takrolimusom in nevropatijo vidnega živca, zato je treba informacije o zdravilu posodobiti na podlagi primerov pozitivnega odziva na prenehanje uporabe in verjetnosti glede na časovno razmerje.

Trombotična mikroangiopatija

Po primeru, o katerem je bila obveščena agencija Swissmedic, v literaturi objavljenem primeru pri bolniku s presajeno ledvico, retrospektivni analizi 14 bolnikov in sistematičnem pregledu literature velja, da obstajajo dokazi o toksično pogojeni trombotični mikroangiopatiji (TMA), izzvani s takrolimusom, ob normalni aktivnosti ADAMTS13. Zato so informacije o zdravilu posodobljene za seznanitev zdravnikov, da lahko takrolimus povzroči TMA ob normalni aktivnosti ADAM-TS.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za takrolimus (sistemske oblike) odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) takrolimus (sistemske oblike), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.