

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Jedna tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 0,5 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna kapsula sadrži 51,09 mg laktoze.

Tinta za označavanje kojom je otisnuta oznaka na kapsuli sadrži sojin lecitin u tragovima (0,48% ukupnog sastava tinte za označavanje).

Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Jedna tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 1 mg takrolimusa (u obliku hidrata)

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna kapsula sadrži 102,17 mg laktoze.

Tinta za označavanje kojom je otisnuta oznaka na kapsuli sadrži sojin lecitin u tragovima (0,48% ukupnog sastava tinte za označavanje).

Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Jedna tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 3 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna kapsula sadrži 306,52 mg laktoze.

Tinta za označavanje kojom je otisnuta oznaka na kapsuli sadrži sojin lecitin u tragovima (0,48% ukupnog sastava tinte za označavanje).

Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Jedna tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 5 mg takrolimusa (u obliku hidrata)

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna kapsula sadrži 510,09 mg laktoze.

Tinta za označavanje kojom je otisnuta oznaka na kapsuli sadrži sojin lecitin u tragovima (0,48% ukupnog sastava tinte za označavanje).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem.

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Želatinske kapsule, u kojima se nalazi bijeli prašak, imaju crveno otisnutu oznaku „0.5 mg“ na svijetložutoj kapici kapsule i „★ 647” na narančastom tijelu kapsule.

Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Želatinske kapsule, u kojima se nalazi bijeli prašak, imaju crveno otisnutu oznaku „1 mg” na bijeloj kapici kapsule i „★ 677” na narančastom tijelu kapsule.

Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Želatinske kapsule, u kojima se nalazi bijeli prašak, imaju crveno otisnutu oznaku „3 mg” na narančastoj kapici kapsule i „★ 637” na narančastom tijelu kapsule.

Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Želatinske kapsule, u kojima se nalazi bijeli prašak, imaju crveno otisnutu oznaku „5 mg” na sivkasto crvenoj kapici kapsule i „★ 687” na narančastom tijelu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sprječavanje odbacivanja alogenog presatka bubrega ili jetre u odraslih primatelja.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka koje je rezistentno na terapiju drugim imunosupresivnim lijekovima u odraslih bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Advagraf je oralna formulacija takrolimusa koja se uzima jedanput na dan. Liječenje Advagrafom mora biti pod strogim nadzorom odgovarajuće obučenih i opremljenih zdravstvenih radnika. Propisivati Advagraf i mijenjati imunosupresivne lijekove smiju samo liječnici s iskustvom u primjeni imunosupresivne terapije i liječenju transplantiranih bolesnika.

Različite oralne formulacije takrolimusa ne smiju biti međusobno zamijenjene bez kliničkog nadzora. Nepažljiva, slučajna ili nenadzirana međusobna zamjena različitih oralnih formulacija takrolimusa s različitim karakteristikama oslobađanja nije sigurna. Ona može dovesti do odbacivanja presatka ili povećanja incidencije nuspojava, uključujući preslabu ili prejaku imunosupresiju, zbog klinički značajnih razlika u sistemskoj izloženosti takrolimusu. Bolesnicima se mora davati ista formulacija takrolimusa uz odgovarajući dnevni režim doziranja; naizmjenične primjene različitih formulacija ili režima doziranja dopuštene su samo pod strogim nadzorom liječnika specijaliste iz područja transplantacijske medicine (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nakon zamjene jedne formulacije drugom potrebno je tijekom liječenja pratiti koncentraciju lijeka i prilagođivati dozu kako bi se održala jednaka sistemska izloženost takrolimusu.

Doziranje

Niže navedene preporučene početne doze služe samo kao smjernice. Advagraf se rutinski primjenjuje zajedno s drugim imunosupresivnim lijekovima u ranom poslijeoperacijskom razdoblju. Doza može varirati ovisno o odabranom imunosupresivnom režimu. Doziranje Advagrafa mora se prvenstveno temeljiti na kliničkoj procjeni reakcije odbacivanja presatka i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, dok određivanje koncentracije lijeka u krvi služi kao pomoć (vidjeti ispod pod „Terapijsko praćenje lijeka”). Ako postoje jasni klinički znakovi odbacivanja presatka, potrebno je razmotriti mogućnost zamjene jednog imunosupresivnog režima drugim.

AUC₀₋₂₄ takrolimusa iz Advagrafa u usporedbi s kapsulama s trenutnim oslobađanjem takrolimusa (Prograf) pri ekvivalentnim dozama bila je prvog dana 30% niža u bolesnika koji su *de novo* primili presadak bubrega i 50% niža u bolesnika koji su *de novo* primili presadak jetre. Do četvrtog dana, sistemska izloženost određena prema najnižoj izmjerenoj koncentraciji takrolimusa u bolesnika koji su primili presadak bubrega i onih koji su primili presadak jetre bila je slična za obje formulacije. Za Advagraf se tijekom prva dva tjedna nakon presađivanja organa preporučuje pažljivo i često određivanje najnižih koncentracija takrolimusa kako bi se osigurala odgovarajuća izloženost lijeku u razdoblju neposredno nakon presađivanja. Budući da je takrolimus tvar s niskim klirensom, nakon prilagodbe režima doziranja Advagrafa može proći i nekoliko dana prije nego što se postigne ravnotežna koncentracija.

Da bi se suprimiralo odbacivanje presatka, mora se održati imunosupresija; posljedično tome, ne može se dati ograničenje trajanja oralne terapije.

Sprječavanje odbacivanja presatka bubrega

Liječenje Advagrafom treba započeti dozom od 0,20 do 0,30 mg/kg na dan koja se primjenjuje jedanput na dan, ujutro. S primjenom treba započeti u roku od 24 sata nakon završetka operacije.

Doze Advagrafa u razdoblju nakon presađivanja obično se snižavaju. U nekim se slučajevima može obustaviti istodobna imunosupresivna terapija i ostaviti monoterapija Advagrafom. Farmakokinetika takrolimusa može se promijeniti ovisno o promjeni stanja bolesnika nakon presađivanja, zbog čega mogu biti potrebne daljnje prilagodbe doze.

Sprječavanje odbacivanja presatka jetre

Liječenje Advagrafom treba započeti dozom od 0,10 do 0,20 mg/kg na dan koja se primjenjuje jedanput na dan, ujutro. S primjenom treba započeti oko 12-18 sati nakon završetka operacije.

Doze Advagrafa u razdoblju nakon presađivanja obično se snižavaju. U nekim se slučajevima može obustaviti istodobna imunosupresivna terapija i ostaviti monoterapija Advagrafom. Farmakokinetika takrolimusa može se promijeniti zbog poboljšanja stanja bolesnika nakon presađivanja, zbog čega može biti potrebna daljnja prilagodba doze.

Prelazak s liječenja Prografom na liječenje Advagrafom

U bolesnika s alogenim presatkom koji uzimaju kapsule Prografa dvaput na dan, a moraju prijeći na liječenje Advagrafom koji uzimaju jedanput na dan, omjer ukupne dnevne doze mora ostati 1:1 (mg:mg). Advagraf je potrebno uzimati ujutro.

U stabilnih bolesnika koji su prešli s kapsula Prografa (dvaput na dan) na kapsule Advagrafa (jedanput na dan) u omjeru ukupne dnevne doze 1:1 (mg:mg), sistemska izloženost takrolimusu (AUC_{0-24}) bila je oko 10% niža za Advagraf od one za Prograf. Odnos između najnižih izmjerenih doza takrolimusa (C_{24}) i sistemske izloženosti (AUC_{0-24}) kod Advagrafa sličan je onome kod Prografa. Kada se Prograf zamjenjuje Advagrafom, najniže koncentracije takrolimusa moraju se odrediti prije promjene terapije i u roku od dva tjedna nakon promjene terapije. Nakon promjene terapije, potrebno je izmjeriti najniže koncentracije takrolimusa i po potrebi prilagoditi dozu kako bi se održala slična sistemska izloženost. Dozu je potrebno prilagoditi zato da bi se osigurala slična sistemska izloženost takrolimusu.

Zamjena ciklosporina takrolimusom

Potreban je oprez kada se bolesnicima zamjenjuje terapija koja se temelji na ciklosporinu terapijom koja se temelji na takrolimusu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Ne preporučuje se kombinirana primjena ciklosporina i takrolimusa. Liječenje Advagrafom treba započeti nakon razmatranja koncentracije ciklosporina u krvi i kliničkog stanja bolesnika. U slučaju povišenih razina ciklosporina u krvi, doziranje Advagrafa mora se odgoditi. U praksi se liječenje takrolimusom započinjalo 12-24 sata nakon prekida liječenja ciklosporinom. Razinu ciklosporina u krvi potrebno je određivati i nakon zamjene terapije, jer se klirens ciklosporina može promijeniti.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka

U liječenju epizoda odbacivanja alogenog presatka koristile su se više doze takrolimusa, dodatna terapija kortikosteroidima i uvođenje kratkotrajnih primjena mono-/poliklonalnih protutijela. U slučaju da se primijete znakovi toksičnosti, kao što su teške nuspojave (vidjeti dio 4.8), možda će biti potrebno smanjiti dozu Advagrafa.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka nakon presađivanja bubrega ili jetre

Kad se drugi imunosupresivi zamjenjuju Advagrafom koji se uzima jedanput na dan, liječenje je potrebno započeti početnom oralnom dozom Advagrafa koja se preporučuje za sprječavanje odbacivanja presatka nakon presađivanja bubrega odnosno jetre.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka nakon presađivanja srca

U odraslih bolesnika u kojih se liječenje zamjenjuje Advagrafom, primjenjuje se početna oralna doza od 0,15 mg/kg/dan, jedanput na dan, ujutro.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka nakon presađivanja drugih alogenih presadaka

Premda nema kliničkog iskustva s Advagrafom u bolesnika s presatkom pluća, gušterače ili crijeva, Prograf se primjenjuje u bolesnika s presatkom pluća u početnoj oralnoj dozi od 0,10 do 0,15 mg/kg na

dan, u bolesnika s presatkom gušterače u početnoj oralnoj dozi od 0,2 mg/kg na dan te u bolesnika s presatkom crijeva u početnoj oralnoj dozi od 0,3 mg/kg na dan.

Određivanje koncentracije tijekom terapije

Doziranje se prvenstveno mora temeljiti na kliničkoj procjeni odbacivanja organa i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika; u toj procjeni pomaže određivanje najnižih koncentracija takrolimusa u punoj krvi.

Kao pomoć u optimizaciji doziranja dostupno je nekoliko imunoloških testova za određivanje koncentracije takrolimusa u punoj krvi. Potreban je oprez i poznavanje postupaka testiranja koji su se koristili pri uspoređivanju koncentracija objavljenih u radovima s vrijednostima koncentracija u pojedinog bolesnika u kliničkoj praksi. Trenutno se u kliničkoj praksi koncentracije takrolimusa u punoj krvi određuju pomoću imunoloških testova. Dvije formulacije takrolimusa, Advagraf i Prograf, imaju sličan odnos između najnižih izmjerenih koncentracija (C_{24}) i sistemske izloženosti (AUC_{0-24}).

Tijekom razdoblja nakon presađivanja organa potrebno je pratiti najniže koncentracije takrolimusa u krvi. Najniže koncentracije takrolimusa u krvi treba odrediti oko 24 sata nakon primjene Advagrafa, neposredno prije sljedeće doze. U prva dva tjedna nakon presađivanja organa preporučuje se često određivanje najnižih koncentracija, dok se poslije toga određivanje koncentracije za vrijeme terapije održavanja može raditi povremeno. Najniže koncentracije takrolimusa u krvi moraju se pažljivo pratiti i nakon zamjene Prografa Advagrafom, nakon prilagodbe doze te nakon promjene u imunosupresijskom režimu ili istodobne primjene tvari koje mogu promijeniti koncentracije takrolimusa u punoj krvi (vidjeti dio 4.5). Učestalost određivanja razine takrolimusa u krvi mora se temeljiti na kliničkim potrebama. Budući da je takrolimus tvar s niskim klirensom, nakon prilagodbe režima doziranja Advagrafa može proći i nekoliko dana prije nego što se postigne stanje dinamičke ravnoteže.

Podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na to da se većina bolesnika može uspješno zbrinuti ako se najniže koncentracije takrolimusa u krvi održavaju ispod 20 ng/ml. Kad se tumače razine takrolimusa u punoj krvi, mora se uzeti u obzir kliničko stanje bolesnika. U kliničkoj se praksi najniže razine takrolimusa u punoj krvi općenito kreću u rasponu od 5 do 20 ng/ml u primatelja presatka jetre te od 10 do 20 ng/ml u primatelja presatka bubrega i srca u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju. Tijekom terapije održavanja, koncentracije takrolimusa u krvi primatelja presađakata jetre, bubrega i srca općenito se kreću u rasponu između 5 - 15 ng/ml.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Možda bude potrebno sniziti dozu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre kako bi se najniže koncentracije takrolimusa u krvi održale unutar preporučenog ciljnog raspona.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da na farmakokinetiku takrolimusa ne utječe bubrežna funkcija (vidjeti dio 5.2), dozu nije potrebno prilagođavati. Međutim, zbog nefrotoksičnog potencijala takrolimusa, preporučuje se pažljivo praćenje bubrežne funkcije (uključujući serijsko određivanje koncentracije kreatinina u serumu, izračun klirensa kreatinina i praćenje diureze).

Rasna pripadnost

U bolesnika crne rase može biti potrebna viša doza takrolimusa nego u bolesnika bijele rase da bi se postigle slične vrijednosti najniže koncentracije.

Spol

Nema dokaza koji pokazuju da se u muškaraca i žena mora primijeniti različita doza kako bi se postigle slične vrijednosti najniže koncentracije.

Starije osobe

Trenutno nema dostupnih dokaza da se u starijih osoba mora prilagoditi doza.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene Advagrafa u djece mlađe od 18 godina još nije utvrđena. Dostupni su ograničeni podaci stoga se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Advagraf je oralna formulacija takrolimusa koja se primjenjuje jedanput na dan. Preporučuje se primjena dnevne oralne doze Advagrafa jedanput na dan, ujutro. Advagraf tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem moraju se uzeti odmah po otvaranju blistera. Bolesnike treba upozoriti na sredstvo za sušenje, kako ga ne bi progutali. Kapsule se moraju progutati *cijele* s tekućinom (po mogućnosti vodom). Advagraf se općenito primjenjuje na prazan želudac, najmanje 1 sat prije ili 2 do 3 sata nakon obroka, kako bi se postigla maksimalna apsorpcija (vidjeti dio 5.2). Zaboravljena jutarnja doza mora se uzeti čim prije istog dana. Ne smije se uzeti dvostruka doza sljedećeg jutra.

U bolesnika koji u ranom razdoblju nakon presađivanja organa ne mogu uzimati lijekove na usta, liječenje takrolimusom se može započeti intravenski (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Prograf 5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju) u dozi koja iznosi otprilike 1/5 preporučene oralne doze za tu indikaciju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na takrolimus ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na druge makrolide.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primijećene su medikacijske pogreške, uključujući nehотиčnu, nenamjernu ili nenadziranu međusobnu zamjenu formulacije takrolimusa s trenutnim i formulacije s produljenim oslobađanjem. Takve su pogreške dovele do ozbiljnih nuspojava, uključujući odbacivanje presatka, kao i drugih nuspojava koje su mogle biti posljedica premale ili prevelike izloženosti takrolimusu. Bolesnike je potrebno održavati na jednoj formulaciji takrolimusa uz odgovarajući dnevni režim doziranja; promjena formulacije ili režima primjene smije se provesti samo pod strogim nadzorom specijaliste transplantacijske medicine (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Ne preporučuje se primjena Advagrafa u djece mlađe od 18 godina, zbog ograničenih podataka o sigurnosti i/ili djelotvornosti.

Za liječenje odbacivanja alogenog presatka koje je rezistentno na liječenje drugim imunosupresivnim lijekovima u odraslih bolesnika još nema dostupnih kliničkih podataka za formulaciju Advagrafa s produljenim oslobađanjem.

Za sprječavanje odbacivanja presatka u odraslih primatelja alogenog presatka srca još nema dostupnih kliničkih podataka za Advagraf.

Tijekom ranog razdoblja nakon presađivanja organa rutinski se moraju pratiti sljedeći parametri: krvni tlak, EKG, neurološki i vidni status, koncentracija glukoze u krvi natašte, elektroliti (osobito kalij), testovi funkcije jetre i bubrega, hematološki parametri te vrijednosti koagulacije i određivanje proteina plazme. Ako se pokažu klinički važne promjene, treba razmotriti prilagodbu imunosupresivnog režima.

Tvari s potencijalom za interakciju

Inhibitori ili induktori CYP3A4 smiju se istodobno primijeniti s takrolimusom samo nakon savjetovanja s specijalistom transplantacijske medicine, zbog mogućnosti interakcija koje mogu uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući odbacivanje ili toksičnost (vidjeti dio 4.5).

Inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena s inhibitorima CYP3A4 može povećati razine takrolimusa u krvi, što može izazvati ozbiljne nuspojave, uključujući nefrotoksičnost, neurotoksičnost i produljeni QT interval. Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene jakih inhibitora CYP3A4 (kao što su ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol, telitromicin, klaritromicin ili jozamicin) s

takrolimusom. Ako se ne može izbjeći, potrebno je učestalo pratiti razinu takrolimusa u krvi, počevši unutar prvih nekoliko dana istodobne primjene, pod nadzorom specijalista za transplantaciju, kako bi se doza takrolimusa mogla po potrebi prilagoditi i tako održati slična izloženost takrolimusu. Potrebno je pomno pratiti funkciju bubrega, EKG uključujući QT interval i kliničko stanje bolesnika. Prilagodba doze mora se temeljiti na individualnom stanju svakog bolesnika. Možda će biti potrebno smanjiti dozu odmah na početku liječenja (vidjeti dio 4.5).

Slijedom toga, prekid primjene inhibitora CYP3A4 može utjecati na brzinu metabolizma takrolimusa, što može dovesti do subterapijskih razina takrolimusa u krvi i stoga zahtijeva pažljivo praćenje i nadzor specijalista transplantacijske medicine.

Induktori CYP3A4

Istodobna primjena s induktorima CYP3A4 može smanjiti razine takrolimusa u krvi, potencijalno povećavajući rizik od odbacivanja presatka. Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene jakih induktora CYP3A4 (kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin) s takrolimusom. Ako se ne može izbjeći, potrebno je često nadzirati razine takrolimusa u krvi, počevši u unutar prvih nekoliko dana istodobne primjene, pod nadzorom specijaliste za transplantaciju, kako bi se prilagodila doza takrolimusa ako je to prikladno, radi održavanja slične izloženosti takrolimusu. Potrebno je također pomno pratiti funkciju presatka (vidjeti dio 4.5).

Slijedom toga, prekid primjene induktora CYP3A4 može utjecati na brzinu metabolizma takrolimusa, što može dovesti do supratherapijskih razina takrolimusa u krvi i stoga zahtijeva pažljivo praćenje i nadzor specijalista transplantacijske medicine.

P-glikoprotein

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni takrolimusa s lijekovima koji inhibiraju P-glikoprotein jer se mogu pojaviti povećane razine takrolimusa. Potrebno je pažljivo pratiti razine takrolimusa u punoj krvi i kliničko stanje bolesnika. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu takrolimusa (vidjeti dio 4.5).

Biljni pripravci

Za vrijeme liječenja Advagrafom treba izbjegavati uzimanje biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) ili drugih biljnih pripravaka, zbog rizika od interakcija koje mogu ili sniziti koncentraciju takrolimusa u krvi i smanjiti klinički učinak takrolimusa ili povišati koncentraciju takrolimusa u krvi i rizik od toksičnosti takrolimusa (vidjeti dio 4.5).

Druge interakcije

Potrebno je izbjegavati kombiniranu primjenu ciklosporina i takrolimusa, a oprez je potreban i kada se takrolimus primjenjuje u bolesnika koji su prethodno uzimali ciklosporin (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Potrebno je izbjegavati uzimanje velikih količina kalija ili diuretika koji štede kalij (vidjeti dio 4.5).

Određene kombinacije takrolimusa i lijekova koji imaju neurotoksične učinke mogu povišati rizik od takvih učinaka (vidjeti dio 4.5).

Cijepljenje

Imunosupresivi mogu utjecati na odgovor na cijepljenje, a cijepljenje tijekom liječenja takrolimusom može biti manje djelotvorno. Potrebno je izbjegavati primjenu živog atenuiranog cjepiva.

Nefrotoksičnost

Takrolimus može rezultirati oštećenjem bubrežne funkcije u bolesnika nakon transplantacije. Akutno oštećenje funkcije bubrega bez aktivne intervencije može uznapredovati do kroničnog oštećenja funkcije bubrega. Bolesnike s oštećenom bubrežnom funkcijom potrebno je pažljivo pratiti jer će možda biti potrebno smanjiti dozu takrolimusa. Rizik od nefrotoksičnosti može se povećati ako se takrolimus istodobno primjenjuje s lijekovima koji su povezani s nefrotoksičnošću (vidjeti dio 4.5). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da imaju nefrotoksični učinak. Kada se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je pažljivo pratiti najnižu

razinu takrolimusa u krvi i bubrežnu funkciju te razmotriti smanjenje doze ako se pojavi nefrotoksičnost.

Gastrointestinalni poremećaji

Prijavljena je gastrointestinalna perforacija u bolesnika liječenih takrolimusom. S obzirom da je gastrointestinalna perforacija medicinski važan događaj koji može dovesti do ozbiljnog stanja ili stanja opasnog po život, trebalo bi provesti adekvatno liječenje odmah nakon sumnje na simptome ili znakove koji se pojave.

Budući da se razine takrolimusa u krvi mogu značajno promijeniti tijekom epizoda proljeva, preporučuje se dodatno određivanje koncentracija takrolimusa tijekom takvih razdoblja.

Srčani poremećaji

Ventrikularna hipertrofija i hipertrofija septuma, prijavljene kao kardiomiopatije, bile su primijećene u rijetkim prilikama u bolesnika liječenih Prografom, a mogu nastati i s Advagrafom. U većini su slučajeva bile reverzibilne i razvijale se kad je najniža koncentracija takrolimusa u krvi bila puno viša od preporučenih maksimalnih koncentracija. Drugi čimbenici za koje se primijetilo da povećavaju rizik od razvoja takvih kliničkih stanja bili su postojeća srčana bolest, primjena kortikosteroida, hipertenzija, poremećaj funkcije bubrega ili jetre, infekcije, opterećenje tekućinom i edem. Sukladno tome, visokorizični bolesnici pod jakom imunosupresijom moraju se pratiti pomoću ehokardiografskih i elektrokardiografskih metoda prije i poslije presađivanja organa (npr. prvo nakon 3 mjeseca, a potom nakon 9-12 mjeseci). Ako se razviju patološke promjene, potrebno je razmotriti smanjenje doze Advagrafa ili zamjenu terapije drugim imunosupresivom. Takrolimus može produžiti QT interval i može prouzročiti *Torsades de pointes*. Potreban je oprez u bolesnika s faktorima rizika za produženje QT-a, uključujući bolesnike koji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi imaju produženje QT-a, kongestivno zatajenje srca, bradiaritmije i poremećaje elektrolita. Potreban je također oprez u bolesnika s dijagnozom ili sumnjom na kongenitalni sindrom produženog QT-a, stečenog produženja QT-a ili u bolesnika na istovremenoj terapiji za koju se zna da produžuje QT interval, uzrokuje poremećaje elektrolita ili povećava izloženost takrolimusu (vidjeti dio 4.5).

Limfoproliferativni poremećaji i zloćudne bolesti

Zabilježeno je da u bolesnika liječenih takrolimusom nastaju limfoproliferativni poremećaji povezani s Epstein-Barr virusom (EBV) i druge zloćudne bolesti, uključujući rak kože i Kaposijev sarkom (vidjeti dio 4.8).

Kada se istodobno daje kombinacija imunosupresiva, kao što su antilimfocitna protutijela (npr. baziliksimumab, daklizumab), povećava se rizik od razvoja limfoproliferativnih poremećaja povezanih s EBV. U bolesnika s negativnim nalazom EBV-virusnog kapsidnog antigena (VCA) zabilježen je povišen rizik od razvoja limfoproliferativnih poremećaja, pa se stoga u ove populacije bolesnika mora potvrditi serološki nalaz EBV-VCA prije započinjanja liječenja Advagrafa. Tijekom liječenja preporučuje se pažljivo praćenje pomoću PCR-a na EBV. Pozitivan nalaz PCR-a na EBV može trajati mjesecima i nije sam po sebi indikativan za limfoproliferativnu bolest ili limfom.

Kaposijev sarkom, uključujući slučajeve s agresivnim oblicima bolesti i smrtnim ishodom, prijavljen je u bolesnika koji su primali takrolimus. U nekim je slučajevima opažena regresija Kaposijevog sarkoma nakon smanjenja jačine imunosupresije.

Kao i tijekom uzimanja drugih imunosupresivnih lijekova, potrebno je ograničiti izlaganje sunčevom svjetlu i UV zrakama, nositi zaštitnu odjeću i koristiti preparate za kožu s visokim faktorom zaštite, zbog potencijalnog rizika od razvoja zloćudnih kožnih promjena.

Kao i kod drugih jakih imunosupresiva, rizik od nastanka sekundarnog karcinoma nije poznat.

Infekcije uključujući oportunističke infekcije

U bolesnika koji se liječe imunosupresivima, uključujući Advagraf, postoji povećan rizik od razvoja infekcija, uključujući oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne) poput infekcije citomegalovirusom (CMV), nefropatije povezane s BK virusom i progresivne multifokalne

leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom. Bolesnici su također izloženi povećanom riziku od infekcija virusnim hepatitisom (primjerice, reaktivacija i *de novo* infekcija virusom hepatitisa B i C, kao i infekcija virusom hepatitisa E, koja može postati kronična). Te su infekcije često povezane s visokim ukupnim opterećenjem imunosupresivima i mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja, uključujući odbacivanje presatka, što liječnici moraju uzeti u obzir pri postavljanju diferencijalne dijagnoze u imunosuprimiranih bolesnika sa sve slabijom funkcijom jetre ili bubrega ili neurološkim simptomima. Prevencija i praćenje moraju biti u skladu s odgovarajućim kliničkim smjernicama.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

U bolesnika liječenih takrolimusom zabilježen je razvoj sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Ako se u bolesnika koji uzimaju takrolimus pojave simptomi koji ukazuju na PRES, kao što su glavobolja, promjena mentalnog stanja, konvulzije i poremećaji vida, potrebno je napraviti radiološki pregled (npr. MRI). U slučaju dijagnoze PRES-a, savjetuje se uvesti odgovarajuću kontrolu arterijskog tlaka i konvulzija te odmah prekinuti sistemsku primjenu takrolimusa. Većina se bolesnika potpuno oporavi nakon što se poduzmu odgovarajuće mjere.

Poremećaji oka

U bolesnika liječenih takrolimusom prijavljeni su poremećaji oka, koji su ponekad uznapredovali do gubitka vida. U nekim je slučajevima prijavljeno povlačenje poremećaja nakon prelaska na drugu imunosupresivnu terapiju. Bolesnike treba uputiti da prijave promjene oštine vida, promjene vida u boji, zamagljen vid ili poremećaje vidnog polja. U tim se slučajevima preporučuje provesti hitnu ocjenu i prema potrebi uputiti bolesnika oftalmologu.

Trombotska mikroangiopatija (TMA) (uključujući hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) i trombotsku trombocitopeničnu purpuru (TTP))

U bolesnika koji su razvili hemolitičku anemiju, trombocitopeniju, umor, fluktuirajuću neurološku manifestaciju, oštećenje funkcije bubrega i vrućicu, treba uzeti u obzir dijagnozu TMA-e, uključujući trombotsku trombocitopeničnu purpuru (TTP) i hemolitičko-uremijski sindrom (HUS), koja ponekad vodi do zatajenja bubrega ili smrtnog ishoda. Ukoliko je dijagnosticirana TMA, potrebno je hitno liječenje te je prema nađenju liječnika potrebno uzeti u obzir ukidanje takrolimusa.

Istodobna primjena takrolimusa s mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus) može povećati rizik od trombotske mikroangiopatije (uključujući hemolitičko-uremijski sindrom i trombotsku trombocitopeničnu purpuru).

Izolirana aplazija crvene krvne loze

U bolesnika liječenih takrolimusom zabilježeni su slučajevi izolirane aplazije crvene krvne loze (engl. *Pure red cell aplasia*, PRCA). U svih su bolesnika zabilježeni čimbenici rizika za razvoj PRCA kao što je infekcija parvovirusom B19, osnovna bolest ili istodobno uzimanje lijekova koji su povezani s nastankom PRCA.

Posebne populacije

Iskustvo s bolesnicima koji nisu bjelačkog porijekla i bolesnicima u kojih postoji povećan imunološki rizik je ograničeno (npr. retransplantacija, dokaz panela reaktivnih protutijela, PRA)

Sniženje doze može se pokazati neophodnim u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

Budući da kapsule Advagrafa sadrže laktozu, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Tinta kojom su otisnute oznake na kapsulama Advagrafa sadrži sojin lecitin. U bolesnika koji su preosjetljivi na kikiriki ili soju potrebno je odvagnuti rizik i težinu reakcije preosjetljivosti u odnosu na korist od uzimanja Advagrafa. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metaboličke interakcije

Sistemske dostupne takrolimus metabolizira se putem jetrenog CYP3A4. Ima dokaza i da se metabolizira u probavnom sustavu putem CYP3A4 u stijenci crijeva. Istodobno uzimanje lijekova ili biljnih pripravaka koji inhibiraju ili induciraju CYP3A4 može utjecati na metabolizam takrolimusa i tako povećati ili smanjiti koncentraciju takrolimusa u krvi. Slijedom toga, prekid primjene takvih lijekova ili biljnih pripravaka može utjecati na brzinu metabolizma takrolimusa i time na razine takrolimusa u krvi.

Ispitivanja farmakokinetike su pokazala da su povećane razine takrolimusa u krvi kada se istodobno primjenjuje s inhibitorima CYP3A4, uglavnom rezultat povećane peroralne bioraspoloživosti takrolimusa uslijed inhibicije gastrointestinalnog metabolizma. Učinak na klirens u jetri manje je izražen.

Prilikom istovremene primjene tvari koje mogu promijeniti metabolizam posredovan CYP3A4, strogo se preporuča pažljivo praćenje razina takrolimusa u krvi pod nadzorom specijalista transplantacijske medicine, te praćenje funkcije presatka, produljenja QT-a (EKG-om), funkcije bubrega i drugih nuspojava, uključujući neurotoksičnost, kako bi se po potrebi prilagodila ili prekinula doza takrolimusa radi održavanja slične izloženosti takrolimusu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Slijedom toga, bolesnike treba pažljivo pratiti kada koriste takrolimus istodobno s više tvari koje utječu na CYP3A4 jer se učinci na izloženost takrolimusu mogu pojačati ili poništiti.

Lijekovi koji imaju učinke na metabolizam takrolimusa navedeni su u tablici u nastavku. Primjeri interakcija među lijekovima ne trebaju se smatrati konačnim ili sveobuhvatnim i stoga je za svaki lijek koji se istodobno primjenjuje s takrolimom, potrebno potražiti informacije o lijeku za podatke o putu metabolizma, putovima interakcija, mogućim rizicima i specifičnim radnjama koje treba poduzeti s obzirom na istodobnu primjenu.

Lijekovi koji imaju učinke na takrolimus

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije lijekova	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
Grejp ili sok od grejpa	Može povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval) [vidjeti dio 4.4].	Izbjegavati grejp ili sok od grejpa
Ciklosporin	Može povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi. Nadalje, mogu se pojaviti sinergistički/aditivni nefrotoksični učinci.	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ciklosporina i takrolimusa [vidjeti dio 4.4].
Lijekovi s poznatim nefrotoksičnim ili neurotoksičnim učincima: aminoglikozidi, inhibitori giraze, vankomicin, sulfametoksazol + trimetoprim, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet	Mogu pojačati nefrotoksične ili neurotoksične učinke takrolimusa.	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da imaju nefrotoksični učinak. Kada se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je pratiti bubrežnu funkciju i druge nuspojave i po potrebi prilagoditi dozu takrolimusa.

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije lijekova	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
Jaki inhibitori CYP3A4: antimikotici (npr. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidni antibiotici (npr. telitromicin, troleandomicin, klaritromicin, jozamicin), inhibitori proteaze HIV-a (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), inhibitori proteaze HCV-a (npr. telaprevir, boceprevir, i kombinacija ombitasvira i paritaprevira s ritonavrirom, primijenjena s dasabuvirom ili bez njega), nefazodon, farmakokinetički pojačivač kobicistat i inhibitori kinaze idelalisib, ceritinib. Opažene su i jake interakcije s makrolidnim antibiotikom eritromicinom.	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. nefrotoksičnost, neurotoksičnost, produljeni QT interval) što zahtijeva pomno praćenje [vidjeti dio 4.4]. Može doći do brzog i naglog povećanja razina takrolimusa, već u roku od 1 do 3 dana nakon istodobne primjene, usprkos odmah uvedenom smanjenju doze takrolimusa. Ukupna izloženost takrolimusu može se povećati > 5 puta. Kada se istodobno primjenjuju kombinacije s ritonavrirom, izloženost takrolimusu može se povećati >50 puta. Kod gotovo svih bolesnika može biti potrebno smanjenje doze takrolimusa, a može biti potreban i privremeni prekid primjene takrolimusa. Učinak na koncentracije takrolimusa u krvi može preostati nekoliko dana nakon dovršetka istodobne primjene.	Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene. Ako se ne može izbjeći istodobna primjena jakog inhibitora CYP3A4, razmotrite propuštanje doze takrolimusa na dan započinjanja primjene jakog inhibitora CYP3A4. Ponovno započnite primjenu takrolimusa naredni dan pri smanjenoj dozi na temelju koncentracija takrolimusa u krvi. Promjene u dozi takrolimusa i/ili učestalosti doziranja treba individualizirati i prilagoditi po potrebi na temelju najnižih koncentracija takrolimusa, koje treba procijeniti na početku, pratiti ih često (počevši unutar prvih nekoliko dana primjene) i ponovno ih procijeniti prilikom dovršetka i nakon dovršetka primjene inhibitora CYP3A4. Nakon dovršetka, odgovarajuća doza i učestalost doziranja takrolimusa ovise o koncentracijama takrolimusa u krvi. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produljenja QT intervala, te pojavu drugih nuspojava.
Umjereni ili slabi inhibitori CYP3A4: antimikotici (npr. flukonazol, izavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidni antibiotici (npr. azitromicin), blokatori kalcijevih kanala (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinilestradiol, lanzoprazol, omeprazol, antivirusni lijekovi za HCV elbasvir/grazoprevir i glecaprevir/pibrentasvir, antivirusni lijekovi za CMV letermovir te inhibitori tirozin kinaze nilotinib, krizotinib, imatinib i (kineski) biljni	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval) [vidjeti dio 4.4]. Može doći do brzog povećanja razine takrolimusa.	Potrebno je učestalo pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi, počevši unutar prvih nekoliko dana istodobne primjene. Smanjiti po potrebi dozu takrolimusa [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produljenja QT intervala, te pojavu drugih nuspojava.

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije lijekova	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
pripravci koji sadrže ekstrakte biljke <i>Schisandra sphenanthera</i>		
Sljedeće su se tvari <i>in vitro</i> pokazale potencijalnim inhibitorima metabolizma takrolimusa: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval) [vidjeti dio 4.4].	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i smanjiti dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produljenja QT intervala, te pojavu drugih nuspojava.
Jaki induktori CYP3A4: rifampicin, fenitoin karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan, ili gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja [vidjeti dio 4.4]. Maksimalni učinak na koncentracije takrolimusa u krvi može se postići 1 – 2 tjedna nakon istodobne primjene. Učinak se može zadržati 1 – 2 tjedna nakon dovršetka liječenja.	Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene. Ako se ne može izbjeći, u bolesnika može biti potrebno povećati doze takrolimusa. Promjene u dozi takrolimusa treba individualizirati i prema potrebi prilagoditi na temelju najnižih koncentracija takrolimusa, koje treba procijeniti na početku, pratiti ih često (počevši unutar prvih nekoliko dana primjene) i ponovno ih procijeniti prilikom dovršetka i nakon dovršetka primjene induktora CYP3A4. Nakon dovršetka primjene induktora CYP3A4, možda bude potrebno postupno prilagođavanje doze takrolimusa. Pažljivo pratiti funkciju presatka.
Umjereni induktori CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin; slabi induktori CYP3A4: flukloksacilin	Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja [vidjeti dio 4.4].	Pratiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti funkciju presatka.
Kasposfungin	Može smanjiti najnižu koncentraciju takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja. Nije potvrđen mehanizam djelovanja.	Pratiti najnižu koncentraciju takrolimusa u punoj krvi i ukoliko je potrebno povišiti dozu takrolimusa [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti funkciju presatka.
Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina)	Zabilježene su povećane razine takrolimusa u krvi pri istodobnoj	Potreban je oprez kod istodobne primjene

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije lijekova	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
	primjeni takrolimusa s kanabidiolom. To može biti posljedica inhibicije intestinalnog P-glikoproteina, što dovodi do povećane bioraspoloživosti takrolimusa.	takrolimusa i kanabidiola, uz pažljivo praćenje radi mogućih nuspojava. Pratiti koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa prema potrebi <i>[vidjeti dijelove 4.2 i 4.4]</i>
Lijekovi s poznatim visokim afinitetom za proteine plazme, npr.: nesteroidni protuupalni lijekovi – NSAIL, peroralni antikoagulansi, peroralni antidijabetici	Takrolimus se velikim dijelom veže za proteine plazme. Treba uzeti u obzir moguće interakcije s drugim djelatnim tvarima za koje je poznato da imaju visoki afinitet za proteine plazme.	Pratiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi <i>[vidjeti dio 4.2]</i> .
Prokinetički lijekovi: metoklopramid, cimetidin i magnezij-aluminij-hidroksid	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval).	Pratiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i smanjiti dozu takrolimusa po potrebi <i>[vidjeti dio 4.2]</i> . Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, produljenje QT intervala uz pomoć EKG-a i pojavu drugih nuspojava.
Kortikosteroidi u dozama održavanja	Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja <i>[vidjeti dio 4.4]</i> .	Pratiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati dozu takrolimusa po potrebi <i>[vidjeti dio 4.2]</i> . Pažljivo pratiti funkciju presatka.
Visoke doze prednizolona ili metilprednizolona	Mogu utjecati na razine takrolimusa u krvi (povećati ili smanjiti) kada se primijene u liječenju akutnog odbacivanja.	Pratiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi.
Terapija direktno djelujućim antiviroticima (DAA)	Može utjecati na farmakokinetiku takrolimusa promjenama u funkciji jetre tijekom liječenja direktno djelujućim antiviroticima (engl. <i>direct-acting antiviral</i> , DAA), što je povezano s klirensom virusa hepatitisa. Može doći do smanjenja razina takrolimusa u krvi. Međutim, inhibirajući potencijal CYP3A4 određenih direktno djelujućih antivirusa može neutralizirati taj učinak ili dovesti do povećanja razina takrolimusa u krvi.	Pratiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi kako bi se osigurala kontinuirana djelotvornost i sigurnost.

Istodobna primjena takrolimusa s mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus) može povećati rizik od trombotske mikroangiopatije (uključujući hemolitičko-uremijski sindrom i trombotsku trombocitopeničnu purpuru (vidjeti dio 4.4)).

S obzirom da liječenje takrolimusom može biti povezano s hiperkalijemijom ili može povećati postojeću hiperkalijemiju, potrebno je izbjegavati visok unos kalija ili diuretike koji štede kalij (npr. amilorid, triamteren ili spironolakton) (vidjeti dio 4.4). Poseban oprez je potreban kada se takrolimus primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji povećavaju razinu kalija u serumu, poput trimetoprima i kotrimoksazola (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da se trimetoprim ponaša kao diuretik koji štedi kalij, poput amilorida. Preporučuje se pomno praćenje razine kalija u serumu.

Učinak takrolimusa na metabolizam drugih lijekova

Takrolimus je poznati inhibitor CYP3A4 pa istodobna primjena takrolimusa s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 može utjecati na metabolizam takvih lijekova.

Poluvijek ciklosporina je produljen kada se istodobno primjenjuje takrolimus, a mogu nastupiti i sinergistički/aditivni nefrotoksični učinci. Iz tih se razloga ne preporučuje kombinirana primjena ciklosporina i takrolimusa te je potreban oprez kada se takrolimus primjenjuje u bolesnika koji su prethodno uzimali ciklosporin (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pokazalo se da takrolimus povećava koncentraciju fenitoina u krvi.

Budući da takrolimus može smanjiti klirens steroidnih kontraceptiva i tako dovesti do povećane izloženosti hormonima, potreban je osobit oprez pri odabiru kontracepcijske metode.

Interakcije između takrolimusa i statina nisu dovoljno poznate. Sudeći prema kliničkim podacima, farmakokinetika statina uglavnom nije promijenjena pri istodobnoj primjeni takrolimusa.

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da takrolimus može smanjiti klirens i produljiti poluvijek fenobarbitala i antipirina.

Mikofenolatna kiselina. Potreban je oprez kada se u kombiniranoj terapiji prelazi s ciklosporina, koji utječe na enterohepatičnu recirkulaciju mikofenolatne kiseline, na takrolimus, koji nema takav učinak, jer bi moglo doći do promjena u izloženosti mikofenolatnoj kiselini. Lijekovi koji utječu na enterohepatični ciklus mikofenolatne kiseline mogu smanjiti plazmatsku razinu i djelotvornost mikofenolatne kiseline. Pri prelasku s ciklosporina na takrolimus i obrnuto možda će biti potrebno terapijsko praćenje mikofenolatne kiseline.

Imunosupresivi mogu utjecati na odgovor bolesnika na cijepljenje, a cijepljenje tijekom liječenja takrolimusom može biti manje djelotvorno. Potrebno je izbjegavati primjenu živog atenuiranog cjepiva (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci iz ispitivanja u žena pokazuju da takrolimus prolazi kroz posteljicu. Postoji rizik od hiperkalijemije u novorođenčadi (npr. incidencija u novorođene djece od 7,2%, tj. 8 od 111) koja se spontano normalizira. Primjena takrolimusa u trudnica može se razmotriti kad nema sigurnije alternative i kada očekivana korist od liječenja opravdava izlaganje fetusa potencijalnom riziku. U slučaju izloženosti *in utero*, preporučuje se praćenje novorođenčeta zbog mogućih štetnih događaja uzrokovanih takrolimusom (osobito učinaka na bubrege).

Rezultati neintervencijskog ispitivanja sigurnosti nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet [EUPAS37025]

U ispitivanju sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet analizirano je 2905 trudnoća iz registra „Transplant Pregnancy Registry International“ (TPRI) i ocjenjivani su ishodi u žena koje su primale takrolimus (383 prospektivno prijavljeno, uključujući 247 primateljica presatka bubrega i 136 primateljica presatka jetre) te onih koje su primale druge imunosupresive. Temeljem ograničenih podataka (289 prospektivno prijavljenih trudnoća izloženih takrolimusu u 1. tromjesečju), rezultati ispitivanja nisu upućivali na povećani rizik od velikih malformacija. Primijećena je veća prevalencija spontanog abortusa među ženama koje su primale takrolimus u usporedbi s drugim imunosupresivima. Također je zabilježena veća prevalencija pojave preeklampsije kod primateljica presatka bubrega koje su primale takrolimus. Međutim, sveukupno nije bilo dovoljno dokaza za zaključke o rizicima od tih ishoda. Među primateljicama presatka bubrega i jetre koje su bile izložene takrolimusu, 45% – 55% živorođene djece bilo je rođeno preuranjeno, dok je 75% – 80% živorođene djece bilo normalne

porođajne težine za svoju gestacijsku dob. Slični rezultati općenito su zabilježeni za druge imunosupresive, međutim, donošenje zaključaka onemogućeno je zbog ograničenih dokaza.

Takrolimus je u štakora i kunića prouzročio embriofetalnu toksičnost u dozama koje su se pokazale toksične i za majku (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Podaci prikupljeni u ljudi pokazuju da se takrolimus izlučuje u majčino mlijeko. Budući da se ne mogu isključiti štetni učinci na novorođenče, žene ne smiju dojiti dok uzimaju Advagraf.

Plodnost

Primijećen je negativni utjecaj takrolimusa na plodnost mužjaka štakora u smislu smanjenog broja i motiliteta spermija (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Takrolimus može prouzročiti poremećaje vida i neurološke poremećaje. Ti se učinci pojačavaju ako se takrolimus uzima zajedno s alkoholom.

Nisu provedena ispitivanja učinaka takrolimusa (Advagrafa) na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Profil nuspojava povezanih s imunosupresivnim sredstvima često je teško utvrditi zbog osnovne bolesti i istodobne primjene više lijekova.

Najčešće prijavljene nuspojave izazvane lijekom (javljaju se u > 10% bolesnika) uključuju tremor, oštećenje bubrega, hiperglikemička stanja, šećernu bolest, hiperkalijemiju, infekcije, hipertenziju i nesanicu.

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar pojedine skupine po učestalosti, nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Bolesnici koji primaju takrolimus često su pod povećanim rizikom od infekcija (virusnih, bakterijskih, gljivičnih i protozoalnih), što je dobro poznata nuspojava jakih imunosupresivnih lijekova. Tijek postojećih infekcija može se pogoršati. Mogu nastati kako generalizirane, tako i lokalizirane infekcije. U bolesnika koji su se liječili imunosupresivima, uključujući Advagraf, zabilježeni su slučajevi infekcije citomegalovirusom (CMV), nefropatije povezane s BK virusom i progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju pod povećanim su rizikom od razvoja zloćudnih bolesti. Zabilježena je povezanost između liječenja takrolimusom i dobroćudnih i zloćudnih novotvorina, uključujući limfoproliferativne poremećaje povezane s EBV-om, kožne zloćudne promjene i Kaposijev sarkom.

Poremećaj krvi i limfnog sustava

često:	anemija, trombocitopenija, leukopenija, poremećen nalaz crvene krvne slike, leukocitoza
manje često:	koagulopatije, pancitopenija, neutropenija, poremećen nalaz koagulacije i krvarenja, trombotska mikroangiopatija
rijetko:	trombotska trombocitopenična purpura, hipoprotrombinemija
nepoznato:	izolirana aplazija crvene krvne loze, agranulocitoza, hemolitička anemija, febrilna neutropenija

Poremećaji imunološkog sustava

Primijećene su alergijske i anafilaktoidne reakcije u bolesnika koji primaju takrolimus (vidjeti dio 4.4).

Endokrini poremećaji

rijetko: hirzutizam

Poremećaji metabolizma i prehrane

vrlo često: šećerna bolest, hiperglikemijska stanja, hiperkalijemija

često: metabolička acidoza, drugi poremećaji elektrolita, hiponatremija, opterećenje tekućinom, hiperuricemija, hipomagnezemija, hipokalijemija, hipokalcemija, smanjen apetit, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hipofosfatemija

manje često: dehidracija, hipoglikemija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija

Psihijatrijski poremećaji

vrlo često: nesanica

često: smetenost i dezorijentacija, depresija, anksiozni simptomi, halucinacije, duševni poremećaji, depresivno raspoloženje, poremećaji i smetnje raspoloženja, noćne more

manje često: psihotički poremećaj

Poremećaji živčanog sustava

vrlo često: glavobolja, tremor

često: epizode poremećaja živčanog sustava, poremećaji svijesti, periferne neuropatije, omaglica, parestezije i disestezije, narušena sposobnost pisanja

manje često: encefalopatija, krvarenja u središnji živčani sustav i cerebrovaskularni incidenti, koma, poremećaji govora i jezika, paraliza i pareza, amnezija

rijetko: hipertonija

vrlo rijetko: mijastenija

nepoznato: sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Poremećaji oka

često: poremećaji oka, zamagljen vid, fotofobija

manje često: katarakta

rijetko: sljepoća

nepoznato: optička neuropatija

Poremećaji uha i labirinta

često: tinitus

manje često: hipoakuzija

rijetko: senzorna gluhoća

vrlo rijetko: oštećen sluh

Srčani poremećaji

često: koronarna ishemija, tahikardija

manje često: zatajenje srca, ventrikularne aritmije i srčani arrest, supraventrikularne aritmije, kardiomiopatije, ventrikularna hipertrofija, palpitacije

rijetko: perikardijalni izljev

vrlo rijetko: *Torsades de pointes*

Krvožilni poremećaji

vrlo često: hipertenzija

često: tromboembolički i ishemijski događaji, hipotenzivni vaskularni poremećaji, krvarenje, periferni vaskularni poremećaji

manje često: duboka venska tromboza udova, šok, infarkt

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

često:	poremećaji plućnog parenhima, dispneja, pleuralni izljev, kašalj, faringitis, nazalna kongestija i upale
manje često:	respiratorno zatajenje, poremećaji dišnih puteva, astma
rijetko:	akutni respiratorni distress sindrom

Poremećaji probavnog sustava

vrlo često:	proljevi, mučnina
često:	gastrointestinalni znakovi i simptomi, povraćanje, gastrointestinalni bolovi i bolovi u trbuhu, upalna stanja probavnog sustava, krvarenje u probavni sustav, ulceracije i perforacije probavnog sustava, ascites, stomatitis i ulceracije, konstipacija, dispeptički znakovi i simptomi, flatulencija, nadutost i distenzija, meka stolica
manje često:	akutni i kronični pankreatitis, paralitički ileus, gastroezofagealna refluksna bolest, poremećeno pražnjenje želuca
rijetko:	pseudocista gušterače, subileus

Poremećaji jetre i žuči

često:	poremećaji žučnih puteva, hepatocelularno oštećenje i hepatitis, kolestaza i žutica
rijetko:	venookluzivna bolest jetre, tromboza hepatičke arterije
vrlo rijetko:	zatajenje jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

često:	osip, pruritus, alopecije, akne, pojačano znojenje
manje često:	dermatitis, fotosenzitivnost
rijetko:	toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)
vrlo rijetko:	Stevens-Johnsonov sindrom

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

često:	artralgija, križobolja, spazam mišića, bol u ekstremitetima
manje često:	poremećaji zglobova
rijetko:	smanjena pokretljivost

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

vrlo često:	oštećenje funkcije bubrega
često:	zatajivanje bubrega, akutno zatajenje bubrega, toksična nefropatija, renalna tubularna nekroza, poremećaji mokrenja, oligurija, simptomi mokraćnog mjehura i mokraćne cijevi
manje često:	hemolitičko uremijski sindrom, anurija
vrlo rijetko:	nefropatija, hemoragijski cistitis

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

manje često:	dismenoreja i uterino krvarenje
--------------	---------------------------------

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

često:	febrilni poremećaji, bol i neugoda, astenička stanja, edem, poremećena percepcija tjelesne temperature,
manje često:	bolest nalik gripi, osjećaj nervoze, osjećaj bolesti, multiorgansko zatajenje, osjećaj pritiska u prsištu, nepodnošenje temperature
rijetko:	pad, ulkus, stezanje u prsištu, žeđ
vrlo rijetko:	povećanje masnog tkiva

Pretrage

vrlo često:	poremećeni nalazi testova jetrene funkcije
često:	povišena alkalna fosfataza u krvi, povećanje tjelesne težine
manje često:	povišena razina amilaze, poremećen nalaz EKG-a, poremećena srčana frekvencija i puls, smanjenje tjelesne težine, povišena laktat dehidrogenaza u krvi
vrlo rijetko:	poremećen ehokardiografski nalaz, elektrokardiogram produženog QT-a

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

često: primarna disfunkcija presatka

Primijećene su medikacijske pogreške, uključujući nepažljivu, nenamjernu ili nenadziranu međusobnu zamjenu formulacije takrolimusa s trenutnim i formulacije s produljenim oslobađanjem. Zabilježeni su slučajevi odbacivanja presatka koji su bili povezani s takvim pogreškama (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Opis odabranih nuspojava

U nekoliko je objavljenih prikaza slučajeva opisana bol u ekstremitetima kao dio sindroma boli inducirane inhibitorima kalcineurina (engl. *Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*, CIPS). Obično se manifestira kao obostrana i simetrična, teška, uzlazna bol u donjim ekstremitetima, a može biti povezana s koncentracijama takrolimusa većima od terapijskih. Sindrom može odgovoriti na smanjenje doze takrolimusa. U nekim je slučajevima bio potreban prelazak na drugu imunosupresivnu terapiju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Iskustvo s predoziranjem je ograničeno. Prijavljeno je nekoliko slučajeva slučajnog predoziranja takrolimusom; simptomi su uključivali tremor, glavobolju, mučninu i povraćanje, infekcije, urtikariju, letargiju, povišenje dušika iz ureje u krvi (BUN) te kreatinina i alanin aminotransferaze u serumu.

Ne postoji specifični antidot za terapiju takrolimusom. U slučaju predoziranja, potrebno je uvesti opće potporne mjere i simptomatsko liječenje.

Pretpostavlja se da se takrolimus ne može ukloniti dijalizom zbog visoke molekularne težine, slabe topljivosti u vodi i opsežnog vezanja za eritrocite i proteine plazme. U izoliranim slučajevima bolesnika s vrlo visokim razinama u plazmi pokazalo se da hemofiltracija ili diafiltracija učinkovito smanjuju toksične koncentracije. U slučaju intoksikacije oralnim putem, ispiranje želuca i/ili primjena adsorbensa (poput aktivnog ugljena) mogu biti od pomoći ako se primijene ubrzo nakon uzimanja takrolimusa.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori kalcineurina, ATK oznaka: L04AD02

Mehanizam djelovanja

Čini se da su učinci takrolimusa na molekularnoj razini posredovani njegovim vezanjem za protein citosola (FKBP12), koji je odgovoran za nakupljanje spoja u stanicama. Kompleks FKBP12 i takrolimusa specifično se i kompetitivno veže za kalcineurin i inhibira ga, što dovodi do inhibicije signalnih puteva T-stanica ovisne o kalciju i sprječava prepisivanje diskretne skupine gena za citokine. Takrolimus je visokopotentan imunosupresivni lijek, čije je djelovanje dokazano u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo*.

Konkretno, takrolimus inhibira stvaranje citotoksičnih limfocita, koji su najvećim dijelom odgovorni za odbacivanje presatka. Takrolimus potiskuje aktivaciju T-stanica i proliferaciju B-stanica ovisnu o pomoćničkim T-stanicama, kao i stvaranje limfokina (poput interleukina-2, -3 i γ -interferona) i ekspresiju receptora interleukina-2.

Rezultati kliničkih ispitivanja provedenih s takrolimusom (Advagraf) koji se primjenjuje jedanput na dan

Presadivanje jetre

Djelotvornost i sigurnost primjene Advagrafa i Prografa, oba u kombinaciji s kortikosteroidima, uspoređivala se u 471 *de novo* primatelja presatka jetre. Stopa akutne reakcije odbacivanja potvrđene biopsijom u prva 24 tjedna nakon presađivanja iznosila je 32,6% u skupini koja je primala Advagraf (N=237) i 29,3% u skupini koja je primala Prograf (N=234). Razlika između liječenja (Advagraf – Prograf) bila je 3,3% (95% raspon pouzdanosti [-5,7%, 12,3%]). Dvanaestomjesečna stopa preživljenja bolesnika bila je 89,2% za Advagraf i 90,8% za Prograf; u skupini koja je primala Advagraf umrlo je 25 bolesnika (14 žena, 11 muškaraca), dok je u skupini koja je primala Prograf umrlo 24 bolesnika (5 žena, 19 muškaraca). Dvanaestomjesečno preživljenje presatka iznosilo je 85,3% za Advagraf i 85,6% za Prograf.

Presadivanje bubrega

Djelotvornost i sigurnost primjene Advagrafa i Prografa, oba u kombinaciji s mikofenolat mofetilom (MMF) i kortikosteroidima, uspoređivala se u 667 *de novo* primatelja presatka bubrega. Stopa akutne reakcije odbacivanja potvrđena biopsijom u prvih 24 tjedana nakon presađivanja iznosila je 18,6% u skupini koja je primala Advagraf (N=331) i 14,9% u skupini koja je primala Prograf (N=336). Razlika između liječenja (Advagraf-Prograf) iznosila je 3,8% (95% raspon pouzdanosti [-2,1%, 9,6%]). Dvanaestomjesečna stopa preživljenja bolesnika iznosila je 96,9% za skupinu koja je primala Advagraf i 97,5% za skupinu koja je primala Prograf; u skupini koja je primala Advagraf, 10 je bolesnika umrlo (3 žene, 7 muškaraca), dok je u skupini koja je primala Prograf umrlo 8 bolesnika (3 žene, 5 muškaraca). Dvanaestomjesečno preživljenje presatka iznosilo je 91,5% u skupini koja je primala Advagraf i 92,8% u skupini koja je primala Prograf.

Djelotvornost i sigurnost primjene Prografa, ciklosporina i Advagrafa, svih u kombinaciji s indukcijom baziliksima protutijelima, MMF-om i kortikosteroidima, uspoređivala se u 638 *de novo* primatelja presatka bubrega. Incidencija neuspješne djelotvornosti nakon 12 mjeseci (definirane kao smrt, gubitak presatka, biopsijom potvrđeno akutno odbacivanje ili bolesnici odustali/isključeni tijekom praćenja) iznosila je 14,0% u skupini koja je primala Advagraf (N=214), 15,1% u skupini koja je primala Prograf (N=212) i 17,0% u skupini koja je primala ciklosporin (N=212). Razlika između liječenja iznosila je -3,0% (Advagraf-ciklosporin) (95,2% raspon pouzdanosti [-9,9%, 4,0%]) za skupinu koja je primala Advagraf u usporedbi sa skupinom na ciklosporinu i -1,9% (Prograf-ciklosporin) (95,2% raspon pouzdanosti [-8,9%, 5,2%]) za skupinu koja je primala Prograf u usporedbi sa skupinom na ciklosporinu. Dvanaestomjesečna stopa preživljenja bolesnika iznosila je 98,6% za Advagraf, 95,7% za Prograf i 97,6% za ciklosporin; u skupini koja je primala Advagraf umrlo je 3 bolesnika (svi muškarci), u skupini koja je primala Prograf umrlo je 10 bolesnika (3 žene, 7 muškaraca) i u skupini koja je primala ciklosporin umrlo je 6 bolesnika (3 žene, 3 muškarca). Dvanaestomjesečno preživljenje presatka iznosilo je 96,7% za Advagraf, 92,9% za Prograf i 95,7% za ciklosporin.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene Prograf kapsula bid u primarnom presađivanju organa

Peroralno primijenjen Prograf ispitivao se u prospektivnim ispitivanjima kao primarni imunosupresiv u oko 175 bolesnika s presatkom pluća, 475 bolesnika s presatkom gušterače i 630 bolesnika s presatkom crijeva. Čini se da je općenito profil sigurnosti peroralno primijenjenog Prografa u tim objavljenim ispitivanjima bio sličan onome navedenom u velikim ispitivanjima, u kojima se Prograf koristio kao primarna terapija nakon presađivanja jetre, bubrega i srca. U sljedećim su poglavljima prikazani sažeti rezultati najvećih ispitivanja o djelotvornosti za svaku pojedinu indikaciju.

Presadivanje pluća

Privremena analiza podataka iz nedavnog multicentričnog ispitivanja oralno primijenjenog Prografa uključila je 110 bolesnika koji su bili randomizirani 1:1 u skupinu koja prima takrolimus ili u skupinu koja prima ciklosporin. Takrolimus se počeo davati u obliku kontinuirane intravenske infuzije u dozi od 0,01 do 0,03 mg/kg/dan, a oralni takrolimus primjenjivao se u dozi od 0,05 do 0,3 mg/kg/dan. Zabilježena je niža incidencija akutnih epizoda odbacivanja u bolesnika liječenih takrolimusom nasuprot onih liječenih ciklosporinom (11,5% nasuprot 22,6%) i niža incidencija kroničnog odbacivanja, sindroma bronhiolitis obliterans (2,86% nasuprot 8,57%) tijekom prve godine nakon presađivanja.

Jednogodišnja stopa preživljenja bolesnika iznosila je 80,8% u skupini koja je primala takrolimus i 83% u skupini koja je primala ciklosporin.

Drugo randomizirano ispitivanje uključilo je 66 bolesnika koji su primali takrolimus nasuprot 67 bolesnika koji su primali ciklosporin. Takrolimus se počeo davati u obliku kontinuirane intravenske infuzije u dozi od 0,025 mg/kg na dan, a oralni takrolimus se primjenjivao u dozi od 0,15 mg/kg na dan uz naknadne prilagodbe doze do najnižih ciljnih vrijednosti od 10 do 20 ng/ml. Jednogodišnje preživljenje bolesnika iznosilo je 83% u skupini na takrolimusu i 71% u skupini na ciklosporinu, dok su dvogodišnje stope preživljenja iznosile 76% za takrolimus i 66% za ciklosporin. Akutnih epizoda odbacivanja na 100 bolesnika-dana bilo je numerički manje u skupini na takrolimusu (0,85 epizoda) nego u skupini na ciklosporinu (1,09 epizoda). Bronhiolitis obliterans razvio se u 21,7% bolesnika u skupini koja je primala takrolimus i u 38,0% bolesnika u skupini koja je primala ciklosporin ($p = 0,025$). Značajno više bolesnika liječenih ciklosporinom ($n = 13$) moralo je zamijeniti terapiju i prebaciti se na takrolimus, nego što se bolesnika liječenih takrolimusom moralo prebaciti na ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

U dodatnom ispitivanju u dva centra, 26 je bolesnika bilo randomizirano u skupinu koja je primala takrolimus i 24 u skupinu koja je primala ciklosporin. Takrolimus se započeo davati u obliku kontinuirane intravenske infuzije u dozi od 0,05 mg/kg na dan, a oralni takrolimus primjenjivao se u dozi od 0,1 do 0,3 mg/kg na dan uz naknadno prilagođivanje doze najnižim ciljnim razinama od 12 do 15 ng/ml. Jednogodišnja stopa preživljenja bila je 73,1% u skupini koja je primala takrolimus i 79,2% u skupini koja je primala ciklosporin. Izostanak akutnog odbacivanja bio je viši u skupini na takrolimusu nakon 6 mjeseci (57,7% nasuprot 45,8%) i jedne godine nakon presađivanja pluća (50% nasuprot 33,3%).

Ta su tri ispitivanja pokazala slične stope preživljenja. Incidencije akutnog odbacivanja bile su numerički niže za takrolimus u sva tri ispitivanja, a u jednom se od ispitivanja zabilježila značajno niža incidencija sindroma obliterirajućeg bronhiolitisa uz takrolimus.

Presađivanje gušterače

Multicentrično ispitivanje oralno primijenjenog Prografa uključilo je 205 bolesnika kojima su bili istodobno presađeni gušterača i bubreg. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala takrolimus ($n = 103$) ili u skupinu koja je primala ciklosporin ($n = 102$). Prema protokolu je početna oralna doza takrolimusa iznosila 0,2 mg/kg/dan uz naknadno prilagođivanje doze ciljnoj najnižoj vrijednosti od 8 do 15 ng/ml do 5. dana i 5 do 10 ng/ml nakon 6 mjeseci. Preživljenje presatka gušterače nakon jedne godine bilo je značajno bolje uz takrolimus: 91,3% nasuprot 74,5% uz ciklosporin ($p < 0,0005$). Preživljenje presatka bubrega je bilo slično u obje skupine. U ukupno 34 bolesnika liječenje ciklosporinom zamijenjeno je takrolimusom, dok je samo 6 bolesnika na takrolimusu trebalo zamjensko liječenje.

Presađivanje crijeva

Objavljena klinička iskustva iz jednog centra s primjenom oralnog Prografa kao primarne terapije nakon presađivanja crijeva pokazala su da je aktuarska stopa preživljenja u 155 bolesnika (65 samo s presatkom crijeva, 75 s presatkom jetre i crijeva te 25 s presatcima više visceralnih organa) koji su primali takrolimus i prednizon bila 75% nakon jedne godine, 54% nakon 5 godina i 42% nakon 10 godina. U prvim godinama liječenja, početna oralna doza takrolimusa iznosila je 0,3 mg/kg na dan. S povećanjem iskustva tijekom 11 godina poboljšavali su se i rezultati liječenja. Smatra se da su razne inovacije, poput tehnika za rano otkrivanje infekcija Epstein-Barrovim virusom (EBV) i citomegalovirusom (CMV), povećanje koštane srži, dodatna primjena antagonista interleukina-2 daklizumaba, niže početne doze takrolimusa s najnižim ciljnim razinama od 10 do 15 ng/ml i od nedavno zračenje alografta pridonijele s vremenom sve boljim rezultatima liječenja u ovoj indikaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Pokazalo se da se takrolimus u ljudi apsorbira kroz cijeli gastrointestinalni trakt. Raspoloživi takrolimus se općenito brzo apsorbira. Advagraf je formulacija takrolimusa s produljenim oslobađanjem što rezultira produljenim apsorpcijskim profilom nakon peroralne primjene uz srednje vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u krvi (C_{max}) od otprilike 2 sata (t_{max}).

Apsorpcija varira i prosječna oralna biološka raspoloživost takrolimusa (ispitana s formulacijom Prograf) kreće se u rasponu od 20% do 25% (individualni raspon u odraslih bolesnika 6% - 43%). Oralna biološka raspoloživost Advagrafa bila je smanjena kad se primjenjivao nakon obroka. I brzina i opseg apsorpcije bile su smanjene kad se Advagraf primjenjivao uz obrok.

Protok žuči ne utječe na apsorpciju takrolimusa pa se stoga liječenje može započeti peroralnom primjenom Advagrafa.

Pri stanju dinamičke ravnoteže koncentracije Advagrafa postoji jaka korelacija između AUC i najnižih koncentracija takrolimusa u punoj krvi. Stoga praćenje najnižih koncentracija u punoj krvi omogućuje dobru procjenu sistemske izloženosti.

Distribucija

U ljudi se dostupnost takrolimusa nakon intravenske primjene može opisati kao bifazična.

Takrolimus se u sistemskom krvotoku u velikoj mjeri veže za eritrocite, zbog čega omjer raspodjele koncentracije u punoj krvi i plazmi iznosi otprilike 20:1. U plazmi je takrolimus uglavnom vezan (> 98,8%) za proteine plazme, uglavnom za serumski albumin i α -1-kiseli glikoprotein.

Takrolimus se opsežno raspodjeljuje u tijelu. Volumen distribucije pri stanju dinamičke ravnoteže određen na temelju koncentracija u plazmi iznosi oko 1300 l (zdravi ispitanici). Odgovarajući podaci iz pune krvi prosječno su bili 47,6 l.

Biotransformacija

Takrolimus se najvećim dijelom metabolizira u jetri, primarno putem citokroma P450-3A4 (CYP3A4) i citokroma P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus se znatno metabolizira i u stijenci crijeva. Utvrđeno je nekoliko metabolita, no samo je jedan od njih pokazao *in vitro* da ima imunosupresivno djelovanje slično takrolimusu. Ostali metaboliti imaju slabo imunosupresivno djelovanje ili ga uopće nemaju. U sistemskom je krvotoku samo jedan od nedjelatnih metabolita prisutan u niskim koncentracijama. Iz toga se zaključuje da metaboliti ne pridonose farmakološkoj aktivnosti takrolimusa.

Eliminacija

Takrolimus je tvar s niskim klirensom. U zdravih je ispitanika prosječni klirens takrolimusa iz cijelog tijela, procijenjen na temelju koncentracija u punoj krvi, iznosio 2,25 l/sat, dok je u odraslih primatelja presatka jetre iznosio 4,1 l/sat, u primatelja presatka bubrega 6,7 l/sat, a u primatelja presatka srca 3,9 l/sat. Smatra se da su čimbenici poput niskog hematokrita i niske razine proteina, zbog čega je udio slobodnog takrolimusa veći, ili pojačanog metabolizma zbog kortikosteroida odgovorni za višu stopu klirensa primijećenu nakon presađivanja organa.

Takrolimus ima dug i varijabilan poluvijek. U zdravih je ispitanika prosječni poluvijek u punoj krvi otprilike 43 sata.

Nakon intravenske i peroralne primjene takrolimusa označenog izotopom ^{14}C , većina je radioaktivnosti bila eliminirana stolicom. Oko 2% radioaktivnosti izlučilo se mokraćom. Manje od 1% neizmijenjenog takrolimusa pronađeno je u mokraći i stolici, što ukazuje na to da se takrolimus gotovo potpuno metabolizira prije izlučivanja i da je žuč glavni put izlučivanja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti koja su provedena u štakora i babuna, primarno su bili zahvaćeni bubrezi i gušterača. U štakora je takrolimus prouzročio toksične učinke u živčanom sustavu i očima. Reverzibilni kardiotoksični učinci bili su primijećeni u kunića nakon intravenske primjene takrolimusa.

Kada se takrolimus primjenjuje intravenski kao brza infuzija/bolus injekcija pri dozi od 0,1 do 1,0 mg/kg, u nekih životinjskih vrsta je uočeno QTc produljenje. Vršna koncentracija u krvi postignuta s ovim dozama je bila viša od 150 ng/ml što je više nego 6 puta veće od srednjih vršnih koncentracija koje su uočene s Advagrafom u kliničkoj transplantaciji.

Embriofetalna toksičnost bila je primijećena u štakora i kunića, no samo pri dozama koje su prouzročile značajnu toksičnost u skotnih ženki. U ženki štakora je pri toksičnim dozama bila narušena reproduktivna funkcija, uključujući okot, dok je mladunčad pokazala smanjenu porođajnu težinu, preživljavanje i rast.

Negativni učinak takrolimusa na mušku plodnost u obliku smanjenja broja spermija i pokretljivosti primijećen je u štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

hipromeloza
etilceluloza
laktoza hidrat
magnezijev stearat.

Ovojnica kapsule:

titanijev dioksid (E 171)
željezov oksid, žuti (E 172)
željezov oksid, crveni (E 172)
natrijev laurilsulfat
želatina.

Tinta za označavanje (Opacode S-1-15083):

šelak
lecitin (soja)
simetikon
željezov oksid, crveni (E 172)
hidroksipropilceluloza.

6.2 Inkompatibilnosti

Takrolimus nije kompatibilan s PVC-om (polivinilkloridom). Cijevi, štrcaljke i ostali pribor koji se koristi u pripremi suspenzije sadržaja kapsule Advagrafa ne smije sadržavati PVC.

6.3 Rok valjanosti

3 godine
Nakon otvaranja aluminijskog omota: 1 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni PVC/PVDC aluminijski blister ili perforirani blister s jediničnim dozama u aluminijskom omotu sa sredstvom za sušenje; 10 kapsula po blisteru.

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Veličine pakiranja: 30, 50 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima ili 30x1, 50x1 i 100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Veličine pakiranja: 30, 50, 60 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima ili 30x1, 50x1, 60x1 i 100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Veličine pakiranja: 30, 50 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima ili 30x1, 50x1 i 100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Veličine pakiranja: 30, 50 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima ili 30x1, 50x1 i 100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Na temelju imunosupresivnih učinaka takrolimusa, tijekom pripreme lijeka treba izbjegavati udisanje ili izravni kontakt s kožom ili sluznicom formulacija za injekciju, praška ili granula sadržanih u lijekovima s takrolimusom. Ako dođe do takvog kontakta, oprati kožu i isprati zahvaćeno oko ili oči.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

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 tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

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 tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

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 tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. travnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13. travnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry, V93FC86
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem****1. NAZIV LIJEKA**

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu i sojin lecitin u tragovima. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30 x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jedanput na dan.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Advagraf 0,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

1. NAZIV LIJEKA

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. DRUGO

Jedanput na dan.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

ALUMINIJSKI OMOT Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem (30,50,100 aluminijski omot)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus
Primjena kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

6. DRUGO

Astellas Pharma Europe B.V.

Jedanput na dan.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem****1. NAZIV LIJEKA**

Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna kapsula sadrži 1 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu i sojin lecitin u tragovima. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30 x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
60 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
60x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jedanput na dan.
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Advagraf 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

1. NAZIV LIJEKA

Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. DRUGO

Jedanput na dan.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

**ALUMINIJSKI OMOT Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
(30, 50, 60, 100 aluminijski omot)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus
Primjena kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
60 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
60×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

6. DRUGO

Astellas Pharma Europe B.V.

Jedanput na dan.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem****1. NAZIV LIJEKA**

Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna kapsula sadrži 3 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu i sojin lecitin u tragovima. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30 x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jedanput na dan.
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Advagraf 3 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

1. NAZIV LIJEKA

Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. DRUGO

Jedanput na dan.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

**ALUMINIJSKI OMOT Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
(30, 50, 100 aluminijski omot)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus
Primjena kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

6. DRUGO

Astellas Pharma Europe B.V.

Jedanput na dan.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem****1. NAZIV LIJEKA**

Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna kapsula sadrži 5 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu i sojin lecitin u tragovima. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30 x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jedanput na dan.
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Advagraf 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

1. NAZIV LIJEKA

Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. DRUGO

Jedanput na dan.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

**ALUMINIJSKI OMOT Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
(30, 50, 100 aluminijski omot)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus
Primjena kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

6. DRUGO

Astellas Pharma Europe B.V.

Jedanput na dan.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

takrolimus

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Advagraf i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Advagraf
3. Kako uzimati Advagraf
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Advagraf
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Advagraf i za što se koristi

Advagraf sadrži djelatnu tvar takrolimus. Advagraf je imunosupresivni lijek. Nakon presađivanja organa (jetre, bubrega), Vaš imunološki sustav pokušat će odbaciti novi organ. Advagraf se primjenjuje za obuzdavanje imunološkog odgovora tijela, čime mu se omogućuje da prihvati presađeni organ.

Advagraf možete primiti i kad već imate reakciju odbacivanja presatka jetre, bubrega, srca ili nekog drugog organa, kada se terapijom koju ste prethodno uzimali nije mogao obuzdati imunološki odgovor nakon presađivanja.

Advagraf se primjenjuje u odraslih.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Advagraf

Nemojte uzimati Advagraf

- ako ste alergični (preosjetljivi) na takrolimus ili neki drugi sastojak lijeka Advagraf (vidjeti dio 6).
- ako ste alergični na sirolimus ili neki makrolidni antibiotik (npr. eritromicin, klaritromicin, josamicin).

Upozorenja i mjere opreza

Djelatna tvar i u Prografu i u Advagrafu je takrolimus. Međutim, Advagraf se uzima jedanput na dan, dok se Prograf uzima dvaput na dan. Razlog tome je taj što kapsule Advagrafa omogućuju produljeno oslobađanje takrolimusa (sporije oslobađanje tijekom duljeg razdoblja). Advagraf se ne može zamijeniti Prografom i obrnuto.

Obavijestite liječnika ako se sljedeći slučajevi odnose na Vas:

- ako uzimate neke od lijekova navedene niže u dijelu „Drugi lijekovi i Advagraf”.
- ako imate ili ste imali problema s jetrom
- ako imate proljev koji traje dulje od jednog dana

- ako osjećate jaku bol u trbuhu s drugim simptomima ili bez njih, kao što su zimica, vrućica, mučnina ili povraćanje
- ako imate promjenu električne aktivnosti srca zvane „produljenje QT-a“.
- ako imate ili ste imali oštećenje najmanjih krvnih žila, znane kao mikroangiopatija/trombotska trombocitopenična purpura/hemolitičko-uremijski sindrom. Recite svom liječniku ukoliko razvijete vrućicu, modrice ispod kože (koje mogu izgledati kao crvene točke), neobjašnjivi umor, zbunjenost, žutilo kože ili očiju, smanjeni volumen urina, gubitak vida ili napadaje (pogledajte dio 4.) Rizik razvoja ovih simptoma se povećava kada se istovremeno uzima takrolimus i sirolimus.

Izbjegavajte uzimanje bilo kakvih biljnih preparata, npr. gospine trave (*Hypericum perforatum*) ili bilo kojeg drugog biljnog ljekovitog pripravka jer to može utjecati na učinkovitost i veličinu doze Advagrafa koju trebate primiti. Ako imate nedoumica, obratite se svom liječniku prije uzimanja bilo kakvih biljnih ljekovitih pripravaka ili preparata.

Liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu Advagrafa.

Morate se redovito javljati liječniku. Liječnik će Vam s vremena na vrijeme napraviti pretrage krvi, mokraće, srca i očiju, kako bi odredio pravu dozu Advagrafa.

Za vrijeme liječenja Advagrafom potrebno je ograničiti izlaganje suncu i UV (ultraljubičastim) zrakama. Razlog tome je taj što imunosupresivi povećavaju rizik od raka kože. Nosite odgovarajuću zaštitnu odjeću i koristite sredstva za sunčanje sa visokim faktorom zaštite.

Mjera opreza prilikom rukovanja:

Tijekom pripreme lijeka trebate izbjegavati izravni kontakt s bilo kojim dijelom tijela poput kože ili očiju, ili udisanje otopina za injekciju, praška ili granula sadržanih u lijekovima s takrolimusom. Ako dođe do takvog kontakta, operite kožu i oči.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena Advagrafa u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Advagraf

Molimo obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez liječničkog recepta i biljne preparate.

Ne preporučuje se uzimanje Advagrafa zajedno s ciklosporinom (drugi lijek koji se koristi za sprječavanje odbacivanja organa nakon presađivanja).

Ako se idete liječniku koji nije Vaš liječnik specijalist iz područja transplantacijske medicine, obavijestite ga da uzimate takrolimus. Vaš će se liječnik možda trebati konzultirati s Vašim liječnikom specijalistom transplantacijske medicine kako bi utvrdio smijete li uzimati drugi lijek koji bi mogao povećati ili smanjiti razinu takrolimusa u krvi.

Razina Advagrafa u krvi može se promijeniti zbog utjecaja drugih lijekova koje uzimate, kao što se i razine drugih lijekova u krvi mogu promijeniti zbog utjecaja Advagrafa pa će možda biti potrebno prekinuti, povišiti ili sniziti dozu Advagrafa.

Neki bolesnici imali su povećanje razina takrolimusa u krvi dok su uzimali druge lijekove. To bi moglo izazvati ozbiljne nuspojave, kao što su problemi s bubrezima, problemi živčanog sustava i smetnje u srčanom ritmu (pogledajte dio 4).

Učinak na razine lijeka Advagraf u krvi može se pojaviti vrlo brzo nakon početka primjene drugog lijeka, stoga će možda biti potrebno učestalo kontinuirano praćenje razina lijeka Advagraf u Vašoj krvi unutar prvih nekoliko dana od početka primjene drugog lijeka i učestalo tijekom trajanja liječenja drugim lijekom. Neki drugi lijekovi mogu prouzročiti smanjenje razina takrolimusa u krvi, što bi moglo povećati rizik od odbacivanja presađenog organa. Obavezno obavijestite liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali sljedeće lijekove:

- lijekove protiv gljivica i antibiotike, osobito takozvane makrolidne antibiotike, koji se koriste za liječenje infekcija, npr. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klotrimazol, izavukonazol, mikonazol, kaspofungin, telitromicin, eritromicin, klaritromicin, jozamicin, azitromicin, rifampicin, rifabutin, izoniazid i flukloksacilin
- letermovir, koji se koristi za sprječavanje bolesti uzrokovane citomegalovirusom (CMV)
- inhibitore proteaze HIV-a (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), pojačivač učinka drugih lijekova kobicistat i tablete koje sadrže kombinaciju lijekova, ili nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze HIV-a (efavirenz, etravirin, nevirapin) koji se primjenjuju za liječenje infekcije HIV-om
- inhibitori proteaze HCV-a (npr. telaprevir, boceprevir i kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom ili bez njega, elbasvir/grazoprevir i glecaprevir/pibrentasvir), za liječenje hepatitisa C
- nilotinib i imatinib, idelalisib, ceritinib, krizotinib, apalutamid, enzalutamid ili mitotan (koji se koriste za liječenje određenih vrsta raka)
- mikofenolna kiselina, koja se koristi za potiskivanje imunskog sustava radi sprječavanja odbacivanja presađenog organa
- lijekove protiv čira želuca i refluksa želučane kiseline (npr. omeprazol, lansoprazol ili cimetidin)
- antiemetike, koji se primjenjuju protiv mučnine i povraćanja (npr. metoklopramid)
- cisaprid ili antacid magnezij-aluminij-hidroksid, koji se primjenjuju za liječenje žgaravice
- kontracepcijske pilule ili druge hormonalne lijekove koji sadrže etinilestradiol, hormonalne lijekove koji sadrže danazol
- lijekove za liječenje povišenog arterijskog tlaka ili srčanih problema (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem i verapamil)
- antiaritmike (amiodaron) koji se primjenjuju za kontrolu aritmija (neujednačeni otkucaji srca)
- lijekove poznate pod nazivom „statini“, koji se primjenjuju za liječenje povišenog kolesterola i triglicerida
- karbamazepin, fenitoin ili fenobarbital, za liječenje epilepsije
- metamizol, koji se koristi za liječenje boli i vrućice
- kortikosteroide prednizolon i metilprednizolon, koji pripadaju klasi kortikosteroida koji se primjenjuju za liječenje upala ili potiskivanje aktivnosti imunološkog sustava (npr. u odbacivanju presatka)
- nefazodon, koji se primjenjuje za liječenje depresije
- biljne pripravke koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) ili ekstrakte biljke *Schisandra sphenanthera*
- kanabidiol (koji se među ostalim, koristi za liječenje napadaja).

Obavijestite svog liječnika akoimate lijekove za liječenje hepatitisa C. Lijek za liječenje hepatitisa C može izmijeniti funkciju Vaše jetre i utjecati na razine takrolimusa u krvi. Razine takrolimusa u krvi mogu se smanjiti ili povećati ovisno o lijekovima koji su propisani za hepatitis C. Vaš će liječnik možda trebati pomno pratiti razine takrolimusa u krvi i napraviti potrebne prilagodbe u dozi Advagrafa nakon što započnete liječenje za hepatitis C.

Obavijestite liječnika ako uzimate ili morate uzeti ibuprofen (koji se primjenjuje za liječenje vrućice, upale ili bola), antibiotike (kotrimoksazol, vankomicin ili aminoglikozidni antibiotici poput gentamicina), amfotericin B (koji se primjenjuje za liječenje gljivičnih infekcija) ili antivirusne lijekove (koji se primjenjuju za liječenje virusnih infekcija npr. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foskarnet). Ako se uzmu zajedno s Advagrafom, ti lijekovi mogu pogoršati probleme s bubrezima ili živčanim sustavom.

Recite svom liječniku ukoliko uzimate sirolimus ili everolimus. Kada se takrolimus primjenjuje zajedno sa sirolimusom ili everolimusom, rizik od razvoja trombotske mikroangiopatije, trombotske trombocitopenične purpure, i hemolitičko-uremijskog sindroma, se može povećati (pogledajte dio 4.).

Vaš liječnik također mora znati uzimate li za vrijeme liječenja Advagrafom dodatke kalija ili određene diuretike koji se primjenjuju kod liječenja zatajenja srca, povišenog krvnog tlaka i bubrežne bolesti (npr. amilorid, triamteren ili spironolakton); ili antibiotike trimetoprim ili kotrimoksazol koji mogu povišiti razinu kalija u Vašoj krvi, nesteroidne protuupalne lijekove (npr. ibuprofen) koji se primjenjuju kod

vrućice, upale i bola, antikoagulanse (za razrjeđivanje krvi) ili lijekove za šećernu bolest koji se uzimaju na usta.

Ako se morate cijepiti, prethodno obavijestite o tome svog liječnika.

Advagraf s hranom i pićem

Izbjegavajte grejpfrut (i sok od grejpfruta) dok uzimate Advagraf, jer može utjecati na razinu lijeka u krvi.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Jedno ispitivanje ocjenjivalo je ishode trudnoća u žena koje su primale takrolimus i onih koje su primale druge imunosupresive. Iako dokazi iz ovog ispitivanja nisu bili dovoljni za donošenje zaključaka, veće stope spontanijih pobačaja zabilježene su među primateljicama presatka jetre i bubrega liječenih takrolimusom, a kod primateljica presatka bubrega zabilježene su veće stope dugotrajne hipertenzije povezane s gubitkom proteina u urinu koja se razvija tijekom trudnoće ili razdoblju nakon poroda (stanje pod nazivom preeklampsija). Ovo ispitivanje nije pokazalo povećan rizik od velikih urođenih mana povezanih s uzimanjem Advagrafa.

Advagraf se izlučuje u majčino mlijeko, stoga ne smijete dojit za vrijeme uzimanja Advagrafa.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako nakon uzimanja Advagrafa imate omaglicu, osjećate pospanost ili Vam je zamućen vid, nemojte voziti, koristiti alate ili upravljati strojevima. Takvi se učinci češće javljaju ako se Advagraf uzima s alkoholom.

Advagraf sadrži laktozu, natrij i sojin lecitin

Advagraf sadrži laktozu (mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

Tinta kojom su otisnute oznake na kapsulama Advagrafa sadrži sojin lecitin. Ako ste alergični na kikiriki ili soju, potražite savjet liječnika kako biste mogli procijeniti smijete li uzimati ovaj lijek.

3. Kako uzimati Advagraf

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Ovaj lijek Vam treba propisati liječnik s iskustvom u liječenju transplantiranih bolesnika.

Pazite da Vam svaki put kad podižete lijek na recept daju istu vrstu lijeka s takrolimusom, osim ako Vaš liječnik specijalist iz područja transplantacijske medicine nije odlučio da morate promijeniti oblik takrolimusa koji uzimate. Advagraf se treba uzeti jedanput na dan. Ako lijek nema uobičajeni izgled ili su upute o doziranju drugačije, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku kako biste provjerili jeste li dobili ispravan lijek.

Početnu dozu za sprječavanje odbacivanja presađenog organa odredit će liječnik tako što će je izračunati prema Vašoj tjelesnoj težini. Početne dnevne doze neposredno nakon presađivanja općenito se kreću u rasponu od

0,10 – 0,30 mg po kg tjelesne težine na dan

ovisno o tome koji je organ presađen. Navedene iste doze se mogu primijeniti za liječenje odbacivanja presađenog organa.

Doza koju ćete uzimati ovisit će o Vašem općem stanju i drugom imunosupresivnom lijeku koji uzimate.

U početku liječenja Advagrafom, liječnik će Vam često raditi krvne pretrage kako bi odredio ispravnu dozu. Nakon toga, liječnik će Vam morati redovito raditi krvne pretrage kako bi utvrdio ispravnu dozu

i po potrebi je prilagodio. Liječnik će obično smanjiti dozu Advagrafa kad Vam se stanje stabilizira. Liječnik će Vam reći koliko točno kapsula da uzimate.

Advagraf ćete morati uzimati svakodnevno, sve dok Vam je potrebna imunosupresija, da bi se spriječilo odbacivanje presađenog organa. Morate redovito ići na liječnički pregled.

Advagraf se uzima kroz usta svakog jutra jedanput na dan. Uzmite Advagraf na prazan želudac ili 2 do 3 sata nakon obroka. Pričekajte najmanje jedan sat do sljedećeg obroka. Kapsule popijte čim ste ih izvadili iz blistera. Kapsule morate progutati **cijele** uz čašu vode. Pazite da ne progutate sredstvo za sušenje koje se nalazi u omotu od folije.

Ako uzmete više Advagrafa nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše Advagrafa, odmah se javite liječniku ili otidite u najbližu službu hitne pomoći.

Ako ste zaboravili uzeti Advagraf

Ako ste ujutro zaboravili uzeti kapsule Advagrafa, uzmite ih čim prije istog dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu sljedećeg jutra.

Ako prestanete uzimati Advagraf

Prestanak liječenja Advagrafom može povisiti rizik od odbacivanja presađenog organa. Nemojte prestati uzimati lijek osim ako Vam to nije savjetovao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Advagraf može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Advagraf slabi obrambene mehanizme tijela (imunološki sustav), koji neće biti tako učinkovit u obrani od infekcija kao obično. Zbog toga možete postati osjetljiviji na infekcije dok uzimate Advagraf.

Pojedine infekcije mogu biti ozbiljne ili dovesti do smrti, a mogu uključivati infekcije uzrokovane bakterijama, virusima, gljivicama, parazitima ili neke druge infekcije.

Odmah obavijestite svog liječnika ukoliko primijetite znakove infekcije uključujući:

- vrućicu, kašalj, grlobolju, osjećaj slabosti ili opće loše osjećanje
- gubitak pamćenja, probleme s razmišljanjem, poteškoće s hodaњem ili gubitak vida – to se može dogoditi radi vrlo rijetke, ozbiljne infekcije mozga koja može dovesti do smrti (progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili PML)

Mogu nastupiti izraziti učinci, uključujući alergijske i anafilaktičke reakcije. Nakon uzimanja Advagrafa zabilježene su dobroćudne i zloćudne novotvorine.

Odmah obavijestite Vašeg liječnika ukoliko primijetite ili posumnjate na neku od sljedećih nuspojava:

Ozbiljne česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 od 10 ljudi):

- puknuće stijenke probavnih organa (gastrointestinalne perforacije): jaka bol u trbuhu s drugim simptomima ili bez njih, kao što su zimica, vrućica, mučnina ili povraćanje
- nedovoljno funkcioniranje Vašeg presađenog organa
- zamagljen vid

Ozbiljne manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 od 100 ljudi):

- trombotska mikroangiopatija (oštećenje najmanjih krvnih žila) uključujući hemolitičko-uremijski sindrom, stanje sa sljedećim simptomima: smanjenje ili izostanak stvaranja urina

(akutno zatajenje bubrega), ekstremni umor, žuta boja kože ili bjeloočnica (žutica) i neuobičajene modrice ili krvarenje i znakovi infekcije

Ozbiljne rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 od 1000 ljudi):

- trombotska trombocitopenična purpura, stanje koje uključuje oštećenje najmanjih krvnih žila i karakterizirano je vrućicom i potkožnim modricama koje se mogu pojaviti kao crvene točkice, sa ili bez neobjašnjivog pretjeranog umora, smetenosti, žuta boja kože ili bjeloočnica (žutica), sa simptomima akutnog zatajenja bubrega (smanjenje ili izostanak stvaranja urina), gubitak vida i napadaji
- toksična epidermalna nekroliza: (oštećenja) erozije i mjehurići kože ili sluznica, crvena otečena koža koja se ljušti i može zahvatiti velik dio tijela
- sljepoća

Ozbiljne vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 od 10 000 ljudi):

- Stevens-Johnsonov sindrom: neobjašnjiva rasprostranjena bol na koži, oticanje lica, ozbiljna bolest sa stvaranjem mjehura na koži, u ustima, na očima i spolnim organima, koprivnjača, oticanje jezika, crveni ili ljubičasti kožni osip koji se širi, ljuštenje kože
- *Torsades de pointes*: promjene srčane frekvencije koje mogu i ne moraju biti praćene simptomima kao što su bol u prsnoj koži (angina), nesvjestica, vrtoglavica ili mučnina, palpitacije (osjećaj lupanja srca) i otežano disanje

Ozbiljne nuspojave – učestalost nepoznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne): produljeni proljev, vrućica i grlobolja
- nakon liječenja zabilježeni su dobroćudni i zloćudni tumori kao rezultat imunosupresije, uključujući zloćudne vrste raka kože i rijetku vrstu raka koji može uključivati lezije na koži, poznatog kao Kaposijev sarkom. Simptomi uključuju promjene na koži, kao što su nove promjene boje, lezije ili izrasline ili promjena postojećih.
- prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije crvene loze (vrlo veliko sniženje broja crvenih krvnih stanica), hemolitičke anemije (smanjenje broja crvenih krvnih stanica zbog pojačanog raspadanja crvenih krvnih stanica praćeno umorom) i febrilne neutropenije (smanjenje vrste bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije, praćeno vrućicom). Nije poznato koliko se često te nuspojave javljaju. Simptomi mogu izostati ili ovisno o težini stanja, možete osjetiti: umor, ravnodušnost, abnormalno blijedu boju kože, nedostatak zraka, omaglicu, glavobolju, bol u prsnoj koži i hladnoću u šakama i stopalima
- slučajevi agranulocitoze (veliko sniženje broja bijelih krvnih stanica praćeno ranicama u ustima, vrućicom i infekcijom/infekcijama). Simptomi mogu izostati ili ovisno o ozbiljnosti stanja, možete osjetiti iznenadnu vrućicu, zimicu ili grlobolju
- alergijske i anafilaktičke reakcije sa sljedećim simptomima: iznenadni osip koji svrbi (koprivnjača), oticanje šaka, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla (koje može izazvati poteškoće s gutanjem ili disanjem) i možete osjetiti nesvjesticu
- sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES): glavobolja, smetenost, promjene raspoloženja, napadaji i poremećaji vida. To mogu biti znakovi poremećaja poznatog kao sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), koji je prijavljen u nekih bolesnika liječenih takrolimusom
- optička neuropatija (poremećaj optičkog živca): problemi s vidom kao što je zamućen vid, promjene kolornog vida (raspoznavanja boja), poteškoće s raspoznavanjem detalja ili ograničenost vidnog polja

Nakon primanja lijeka Advagraf mogu se pojaviti i niže navedene nuspojave koje mogu biti ozbiljne:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 u 10 ljudi):

- povišen šećer u krvi, šećerna bolest, povišen kalij u krvi
- poteškoće sa spavanjem
- drhtanje, glavobolja
- povišen arterijski tlak
- poremećeni nalazi jetrenih funkcija

- proljev, mučnina
- problemi s bubrezima

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 od 10 ljudi):

- smanjen broj krvnih stanica (krvnih pločica, crvenih ili bijelih krvnih stanica), povećan broj bijelih krvnih stanica, promjene u broju crvenih krvnih stanica (vidljivo u krvnim pretragama)
- snižen magnezij, fosfati, kalij, kalcij ili natrij u krvi, opterećenje tekućinom, povišena mokraćna kiselina ili lipidi u krvi, smanjen apetit, povišena kiselost krvi, druge promjene u elektrolitima krvi (viđene na krvnim pretragama)
- simptomi tjeskobe, smetenost i dezorijentacija, depresija, promjene raspoloženja, noćne more, halucinacije, psihički poremećaji
- napadaji, poremećaji svijesti, trnci i utrnulost (ponekad bolna) šaka i stopala, omaglica, narušena sposobnost pisanja, poremećaji živčanog sustava
- pojačana osjetljivost na svjetlo, poremećaji oka
- zvonjenje u ušima
- smanjen protok krvi kroz krvne žile srca, ubrzani otkucaji srca
- krvarenje, djelomično ili potpuno začepljenje krvnih žila, snižen krvni tlak
- nedostatak zraka, promjene u plućnom tkivu, nakupljanje tekućine oko pluća, upala grla, kašalj, simptomi nalik gripi
- upale ili ulkusi koji izazivaju bol u trbuhu ili proljev, krvarenje u želucu, upale ili ulkusi u ustima, nakupljanje tekućine u trbuhu, povraćanje, bol u trbuhu, probavne tegobe, zatvor, vjetrovi, nadutost, mekana stolica, problemi sa želucom
- poremećaji žučnih puteva, žuta boja kože zbog problema s jetrom, oštećenje tkiva jetre i upala jetre
- svrbež, osip, gubitak kose, akne, pojačano znojenje
- bol u zglobovima, udovima, leđima i stopalima, grčevi u mišićima
- nedostatna funkcija bubrega, smanjeno stvaranje mokraće, otežano ili bolno mokrenje
- opća slabost, vrućica, zadržavanje tekućine u tijelu, bol i neugoda, povišenje enzima alkalne fosfataze u krvi, povećanje tjelesne težine, poremećen osjećaj temperature

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 u 100 ljudi):

- promjene u grušanju krvi, smanjenje broja svih vrsta krvnih stanica (vidljivo je u krvnim pretragama)
- dehidracija
- snižene bjelancevine ili šećer u krvi, povišeni fosfati u krvi
- koma, krvarenje u mozgu, moždani udar, paraliza, moždani poremećaji, poremećaji govora i jezika, problemi s pamćenjem
- zamućenost očne leće
- oštećen sluh
- nepravilni otkucaji srca, preskakivanje otkucaja srca, smanjena učinkovitost rada srca, poremećaj srčanog mišića, povećanje srčanog mišića, pojačano udaranje srca, poremećen EKG, poremećena brzina rada srca i pulsa
- krvni ugrušak u veni udova, šok
- poteškoće s disanjem, poremećaji dišnog sustava, astma
- opstrukcija crijeva, povišena razina enzima amilaze u krvi, povrat sadržaja želuca u grlo, usporeno pražnjenje želuca
- upala kože, osjećaj pečenja pri izlaganju suncu
- poremećaji zglobova
- nemogućnost mokrenja, bolne menstruacije i poremećeno menstrualno krvarenje
- zatajivanje nekih organa, bolest slična gripi, pojačana osjetljivost na toplinu i hladnoću, osjećaj pritiska u prsištu, osjećaj nervoze ili bolesti, povišene razine enzima laktat dehidrogenaze u krvi, smanjenje tjelesne težine

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 u 1000 ljudi):

- sitna krvarenja u kožu zbog krvnih ugrušaka
- pojačana ukočenost mišića
- gluhoća

- nakupljanje tekućine oko srca
- akutni nedostatak zraka
- stvaranje ciste u gušterači
- problemi s protokom krvi kroz jetru
- žeđ, padovi, osjećaj stezanja u prsištu, smanjena pokretljivost, čir

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 u 10 000 ljudi):

- mišićna slabost
- poremećen nalaz srca
- zatajenje jetre
- bolno mokrenje i krv u mokraći
- povećanje masnog tkiva

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Advagraf

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Advagraf se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Sve tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem moraju se potrošiti u roku od 1 godine po otvaranju aluminijskog omota.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Advagraf sadrži

- Djelatna tvar je takrolimus.
Jedna kapsula Advagrafa 0,5 mg sadrži 0,5 mg takrolimusa (u obliku hidrata).
Jedna kapsula Advagrafa 1 mg sadrži 1 mg takrolimusa (u obliku hidrata).
Jedna kapsula Advagrafa 3 mg sadrži 3 mg takrolimusa (u obliku hidrata).
Jedna kapsula Advagrafa 5 mg sadrži 5 mg takrolimusa (u obliku hidrata).
- Drugi sastojci su:
Sadržaj kapsule: hipromeloza, etilceluloza, laktoza, magnezijev stearat.
Ovojnica kapsule: titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E 172), crveni željezov oksid (E 172), natrijev laurilsulfat, želatina.
Tinta za označavanje: šelak, lecitin (soja), simetikon, crveni željezov oksid (E 172), hidroksipropilceluloza.

Kako Advagraf izgleda i sadržaj pakiranja

Advagraf 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem tvrde su želatinske kapsule s crveno otisnutom oznakom „0.5 mg“ na svijetložutoj kapici kapsule i „★ 647“ na narančastom tijelu kapsule, koje sadrže bijeli prašak.

Advagraf 0,5 mg pakiran je u blistere ili perforirane blistere s jediničnim dozama koji sadrže 10 kapsula u zaštitnom omotu, uključujući sredstvo za sušenje. Dostupan je u pakiranjima od 30, 50 i 100 tvrdih

kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima i pakiranjima od 30x1, 50x1 i 100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Advagraf 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem tvrde su želatinske kapsule s crveno otisnutom oznakom „1 mg” na bijeloj kapici kapsule i „★ 677” na narančastom tijelu kapsule, koje sadrže bijeli prašak.

Advagraf 1 mg pakiran je u blistere ili perforirane blistere s jediničnim dozama koji sadrže 10 kapsula u zaštitnom omotu, uključujući sredstvo za sušenje. Dostupan je u pakiranjima od 30, 50, 60 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima i pakiranjima od 30x1, 50x1, 60x1 i 100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Advagraf 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem tvrde su želatinske kapsule s crveno otisnutom oznakom „3 mg” na narančastoj kapici kapsule i „★ 637” na narančastom tijelu kapsule, koje sadrže bijeli prašak.

Advagraf 3 mg pakiran je u blistere ili perforirane blistere s jediničnim dozama koji sadrže 10 kapsula u zaštitnom omotu, uključujući sredstvo za sušenje. Dostupan je u pakiranjima od 30, 50 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima i pakiranjima od 30x1, 50x1 i 100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Advagraf 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem tvrde su želatinske kapsule s crveno otisnutom oznakom „5 mg” na sivkastocrvenoj kapici kapsule i „★ 687” na narančastom tijelu kapsule, koje sadrže bijeli prašak.

Advagraf 5 mg pakiran je u blistere ili perforirane blistere s jediničnim dozama koji sadrže 10 kapsula u zaštitnom omotu, uključujući sredstvo za sušenje. Dostupan je u pakiranjima od 30, 50 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima i pakiranjima od 30x1, 50x1 i 100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemska

Proizvođač:

Astellas Ireland Co., Ltd.

Killorglin, County Kerry, V93FC86

Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

България

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: + 359 2 862 53 72

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: +420 221 401 500

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.

Tel.: +370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Magyarország

Astellas Pharma Kft.

Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf.: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma d.o.o .
Tel: + 371 67 619365

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 9 85606000

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za takrolimus (sistemske formulacije), znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o slučajevima Kaposijevog sarkoma iz podataka iz kliničkih ispitivanja, literature i spontanijih prijava, uključujući slučajeve s bliskom vremenskom povezanošću i niz slučajeva sa smrtnim ishodom, te s obzirom na vjerojatni mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročno-posljedični odnos između sistemski primijenjenog takrolimusa i Kaposijevog sarkoma barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je informacije o lijeku za lijekove koji sadrže takrolimus za sistemsku primjenu potrebno izmijeniti u skladu s tim.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za takrolimus (sistemske formulacije), CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) takrolimus (sistemske formulacije) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.