PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

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

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

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

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

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním.

Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Želatínové kapsuly s červeným označením „0.5 mg“ na svetložltej časti a „✶ 647“ na oranžovej časti obsahujúce biely prášok.

Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Želatínové kapsuly s červeným označením „1 mg“ na bielej časti a „✶ 677“ na oranžovej časti obsahujúce biely prášok.

Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Želatínové kapsuly s červeným označením „3 mg“ na oranžovej časti a „✶ 637“ na druhej oranžovej časti obsahujúce biely prášok.

Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Profylaxia rejekcie transplantátu u dospelých príjemcov štepu pečene alebo obličiek.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

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

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

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

<u>*Profylaxia rejekcie obličkového transplantátu*</u>
Perorálna terapia liekom Advagraf sa má začať dávkou 0,20 – 0,30 mg/kg/deň, ktorá sa užíva raz denne ráno. Aplikácia sa má začať do 24 hodín po ukončení operácie.
Počas potransplantačného obdobia sa dávky lieku Advagraf zvyčajne znížia. V niektorých prípadoch je možné ukončiť súbežnú imunosupresívnu liečbu a prejsť na monoterapiu liekom Advagraf. Potransplantačné zmeny stavu pacienta môžu zmeniť farmakokinetiku takrolimu a vyžadovať si ďalšie úpravy dávky.

Profylaxia rejekcie pečeňového transplantátu
Perorálna terapia liekom Advagraf sa má začať dávkou 0,10 – 0,20 mg/kg/deň, ktorá sa užíva raz denne ráno. Aplikácia sa má začať približne 12-18 hodín po ukončení operácie.
Počas potransplantačného obdobia sa dávky lieku Advagraf zvyčajne znížia. V niektorých prípadoch je možné ukončiť súbežnú imunosupresívnu liečbu a prejsť na monoterapiu liekom Advagraf. Potransplantačné zlepšenie stavu pacienta môže zmeniť farmakokinetiku takrolimu a vyžadovať si ďalšie úpravy dávky.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

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

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

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

Látky s potenciálom interakcie
Inhibítory alebo induktory CYP3A4 sa majú súbežne podávať s takrolimom po konzultácii so špecialistom v oblasti transplantológie z dôvodu možnej liekovej interakcie, ktorá môže spôsobiť závažné nežiaduce reakcie vrátane odmietnutia transplantovaného orgánu alebo toxicity (pozri časť 4.5).

Inhibítory CYP3A4
Súbežné užívanie s inhibítormi CYP3A4 môže zvýšiť hladiny takrolimu v krvi, čo môže viesť k závažným nežiaducim reakciám vrátane nefrotoxicity, neurotoxicity a predĺženia QT intervalu. Odporúča sa vyhýbať súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. ritonavir, kobicistát, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycín, klaritromycín alebo josamycín)

s takrolimom. Ak je to nevyhnutné, pravidelne sa majú sledovať hladiny takrolimu v krvi. Sledovanie sa má začať v prvých dňoch súbežného podávania pod dohľadom špecialistu na transplantológiu, aby bolo možné v prípade potreby upraviť dávku takrolimu s cieľom udržať podobnú expozíciu takrolimu. Funkcia obličiek, EKG vrátane QT intervalu a klinický stav pacienta sa majú tiež pozorne sledovať. Úprava dávky musí byť založená na posúdení individuálnej situácie každého pacienta. Na začiatku liečby môže byť potrebné okamžité zníženie dávky (pozri časť 4.5).

Podobne môže ukončenie užívania inhibítorov CYP3A4 ovplyvniť rýchlosť metabolizmu takrolimu, čo môže viesť k subterapeutickým hladinám takrolimu v krvi, a preto sa vyžaduje dôkladné sledovanie a dohľad špecialistu v oblasti transplantológie.

Induktory CYP3A4
Súbežné užívanie s induktormi CYP3A4 môže znížiť hladiny takrolimu v krvi, čo môže zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu. Odporúča sa vyhýbať súbežnému užívaniu takrolimu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín). Ak je to nevyhnutné, pravidelne sa majú sledovať hladiny takrolimu v krvi. Sledovanie sa má začať v prvých dňoch súbežného podávania pod dohľadom špecialistu na transplantológiu, aby bolo možné v prípade potreby upraviť dávku takrolimu s cieľom udržať podobnú expozíciu takrolimu. Funkčnosť štepu sa má tiež dôkladne sledovať (pozri časť 4.5).

Podobne môže ukončenie užívania induktorov CYP3A4 ovplyvniť rýchlosť metabolizmu takrolimu, čo môže viesť k supraterapeutickým hladinám takrolimu v krvi, a preto sa vyžaduje dôkladné sledovanie a dohľad špecialistu v oblasti transplantológie.

P-glykoproteín
Pri súbežnom podávaní takrolimu s liekmi, ktoré inhibujú P-glykoproteín, je potrebné postupovať opatrne, pretože môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácie takrolimu. Koncentráciu takrolimu v plnej krvi a klinický stav pacienta je potrebné pozorne sledovať. Môže byť potrebná úprava dávky takrolimu (pozri časť 4.5).

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

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

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

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

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

<u>Nefrotoxicita</u>
Takrolimus môže spôsobiť poruchu funkcie obličiek u pacientov po transplantácii. Akútne poškodenie obličiek bez aktívneho zásahu môže prejsť do chronického poškodenia obličiek. Pacienti s poruchou funkcie obličiek sa majú dôkladne sledovať, pretože môže byť potrebné zníženie dávky takrolimu. Riziko nefrotoxicity sa môže zvýšiť v prípade súbežného podávania takrolimu s liekmi spájanými s nefrotoxicitou (pozri časť 4.5). Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu takrolimu s liekmi so známymi nefrotoxickými účinkami. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, má sa

dôkladne sledovať koncentrácia takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu a funkcia obličiek. V prípade výskytu nefrotoxicity sa má zvážiť zníženie dávky.

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

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

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

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

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

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

Infekcie vrátane oportúnnych infekcií
U pacientov liečených imunosupresívami, vrátane lieku Advagraf, je zvýšené riziko infekcií vrátane oportúnnych infekcií (bakteriálnych, mykotických, vírusových a protozoálnych) napr. CMV infekcia, nefropatia súvisiaca s BK vírusom a progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) súvisiaca s JC vírusom. Pacienti sú tiež vystavení zvýšenému riziku vzniku infekcií vírusovej hepatitídy (napr. reaktivácia hepatitídy B a C a infekcia de novo, ako aj hepatitída E, ktorá môže prejsť do chronickej formy). Tieto infekcie často súvisia s vysokou celkovou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť

k závažným až fatálnym stavom vrátane rejekcie štepu, ktoré majú lekári zvážiť pri diferenciálnej diagnostike u imunosuprimovaných pacientov so zhoršujúcou sa funkciou pečene a obličiek alebo neurologickými príznakmi. Prevencia a liečba má prebiehať v súlade s príslušnými klinickými usmerneniami.

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

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

Trombotická mikroangiopatia (thrombotic microangiopathy, TMA) (vrátane hemolyticko-uremického syndrómu (haemolytic uraemic syndrome, HUS) a trombotickej trombocytopenickej purpury (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP))
Diagnóza TMA vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP) a hemolyticko-uremického syndrómu (HUS), ktoré niekedy vedú k zlyhaniu obličiek alebo k úmrtiu, sa má zvážiť u pacientov s hemolytickou anémiou, trombocytopéniou, únavou, kolísajúcimi neurologickými prejavmi, poruchou funkcie obličiek a horúčkou. Ak sa diagnostikuje TMA, je potrebná rýchla liečba a podľa uváženia ošetrujúceho lekára sa má zvážiť vysadenie takrolimu.

Súbežné podávanie takrolimu s inhibítorom cieľovej cicavčej kinázy rapamycínu (mammalian target of rapamycin, mTOR) (napr. sirolimus, everolimus) môže zvýšiť riziko trombotickej mikroangiopatie (vrátane hemolyticko-uremického syndrómu a trombotickej trombocytopenickej purpury).

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

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

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

Pomocné látky
Keďže kapsuly Advagraf s predĺženým uvoľňovaním obsahujú laktózu, pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Potlačová farba použitá na označenie kapsúl Advagraf obsahuje sójový lecitín. U pacientov, ktorí sú precitlivení na arašidy alebo sóju, sa má zvážiť pomer rizika a závažnosti precitlivenosti a prínosu použitia lieku Advagraf. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolické interakcie
Systémovo dostupný takrolimus sa metabolizuje pečeňovým CYP3A4. Existuje aj dôkaz o gastrointestinálnom metabolizme pomocou CYP3A4 v črevnej stene. Súbežné užívanie liekov alebo rastlinných prípravkov, o ktorých je známe, že inhibujú alebo indukujú CYP3A4, môže ovplyvniť metabolizmus takrolimu, a tak znížiť alebo zvýšiť jeho hladinu v krvi. Podobne môže ukončenie užívania takýchto liekov alebo rastlinných prípravkov ovplyvniť rýchlosť metabolizmu takrolimu, a tým hladiny takrolimu v krvi.

Farmakokinetické štúdie naznačujú, že zvýšenie hladiny takrolimu v krvi pri súbežnom podávaní s inhibítormi CYP3A4 je predovšetkým následok zvýšenia perorálnej biodostupnosti takrolimu inhibíciou gastrointestinálneho metabolizmu. Vplyv na hepatálny klírens je menej výrazný.

Pri súbežnom používaní akýchkoľvek látok, ktoré by mohli meniť metabolizmus CYP3A4, sa dôrazne odporúča pod dohľadom špecialistu v oblasti transplantológie dôkladne sledovať hladiny takrolimu v krvi, funkčnosť štepu, rovnako ako aj predĺženie QT intervalu (na EKG), funkciu obličiek a ďalšie nežiaduce účinky vrátane neurotoxicity a nastaviť vhodnú dávku alebo prerušiť podávanie takrolimu, ak je to potrebné na udržanie podobnej expozície takrolimu (pozri časti 4.2 a 4.4). Podobne sa majú pacienti pozorne sledovať pri užívaní takrolimu súbežne s viacerými liečivami, ktoré ovplyvňujú CYP3A4, keďže účinky na expozíciu takrolimu môžu byť zosilnené alebo potlačené.

Lieky, ktoré majú účinky na takrolimus, sú uvedené v tabuľke nižšie. Zoznam príkladov vzájomných liekových interakcií nie je konečný ani úplný, preto je nutné prečítať si popis ku každému lieku, ktorý sa podáva súbežne s takrolimom, s cieľom oboznámiť sa s informáciami súvisiacimi so spôsobom metabolizmu, interakciami, možnými rizikami a konkrétnymi krokmi, ktoré treba uskutočniť v súvislosti so súbežným podávaním.

Lieky, ktoré majú účinky na takrolimus

Trieda alebo názov lieku/liečiva	Účinok na vzájomné liekové interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Grapefruit alebo grapefruitový džús	Môže zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) *[pozri časť 4.4]*.	Vyhýbajte sa konzumácii grapefruitov alebo grapefruitového džúsu.
Cyklosporín	Môže zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu. Okrem toho sa môžu vyskytnúť synergické/dodatočné nefrotoxické účinky.	Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu cyklosporínu a takrolimu *[pozri časť 4.4]*.
Lieky so známymi nefrotoxickými alebo neurotoxickými účinkami: aminoglykozidy, inhibítory gyrázy, vankomycín, sulfametoxazol + trimetoprim, NSAIDs, ganciklovir, acyklovir, amfotericín B, ibuprofén, cidofovir, foskarnet	Môžu zvýšiť nefrotoxické alebo neurotoxické účinky takrolimu.	Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu takrolimu s liekmi so známymi nefrotoxickými účinkami. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, sledujte funkciu obličiek a ostatné vedľajšie účinky a v prípade potreby upravte dávku takrolimu.
Silné inhibítory CYP3A4: antimykotiká (napr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol),	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných	Odporúča sa vyhnúť súbežnému užívaniu. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému užívaniu silného inhibítora CYP3A4,

makrolidové antibiotiká (napr. telitromycín, troleandomycín, klaritromycín, josamycín), inhibítory HIV proteázy (napr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), inhibítory HCV proteázy (napr. telaprevir, boceprevir a kombinácia ombitasviru a paritapreviru s ritonavirom, pri užívaní s dasabuvirom alebo bez neho), nefazodón, zosilňovač farmakokinetiky kobicistát a inhibítory kinázy idelalisib, ceritinib. Boli pozorované aj silné interakcie s makrolidovým antibiotikom erytromycínom	nežiaducich reakcií (napr. nefrotoxicita, neurotoxicita, predĺženie QT intervalu), čo si vyžaduje dôkladné sledovanie *[pozri časť 4.4]*. Môžu sa vyskytnúť prípady rýchleho a prudkého zvýšenia hladín takrolimu už 1 – 3 dni po súbežnom podaní, aj napriek okamžitému zníženiu dávky takrolimu. Celková expozícia takrolimu sa môže zvýšiť viac ako 5-násobne.V prípade podávania v kombinácii s ritonavirom sa expozícia takrolimu môže zvýšiť viac ako 50-násobne. U takmer všetkých pacientov môže byť potrebné zníženie dávky takrolimu, môže byť nevyhnutné aj dočasné prerušenie podávania takrolimu. Účinok na koncentrácie takrolimu v krvi môže pretrvávať niekoľko dní po skončení súbežného podávania.	zvážte vynechanie dávky takrolimu v deň začatia užívania silného inhibítora CYP3A4. Takrolimus začnite znova podávať nasledujúci deň v zníženej dávke na základe koncentrácií takrolimu v krvi. Zmeny dávky a/alebo dávkovacej frekvencie takrolimu sa majú prispôsobovať individuálne a upravovať podľa potreby na základe koncentrácie takrolimu na konci dávkovacieho intervalu, ktorá sa má vyšetriť na začiatku liečby, sledovať pravidelne počas liečby (už v prvých dňoch liečby) a znovu vyšetriť po skončení podávania inhibítora CYP3A4. Po skončení podávania sa má správna dávka a dávkovacia frekvencia takrolimu riadiť koncentráciami takrolimu v krvi. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.
Mierne alebo slabé inhibítory CYP3A4: antimykotiká (napr. flukonazol, isavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidové antibiotiká (napr. azitromycín), blokátory kalciového kanála (napr. nifedipín, nikardipín, diltiazem, verapamil), amiodarón, danazol, etinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, HCV antivirotiká elbasvir/grazoprevir a glecaprevir/pibrentasvir, CMV antivirotiká (letermovir) a inhibítory tyrozínkinázy (nilotinib, krizotinib, imatinib) a (čínske) rastlinné prípravky obsahujúce extrakty *Schisandra sphenanthera*	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) *[pozri časť 4.4]*. Môže sa vyskytnúť rýchle zvýšenie hladín takrolimu.	Pravidelne sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu, začnite už niekoľko dní od začiatku súbežného podávania. V prípade potreby znížte dávku takrolimu *[pozri časť 4.2]*. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.
In vitro sa nasledujúce liečivá ukázali ako potenciálne inhibítory metabolizmu takrolimu: bromkriptín, kortizón, dapsón, ergotamín, gestodén, lidokaín, mefenytoín, midazolam, nilvadipín, noretisterón, chinidín, tamoxifén	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) *[pozri časť 4.4]*.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby znížte dávku takrolimu *[pozri časť 4.2]*. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.

Silné induktory CYP3A4: rifampicín, fenytoín, karbamazepín, apalutamid, enzalutamid, mitotán alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)	Môžu znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu *[pozri časť 4.4]*. Maximálny účinok na koncentrácie takrolimu v krvi je možné dosiahnuť za 1 – 2 týždne po súbežnom podávaní. Účinok môže pretrvávať 1 – 2 týždne po dokončení liečby.	Odporúča sa vyhnúť súbežnému užívaniu. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému užívaniu, u pacientov môže byť potrebné zvýšenie dávky takrolimu. Zmeny dávky takrolimu sa majú prispôsobovať individuálne a upravovať podľa potreby na základe koncentrácie takrolimu na konci dávkovacieho intervalu, ktorá sa má stanoviť na začiatku, sledovať pravidelne počas súbežného podávania (už v prvých dňoch) a znovu stanoviť po dokončení súbežného užívania induktora CYP3A4.Po skončení užívania induktora CYP3A4 sa môže vyžadovať postupné zvýšenie dávky takrolimu. Dôkladne sledujte funkciu štepu.
Mierne induktory CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazid, rifabutín, efavirenz, etravirín, nevirapín; slabé induktory CYP3A4: flukloxacilín	Môžu znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu *[pozri časť 4.4]*.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby zvýšte dávku takrolimu *[pozri časť 4.2]*. Dôkladne sledujte funkciu štepu.
Kaspofungín	Môže znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu. Mechanizmus interakcie nebol potvrdený.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby zvýšte dávku takrolimu *[pozri časť 4.2]*. Dôkladne sledujte funkciu štepu.
Kanabidiol (inhibítor P-gp)	Pri súbežnom podávaní takrolimu s kanabidiolom boli hlásené zvýšené koncentrácie takrolimu v krvi. Môže to byť spôsobené inhibíciou črevného P-glykoproteínu, čo vedie k zvýšenej biologickej dostupnosti takrolimu.	Takrolimus a kanabidiol sa majú súbežne podávať s opatrnosťou, pričom je potrebné starostlivo monitorovať vedľajšie účinky. Monitorujte minimálne koncentrácie takrolimu v plnej krvi a v prípade potreby upravte dávku takrolimu *[pozri časti 4.2 a 4.4]*.
Lieky, o ktorých je známe, že majú vysokú afinitu na plazmatické proteíny, napr.: neselektívne nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs), perorálne podávané antikoagulanciá alebo perorálne podávané antidiabetiká	Takrolimus sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny. Je nutné zvážiť možné interakcie s inými liečivami, o ktorých je známe, že majú vysokú afinitu na plazmatické proteíny.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby upravte dávku takrolimu *[pozri časť 4.2]*.
Prokinetiká: metoklopramid, cimetidín a hydroxid horečnato-hlinitý	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby znížte dávku

	nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu).	takrolimu *[pozri časť 4.2]*. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.
Udržiavacie dávky kortikosteroidov	Môžu znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu *[pozri časť 4.4]*.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby zvýšte dávku takrolimu *[pozri časť 4.2]*. Dôkladne sledujte funkciu štepu.
Vysoká dávka prednizolónu alebo metylprednizolónu	Môže mať vplyv na hladiny takrolimu v krvi (zvýšenie alebo zníženie) pri podávaní na liečbu akútneho odmietnutia transplantovaného orgánu.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby upravte dávku takrolimu.
Liečba priamo pôsobiacimi antivirotikami (DAA)	Môže mať vplyv na farmakokinetiku takrolimu vo forme zmien funkcie pečene počas liečby DAA, ktorá súvisí s klírensom vírusu hepatitídy. Môže sa vyskytnúť zníženie hladín takrolimu v krvi. Potenciál inhibície CYP3A4 niektorých DAA však môže potláčať tento účinok alebo viesť k zvýšeniu hladín takrolimu v krvi.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby upravte dávku takrolimu, aby sa zaistila nepretržitá účinnosť a bezpečnosť.

Súbežné podávanie takrolimu s inhibítorom cieľovej cicavčej kinázy rapamycínu (mTOR) (napr. sirolimus, everolimus) môže zvýšiť riziko trombotickej mikroangiopatie (vrátane hemolyticko-uremického syndrómu a trombotickej trombocytopenickej purpury) (pozri časť 4.4).

Keďže liečba takrolimom môže byť spojená s hyperkaliémiou alebo môže zvýšiť už existujúcu hyperkaliémiu, je potrebné sa vyhnúť vysokému príjmu draslíka alebo podaniu draslík šetriacich diuretík (napr. amilorid, triamterén alebo spironolaktón) (pozri časť 4.4). Pri súbežnom podávaní takrolimu s inými látkami, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, ako je trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), je potrebná opatrnosť, keďže je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum ako amilorid. Odporúča sa dôkladné sledovanie sérového draslíka.

<u>Účinok takrolimu na metabolizmus iných liekov</u>
Takrolimus je známy CYP3A4 inhibítor, a preto súbežné užívanie takrolimu s liekmi, o ktorých je známe, že sú metabolizované cez CYP3A4, môže ovplyvniť metabolizmus týchto liekov.
Polčas cyklosporínu sa predlžuje, ak je súbežne podávaný takrolimus. Navyše sa môžu objaviť synergicko/aditívne nefrotoxické účinky. Z týchto dôvodov sa neodporúča kombinované podávanie cyklosporínu a takrolimu a má sa postupovať obozretne pri podávaní takrolimu pacientom, ktorým bol predtým podávaný cyklosporín (pozri časti 4.2 a 4.4).
Dokázalo sa, že takrolimus zvyšuje hladinu fenytoínu v krvi.
Vzhľadom na to, že takrolimus môže znížiť klírens kontraceptív na báze steroidov, čím dochádza k zvýšenej expozícii hormónom, zvláštna pozornosť sa má venovať rozhodovaniu o metódach antikoncepcie.
K dispozícii sú len obmedzené vedomosti o interakciách medzi takrolimom a statínmi. Klinické údaje naznačujú, že farmakokinetika statínov sa väčšinou nemení pri súbežnom podaní s takrolimom.
Údaje získané na zvieratách ukázali, že takrolimus má potenciál znížiť klírens a zvýšiť polčas pentobarbitalu a fenazónu.

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Údaje získané na ľuďoch ukazujú, že takrolimus prechádza cez placentu. Obmedzené údaje, získané od príjemcov transplantovaných orgánov nepreukazujú zvýšené riziko nežiaducich udalostí na priebeh a ukončenie gravidity pri liečbe takrolimom v porovnaní s inými imunosupresívnymi liekmi. Boli ale hlásené prípady spontánneho potratu. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne ďalšie významné epidemiologické údaje. Takrolimus môže byť podaný gravidnej žene, ak neexistuje žiadna bezpečnejšia alternatíva, a ak očakávaný prospech vyváži potenciálne riziko pre plod. V prípade expozície *in utero* sa odporúča sledovanie novorodenca pre prípad eventuálnych nežiaducich udalostí takrolimu (obzvlášť účinky na obličky). Existuje riziko predčasného pôrodu (< 37. týždeň) (výskyt u 66 zo 123 novorodencov, čo je 53,7 %, údaje však ukazujú, že väčšina z novorodencov mala na svoj gestačný vek normálnu pôrodnú hmotnosť), rovnako ako riziko hyperkaliémie u novorodencov (výskyt u 8 zo 111 novorodencov, čo je 7,2 %), hoci táto sa normalizuje spontánne.
U potkanov a králikov spôsobil takrolimus embryofetálnu toxicitu pri dávkach, ktoré predstavovali toxicitu aj pre matku (pozri časť 5.3).

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

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

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

4.8 Nežiaduce účinky

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

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

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

Infekcie a nákazy

Ako je známe aj u iných imunosupresívnych liečiv, pacienti, ktorým je podávaný takrolimus, sú často vystavení zvýšenému riziku infekcií (vírusových, bakteriálnych, mykotických, protozoálnych). Priebeh už existujúcich infekcií sa môže zhoršiť. Môžu sa vyskytnúť generalizované i lokálne infekcie. Prípady CMV infekcie, nefropatie spojenej s BK vírusmi, rovnako ako prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) spojenej s JC vírusmi, boli hlásené u pacientov liečených imunosupresívami, vrátane lieku Advagraf.

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (vrátane cýst a polypov)
U pacientov, ktorým je podávaná imunosupresívna liečba, je zvýšené riziko vzniku malignít. Vo vzťahu k liečbe takrolimom boli hlásené benígne ako aj malígne novotvary, vrátane EBV-pridružených lymfoproliferatívnych porúch a malignít kože.

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

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

Poruchy endokrinného systému

zriedkavé:	hirzutizmus

Poruchy metabolizmu a výživy

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

Psychické poruchy

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

Poruchy nervového systému

veľmi časté:	bolesti hlavy, triaška
časté:	poruchy nervového systému, záchvaty, poruchy vedomia, periférna neuropatia, závraty, parestézia a dyzestézia, porucha písania
menej časté:	encefalopatia, hemorágia centrálneho nervového systému a cerebrovaskulárne príhody, kóma, abnormality v používaní reči a používaní jazyka, paralýza a paréza, amnézia
zriedkavé:	hypertónia
veľmi zriedkavé:	myasténia
neznáme:	syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)

Poruchy oka

časté:	poruchy oka, rozmazané videnie, fotofóbia
menej časté:	katarakta

zriedkavé: slepota
neznáme: neuropatia zrakového nervu

Poruchy ucha a labyrintu
časté: tinitus
menej časté: hypoakúzia
zriedkavé: neurosenzorická hluchota
veľmi zriedkavé: zhoršenie sluchu

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

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

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

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

Poruchy pečene a žlčových ciest
časté: poruchy žlčovodu, poškodenie pečeňových buniek a hepatitída, cholestáza a žltačka
zriedkavé: veno-okluzívne ochorenie pečene, trombóza artérie pečene
veľmi zriedkavé: zlyhanie pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva
časté: vyrážka, pruritus, alopécia, akné, zvýšené potenie
menej časté: dermatitída, fotosenzitivita
zriedkavé: toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm)
veľmi zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
časté: artralgia, bolesti chrbta, svalové spazmy, bolesti v končatinách
menej časté: poruchy kĺbov
zriedkavé: znížená pohyblivosť

Poruchy obličiek a močových ciest
veľmi časté: poškodenie funkcie obličiek

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

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov
menej časté: bolestivá menštruácia a uterinné krvácanie

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

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

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu
časté: primárna dysfunkcia transplantačného štepu

Vyskytli sa prípady chybnej medikácie, vrátane náhodnej, neúmyselnej alebo nekontrolovanej zámeny medzi formou takrolimu s okamžitým uvoľňovaním alebo formou takrolimu s predĺženým uvoľňovaním. Boli hlásené viaceré prípady rejekcie súvisiace so zámenou (z dostupných údajov nie je možné stanoviť frekvenciu).

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

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

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním sú obmedzené. Popísaných je niekoľko prípadov náhodného predávkovania takrolimom s príznakmi, ktoré zahŕňajú tras, bolesť hlavy, nauzea a vracanie, infekcie, žihľavka, letargia a zvýšené hladiny močovinového dusíka v krvi, kreatinínu v sére a alanínaminotransferázy.
Špecifické antidotum na takrolimus nie je dostupné. Pokiaľ by došlo k predávkovaniu, musia sa urobiť všeobecné podporné opatrenia a symptomatická liečba.
Na základe vysokej molekulárnej hmotnosti, zlej rozpustnosti vo vode a rozsiahlej väzby na proteíny plazmy a erytrocyty sa dá očakávať, že takrolimus nebude dialyzovateľný. U jednotlivých pacientov s veľmi vysokou plazmatickou hladinou je na zníženie toxických koncentrácií účinná hemofiltrácia

alebo diafiltrácia. V prípadoch perorálnej intoxikácie môže byť prospešný výplach žalúdka a/alebo použitie adsorbentov (ako je aktívne uhlie), ak sa použijú krátko po užití.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku
Na molekulovej úrovni sprostredkuje účinok takrolimu väzba na cytozolový proteín (FKBP12), ktorý je zodpovedný za vnútrobunkovú akumuláciu zlúčeniny. Komplex FKBP12-takrolimus sa špecificky a kompetitívne viaže na kalcineurín a inhibuje ho, čo vedie k inhibícii od vápnika závislých transdukčných signálnych dráh T-buniek, čím sa zabráni transkripcii určitej skupiny génov pre cytokíny.
Takrolimus je silne účinné imunosupresívum, jeho aktivita bola dokázaná *in vitro* aj *in vivo* experimentmi.
Takrolimus inhibuje predovšetkým tvorbu cytotoxických lymfocytov, ktoré sú hlavne zodpovedné za rejekciu štepu. Takrolimus potláča aktiváciu T-buniek a proliferáciu B-buniek závislú na T-pomocných bunkách, ako aj tvorbu lymfokínov (ako sú interleukíny-2, -3 a γ-interferón) a expresiu receptoru interleukínu-2.

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

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

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

Porovnávala sa účinnosť a bezpečnosť lieku Prograf, cyklosporínu a lieku Advagraf, všetky v kombinácii s protilátkovou indukciou basiliximabom, MMF a kortikosteroidmi, u 638 príjemcov transplantovanej obličky *de novo*. Výskyt zlyhania účinnosti po 12 mesiacoch (definovaný ako úmrtie, strata štepu, biopsiou potvrdená akútna rejekcia alebo nemožnosť ďalšieho sledovanie pacienta) bol 14,0 % v skupine užívajúcej liek Advagraf (N = 214), 15,1 % v skupine užívajúcej liek Prograf (N = 212) a 17,0 % v cyklosporínovej skupine (N = 212). Rozdiel v liečbe bol -3,0 % (Advagraf - cyklosporín) (95,2 % interval spoľahlivosti [-9,9 %, 4,0 %]) pre Advagraf verzus cyklosporín a -1,9 % (Prograf - cyklosporín) (95,2 % interval spoľahlivosti [-8,9 %, 5,2 %]) pre Prograf verzus cyklosporín. Podiel prežívajúcich pacientov po 12 mesiacoch bol 98,6 % pre Advagraf, 95,7 % pre Prograf a 97,6 % pre cyklosporín; v ramene s liekom Advagraf umreli 3 pacienti (všetko muži), v ramene s liekom Prograf umrelo 10 pacientov (3 ženy, 7 mužov) a v cyklosporínovom ramene umrelo

6 pacientov (3 ženy, 3 muži). 12-mesačné prežívanie štepu bolo 96,7 % pre Advagraf, 92,9 % pre Prograf a 95,7 % pre cyklosporín.

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

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

Transplantácia pľúc

Predbežná analýza nedávnej multicentrickej štúdie sa zaoberala 110 pacientmi, ktorí boli randomizovaní 1:1 buď na takrolimus alebo cyklosporín. Terapia takrolimom sa začala ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,01 až 0,03 mg/kg/deň, perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,05 až 0,3 mg/kg/deň. V prvom roku po transplantácii sa zaznamenal nižší výskyt akútnych rejekčných epizód u pacientov liečených takrolimom voči pacientom liečeným cyklosporínom (11,5 % verzus 22,6 %) a nižší výskyt chronickej rejekcie, syndrómu bronchiolotis obliterans (2,86 % verzus 8,57 %). Miera prežitia po jednom roku bola 80,8 % v takrolimovej a 83 % v cyklosporínovej skupine.
V inej randomizovanej štúdii bolo 66 pacientov liečených takrolimom voči 67 pacientom liečených cyklosporínom. Takrolimus sa začal podávať ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,025 mg/kg/deň a perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,15 mg/kg/deň s následným nastavením dávky na cieľovú hladinu na konci dávkovacieho intervalu 10 až 20 ng/ml. Po jednom roku prežívalo 83 % pacientov v takrolimovej a 71 % pacientov v cyklosporínovej skupine, po dvoch rokoch bol tento pomer 76 % voči 66 %. Akútnych rejekčných epizód na 100 paciento-dní bolo numericky menej v takrolimovej (0,85 epizód) ako v cyklosporínovej skupine (1,09 epizód). Obliteratívna bronchiolitída sa vyvinula u 21,7 % pacientov v takrolimovej skupine v porovnaní s 38,0 % pacientov v cyklosporínovej skupine (p = 0,025). Signifikantne viacej pacientov liečených cyklosporínom (n = 13) vyžadovalo prechod na takrolimus ako pacientov liečených takrolimom na cyklosporín (n = 2) (p = 0,02) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).
V ďalšej štúdii v dvoch centrách bolo randomizovaných 26 pacientov v takrolimovej voči 24 pacientom v cyklosporínovej skupine. Takrolimus sa začal podávať ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,05 mg/kg/deň, perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,1 až 0,3 mg/kg/deň s následným nastavením na cieľovú hladinu na konci dávkovacieho intervalu 12 až 15 ng/ml.
Po jednom roku prežívalo 73,1 % v takrolimovej skupine voči 79,2 % v cyklosporínovej skupine. Bez akútnej rejekcie bolo viacej pacientov v takrolimovej skupine po 6 mesiacoch (57,7 % verzus 45,8 %) a po jednom roku po transplantácii pľúc (50 % verzus 33,3 %).
Tieto tri štúdie preukázali podobnú mieru prežívania. Výskyt akútnej rejekcie bol numericky nižší u takrolimu vo všetkých troch štúdiách a v jednej z nich zaznamenali signifikantne nižší výskyt syndrómu bronchiolotis obliterans s takrolimom.

Transplantácia pankreasu

Na multicentrickej štúdii, v ktorej sa užíval Prograf, sa zúčastnilo 205 pacientov, ktorým bol simultánne transplantovaný pankreas a oblička, a ktorí boli randomizovaní na takrolimus (n = 103) alebo na cyklosporín (n = 102). Počiatočná perorálna dávka takrolimu podľa protokolu bola 0,2 mg/kg/deň s následným nastavením dávky na cieľové hladiny na konci dávkovacieho intervalu 8 až 15 ng/ml do piateho dňa a 5 až 10 ng/ml po šiestom mesiaci. Miera prežitia pankreasu bola signifikantne vyššia s takrolimom: 91,3 % verzus 74,5 % s cyklosporínom ($p < 0,0005$), zatiaľ čo miera prežitia obličkového štepu bola v obidvoch skupinách podobná. Celkovo bola liečba zmenená z cyklosporínu na takrolimus u 34 pacientov, zatiaľ čo alternatívnu liečbu si vyžadovalo len 6 takrolimových pacientov.

Transplantácia črev

Publikované klinické údaje z jedného centra, týkajúce sa používania perorálne podávaného Prografu na primárnu liečbu po transplantácii črev ukázali, že zo 155 pacientov (65 črevá samotné, 75 pečeň a črevá a 25 multiviscerálne), ktorí dostávali takrolimus a prednizón, prežívalo 75 % po 1 roku, 54 %

po 5 rokoch a 42 % po 10 rokoch. V prvých rokoch po transplantácii bola počiatočná perorálna dávka takrolimu 0,3 mg/kg/deň. Výsledky sa kontinuálne zlepšovali s narastajúcimi skúsenosťami počas obdobia 11 rokov. Predpokladá sa, že rôzne inovácie, napr. techniky na skorú detekciu infekcií vírusom Epsteina-Barrovej (EBV) a CMV, posilnenie kostnej drene, doplnkové používanie interleukin-2 antagonistu daklizumabu, nižšie počiatočné dávky takrolimu s cieľovými hladinami na konci dávkovacieho intervalu 10 až 15 ng/ml a najnovšie ožarovanie štepu, prispieva v priebehu času k zlepšeniu výsledkov v tejto indikácii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
U ľudí sa preukázala schopnosť absorbovať takrolimus cez gastrointestinálny trakt. Voľný takrolimus sa zvyčajne rýchlo absorbuje. Advagraf je lieková forma s predĺženým uvoľňovaním takrolimu, výsledkom čoho je predĺžený absorpčný profil po perorálnom podaní s priemerným časom dosiahnutia maximálnej koncentrácie v krvi (C_{max}) približne 2 hodiny (t_{max}).
Absorpcia je rôzna a priemerná biodostupnosť takrolimu (skúmané vo forme lieku Prograf) podávaného perorálne je v rozpätí 20 % - 25 % (individuálny rozsah u dospelého pacienta 6 %-43 %). Biodostupnosť lieku Advagraf, podávaného perorálne, sa znížila, ak bol užitý po jedle. Rýchlosť i rozsah absorpcie lieku Advagraf sa znížila pri užívaní s jedlom.
Vylučovanie žlče neovplyvňuje absorpciu takrolimu, a preto sa liečba liekom Advagraf môže začať perorálne.
U kapsúl Advagraf je výrazná korelácia medzi AUC a hladinami v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu pri rovnováhe. Monitorovanie hladín v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu preto poskytuje dobrý odhad systémovej expozície.

Distribúcia
U ľudí sa distribúcia takrolimu po intravenóznej infúzii môže hodnotiť ako dvojfázová. V systémovej cirkulácii sa takrolimus silne viaže na erytrocyty v distribučnom pomere plná krv/plazmatická koncentrácia približne 20:1. V plazme sa takrolimus značne viaže (> 98.8 %) na plazmatické proteíny, hlavne na sérový albumín a α-1-kyslý glykoproteín.
Takrolimus sa vo veľkej miere distribuuje v tele. Rovnovážny distribučný objem založený na plazmatických koncentráciách je približne 1 300 l (zdraví jedinci). Zodpovedajúce údaje založené na plnej krvi sú v priemere 47,6 l.

Biotransformácia
Takrolimus sa metabolizuje najmä v pečeni, hlavne cytochrómom P450-3A4 (CYP3A4) a cytochrómom P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus sa taktiež značne metabolizuje v stene čreva. Je identifikovaných viacero metabolitov. Len u jediného z nich sa preukázala *in vitro* imunosupresívna aktivita podobná ako u takrolimu. Ďalšie metabolity majú len slabú alebo žiadnu imunosupresívnu aktivitu. Len jeden z inaktívnych metabolitov je prítomný v nízkej koncentrácii v systémovej cirkulácii. Preto sa metabolity nepodieľajú na farmakologickej aktivite takrolimu.

Eliminácia
Takrolimus je látka s nízkym klírensom. U zdravých jedincov bol priemerný telesný klírens stanovený z koncentrácií v plnej krvi 2,25 l/h. U dospelých pacientov s transplantovanou pečeňou, obličkou a srdcom sa zistili hladiny 4,1 l/h, 6,7 l/h a 3,9 l/h, podľa uvedeného poradia. Nízky hematokrit a nízka hladina proteínov, ktorých dôsledkom je zvýšenie neviazanej frakcie takrolimu alebo kortikosteroidmi indukované zvýšenie metabolizmu, sa považujú za faktory zodpovedné za vyšší klírens pozorovaný po transplantácii.
Polčas takrolimu je dlhý a premenlivý. U zdravých jedincov je priemerný polčas v plnej krvi približne 43 hodín.
Po intravenóznom a perorálnom podaní ^{14}C-značeného takrolimu sa väčšina rádioaktivity eliminovala stolicou. Približne 2 % rádioaktivity sa eliminovalo močom. Menej ako 1 % nezmeneného takrolimu sa detegovalo v moči a stolici, čo indikuje, že takrolimus sa pred elimináciou takmer úplne metabolizuje: žlč je hlavnou cestou vylučovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Pri štúdiách toxicity vykonaných na potkanoch a paviánoch boli postihnuté hlavne obličky a pankreas. U potkanov mal takrolimus toxické účinky na nervový systém a oči. Reverzibilné kardiotoxické účinky boli pozorované u králikov po intravenóznom podaní takrolimu.
U niektorých druhov zvierat bolo pozorované predĺženie QTc, keď bol takrolimus podaný intravenózne formou rýchlej infúzie/ bolusovej injekcie v dávke od 0,1 do 1,0 mg/kg. Maximálne koncentrácie v krvi sa dosiahli pri dávkach, ktoré boli vyššie ako 150 ng/ml, čo zodpovedá 6-násobku priemerných vrcholových koncentrácií pozorovaných v klinickom použití pri transplantáciách s Advagrafom.
Embryofetálna toxicita bola pozorovaná u potkanov a králikov a bola limitovaná dávkami, ktoré mali signifikantnú toxicitu pre matku. U potkanov boli pri toxických dávkach narušené reprodukčné funkcie samíc, vrátane pôrodu, a potomstvo malo nižšiu pôrodnú hmotnosť, životaschopnosť a rast.
Bol pozorovaný negatívny efekt takrolimu na fertilitu samcov vo forme zníženého počtu a pohyblivosti spermií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:
hypromelóza
etylcelulóza
monohydrát laktózy
stearan horečnatý.

Plášť kapsuly:
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
laurylsulfát sodný
želatína.

Potlač (Opacode S-1-15083):
šelak
lecitín (sójový)
simetikón
červený oxid železitý (E172)
hydroxypropylcelulóza.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po otvorení hliníkového obalu: 1 rok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Veľkosti balenia: 30 , 50 a 100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v blistroch alebo 30x1, 50x1 a 100x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním v blistroch, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Veľkosti balenia: 30, 50, 60 a 100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v blistroch alebo 30x1, 50x1, 60x1 a 100x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním v blistroch, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Veľkosti balenia: 30 , 50 a 100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v blistroch alebo 30x1, 50x1 a 100x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním v blistroch, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Veľkosti balenia: 30 , 50 a 100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v blistroch alebo 30x1, 50x1 a 100x1 tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním v blistroch, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na základe imunosupresívnych účinkov takrolimu sa počas prípravy musí zabrániť vdýchnutiu formulácií na injekciu, prášku alebo granulátu nachádzajúcich sa v liekoch obsahujúcich takrolimus alebo ich priamemu kontaktu s pokožkou alebo sliznicami. V prípade takéhoto kontaktu umyte pokožku a vypláchnite zasiahnuté oko alebo oči.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
EU/1/07/387/001
EU/1/07/387/002
EU/1/07/387/009
EU/1/07/387/014
EU/1/07/387/015
EU/1/07/387/016

Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
EU/1/07/387/003
EU/1/07/387/004
EU/1/07/387/005
EU/1/07/387/006

EU/1/07/387/017
EU/1/07/387/018
EU/1/07/387/019
EU/1/07/387/020

Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
EU/1/07/387/011
EU/1/07/387/012
EU/1/07/387/013
EU/1/07/387/021
EU/1/07/387/022
EU/1/07/387/023

Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
EU/1/07/387/007
EU/1/07/387/008
EU/1/07/387/010
EU/1/07/387/024
EU/1/07/387/025
EU/1/07/387/026

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. apríl 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. apríl 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

1. NÁZOV LIEKU

Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysušovadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

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

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Advagraf 0,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

1. NÁZOV LIEKU

Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Jedenkrát denne.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA OBALE BLISTRA

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

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

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

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

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

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

6. INÉ

Astellas Pharma Europe B.V.

Jedenkrát denne.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

1. NÁZOV LIEKU

Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 1 mg takrolimu (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysušovadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

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

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Advagraf 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

1. NÁZOV LIEKU

Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Jedenkrát denne.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA OBALE BLISTRA

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

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

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

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

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

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

6. INÉ

Astellas Pharma Europe B.V.

Jedenkrát denne.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

1. NÁZOV LIEKU

Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 3 mg takrolimu (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysušovadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

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

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Advagraf 3 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

1. NÁZOV LIEKU

Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Jedenkrát denne.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA OBALE BLISTRA

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

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

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

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

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

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

6. INÉ

Astellas Pharma Europe B.V.

Jedenkrát denne.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

1. NÁZOV LIEKU

Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 5 mg takrolimu (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysušovadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

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

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Advagraf 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

1. NÁZOV LIEKU

Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Jedenkrát denne.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA OBALE BLISTRA

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

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

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

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

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

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

6. INÉ

Astellas Pharma Europe B.V.

Jedenkrát denne.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Advagraf a na čo sa používa

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

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

Advagraf užívajú dospelí.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Advagraf

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

Upozornenia a opatrenia
Predtým ako začnete užívať Advagraf, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
Obidva lieky Prograf i Advagraf obsahujú liečivo takrolimus. Advagraf sa však užíva raz denne, zatiaľ čo Prograf sa užíva dvakrát denne. Je to z toho dôvodu, že kapsuly Advagrafu umožňujú predĺžené uvoľňovanie takrolimu (pomalé uvoľňovanie počas dlhej doby). Advagraf a Prograf sa nemôžu vzájomne zamieňať.

Predtým, ako začnete užívať Advagraf, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:
- ak užívate ktorékoľvek lieky uvedené nižšie v časti „Iné lieky a Advagraf“,

- ak máte alebo ste mali problémy s pečeňou,
- ak máte hnačku dlhšie ako jeden deň,
- ak cítite silnú bolesť brucha sprevádzanú príznakmi alebo bez ďalších príznakov, ako sú zimnica, horúčka, nevoľnosť alebo vracanie,
- ak máte zmenenú elektrickú aktivitu vášho srdca nazývanú „predĺženie QT intervalu“,
- ak máte alebo ste mali poškodenie najmenších krvných ciev, známe ako trombotická mikroangiopatia/trombotická trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndróm. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objaví horúčka, modriny pod kožou (ktoré sa môžu prejaviť ako červené bodky), nevysvetliteľná únava, zmätenosť, zožltnutie kože, alebo očí, znížená tvorba moču, strata zraku a záchvaty (pozri časť 4). Keď sa takrolimus užíva spolu so sirolimom alebo everolimom, riziko vzniku týchto príznakov sa môže zvýšiť.

Vyhnite sa užívaniu akýchkoľvek rastlinných liečiv, napr. ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) alebo iných rastlinných prípravkov, pretože môžu ovplyvniť účinnosť a dávku Advagrafu, ktorú potrebujete užiť. V prípade pochybností sa pred užitím rastlinných prípravkov alebo liečiv poraďte so svojím lekárom.

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

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

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

Preventívne opatrenie týkajúce sa manipulácie:
Počas prípravy sa musí zabrániť priamemu kontaktu injekčného roztoku, prášku alebo granulátu nachádzajúcich sa v liekoch obsahujúcich takrolimus s akoukoľvek časťou vášho tela, ako napr. pokožka alebo oči, a ich vdýchnutiu. V prípade takéhoto kontaktu umyte pokožku a oči.

Deti a dospievajúci
Advagraf sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

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

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

Ak potrebujete navštíviť lekára iného, ako je váš špecialista v oblasti transplantológie, oznámte mu, že užívate takrolimus. Ak by ste mali užívať iný liek, ktorý by mohol zvýšiť alebo znížiť hladiny takrolimu v krvi, môže byť potrebná konzultácia vášho lekára so špecialistom v oblasti transplantológie.

Hladiny lieku Advagraf v krvi môžu byť ovplyvnené inými liekmi, ktoré užívate, a krvné hladiny iných liekov môžu byť ovplyvnené užívaním kapsúl Advagraf, čo si môže vyžadovať prerušenie užívania, zvýšenie alebo zníženie dávky lieku Advagraf.

U niektorých pacientov došlo pri užívaní iných liekov k zvýšeniu hladín takrolimu v krvi. To môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky, ako napr. problémy s obličkami, problémy s nervovým systémom a poruchy srdcového rytmu (pozri časť 4).

Účinok na hladiny lieku Advagraf v krvi sa môže vyskytnúť veľmi skoro po začatí liečby iným liekom, preto môže byť potrebné časté a nepretržité sledovanie hladín lieku Advagraf v krvi v období

prvých pár dní od začatia liečby iným liekom a pravidelne kým liečba iným liekom pokračuje. Niektoré iné lieky môžu spôsobiť zníženie hladín takrolimu v krvi, čo môže zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu. Dôležité je oznámiť svojmu lekárovi najmä, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali liečivá ako:

- antimykotické lieky a antibiotiká, osobitne takzvané makrolidové antibiotiká používané na liečbu infekcií, napr. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klotrimazol, isavukonazol, mikonazol, kaspofungín, telitromycín, erytromycín, klaritromycín, josamycín, azitromycín, rifampicín, rifabutín, izoniazid a flukloxacilín,
- letermovir, používaný na prevenciu ochorenia spôsobeného CMV (ľudským cytomegalovírusom),
- inhibítory HIV proteázy (napr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), zosilňujúci liek kobicistát a kombinované tablety alebo nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy HIV (efavirenz, etravirín, nevirapín), ktoré sa používajú na liečbu infekcie HIV,
- inhibítory HCV proteázy (napr. telaprevir, boceprevir, kombinácia ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho, elbasvir/grazoprevir a glecaprevir/pibrentasvir), ktoré sa používajú na liečbu infekcie vírusom hepatitídy C,
- nilotinib a imatinib, idelalisib, ceritinib, krizotinib, apalutamid, enzalutamid alebo mitotán (používané na liečbu niektorých typov rakoviny),
- kyselina mykofenolová, ktorá sa používa na potlačenie imunitného systému, aby sa zabránilo odmietnutiu transplantátu,
- lieky na vredy žalúdka a návrat kyslého obsahu žalúdka do pažeráka (napr. omeprazol, lanzoprazol alebo cimetidín),
- antiemetiká, ktoré sa používajú na liečbu nutkania na vracanie a vracania (napr. metoklopramid),
- cisaprid alebo antacidum hydroxid horečnato-hlinitý, používané na liečbu pálenia záhy,
- antikoncepčné tablety alebo inú hormonálnu liečbu s etinylestradiolom, hormonálnu liečbu s danazolom,
- lieky, ktoré sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku alebo problémov so srdcom (napr. nifedipín, nikardipín, diltiazem a verapamil),
- antiarytmiká (amiodarón) používané na liečbu arytmie (nepravidelný tlkot srdca),
- lieky známe ako „statíny“, ktoré sa používajú na liečbu zvýšeného cholesterolu a triacylglycerolov,
- karbamazepín, fenytoín alebo fenobarbital, ktoré sa používajú na liečbu epilepsie, metamizol používaný na liečbu bolesti a horúčky,
- kortikosteroidy prednizolón a metylprednizolón patriace do skupiny kortikosteroidov, ktoré sa používajú na liečbu zápalov alebo na potlačenie imunitného systému (napr. odmietnutie transplantátu),
- nefazodón, ktorý sa používa na liečbu depresie,
- rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum)* alebo výťažky z rastliny *Schisandra sphenanthera,*
- kanabidiol (používa sa okrem iného na liečbu záchvatov).

Ak sa liečite na hepatitídu C, povedzte to svojmu lekárovi. Liečba liekmi na hepatitídu C môže zmeniť funkciu vašej pečene a ovplyvniť hladiny takrolimu v krvi. Hladiny takrolimu v krvi môžu klesnúť alebo sa zvýšiť v závislosti od liekov predpísaných na liečbu hepatitídy C. Po začatí liečby hepatitídy C, váš lekár pravdepodobne bude musieť dôkladne sledovať hladiny takrolimu v krvi a urobiť potrebné úpravy dávky Advagrafu.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate alebo potrebujete užívať ibuprofén (používaný na liečbu horúčky, zápalu a bolesti), antibiotiká (kotrimoxazol, vankomycín alebo aminoglykozidy, ako napr. gentamycín), amfotericín B (používaný na liečbu mykotických infekcií) alebo antivirotiká (používané na liečbu vírusovej infekcie napr. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foskarnet). Pri ich súbežnom užívaní s liekom Advagraf sa môžu zhoršiť ťažkosti s obličkami alebo nervovým systémom. Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate sirolimus alebo everolimus. Keď sa takrolimus užíva spolu so sirolimom alebo everolimom, riziko vzniku trombotickej mikroangiopatie, trombotickej trombocytopenickej purpury a hemolyticko-uremického syndrómu môže sa zvýšiť (pozri časť 4).

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

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

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

Tehotenstvo a dojčenie
Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.
Advagraf prechádza do materského mlieka. Preto ak užívate liek Advagraf, nemôžete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Neveďte vozidlo alebo nepoužívajte žiadne nástroje, alebo neobsluhujte stroje, ak cítite závrat alebo sa cítite ospalo, a ak máte po užívaní kapsúl Advagraf problémy s jasným videním. Ak pijete alkohol, tieto účinky sú častejšie.

Advagraf obsahuje laktózu, sodík a lecitín (sójový)
Advagraf obsahuje laktózu (mliečny cukor). Ak vám lekár povedal, že máte neznášanlivosť na niektoré cukry, pred užitím tohto lieku to oznámte svojmu lekárovi.
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na kapsulu, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.
Potlačová farba použitá na kapsulách Advagraf obsahuje sójový lecitín. Ak ste alergický na arašidy alebo sóju, oznámte to svojmu lekárovi, aby rozhodol, či máte užívať tento liek.

3. Ako užívať Advagraf

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Advagraf oslabuje mechanizmy obranyschopnosti (imunitný systém) vášho tela, ktoré nebudú až tak účinné voči infekciám. Preto ak užívate Advagraf, môžete byť náchylnejší na infekcie.
Niektoré infekcie môžu byť závažné alebo smrteľné a môžu zahŕňať infekcie spôsobené baktériami, vírusmi, hubami, parazitmi alebo inými infekciami.
Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia príznaky infekcie ako:
- horúčka, kašeľ, bolesť hrdla, pocit slabosti alebo celkový pocit nepohody
- strata pamäti, problémy s myslením, problémy s chôdzou alebo strata zraku - môžu byť spôsobené veľmi zriedkavou závažnou infekciou mozgu, ktorá môže byť smrteľná (progresívna multifokálna leukoencefalopatia - PML).

Môžu sa vyskytnúť závažné účinky, vrátane alergických a anafylaktických reakcií. Boli hlásené zhubné a nezhubné nádory, ktoré nasledovali po liečbe liekom Advagraf.
Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás prejavia alebo máte podozrenie, že by sa u vás mohli prejaviť nasledujúce závažné nežiaduce účinky:

<u>Závažné časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10):</u>
- perforácia tráviaceho traktu: silná bolesť brucha, ktorá je alebo nie je sprevádzaná inými príznakmi, ako sú zimomriavky, horúčka, pocit na vracanie alebo vracanie,
- nedostatočná funkcia vášho transplantovaného orgánu,
- rozmazané videnie.

<u>Závažné menej časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta zo 100):</u>
- trombotická mikroangiopatia (poškodenie najmenších krvných ciev) vrátane hemolyticko-uremického syndrómu, stavu s nasledujúcimi príznakmi: močíte málo alebo nemočíte vôbec (akútne zlyhanie obličiek), extrémna únava, zožltnutie kože alebo očí (žltačka) a nadmerný vznik krvných podliatin alebo krvácanie a prejavy infekcie.

<u>Závažné zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 1 000):</u>
- trombotická trombocytopenická purpura, je to stav zahŕňajúci poškodenie najmenších krvných ciev a je charakterizovaný horúčkou a krvnými podliatinami pod kožou, ktoré môžu vyzerať

ako červené bodky veľkosti špendlíkovej hlavičky s alebo bez nevysvetliteľnej extrémnej únavy, zmätenosti, zožltnutia kože alebo očí (žltačka), s príznakmi akútneho zlyhania obličiek (močíte málo alebo nemočíte vôbec), strata zraku a záchvaty,
- toxická epidermálna nekrolýza: erózie a pľuzgiere na koži alebo slizniciach, červená opuchnutá koža, ktorá sa na veľkých plochách môže odlupovať z tela,
- slepota.

Závažné veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10 000):
- Stevensov-Johnsonov syndróm: nevysvetliteľná rozsiahla bolesť kože, opuch tváre, závažné ochorenie s pľuzgiermi na koži, v ústach, na očiach a pohlavných orgánoch, žihľavka, opuch jazyka, šíriaca sa červená alebo fialová kožná vyrážka, olupovanie kože,
- *Torsades de pointes*: zmena srdcovej frekvencie, ktorá môže ale nemusí byť sprevádzaná príznakmi ako sú bolesť na hrudníku (angina), mdloba, závrat alebo pocit na vracanie, palpitácie (pocit búšenia srdca) a ťažkosti s dýchaním.

Závažné vedľajšie účinky – frekvencia neznáma (z dostupných údajov):
- oportúnne infekcie (bakteriálne, mykotické, vírusové a protozoálne): dlhšie trvajúca hnačka, horúčka, bolesť v hrdle,
- následne po liečbe boli ako výsledok potlačenia imunity hlásené nezhubné a zhubné nádory, boli hlásené prípady čistej aplázie červených krviniek (veľmi závažné zníženie počtu červených krviniek v krvi), hemolytickej anémie (znížené množstvo červených krviniek v krvi spôsobené ich nadmerným rozpadom sprevádzané únavou) a febrilnej neutropénie (zníženie typu bielych krviniek, ktoré bojujú s infekciou, sprevádzaná horúčkou). Nie je presne známe, ako často sa tieto nežiaduce účinky vyskytujú. Nemusíte mať nijaké príznaky alebo v závislosti od závažnosti stavu, môže sa u vás vyskytnúť: únava, apatia, nadmerná bledosť kože (sinavosť), dýchavičnosť, závrate, bolesť hlavy, bolesť na hrudníku a chladné ruky a nohy,
- prípady agranulocytózy (závažne znížený počet bielych krviniek v krvi sprevádzaný výskytom vredov v ústach, horúčkou a infekciou (infekciami)). Nemusíte mať žiadne príznaky alebo môžete náhle pocítiť horúčku, zimnicu a bolesti v hrdle,
- alergické a anafylaktické reakcie s nasledujúcimi príznakmi: náhle vznikajúca svrbiaca vyrážka (žihľavka), opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla (čo môže zapríčiniť problémy s prehĺtaním alebo dýchaním) a môžete mať pocit na odpadnutie,
- syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES): bolesť hlavy, zmätenosť, zmeny nálady, záchvaty a poruchy zraku. Mohlo by ísť o prejavy poruchy s názvom syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie, ktorá bola hlásená u niektorých pacientov liečených takrolimom,
- neuropatia zrakového nervu (poruchy zrakového nervu): problémy s videním ako je rozmazané videnie, zmeny vnímania farieb, problém rozpoznať detaily alebo obmedzenie vášho zorného poľa.

Po užití Advagrafu sa môžu tiež vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky a mohli by byť závažné:

Veľmi časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u viac ako 1 pacienta z 10):
- zvýšený cukor v krvi, cukrovka, zvýšený draslík v krvi,
- ťažkosti so spánkom,
- triaška, bolesti hlavy,
- zvýšený krvný tlak,
- výsledky testov pečeňových funkcií mimo normy,
- hnačka, pocit na vracanie
- problémy s obličkami.

Časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10):
- zníženie počtu krvných buniek (krvných doštičiek, červených alebo bielych krviniek), zvýšenie počtu bielych krviniek, zmeny počtu červených krviniek (zistené z vyšetrení krvi),
- zníženie horčíka, fosfátu, draslíka, vápnika alebo sodíka v krvi, nadmerný obsah tekutín, zvýšenie kyseliny močovej alebo tukov v krvi, znížená chuť do jedla, zvýšená kyslosť krvi, iné zmeny solí v krvi (zistené z vyšetrení krvi),

- prejavy úzkosti, zmätenosť a dezorientácia, depresie, zmeny nálady, nočné mory, halucinácie, duševné poruchy,
- záchvaty, poruchy vedomia, tŕpnutie a zníženie citlivosti (niekedy bolestivé) rúk a chodidiel, závraty, zníženie schopnosti písať, poruchy nervového systému,
- zvýšená citlivosť na svetlo, poruchy oka,
- zvonenie v ušiach,
- znížený prietok krvi v srdcových cievach, zrýchlený tep,
- krvácanie, čiastočné alebo celkové upchanie ciev, znížený krvný tlak,
- dýchavičnosť, zmeny pľúcneho tkaniva, hromadenie tekutiny okolo pľúc, zápal hltana, kašeľ, príznaky podobné chrípke,
- zápaly alebo vredy spôsobujúce bolesť brucha alebo hnačku, krvácanie žalúdka, zápaly alebo vredy v ústach, hromadenie tekutiny v bruchu, vracanie, bolesti brucha, tráviace ťažkosti, zápcha, plynatosť, nadúvanie, riedka stolica, žalúdočné problémy,
- poruchy žlčovodu, zožltnutie kože v dôsledku problémov s pečeňou, poškodenie tkaniva pečene a zápal pečene,
- svrbenie, vyrážka, vypadávanie vlasov, akné, zvýšené potenie,
- bolesť kĺbov, končatín, chrbta a chodidiel, svalové kŕče,
- nedostatočná činnosť obličiek, znížené vytváranie moču, narušené alebo bolestivé močenie,
- celková slabosť, horúčka, hromadenie tekutiny v tele, bolesť a nevoľnosť, zvýšenie enzýmu alkalickej fosfatázy vo vašej krvi, priberanie, narušený pocit vnímania teploty.

<u>Menej časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta zo 100):</u>
- zmeny v zrážaní krvi, zníženie počtu všetkých typov krvných buniek (zistené z vyšetrení krvi),
- dehydratácia,
- znížená hladina bielkovín alebo cukru v krvi, zvýšené fosfáty v krvi,
- kóma, krvácanie do mozgu, mozgová príhoda, ochrnutie, poruchy mozgu, odchýlky v reči a vo výslovnosti, problémy s pamäťou,
- očný zákal,
- čiastočná strata sluchu,
- nepravidelný tep, zástava srdca, znížená výkonnosť vášho srdca, poruchy srdcového svalu, zväčšenie srdcového svalu, silnejší tlkot srdca, netypické EKG, neobvyklý pulz a počet úderov srdca,
- krvná zrazenina v žilách končatín, šok,
- ťažkosti s dýchaním, poruchy dýchacieho traktu, astma,
- upchanie čreva, zvýšená hladina enzýmu amylázy v krvi, spätný prechod obsahu žalúdka do hrdla, oneskorené vyprázdňovanie žalúdka,
- zápal kože, pocit pálenia na slnku,
- poruchy kĺbov,
- neschopnosť vymočiť sa, bolestivá menštruácia a neobvyklé menštruačné krvácanie,
- súčasné zlyhanie viacerých orgánov, choroba podobná chrípke, zvýšená citlivosť na teplo a chlad, pocit tlaku na hrudi, nervozita alebo neobvyklý pocit, zvýšená hladina enzýmu laktátdehydrogenázy vo vašej krvi, úbytok hmotnosti.

<u>Zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 1 000):</u>
- malé krvácania na vašej pokožke z dôvodu krvných zrazenín,
- zvýšená stuhnutosť svalov,
- hluchota,
- hromadenie tekutiny okolo srdca,
- náhle sťažené dýchanie,
- vytváranie cýst v pankrease,
- problémy s prietokom krvi v pečeni,
- zvýšené ochlpenie,
- smäd, pády, pocit stiahnutia hrudníka, znížená pohyblivosť, vred.

<u>Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10 000):</u>
- svalová slabosť,
- výsledok snímkovania srdca mimo normy,

- zlyhanie pečene,
- bolestivé močenie s prítomnosťou krvi v moči,
- zvýšenie objemu tukového tkaniva.

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

5. Ako uchovávať Advagraf

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Advagraf obsahuje
- Liečivo je takrolimus.
  Každá kapsula Advagraf 0,5 mg obsahuje 0,5 mg takrolimu (ako monohydrát).
  Každá kapsula Advagraf 1 mg obsahuje 1 mg takrolimu (ako monohydrát).
  Každá kapsula Advagraf 3 mg obsahuje 3 mg takrolimu (ako monohydrát).
  Každá kapsula Advagraf 5 mg obsahuje 5 mg takrolimu (ako monohydrát).

- Ďalšie zložky sú:
  Obsah kapsuly: hypromelóza, etylcelulóza, laktóza, stearan horečnatý.
  Obal kapsuly: oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), laurylsulfát sodný, želatína.
  Potlač: šelak, lecitín (sójový), simetikón, červený oxid železitý (E172), hydroxypropylcelulóza.

Ako vyzerá Advagraf a obsah balenia
Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sú tvrdé želatínové kapsuly s červeným označením „0.5 mg“ na svetložltej časti a „✶ 647“ na oranžovej časti, obsahujúce biely prášok. Advagraf 0,5 mg je balený v blistroch alebo blistroch s perforáciou, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky, po 10 kapsúl v ochrannej fólii, vrátane vysušovadla. Dostupné sú balenia s 30, 50 a 100 tvrdými kapsulami s predĺženým uvoľňovaním v blistroch alebo s 30x1, 50x1 a 100x1 kapsulou s predĺženým uvoľňovaním v blistroch, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sú tvrdé želatínové kapsuly s červeným označením „1 mg“ na bielej časti a „✶ 677“ na oranžovej časti, obsahujúce biely prášok. Advagraf 1 mg je balený v blistroch alebo blistroch s perforáciou, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky, po 10 kapsúl v ochrannej fólii, vrátane vysušovadla. Dostupné sú balenia s 30, 50, 60 a 100 tvrdými kapsulami s predĺženým uvoľňovaním v blistroch alebo s 30x1, 50x1, 60x1 a 100x1 kapsulou s predĺženým uvoľňovaním v blistroch, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

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

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

Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sú tvrdé želatínové kapsuly s červeným označením „5 mg“ na šedo-červenej časti a „✶ 687“ na oranžovej časti, obsahujúce biely prášok. Advagraf 5 mg je balený v blistroch alebo blistroch s perforáciou, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky, po 10 kapsúl v ochrannej fólii, vrátane vysušovadla. Dostupné sú balenia s 30, 50 a 100 tvrdými kapsulami s predĺženým uvoľňovaním v blistroch alebo s 30x1, 50x1 a 100x1 kapsulou s predĺženým uvoľňovaním v blistroch, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Holandsko

Výrobca:
Astellas Ireland Co., Ltd.
Killorglin, County Kerry, V93FC86
Írsko

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Astellas Pharma Co., Limited
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018
International number: +353 (0)1 4671555

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

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