

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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

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

Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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

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

Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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

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

Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda.

Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Kapsułki żelatynowe z nadrukiem „0.5 mg” w kolorze czerwonym na jasnożółtym wieczku kapsułki i nadrukiem „*647” na pomarańczowym denku kapsułki, zawierające biały proszek.

Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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

Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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

Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Nie należy zastępować różnych postaci farmaceutycznych takrolimusu do podawania doustnego bez nadzoru klinicznego. Nieumyślna, niezamierzona lub nienadzorowana przez lekarza zamiana pomiędzy postaciami farmaceutycznymi takrolimusu o różnym profilu uwalniania jest niebezpieczna. Może ona prowadzić do odrzucania przeszczepionego narządu lub zwiększenia częstości reakcji niepożądanych, w tym niewystarczającej lub nadmiernej immunosupresji, w wyniku klinicznie znaczących różnic w ogólnoustrojowej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt zawierający takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania; zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkty 4.4 i 4.8). Podczas zamiany na jakikolwiek inny produkt zawierający takrolimus konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie dawki, aby mieć pewność, że ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus pozostała niezmienną.

Dawkowanie

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

U pacjentów po przeszczepieniu nerki i pacjentów po przeszczepieniu wątroby leczonych takrolimusem *de novo* wartość AUC_{0-24} w 1. dniu leczenia produktem Advagraf była odpowiednio 30% i 50% mniejsza niż w przypadku stosowania kapsułek o szybkim uwalnianiu (Prograf) w analogicznych dawkach. Od 4. dnia leczenia ogólnoustrojowa ekspozycja na lek wyrażona najmniejszym skutecznym stężeniem takrolimusu jest porównywalna dla obu postaci farmaceutycznych, zarówno u pacjentów po przeszczepieniu nerki jak i wątroby. W czasie leczenia produktem Advagraf zaleca się staranne i częste kontrolowanie najmniejszego skutecznego stężenia takrolimusu w ciągu 2 pierwszych tygodni po przeszczepieniu, aby upewnić się, że ogólnoustrojowa ekspozycja na lek bezpośrednio po przeszczepieniu jest wystarczająca. Ponieważ takrolimus jest substancją o małym klirensie, dostosowanie dawki produktu Advagraf może trwać nawet kilka dni zanim uzyska się stałe stężenie leku we krwi.

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

Profilaktyka odrzucania przeszczepu nerki

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

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

Profilaktyka odrzucania przeszczepu wątroby

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

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

Zmiana leczenia z produktu Prograf na leczenie produktem Advagraf

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

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

Zmiana leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem

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

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego

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

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu nerki lub wątroby

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

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu serca

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

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu innych narządów

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

Monitorowanie stężenia leku

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

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

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

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

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Rasa

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

Płeć

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obserwowano przypadki błędnego stosowania leku, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt leczniczy zawierający takrolimus. Prowadziło to do ciężkich działań niepożądanych, w tym odrzucania przeszczepionego narządu lub innych działań niepożądanych, które mogły być skutkiem zmniejszonej lub zwiększonej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt zawierający takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania; zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Produkt leczniczy Advagraf nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i (lub) skuteczności.

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

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

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

Substancje mogące wywoływać interakcje

Inhibitory lub induktory CYP3A4 jednocześnie z takrolimusem należy podawać jedynie po konsultacji ze specjalistą transplantologiem ze względu na możliwość interakcji lekowych powodujących ciężkie działania niepożądane, w tym odrzucanie lub toksyczność (patrz punkt 4.5).

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami CYP3A4 może zwiększać stężenia takrolimusu we krwi, co może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, w tym nefrotoksyczności, neurotoksyczności i wydłużenia odstępu QT. Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak rytonawir, kobicystat, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, worykonazol, telitromycyna, klarytromycyna lub jozamycyna) z takrolimusem. Jeśli nie można tego uniknąć, należy często monitorować stężenia takrolimusu we krwi, zaczynając w ciągu kilku dni od rozpoczęcia jednoczesnego stosowania, pod nadzorem specjalisty transplantologa, aby w razie konieczności dostosować dawkę i utrzymać podobną ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus. Należy również ściśle monitorować czynność nerek, EKG z odstępem QT łącznie oraz stan kliniczny pacjenta. Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej sytuacji każdego pacjenta. W czasie rozpoczęcia leczenia może być wymagane natychmiastowe zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.5).

Podobnie, odstawienie inhibitorów CYP3A4 może wpływać na tempo metabolizmu takrolimusu, prowadząc tym samym do subterapeutycznych stężeń takrolimusu we krwi i dlatego wymaga ścisłego monitorowania oraz nadzoru specjalisty transplantologa.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie z induktorami CYP3A4 może zmniejszać stężenia takrolimusu we krwi, potencjalnie zwiększając ryzyko odrzucania przeszczepu. Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 (takimi jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina) z takrolimusem. Jeśli nie można tego uniknąć, należy często monitorować stężenia takrolimusu we krwi, zaczynając od pierwszych kilku dni jednoczesnego podawania, pod nadzorem specjalisty transplantologa, aby w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu w celu utrzymania podobnej ekspozycji na takrolimus. Należy również ściśle monitorować czynność przeszczepu (patrz punkt 4.5).

Podobnie, odstawienie induktorów CYP3A4 może wpływać na tempo metabolizmu takrolimusu, prowadząc tym samym do supratherapeutycznych stężeń takrolimusu we krwi i dlatego wymaga ścisłego monitorowania oraz nadzoru specjalisty transplantologa.

Glikoproteina P

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu z lekami hamującymi glikoproteinę P, ponieważ może dojść do zwiększenia stężenia takrolimusu. Należy ściśle kontrolować stężenie takrolimusu we krwi pełnej i stan kliniczny pacjenta. Konieczna może być modyfikacja dawki takrolimusu (patrz punkt 4.5).

Produkty ziołowe

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

Inne interakcje

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

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

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

Szczepienia

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

Nefrotoksyczność

Takrolimus może powodować zaburzenia czynności nerek u pacjentów po przeszczepieniu. Ostra niewydolność nerek bez aktywnej interwencji może prowadzić do przewlekłej niewydolności nerek. Należy ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ może być konieczne zmniejszenie dawki takrolimusu. Ryzyko nefrotoksyczności może się zwiększyć w przypadku jednoczesnego podawania takrolimusu z lekami wywołującymi nefrotoksyczność (patrz punkt 4.5). Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusu z lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy ściśle monitorować najmniejsze skuteczne stężenie takrolimusu we krwi oraz czynność nerek i rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia nefrotoksyczności.

Zaburzenia żołądka i jelit

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

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

Zaburzenia serca

U pacjentów leczonych produktem Prograf rzadko obserwowano przerost mięśnia komór serca lub przegrody międzykomorowej, opisywanych jako kardiomiopatie i mogą one wystąpić również podczas stosowania produktu Advagraf. W większości przypadków zmiany te były przemijające i występowały, gdy minimalne skuteczne stężenia takrolimusu we krwi były o wiele większe niż zalecane stężenia maksymalne. Do innych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia tych stanów klinicznych zaliczono stwierdzoną wcześniej chorobę serca, stosowanie kortykosteroidów, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zakażenia, przeciążenie płynami i obrzęki. Dlatego wszyscy pacjenci z grupy wysokiego ryzyka poddawani istotnemu leczeniu immunosupresyjnemu, powinni być monitorowani z zastosowaniem procedur, takich jak echokardiografia lub EKG w okresie przed i po przeszczepieniu (np. początkowo po 3 miesiącach, a następnie po 9-12 miesiącach). W razie wystąpienia nieprawidłowości należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Advagraf lub zastąpienie go innym lekiem immunosupresyjnym. Takrolimus może wydłużać odstęp QT i może powodować częstoskurcz komorowy typu *Torsades de pointes*. Należy

zachować ostrożność u pacjentów, u których istnieją czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, także dotyczącym rodziny pacjenta, zastoinową niewydolnością serca, bradyarytmią i zaburzeniami elektrolitowymi. Ostrożność należy zachować również u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się zespół wrodzonego lub nabytego wydłużenia odstępu QT lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki o znanym działaniu wydłużającym odstępn QT, wywołującym zaburzenia elektrolitowe lub zwiększającym ekspozycję na takrolimus (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia limfoproliferacyjne i zmiany złośliwe

U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Ebsteina-Barr (EBV) oraz inne zmiany złośliwe, w tym rak skóry i mięsak Kaposiego (patrz punkt 4.8).

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

U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano występowanie mięsaka Kaposiego, w tym przypadki o agresywnej postaci choroby oraz zakończone zgonem. W niektórych przypadkach po zmniejszeniu intensywności leczenia immunosupresyjnego obserwowano regresję mięsaka Kaposiego.

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

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, nie jest znane ryzyko wystąpienia wtórnego raka.

Zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne

Pacjenci leczeni produktami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, są bardziej narażeni na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe i pierwotniakowe), takie jak zakażenie wirusem CMV, nefropatia związana z zakażeniem wirusem BK i postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *Progressive multifocal leucoencephalopathy* - PML) związana z zakażeniem wirusem JC. Pacjenci są również w większym stopniu narażeni na zakażenie wirusem zapalenia wątroby (np. reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B i C oraz nowe zakażenie, a także wirusowe zapalenie wątroby typu E, które może przerodzić się w zapalenie przewlekłe). Zakażenia te są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych chorób, w tym do odrzucania przeszczepu. Lekarz powinien uwzględnić te choroby w diagnostyce różnicowej u pacjentów z immunosupresją, u których pogarsza się czynność wątroby lub nerek, lub nasilają się objawy neurologiczne. Zapobieganie i leczenie należy prowadzić zgodnie z odpowiednimi wytycznymi klinicznymi.

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

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

Zaburzenia oka

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

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *Thrombotic Microangiopathy*, TMA) (w tym zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *Haemolytic Uraemic Syndrome*, HUS) i zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*, TTP))

Rozpoznanie TMA, w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) i zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS), która czasem prowadzi do niewydolności nerek lub zgonu, należy rozważyć u pacjentów z niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością, zmęczeniem, zmiennymi objawami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek i gorączką. W przypadku rozpoznania TMA konieczne jest podjęcie natychmiastowego leczenia, a także, według uznania lekarza prowadzącego, należy rozważyć przerwanie leczenia takrolimusem.

Jednoczesne podawanie takrolimusu z inhibitorem mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*) (np. sirolimusem, ewerolimusem) może zwiększyć ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym zespołu hemolityczno-mocznicowego i zakrzepowej plamicy małopłytkowej).

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

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

Szczególne populacje

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

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

Substancje pomocnicze

Ponieważ Advagraf kapsułki zawiera laktozę, nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Tusz używany do oznakowania kapsułek produktu leczniczego Advagraf zawiera lecytynę sojową. U pacjentów, u których występuje uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, należy rozważyć stosunek ryzyka i ciężkości reakcji nadwrażliwości do korzyści ze stosowania produktu Advagraf. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje w fazie metabolizmu

Dostępny układowo takrolimus jest metabolizowany głównie z udziałem wątrobowego izoenzymu CYP3A4. Istnieją również dowody na żołądkowo-jelitowy metabolizm z udziałem CYP3A4 w ścianie jelita. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych lub produktów roślinnych, o których wiadomo, że hamują lub indukują CYP3A4, może wpływać na metabolizm takrolimusu i w ten sposób zwiększać lub zmniejszać jego stężenie we krwi. Podobnie, odstawienie takich produktów lub produktów roślinnych może wpływać na tempo metabolizmu takrolimusu, a tym samym na stężenia takrolimusu we krwi.

Badania farmakokinetyczne wykazały, że zwiększenie stężeń takrolimusu we krwi po jednoczesnym podaniu z inhibitorami CYP3A4 wynika głównie ze zwiększenia dostępności biologicznej takrolimusu po podaniu doustnym na skutek zahamowania metabolizmu żołądkowo-jelitowego. Wpływ na klirens wątrobowy jest mniej wyraźny.

Zdecydowanie zaleca się ściśle monitorowanie stężeń takrolimusu we krwi pod nadzorem specjalisty transplantologa, a także czynności przeszczepu i wydłużenia odstępu QT (badanie EKG) oraz czynności nerek i innych działań niepożądanych, w tym neurotoksyczności, jeśli jednocześnie podaje się substancje, które zmieniają jego metabolizm poprzez wpływ na CYP3A4, a także dostosowanie dawki lub przerwanie stosowania takrolimusu, w celu zapewnienia podobnej ekspozycji na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4). Podobnie, należy ściśle monitorować pacjentów podczas stosowania takrolimusu równocześnie z wieloma substancjami, które wpływają na CYP3A4, ponieważ wpływ na ekspozycję na takrolimus może być nasilony lub osłabiony.

W poniższej tabeli wymieniono produkty lecznicze, które mają wpływ na takrolimus. Przykłady interakcji lekowych nie są zbiorem zamkniętym i nie są wyczerpujące, dlatego należy sprawdzać informacje dołączone do każdego produktu leczniczego, który podaje się jednocześnie z takrolimusem pod kątem szlaku metabolicznego, dróg interakcji, potencjalnego ryzyka i konkretnych działań, które należy podjąć w przypadku jednoczesnego stosowania.

Produkty lecznicze, które mają wpływ na takrolimus

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
Grejpfrut lub sok grejpfrutowy	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) [patrz punkt 4.4].	Unikać grejpfrutów lub soku grejpfrutowego
Cyklosporyna	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi. Ponadto, może wystąpić synergistyczne i (lub) addycyjne działanie nefrotoksyczne.	Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu [patrz punkt 4.4].
Produkty o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym: aminoglikozydy, inhibitory gyrazy, wankomycyna, sulfametoksazol + trimetoprym, NLPZ, gancyklowir, acyklowir, amfoterycyna B, ibuprofen, cydofowir, foscarnet	Może nasilać działanie nefrotoksyczne lub neurotoksyczne takrolimusu.	Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusu z lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy monitorować czynność nerek oraz inne skutki uboczne i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu.
Silne inhibitory CYP3A4: leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, worykonazol), antybiotyki makrolidowe (np. telitromycyna, troleandomycyna,	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. nefrotoksyczności, neurotoksyczności,	Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4, należy rozważyć pominięcie dawki takrolimusu w dniu

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
klarytromycyna, jozamycyna), inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir, nelfinawir, sakwinawir), inhibitory proteazy HCV (np. telaprewir, boceprewir, i połączenie ombitaswiru i parytaprewiru z rytonawirem, w skojarzeniu z dazabuwirem lub bez niego), nefazodon, kobicystat zwiększający farmakokinetykę i inhibitory kinazy idelalizyb, cerytynib. Zaobserwowano także silne interakcje z antybiotykiem makrolidowym – erytromycyną.	wydłużenia odstępu QT), co wymaga ścisłego monitorowania [patrz punkt 4.4]. Mogą wystąpić szybkie i gwałtowne wzrosty stężenia takrolimusu już 1–3 dni po jednoczesnym podaniu, mimo niezwłocznego zmniejszenia dawki takrolimusu. Ogólna ekspozycja na takrolimus może zwiększać się > 5 krotnie. Kiedy podawane są skojarzenia z rytonawirem, ekspozycja na takrolimus może zwiększać się > 50 krotnie. Niemal wszyscy pacjenci mogą wymagać zmniejszenia dawki takrolimusu i konieczne może być czasowe przerwanie stosowania takrolimusu. Wpływ na stężenia takrolimusu we krwi może utrzymywać się przez kilka dni po zakończeniu jednoczesnego podawania.	rozpoczęcia podawania silnego inhibitora CYP3A4. Należy wznowić stosowanie takrolimusu następnego dnia w zmniejszonej dawce w oparciu o stężenia takrolimusu we krwi. Zmiany dawki i (lub) częstości dawkowania takrolimusu powinny być zindywidualizowane i w razie potrzeby dostosowane w oparciu o najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu, które należy ocenić na początku leczenia, monitorować często w trakcie leczenia (zaczynając w ciągu kilku pierwszych dni) i ponownie ocenić podczas i po zakończeniu leczenia inhibitorem CYP3A4. Po zakończeniu leczenia odpowiednią dawkę i częstość dawkowania takrolimusu należy ustalać na podstawie stężeń takrolimusu we krwi. Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.
Umiarkowane lub słabe inhibitory CYP3A4: leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol, izawukonazol, klotrymazol, mikonazol), antybiotyki makrolidowe (np. azytromycyna), blokery kanału wapniowego (np. nifedypina, nikardypina, diltiazem, werapamil), amiodaron, danazol, etynyloestradiol, lanzoprazol, omeprazol, leki przeciwko wirusowi HCV elbaswir/grazoprewir i glekaprewir/pibrentaswir, lek przeciwko wirusowi CMV letermowir oraz inhibitory kinazy tyrozynowej nilotynib, kryzotynib, imatynib i (chińskie) produkty roślinne zawierające wyciągi z cytryńca chińskiego (<i>Schisandra sphenanthera</i>)	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) [patrz punkt 4.4]. Może wystąpić szybkie zwiększenie stężenia takrolimusu.	Należy często monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi, zaczynając od pierwszych dni jednoczesnego podawania. W razie potrzeby zmniejszyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
W warunkach <i>in vitro</i> wykazano, że następujące substancje są potencjalnymi inhibitorami metabolizmu takrolimusu: bromokryptyna, kortyzon, dapson, ergotamina, gestoden, lidokaina, mefenytoina, midazolam, nilwadypina, noretysteron, chinidyna, tamoksyfen	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) [patrz punkt 4.4].	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.
Silne induktory CYP3A4: ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, apalutamid, enzalutamid, mitotan lub ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania [patrz punkt 4.4]. Maksymalne stężenia takrolimusu we krwi mogą wystąpić 1–2 tygodnie po jednoczesnym podaniu. Efekt może utrzymywać się 1–2 tygodnie po zakończeniu leczenia.	Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania. Jeśli nie można tego uniknąć, pacjenci mogą wymagać zwiększenia dawki takrolimusu. Zmiany dawki takrolimusu powinny być zindywidualizowane i w razie potrzeby dostosowane w oparciu o najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu, które należy ocenić na początku leczenia, monitorować często w trakcie leczenia (zaczynając w ciągu kilku pierwszych dni) i ponownie ocenić podczas i po zakończeniu leczenia induktorem CYP3A4. Po zakończeniu stosowania induktora CYP3A4 konieczne może być stopniowe dostosowywanie dawki takrolimusu. Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Umiarkowane induktory CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazyd, ryfabutyna, efawirenz, etrawiryna, newirapina; słabe induktory CYP3A4: flukloksacylina	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania [patrz punkt 4.4].	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zwiększyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Kaspofungina	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania. Mechanizm interakcji nie został potwierdzony.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zwiększyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Kannabidiol (inhibitor P-gp)	Występowały przypadki zwiększonego stężenia takrolimusu we krwi podczas	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu i

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
	jednoczesnego stosowania takrolimusu z kannabidiolem. Może to być spowodowane hamowaniem aktywności glikoproteiny P w jelitach, co prowadzi do zwiększenia biodostępności takrolimusu.	kannabidiolu, ściśle monitorując działania niepożądane. Należy kontrolować stężenia minimalne takrolimusu we krwi pełnej i w razie konieczności zmodyfikować jego dawkę [patrz punkty 4.2 i 4.4].
Produkty o znanym silnym powinowactwie do białek osocza, np. NLPZ, doustne leki przeciwzakrzepowe, doustne leki przeciwcukrzycowe	Takrolimus w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Należy rozważyć możliwe interakcje z innymi substancjami czynnymi o znanym silnym powinowactwie do białek osocza.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2].
Leki prokinetyczne: metoklopramid, cymetydyna oraz wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT).	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.
Podtrzymujące dawki kortykosteroidów	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania [patrz punkt 4.4].	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zwiększyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Duża dawka prednizolonu lub metyloprednizolonu	Może wpływać na stężenia takrolimusu we krwi (zwiększać lub zmniejszać) po podaniu w leczeniu ostrego odrzucania.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu.
Bezpośrednio działająca (ang. Direct-acting antiviral, DAA) terapia przeciwwirusowa	Może wpływać na farmakokinetykę takrolimusu poprzez zmiany czynności wątroby w trakcie terapii DAA, związane z klirensiem wirusa zapalenia wątroby. Mogą zmniejszać się stężenia takrolimusu we krwi. Jednak potencjał niektórych DAA do hamowania CYP3A4 może przeciwdziałać temu wpływowi lub prowadzić do zwiększenia stężeń takrolimusu we krwi.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu, aby zapewnić ciągłą skuteczność i bezpieczeństwo.

Jednoczesne podawanie takrolimusu z inhibitorem mTOR (np. sirolimusem, ewerolimusem) może zwiększyć ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym zespołu hemolityczno-mocznicowego i zakrzepowej płamicy małopłytkowej) (patrz punkt 4.4).

Ponieważ leczenie takrolimusem może wiązać się z hiperkaliemią lub nasilać istniejącą wcześniej hiperkaliemię, należy unikać dużych dawek potasu lub leków moczopędnych oszczędzających potas (np. amiloryd, triamteren lub spironolakton) (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy krwi, takimi jak trimetoprym i kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, tak jak amiloryd. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Wpływ takrolimusu na metabolizm innych produktów leczniczych

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

Okres półtrwania cyklosporyny ulega wydłużeniu, gdy podawana jest jednocześnie z takrolimusem. Ponadto może wystąpić synergistyczne i (lub) addycyjne działanie nefrotoksyczne. Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania cyklosporyny i takrolimusu. Należy też zachować ostrożność podczas podawania takrolimusu pacjentom leczonym wcześniej cyklosporyną (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wykazano, że takrolimus zwiększa stężenie fenytoiny we krwi.

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania prowadzone u kobiet wykazały, że takrolimus przenika przez barierę łożyska. Istnieje ryzyko hiperkaliemii u noworodków (częstość występowania u noworodków wynosi 7,2%, tj. 8 na 111), która zazwyczaj ustępuje samoistnie.

Można rozważyć stosowanie takrolimusu u kobiet w ciąży w przypadku braku bezpieczniejszych leków oraz wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. W przypadku narażenia płodu na działanie leku należy kontrolować stan noworodka w kierunku wystąpienia zdarzeń niepożądanych wywołanych przez takrolimus (zwłaszcza wpływ na nerki).

Wyniki nieinterwencyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa prowadzonego po dopuszczeniu do obrotu [EUPAS37025]

W badaniu dotyczącym bezpieczeństwa, prowadzonym po dopuszczeniu do obrotu, przeanalizowano dane 2905 ciąż pochodzące z Międzynarodowego rejestru ciąż po przeszczepieniu narządów (ang.

Transplant Pregnancy Registry International, TPRI) i oceniono wyniki u kobiet leczonych takrolimusem (383 przypadki zgłoszone prospektywnie, w tym 247 pacjentek po przeszczepieniu nerki i 136 pacjentek po przeszczepieniu wątroby) oraz leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi. Na podstawie ograniczonych danych (289 prospektywnie zgłoszonych ciąż z ekspozycją na takrolimus w pierwszym trymestrze) wyniki badania nie wskazywały na zwiększone ryzyko powstawania poważnych wad wrodzonych. Zaobserwowano tendencję do większej częstości występowania samoistnych poronień wśród kobiet leczonych takrolimusem w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Wśród pacjentek po przeszczepieniu nerki leczonych takrolimusem zaobserwowano również większą częstość występowania stanu przedrzucawkowego. Jednak dane są niewystarczające, aby wyciągnąć wnioski dotyczące ryzyka takich wyników. Wśród pacjentek po przeszczepieniu nerki i wątroby poddanych ekspozycji na takrolimus w trakcie ciąży około 45%–55% żywych urodzeń było przedwczesnych, przy czym 75%–85% żywo urodzonych dzieci miało prawidłową wagę urodzeniową jak na wiek ciążowy. Podobne wyniki uzyskano przy stosowaniu innych leków immunosupresyjnych jednak ze względu na ograniczone dane możliwość wyciągnięcia wniosków jest ograniczona.

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym produktem Advagraf, zgłaszano przypadki występowania zakażenia wirusem CMV, nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK,

jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związane z zakażeniem wirusem JC.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

często:	niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, nie mieszczące się w normie wyniki badań krwinek czerwonych, leukocytoza
niezbyt często:	koagulopatie, pancytopenia, neutropenia, nie mieszczące się w normie parametry krzepnięcia krwi i krwawienia, mikroangiopatia zakrzepowa
rzadko:	plamica zakrzepowa małopłytkowa, hipoprotrombinemia
nieznana:	aplazja czysto czerwonokrwinkowa, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, gorączka neutropeniczna

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia endokrynologiczne

rzadko:	hirsutyzm
---------	-----------

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

bardzo często:	cukrzyca, hiperglikemia, hiperkaliemia
często:	kwasica metaboliczna, inne zaburzenia elektrolitowe, hiponatremia, zatrzymanie płynów w ustroju, nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi, hipomagnezemia, hipokaliemia, hipokalcemia, zmniejszenie apetytu, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, hiperlipidemia, zwiększone stężenie triglicerydów, hipofosfatemia
niezbyt często:	odwodnienie, hipoglikemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia

Zaburzenia psychiczne

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

Zaburzenia układu nerwowego

bardzo często:	ból głowy, drżenie mięśniowe
często:	zaburzenia układu nerwowego, drgawki, zaburzenia świadomości, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, parestezje i zaburzenia czucia, trudności w pisaniu
niezbyt często:	encefalopatia, krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i udar naczyniowy mózgu, śpiączka, zaburzenia mowy i wystawiania, porażenie i niedowład, amnezja
rzadko:	wzmoczone napięcie
bardzo rzadko:	nużliwość mięśni
nieznana:	zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)

Zaburzenia oka

często:	schorzenia oczu, niewyraźne widzenie, światłowstręt
niezbyt często:	zaćma
rzadko:	ślepotą
nieznana:	neuropatia nerwu wzrokowego

Zaburzenia ucha i błędnika

często:	szumy uszne
niezbyt często:	niedosłuch
rzadko:	nerwowo-czuciowa głuchota
bardzo rzadko:	zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca

często:	choroba niedokrwienna serca, tachykardia
niezbyt często:	niewydolność serca, komorowe zaburzenia rytmu serca i zatrzymanie czynności serca, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatie, przerost mięśnia komór, kołatanie serca
rzadko:	wysiłek osierdziowy
bardzo rzadko:	<i>Torsades de pointes</i>

Zaburzenia naczyniowe

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

często:	gorączka, dolegliwości bólowe i złe samopoczucie, osłabienie, obrzęki, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała
niezbyt często:	objawy grypopodobne, zdenerwowanie, złe samopoczucie, niewydolność wielonarządowa, uczucie ucisku w klatce piersiowej, nietolerancja temperatury
rzadko:	upadek, owrzodzenia, ucisk w klatce piersiowej, pragnienie
bardzo rzadko:	zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej

Badania diagnostyczne

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

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

często:	pierwotne zaburzenia czynności przeszczepu
---------	--

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem jest ograniczone. Opisano kilka przypadków nieumyślnego przedawkowania takrolimusu, którego objawami były drżenia mięśniowe, bóle głowy, nudności i

wymioty, zakażenia, pokrzywka, letarg i zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny w surowicy i aktywności aminotransferazy alaninowej.

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

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

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

Przeszczepienie wątroby

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

Przeszczepienie nerki

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Prograf, cyklosporyny i produktu Advagraf *de novo* jednocześnie z indukcją przeciwciałami monoklonalnymi (bazyliksymab), mykofenolanem mofetylu (MMF) i kortykosteroidami, porównano u 638 pacjentów po przeszczepieniu nerki. Częstość niepowodzenia terapii immunosupresyjnej po 12 miesiącach (zgon, odrzucenie przeszczepu, ostre odrzucanie przeszczepu potwierdzone biopsją lub utrata pacjenta z obserwacji) stwierdzono u 14,0% pacjentów w grupie leczonej produktem Advagraf (N=214), u 15,1% w grupie leczonej produktem Prograf (N=212) i u 17,0% w grupie leczonej cyklosporyną (N=212). Różnica w leczeniu produktem Advagraf w porównaniu z leczeniem cyklosporyną wynosiła -3,0% (95,2% przedział ufności [-9,9%, 4,0%]) i -1,9%, w leczeniu produktem Prograf w porównaniu z leczeniem cyklosporyną (95,2% przedział ufności [-8,9%, 5,2%]). Po roku współczynnik przeżywalności pacjentów wynosił: 98,6% w grupie leczonej produktem Advagraf, 95,7% w grupie otrzymującej Prograf i 97,6% w grupie leczonej cyklosporyną; zmarło 3 pacjentów leczonych produktem Advagraf (mężczyźni), 10 pacjentów leczonych produktem Prograf (3 kobiety, 7 mężczyzn) i 6 pacjentów leczonych cyklosporyną (3 kobiety, 3 mężczyzn). 12-miesięczne przeżycie z przeszczepem wyniosło: 96,7% w przypadku stosowania produktu Advagraf, 92,9%, w przypadku stosowania produktu Prograf i 95,7% w przypadku stosowania cyklosporyny.

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

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

Przeszczepienie płuca

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

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

W dodatkowym dwuośrodkowym badaniu, 26 pacjentów losowo przydzielono do grupy leczonej takrolimusem, a 24 pacjentów otrzymywało cyklosporynę. Takrolimus zaczęto podawać w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,1 mg/kg mc./dobę do 0,3 mg/kg mc./dobę, dostosowując dawkę tak, aby osiągnąć docelowe najniższe stężenia leku w

zakresie 12-15 ng/ml. Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 73,1% w grupie otrzymującej takrolimus w porównaniu do 79,2% w grupie otrzymującej cyklosporynę. U większego odsetka pacjentów otrzymujących takrolimus po przeszczepieniu płuca stwierdzono brak epizodów odrzucania o ostrym przebiegu po 6 miesiącach (57,7% vs. 45,8%) i po roku (50% vs. 33,3%).

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

Przeszczepienie trzustki

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

Przeszczepienie jelita

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

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

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

Dystrybucja

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

W układzie krążenia takrolimus silnie wiąże się z erytrocytami, w wyniku czego stosunek stężenia leku w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi w przybliżeniu 20:1. W osoczu takrolimus w

znacznym stopniu (> 98,8%) wiąże się z białkami osocza, głównie albuminą surowicy i kwaśną glikoproteiną α -1.

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

Metabolizm

Takrolimus jest metabolizowany w wątrobie głównie z udziałem cytochromu P450-3A4 (CYP3A4) i cytochromu P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus jest również znacząco metabolizowany w ścianie jelita. Zidentyfikowano kilka metabolitów, z których tylko jeden wykazywał w warunkach *in vitro* działanie immunosupresyjne podobne do działania takrolimusu. Pozostałe metabolity wykazują słabe działanie immunosupresyjne bądź nie wykazują takiego działania. W krążeniu ogólnym tylko jeden z nieaktywnych metabolitów występuje w niewielkim stężeniu. Tak więc metabolity nie wpływają na farmakologiczną aktywność takrolimusu.

Eliminacja

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Hypromeloza

Etyloceluloza

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Sodu laurylosiarczan
Żelatyna

Tusz (Opacode S-1-15083):

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej: 1 rok

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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

Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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

Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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

Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ze względu na immunosupresyjne działanie takrolimusu należy unikać wdychania lub bezpośredniego kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi produktów zawierających takrolimus w postaci roztworu, proszku lub granulatu. W przypadku takiego kontaktu należy przemyć skórę i przepłukać zanieczyszczone oko lub oczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

EU/1/07/387/001
EU/1/07/387/002
EU/1/07/387/009
EU/1/07/387/014
EU/1/07/387/015
EU/1/07/387/016

Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

EU/1/07/387/003
EU/1/07/387/004
EU/1/07/387/005
EU/1/07/387/006
EU/1/07/387/017
EU/1/07/387/018
EU/1/07/387/019
EU/1/07/387/020

Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

EU/1/07/387/011
EU/1/07/387/012
EU/1/07/387/013
EU/1/07/387/021
EU/1/07/387/022
EU/1/07/387/023

Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

EU/1/07/387/007
EU/1/07/387/008
EU/1/07/387/010
EU/1/07/387/024
EU/1/07/387/025
EU/1/07/387/026

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 kwiecień 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

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

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

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

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. – Produkt leczniczy wydawany na receptę.

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

Advagraf 0,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB NALEPKACH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Raz na dobę.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH BLISTRA

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

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

4. NUMER SERII

Lot:

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

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

6. INNE

Astellas Pharma Europe B.V.

Raz na dobę.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

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

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. – Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Advagraf 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB NALEPKACH

BLISTER Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Raz na dobę.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH BLISTRA**OPAKOWANIE ALUMINIOWE Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde (30, 50, 60, 100)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

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

4. NUMER SERII

Lot:

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

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

6. INNE

Astellas Pharma Europe B.V.

Raz na dobę.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

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

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. – Produkt leczniczy wydawany na receptę.

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

Advagraf 3 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB NALEPKACH

BLISTER Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Raz na dobę.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH BLISTRA**OPAKOWANIE ALUMINIOWE Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde (30, 50, 100)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

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

4. NUMER SERII

Lot:

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

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

6. INNE

Astellas Pharma Europe B.V.

Raz na dobę.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

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

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. – Produkt leczniczy wydawany na receptę.

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

Advagraf 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB NALEPKACH

BLISTER Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Takrolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Raz na dobę.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH BLISTRA

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

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

4. NUMER SERII

Lot:

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

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

6. INNE

Astellas Pharma Europe B.V.

Raz na dobę.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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

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

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

Spis treści ulotki:

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

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

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

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

Advagraf stosuje się u dorosłych pacjentów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Advagraf

Kiedy nie stosować leku Advagraf

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

Przed rozpoczęciem stosowania leku Advagraf należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeżeli pacjent przyjmuje jakikolwiek lek wymieniony poniżej w części „Advagraf a inne leki”

- jeżeli występują choroby wątroby lub występowały one w przeszłości
- jeżeli występuje biegunka utrzymująca się dłużej niż jeden dzień
- jeżeli pacjent odczuwa silny ból brzucha z towarzyszącymi lub nie, innymi objawami, takimi jak dreszcze, gorączka, nudności lub wymioty
- jeżeli występuje zmiana aktywności elektrycznej serca zwana "wydłużenie odstępu QT"
- jeżeli występuje lub występowało uszkodzenie najmniejszych naczyń krwionośnych, znane jako mikroangiopatia zakrzepowa/zakrzepowa plamica małopłytkowa/zespół hemolityczno-mocznicowy. Należy poinformować lekarza, jeśli wystąpią: gorączka, siniaki pod skórą (które mogą wyglądać jak czerwone kropki), niewyjaśnione zmęczenie, splątanie, zażółcenie skóry lub oczu, zmniejszenie wydalania moczu, utrata wzroku i drgawki (patrz punkt 4). Jeśli takrolimus pacjent przyjmuje razem z syrolimusem lub ewerolimusem, może zwiększyć się ryzyko wystąpienia tych objawów.

Należy unikać przyjmowania jakichkolwiek produktów roślinnych, np. ziela dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub wszelkich innych produktów ziołowych, ponieważ mogą one wpływać na skuteczność i wielkość dawki przyjmowanego leku Advagraf. W razie wątpliwości przed przyjęciem jakichkolwiek produktów lub preparatów ziołowych, należy skonsultować się z lekarzem.

Lekarz może stwierdzić, że trzeba dostosować dawkę leku Advagraf.

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

Podczas przyjmowania leku Advagraf, należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie ultrafioletowe (UV). Leki immunosupresyjne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia raka skóry.

Trzeba nosić odpowiednią odzież ochronną i stosować filtry przeciwsłoneczne o dużym współczynniku ochrony przed światłem.

Środki ostrożności dotyczące przygotowania leku:

Podczas przygotowywania należy unikać bezpośredniego kontaktu z dowolną częścią ciała, taką jak skóra lub oczy, bądź wdychania produktów zawierających takrolimus w postaci roztworu, proszku lub granulatu. Jeżeli nastąpi taki kontakt, należy przemyć skórę i oczy.

Dzieci i młodzież

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

Advagraf a inne leki

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

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

W razie potrzeby wizyty u lekarza innego niż specjalista transplantolog, należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu takrolimu. Lekarz może zechcieć skonsultować się ze specjalistą transplantologiem, czy pacjent powinien stosować inny lek, który może zwiększać lub zmniejszać stężenie takrolimu we krwi.

Stężenie leku Advagraf we krwi może ulec zmianie w wyniku przyjmowania innych leków, jak również stężenie innych leków we krwi może zmienić się na skutek stosowania leku Advagraf, co może wymagać przerwania stosowania leku Advagraf bądź zwiększenia lub zmniejszenia jego dawki.

U niektórych pacjentów wystąpił wzrost stężenia takrolimu we krwi podczas przyjmowania innych leków. Mogło to prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, takich jak zaburzenia czynności nerek, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia rytmu serca (patrz punkt 4).

Wpływ na stężenie leku Advagraf we krwi może występować bardzo szybko po rozpoczęciu stosowania innego leku, dlatego może być konieczne częste ciągłe monitorowanie stężenia leku Advagraf we krwi w ciągu pierwszych kilku dni po rozpoczęciu stosowania innego leku i często podczas kontynuowania leczenia innym lekiem. Niektóre inne leki mogą powodować zmniejszenie stężenia takrolimusu we krwi, co mogłoby zwiększyć ryzyko odrzucania przeszczepionego narządu. Szczególnie należy powiedzieć lekarzowi o obecnie stosowanych lub przyjmowanych w przeszłości lekach zawierających substancje czynne, takich jak:

- leki przeciwwgrzybicze i antybiotyki, zwłaszcza antybiotyki tzw. makrolidowe, stosowane w leczeniu zakażeń, np. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol, klotrymazol, izawukonazol, mikonazol, kaspofungina, telitromycyna, erytromycyna, klarytromycyna, jozamicyna, azytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna, izoniazyd i flukloksacylina;
- letermowir, stosowany w zapobieganiu chorobom wywołanym przez wirusa cytomegalii (CMV);
- inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir, nelfinawir, sakwinawir), lek zwiększający farmakokinetykę kobicystat i tabletki złożone lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV (efawirenz, etrawiryna, newirapina) stosowane w leczeniu zakażenia HIV;
- inhibitory proteazy HCV (np. telaprewir, boceprewir, ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z dasabuwirem lub bez niego, elbaswir/grazoprewir i glekaprewir/pibrentaswir) stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C;
- nilotynib i imatynib, idelalizyb, cerytynib, kryzotynib, apalutamid, enzalutamid lub mitotan (stosowane w leczeniu niektórych nowotworów);
- kwas mykofenolowy stosowany w celu hamowania układu odpornościowego, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepu;
- leki stosowane w chorobie wrzodowej żołądka i kwaśnym refluksie (np. omeprazol, lanzoprazol lub cymetydyna);
- leki przeciwwymiotne, stosowane w leczeniu nudności i wymiotów (np. metoklopramid);
- cyzapryd lub lek zobojętniający kwas żołądkowy, zawierający wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu, stosowane w leczeniu zgagi;
- doustne leki antykoncepcyjne lub inne leki hormonalne zawierające etynyloestradiol lub danazol;
- leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym lub chorobach serca (np. nifedypina, nikardypina, diltiazem i werapamil);
- leki przeciwartmyczne (amiodaron) stosowane w kontrolowaniu zaburzeń rytmu serca (nierówne bicie serca);
- leki znane jako „statyny”, stosowane w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu i triglicerydów;
- karbamazepina, fenytoina lub fenobarbital, stosowane w leczeniu padaczki;
- metamizol, stosowany w leczeniu bólu i gorączki;
- kortykosteroidy prednizolon i metyloprednizolon, należące do grupy kortykosteroidów stosowanych w leczeniu zapaleń lub w celu hamowania czynności układu immunologicznego (np. w odrzucaniu przeszczepu);
- nefazodon, stosowany w depresji;
- preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub ekstrakt z cytryńca chińskiego (*Schisandra sphenanthera*);
- kannabidiol (stosuje się między innymi w leczeniu napadów padaczkowych).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent leczy się na wirusowe zapalenie wątroby typu C. Leczenie farmakologiczne wirusowego zapalenia wątroby typu C może zmienić czynność wątroby i może wpływać na stężenia takrolimusu we krwi. Stężenia takrolimusu we krwi mogą zmniejszać się lub zwiększać w zależności od leków przepisanych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C. Lekarz może zechcieć ściśle monitorować stężenia takrolimusu we krwi i wprowadzić niezbędne zmiany dawki leku Advagraf po rozpoczęciu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje lub zamierza stosować ibuprofen (lek stosowany w przypadku gorączki, zapalenia i bólu), antybiotyki (kotrimoksazol, wankomycynę lub antybiotyki aminoglikozydowe takie jak gentamycyna), amfoterycynę B (lek stosowany w leczeniu

zakażeń grzybiczych) lub leki przeciwwirusowe (stosowane w leczeniu zakażeń wirusowych, np. acyklowir, gancyklowir, cydofowir, foskarnet). Leki te przyjmowane jednocześnie z lekiem Advagraf mogą nasilać zaburzenia czynności nerek i układu nerwowego.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu syrolimusu lub ewerolimusu. Jeżeli takrolimus przyjmuje się razem z syrolimusem lub ewerolimusem, może zwiększyć się ryzyko rozwoju mikroangiopatii zakrzepowej, zakrzepowej płamicy małopłytkowej i zespołu hemolityczno-mocznicowego (patrz punkt 4).

Należy poinformować lekarza, jeżeli jednocześnie z lekiem Advagraf pacjent przyjmuje dodatkowo potas lub niektóre leki moczopędne stosowane w niewydolności serca, nadciśnieniu tętniczym i chorobach nerek (np. amilorid, triamteren lub spironolakton) lub antybiotyki trimetoprym lub kotrimoksazol, które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, np. ibuprofen) stosowane w gorączce, zapaleniu i bólu, leki przeciwzakrzepowe (rozrzedzające krew) lub doustne leki przeciwcukrzycowe.

Należy wcześniej powiedzieć lekarzowi o jakimkolwiek zaplanowanym szczepieniu.

Stosowanie leku Advagraf z jedzeniem i pić

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

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. W jednym badaniu oceniono przebieg ciąży u kobiet leczonych takrolimusem oraz u kobiet leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi. W badaniu tym nie uzyskano wystarczających danych, aby wyciągnąć wnioski, jednak zaobserwowano większą częstość poronień wśród pacjentek po przeszczepieniu wątroby i nerki leczonych takrolimusem, jak również wśród pacjentek po przeszczepieniu nerki większą częstość utrzymującego się nadciśnienia związanego z utratą białka z moczem, które rozwija się w trakcie ciąży lub w okresie poporodowym (stan przedzucawkowy). Nie wykazano zwiększonego ryzyka poważnych wad wrodzonych związanych ze stosowaniem leku Advagraf. Advagraf przenika do mleka matki. Dlatego w czasie stosowania leku Advagraf nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Advagraf zawiera laktozę, sól i lecytynę (sojową)

Advagraf zawiera laktozę (cukier występujący w mleku). Jeżeli lekarz stwierdził wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku. Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w kapsułce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Tusz użyty do nadruku na kapsułkach leku Advagraf zawiera lecytynę sojową. Jeżeli u pacjenta występuje uczulenie na orzeszki ziemne lub soję należy powiedzieć lekarzowi, który zdecyduje czy należy przyjmować ten lek.

3. Jak stosować lek Advagraf

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

Odbierając receptę należy upewnić się, że za każdym razem otrzymuje się ten sam lek zawierający takrolimus, o ile specjalista transplantolog nie zalecił zmiany na inny lek zawierający takrolimus. Lek

należy przyjmować raz na dobę. Jeśli lek wygląda inaczej niż zwykle lub są inne zalecenia odnośnie jego dawkowania, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty tak szybko jak to możliwe, aby upewnić się, że otrzymano właściwy lek.

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

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

W leczeniu odrzucania przeszczepu można stosować takie same dawki.

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

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

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

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Advagraf

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

Pominięcie zastosowania leku Advagraf

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

Przerwanie stosowania leku Advagraf

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek Advagraf może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Advagraf zmniejsza mechanizm obronny organizmu (układu immunologicznego), który nie będzie tak dobrze zwalczał zakażeń. Dlatego jeżeli pacjent przyjmuje Advagraf, może być bardziej podatny na zakażenia. Niektóre zakażenia mogą być ciężkie lub prowadzić do zgonu i mogą obejmować zakażenia wywołane przez bakterie, wirusy, grzyby, pasożyty lub inne zakażenia.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy zakażenia, w tym:

- gorączka, kaszel, ból gardła, osłabienie lub ogólne złe samopoczucie

- utrata pamięci, trudności w myśleniu, trudności w chodzeniu lub utrata wzroku – mogą być one spowodowane bardzo rzadkim, ciężkim zakażeniem mózgu, które może prowadzić do zgonu (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, PML).

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

Jeśli wystąpiły lub podejrzewa się, że wystąpiły jakiekolwiek z wymienionych ciężkich działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi:

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

- perforacja przewodu pokarmowego: silny ból brzucha, któremu towarzyszą lub nie inne objawy, takie jak dreszcze, gorączka, nudności lub wymioty.
- zaburzenia czynności przeszczepionego narządu.
- niewyraźne widzenie.

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

- mikroangiopatia zakrzepowa (uszkodzenie najmniejszych naczyń krwionośnych), w tym zespół hemolityczno-mocznicowy, stan z następującymi objawami: mała ilość wydalanego moczu lub brak wydalania moczu (ostra niewydolność nerek), skrajne zmęczenie, zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka) i niewyjaśnione siniaki lub nieprawidłowe krwawienie i objawy zakażenia.

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

- zakrzepowa plamica małopłytkowa: stan polegający na uszkodzeniu najmniejszych naczyń krwionośnych i charakteryzujący się wystąpieniem gorączki i podskórnych siniaków w postaci czerwonych, punktowych plamek z towarzyszącym lub nie niewyjaśnionym krańcowym zmęčeniem, dezorientacją, zażółceniem skóry lub oczu (żółtaczka), z objawami ostrej niewydolności nerek (mała ilość wydalanego moczu lub brak wydalania moczu), utratą wzroku i drgawkami.
- toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka: nadżerka lub tworzenie się pęcherzy na skórze lub błonach śluzowych; czerwona, obrzęknięta skóra może oddzielać się na rozległych powierzchniach ciała.
- ślepota.

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

- zespół Stevensa-Johnsona: niewyjaśniony, rozległy ból skóry, obrzęk twarzy, ciężka choroba, w której występują pęcherze na skórze, ustach, oczach i narządach płciowych, pokrzywka, obrzęk języka, rozprzestrzeniająca się czerwona lub fioletowa wysypka skórna, spękanie naskórka.
- *Torsades de pointes*: zmiana częstości akcji serca, której mogą towarzyszyć lub nie objawy, takie jak ból w klatce piersiowej (dławica piersiowa), omdlenie, zawroty głowy lub nudności, kołatanie serca (uczucie bicia serca) oraz trudności w oddychaniu.

Ciężkie działania niepożądane – częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zakażenia oportunistyczne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe i pierwotniakowe): długotrwała biegunka, gorączka i ból gardła.
- łagodne i złośliwe zmiany nowotworowe w trakcie leczenia, występujące w wyniku immunosupresji, w tym nowotwory złośliwe skóry oraz rzadki typ raka, który może objawiać się w postaci zmian skórnych, zwany mięsakiem Kaposiego. Do objawów należą zmiany skórne, takie jak nowe lub zmienione przebarwienia, plamki lub guzki.
- zgłaszano przypadki aplazji czysto czerwonokrwinkowej (bardzo znaczne zmniejszenie liczby czerwonych krwinek), niedokrwistość hemolityczna (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych z powodu nieprawidłowego rozpadu, któremu towarzyszy zmęczenie) i gorączka neutropeniczna (zmniejszenie liczby białych krwinek zwalczających zakażenia, ze współistniejącą gorączką). Dokładnie nie wiadomo jak często występują te działania niepożądane. Można nie mieć żadnych

objawów lub, w zależności od nasilenia choroby, można odczuwać zmęczenie, apatię, nienaturalną błądź skóry (błądź), duszność, zawroty głowy, ból głowy, ból w klatce piersiowej i zimno w dłoniach i stopach.

- agranulocytoza (znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek z towarzyszącym owrzodzeniem w jamie ustnej, gorączką i zakażeniem/zakażeniami). Można nie mieć żadnych objawów lub można odczuwać nagłe zwiększenie temperatury ciała, dreszcze i ból gardła.
- reakcje alergiczne i anafilaktyczne z następującymi objawami: nagła swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk rąk, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła (który może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu) i uczucie bliskiego omdlenia.
- zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES): ból głowy, stany splątania, zmiany nastroju, drgawki i niewyraźne widzenie. Mogą to być objawy zaburzenia znanego jako zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, który zgłaszano u niektórych pacjentów leczonych takrolimusem.
- neuropatia nerwu wzrokowego (nieprawidłowości nerwu wzrokowego): problemy z widzeniem, takie jak niewyraźne widzenie, zmiany w widzeniu kolorów, trudności w dostrzeganiu szczegółów lub ograniczenie pola widzenia.

Po przyjęciu leku Advagraf mogą również wystąpić następujące działania niepożądane, które mogą być ciężkie:

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

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

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

- zmniejszenie liczby krwinek (płytek krwi, czerwonych krwinek lub białych krwinek), zwiększenie liczby białych krwinek, zmiana liczby czerwonych krwinek (widoczne w badaniach krwi)
- zmniejszenie stężenia magnezu, fosforu, potasu, wapnia lub sodu we krwi, zatrzymanie płynów w organizmie, zwiększenie stężenia kwasu moczowego lub tłuszczów we krwi, zmniejszenie apetytu, zwiększenie kwasowości krwi, inne zaburzenia elektrolitowe (widoczne w badaniach krwi)
- objawy lęku, stany splątania i dezorientacja, depresja, zmiany nastroju, koszmary senne, omamy, zaburzenia umysłowe
- drgawki, zaburzenia świadomości, mrowienie i drętwienie (czasem bolesne) rąk i stóp, zawroty głowy, zaburzona zdolność pisania, zaburzenia układu nerwowego
- zwiększona wrażliwość na światło, schorzenia oczu
- dzwonienie w uszach
- zmniejszony przepływ krwi w naczyniach serca, przyspieszone bicie serca
- krwotok, częściowe lub całkowite zablokowanie naczyń krwionośnych, zmniejszone ciśnienie tętnicze krwi
- skrócenie oddechu, zmiany w tkance płucnej, gromadzenie się płynu w opłucnej, zapalenie gardła, kaszel, objawy grypopodobne
- stany zapalne lub owrzodzenia powodujące ból brzucha lub biegunkę, krwawienie w żołądku, zapalenie lub owrzodzenie jamy ustnej, gromadzenie się płynu w jamie brzusznej, wymioty, bóle brzucha, niestrawność, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów, wzdęcia i rozdęcia, luźne stolce, objawy żołądkowe
- zaburzenia przewodów żółciowych, zażółcenie skóry w wyniku schorzeń wątroby, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby
- swędzenie, wysypka, wypadanie włosów, trądzik, nadmierne pocenie się
- ból stawów, kończyn, pleców i stóp, kurcze mięśni.

- niewydolność nerek, zmniejszone wytwarzanie moczu, utrudnione lub bolesne oddawanie moczu
- ogólne osłabienie, gorączka, zatrzymanie płynu w organizmie, dolegliwości bólowe i dyskomfort, zwiększona aktywność enzymu fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie masy ciała, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała.

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

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

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

- niewielkie, krwawe wybroczyny na skórze w wyniku tworzenia się zakrzepów
- zwiększone napięcie mięśni
- głuchota
- zbieranie się płynu wokół serca
- silna duszność
- torbiel trzustki
- utrudniony przepływ krwi przez wątrobę
- nadmierne owłosienie
- pragnienie, upadek, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zmniejszenie ruchliwości, owrzodzenia.

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

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Advagraf

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Advagraf

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

Jak wygląda lek Advagraf i co zawiera opakowanie

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

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

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

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

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

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

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

Astellas Ireland Co.,Ltd.
Killorglin, County Kerry V93FC86
Irlandia

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: +370 37 408 681

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

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

W świetle dostępnych danych dotyczących występowania przypadków mięsaka Kaposiego, pochodzących z badań klinicznych, doniesień literaturowych oraz zgłoszeń spontanicznych, w tym przypadków o bliskim związku czasowym i szeregu przypadków zakończonych zgonem oraz biorąc pod uwagę prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uznaje, że związek przyczynowy pomiędzy takrolimusem podawanym ogólnoustrojowo a mięsakiem Kaposiego jest co najmniej rozsądną możliwością. PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów zawierających takrolimus o działaniu ogólnoustrojowym.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

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

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.