

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Advagraf 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Advagraf 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Advagraf 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Advagraf 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Advagraf 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje tacrolimusum 0,5 mg (ve formě monohydrátu).

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tobolka obsahuje 51,09 mg laktosy.

Jedna tobolka obsahuje méně 1 mmol sodíku (23 mg).

Inkoust potisku používaný k označení tobolky obsahuje stopová množství sójového lecithinu (0,48 % z celkového složení inkoustu).

Advagraf 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje tacrolimusum 1 mg (ve formě monohydrátu).

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tobolka obsahuje 102,17 mg laktosy.

Jedna tobolka obsahuje méně 1 mmol sodíku (23 mg).

Inkoust potisku používaný k označení tobolky obsahuje stopová množství sójového lecithinu (0,48 % z celkového složení inkoustu).

Advagraf 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje tacrolimusum 3 mg (ve formě monohydrátu).

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tobolka obsahuje 306,52 mg laktosy.

Jedna tobolka obsahuje méně 1 mmol sodíku (23 mg).

Inkoust potisku používaný k označení tobolky obsahuje stopová množství sójového lecithinu (0,48 % z celkového složení inkoustu).

Advagraf 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje tacrolimusum 5 mg (ve formě monohydrátu).

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tobolka obsahuje 510,9 mg laktosy.

Jedna tobolka obsahuje méně 1 mmol sodíku (23 mg).

Inkoust potisku používaný k označení tobolky obsahuje stopová množství sójového lecithinu (0,48 % z celkového složení inkoustu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním.

Advagraf 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Želatinové tobolky s červeným potiskem „0.5 mg“ na světle žlutém víčku tobolky a „★647“ na oranžovém těle tobolky, obsahující bílý prášek.

Advagraf 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Želatinové tobolky s červeným potiskem „1 mg“ na bílém víčku tobolky a „★677“ na oranžovém těle tobolky, obsahující bílý prášek.

Advagraf 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Želatinové tobolky s červeným potiskem „3 mg“ na oranžovém víčku tobolky a „★637“ na oranžovém těle tobolky, obsahující bílý prášek.

Advagraf 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Želatinové tobolky s červeným potiskem „5 mg“ na šedočerveném víčku tobolky a „★687“ na oranžovém těle tobolky, obsahující bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých příjemců ledvinového nebo jaterního alogenního štěpu.

Léčba v případě rejekce alogenního štěpu nereagujícího na léčbu jinými imunosupresivními léčivými přípravky u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Advagraf je perorální forma takrolimu určená k podávání jednou denně. Léčba přípravkem Advagraf vyžaduje pečlivé sledování personálem, který je přiměřeně kvalifikován a vybaven. Předepisovat tento léčivý přípravek a provádět změny imunosupresivní léčby může pouze lékař, který má zkušenosti s imunosupresivní léčbou a péčí o pacienty po transplantaci.

Různé perorální formy takrolimu nemají být zaměňovány bez klinického dohledu. Náhodná, nezamýšlená nebo nekontrolovaná záměna různých perorálních forem takrolimu s odlišnými distribučními charakteristikami je nebezpečná. Může vést k rejekci štěpu nebo zvýšenému výskytu nežádoucích účinků, včetně nedostatečné nebo nadměrné imunosuprese, v důsledku klinicky významných rozdílů v systémové expozici takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny formy nebo režimu dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii (viz body 4.4 a 4.8). Po konverzi na jakoukoli jinou formu je nutno monitorovat terapeutické hladiny a provést úpravu dávky tak, aby se systémová expozice takrolimu udržovala na stále stejné úrovni.

Dávkování

Doporučené počáteční dávky, které jsou uvedeny dále, jsou myšleny pouze jako návod. V počátečním pooperačním období je přípravek Advagraf běžně podáván v kombinaci s jinými imunosupresivy. Dávky se mohou lišit v závislosti na zvoleném imunosupresivním režimu. Dávkování léčivého přípravku Advagraf musí být založeno primárně na individuálním klinickém zhodnocení rejekce a tolerability každého pacienta, doplněném sledováním hladiny takrolimu v krvi (viz níže pod „Sledování terapeutických hladin“). Jestliže jsou zřejmé klinické známky rejekce, je třeba zvážit změnu imunosupresivního režimu.

U pacientů po transplantaci ledvin nebo jater de novo byla 1. den AUC_{0-24} takrolimu při shodných dávkách u přípravku Advagraf o 30 % resp. 50 % nižší než u tobolek s okamžitým uvolňováním (Prograf). Do 4. dne byla systémová expozice vycházející z měření minimálních koncentrací u pacientů po transplantaci ledvin i jater u obou forem podobná. Během prvních dvou týdnů po transplantaci se u přípravku Advagraf doporučuje pečlivé a pravidelné monitorování minimálních hladin takrolimu, aby se zajistila adekvátní expozice léku v časném potransplantačním období. Vzhledem k tomu, že takrolimus je látka s nízkou clearance, může u přípravku Advagraf trvat několik dní než se po úpravě režimu dávkování dosáhne ustáleného stavu.

Aby se zabránilo rejekci transplantovaného štěpu, musí být imunosupresivní léčba dlouhodobá a nelze tedy stanovit maximální délku perorálního podávání.

Profylaxe rejekce transplantátu ledviny

Léčba přípravkem Advagraf by měla začít dávkou 0,20-0,30 mg/kg/den podanou v jedné dávce ráno. Léčba má začít do 24 hodin po ukončení chirurgického zákroku.

V potransplantačním období se dávky přípravku Advagraf obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit současnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii přípravkem Advagraf. Potransplantační změny stavu pacienta mohou změnit farmakokinetiku takrolimu a mohou vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Profylaxe rejekce transplantátu jater

Léčbu přípravkem Advagraf je třeba začít dávkou 0,10-0,20 mg/kg/den podanou v jedné dávce ráno. Podávání by mělo začít přibližně 12-18 hodin po skončení operace.

V potransplantačním období se dávky přípravku Advagraf obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit současnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii přípravkem Advagraf. Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Konverze pacientů léčených přípravkem Prograf na Advagraf

U pacientů příjemců alotransplantátu, kteří jsou na udržovací terapii přípravkem Prograf tobolky podávaným dvakrát denně a vyžadují převod na Advagraf jednou denně, by měl být tento převod proveden v poměru 1:1 (mg:mg) celkové denní dávky. Advagraf se užívá ráno.

U stabilizovaných pacientů převáděných z přípravku Prograf tobolky (podávaného 2x denně) na Advagraf (podávaný jednou denně) v poměru 1:1 (mg:mg) celkové denní dávky byla u přípravku Advagraf systémová expozice takrolimu (AUC_{0-24}) přibližně o 10 % nižší než u přípravku Prograf. Vztah mezi minimálními hladinami takrolimu (C_{24}) a systémovou expozicí (AUC_{0-24}) jsou u přípravku Advagraf podobné jako u přípravku Prograf. Při konverzi z přípravku Prograf tobolky na Advagraf by měly být minimální hladiny takrolimu měřeny před konverzí a během 2 týdnů po konverzi. Po konverzi je třeba monitorovat minimální hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby provést úpravu dávky tak, aby se udržela podobná systémová expozice. Dávky je třeba upravovat tak, aby se zajistila podobná úroveň systémové expozice.

Konverze z cyklosporinu na takrolimus

Pacientům převáděným z terapie založené na cyklosporinu na terapii založenou na takrolimu je nutné věnovat pozornost (viz body 4.4 a 4.5). Podávání cyklosporinu a takrolimu v kombinaci se nedoporučuje. Terapie přípravkem Advagraf má být zahájena s ohledem na koncentraci cyklosporinu v krvi a po zvážení klinického stavu pacienta. V případě zvýšených hladin cyklosporinu v krvi je vhodné odložit podávání takrolimu. V praxi byla terapie takrolimem zahajována 12-24 hodin po ukončení léčby cyklosporinem. Po změně terapie je třeba pokračovat ve sledování hladiny cyklosporinu v krvi, protože může být ovlivněna jeho clearance.

Léčba rejekce alogenního štěpu

Mezi opatření používaná ke zvládnutí epizod rejekce patří zvýšení dávky takrolimu, doplňková léčba kortikosteroidy nebo krátkodobé podávání monoklonálních nebo polyklonálních protilátek. Pokud se objeví známky toxicity, jako je výskyt závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.8) může být nutné dávku přípravku Advagraf snížit.

Léčba rejekce alogenního štěpu po transplantaci ledvin nebo jater

Konverze z jiných imunosupresiv na Advagraf podávaný jednou denně by měla být zahájena počáteční perorální dávkou doporučenou u transplantace ledvin, resp. jater pro profylaxi rejekce transplantátu.

Léčba rejekce alogenního štěpu po transplantaci srdce

Dospělým pacientům převáděným na Advagraf by měla být podávána počáteční perorální dávka 0,15 mg/kg/den jednou denně, a to ráno.

Léčba rejekce alogenního štěpu po jiných typech transplantací

Ačkoliv nejsou s přípravkem Advagraf žádné klinické zkušenosti u pacientů po transplantaci plic, pankreatu a střeva, Prograf byl u pacientů po transplantaci plic používán v počáteční perorální dávce 0,10 - 0,15 mg/kg/den, u pacientů po transplantaci pankreatu v počáteční perorální dávce 0,2 mg/kg/den a u pacientů po transplantaci střeva v počáteční perorální dávce 0,3 mg/kg/den.

Sledování terapeutických hladin

Dávkování musí být primárně založeno na klinickém odhadu rejekce a tolerance u každého jednotlivého pacienta; pomocným vodítkem jsou výsledky monitorování minimálních hladin takrolimu v krvi.

Pro optimalizaci dávky je dostupných několik imunologických metod stanovení koncentrace takrolimu v krvi. Porovnání koncentrací uveřejněných v literatuře je nutné aplikovat na konkrétní klinické případy opatrně a v souvislosti s použitou metodou. V současné klinické praxi jsou hladiny v plné krvi sledovány pomocí imunologických metod. Vztah mezi minimálními hladinami takrolimu (C_{24}) a systémovou expozicí (AUC_{0-24}) je u obou přípravků Advagraf a Prograf obdobný.

V potransplantačním období by měly být sledovány minimální hladiny takrolimu v krvi. Stanovení minimální hladiny takrolimu v krvi se má provádět 24 hodin po podání přípravku Advagraf, tedy těsně před podáním další dávky. Doporučuje se časté monitorování minimálních hladin takrolimu během prvních dvou týdnů po transplantaci a další periodické monitorování v udržovací fázi léčby. Minimální hladiny takrolimu je třeba rovněž pečlivě monitorovat po konverzi z přípravku Prograf na Advagraf, při změnách dávky, změně imunosupresivního režimu a současném podávání látek, které mohou ovlivnit koncentraci takrolimu v krvi (viz bod 4.5). Frekvence monitorování krevní hladiny takrolimu je dána klinickou potřebou. Vzhledem k tomu, že takrolimus je látka s nízkou clearance, může trvat několik dní, než se po úpravě režimu dávkování dosáhne cíleného ustáleného stavu.

Údaje z klinických studií naznačují, že většina pacientů může být úspěšně léčena, jestliže se minimální hladina takrolimu v rovnovážném stavu v krvi udržuje pod hodnotou 20 ng/ml. Při interpretaci hladin v plné krvi je nutné zvažovat klinický stav pacienta. V klinické praxi byly minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu v plné krvi v raném potransplantačním období obvykle v rozsahu 5-20 ng/ml u pacientů po transplantaci jater a 10-20 ng/ml u pacientů po transplantaci ledvin a srdce. Potom, v průběhu udržovací léčby, byly krevní hladiny u pacientů po transplantaci jater, ledvin i srdce obvykle v rozmezí 5-15 ng/ml.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné snížení dávky, aby se udržely minimální krevní hladiny v rovnovážném stavu v doporučeném cílovém rozmezí.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že farmakokinetika takrolimu není ovlivněna funkcí ledvin (viz bod 5.2), není třeba dávku upravovat. Avšak vzhledem k nefrotoxickému potenciálu takrolimu se doporučuje pečlivě sledování renálních funkcí (včetně koncentrace sérového kreatininu, výpočtu clearance kreatininu a sledování vylučování moči).

Rasa

Ve srovnání s bělochy mohou černošští pacienti vyžadovat k dosažení podobných minimálních hladin vyšší dávky takrolimu.

Pohlaví

Nebyly doloženy žádné rozdíly mezi muži a ženami v dávkách potřebných k dosažení podobných minimálních koncentrací v rovnovážném stavu.

Starší pacienti

Z doposud získaných poznatků nevyplývá, že by se dávkování takrolimu u starších pacientů mělo

upravovat.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Advagraf u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti jsou dostupné pouze omezené údaje a na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Advagraf je perorální forma takrolimu podávaná jednou denně. Doporučuje se podávat perorální denní dávku přípravku Advagraf v jedné ranní dávce. Tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním přípravku Advagraf je třeba užít ihned po vyjmutí z blistru. Pacienty je třeba upozornit, aby nepolykali vysoušedlo. Tobolky by měly být spolknuty *celé* s tekutinou (nejlépe vodou).

Obecně by se měl Advagraf užívat nalačno nebo alespoň 1 hodinu před nebo 2 – 3 hodiny po jídle, aby se tak dosáhlo maximální absorpce (viz bod 5.2). Pokud pacient zjistí, že si zapomněl vzít ranní dávku, měl by dávku užít co nejdříve během téhož dne. Neměl by užít dvojnásobnou dávku příští ráno.

U pacientů, kteří nemohou v období těsně po transplantaci užívat perorální formu, lze terapii takrolimem zahájit intravenózně (viz Souhrn údajů o přípravku pro Prograf 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok) v dávce, která by měla činit přibližně 1/5 dávky doporučené v příslušné indikaci pro perorální formu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na takrolimus nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Hypersenzitivita na jiné makrolidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byly pozorovány chyby v medikaci včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn různých forem takrolimu s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. Tyto záměny vedly k závažným nežádoucím účinkům včetně rejekce štěpu a dalším nežádoucím účinkům, které mohou být důsledkem buď nedostatečné nebo nadměrné expozice takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny formy nebo režimu dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii (viz body 4.2 a 4.8).

Advagraf se nedoporučuje podávat dětem do 18 let vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti a/nebo účinnosti.

Pro Advagraf - formu s prodlouženým uvolňováním – nejsou klinická data pro léčbu rejekce alotransplantátu rezistentní na jiná imunosupresiva u dospělých pacientů dosud k dispozici.

Pro Advagraf nejsou klinická data pro profylaxi rejekce transplantátu u dospělých příjemců srdečního alotransplantátu dosud k dispozici.

V iniciační potransplantační fázi by mělo být rutinně prováděno vyšetřování následujících parametrů: krevní tlak, EKG, neurologický a zrakový stav, glykemie nalačno, ionty (zvláště draslík), jaterní a ledvinové funkční testy, hematologické parametry, srážlivost a hladina bílkovin v plazmě. Pokud dojde ke klinicky relevantním změnám sledovaných parametrů, je třeba imunosupresivní režim příslušně upravit.

Pokud se s takrolimem kombinují látky s potenciálem k interakcím (viz bod 4.5) – zvláště silné inhibitory CYP3A4 (jako telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin nebo klarithromycin) nebo induktory CYP3A4 (jako rifampicin, rifabutin) – je třeba hladiny takrolimu v krvi monitorovat a jeho dávku přizpůsobit tak, aby se udržela podobná úroveň expozice takrolimu.

Vzhledem k riziku interakcí vedoucích buď k poklesu krevních hladin takrolimu a snížení klinického účinku takrolimu, nebo ke zvýšení krevních hladin takrolimu a riziku toxicity takrolimu, je třeba se vyhnout užívání rostlinných léčivých přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nebo jiných rostlinných přípravků současně s přípravkem Advagraf (viz bod 4.5).

Je nutné se vyhnout současnému podávání cyklosporinu a takrolimu. Pacientům, kterým je podáván takrolimus poté, co užívali cyklosporin, je nutné věnovat pozornost (viz body 4.2 a 4.5).

Je třeba se vyhnout vysokému příjmu draslíku a diuretikům šetřícím draslík (viz bod 4.5).

Některé kombinace takrolimu s léčivými, o nichž je známo, že mají nefrotoxický nebo neurotoxický účinek, mohou riziko tohoto účinku zvyšovat (viz bod 4.5).

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na vakcinaci, takže vakcinace v době léčby takrolimem může být méně účinná. Je třeba se vyhnout použití vakcín se živými oslabenými kmeny.

Gastrointestinální poruchy

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny gastrointestinální perforace. Protože gastrointestinální perforace je z léčebného pohledu závažná událost, která může vést k vážnému zdravotnímu stavu nebo k ohrožení života, měla by být zvážena adekvátní léčba ihned, jakmile se objeví podezřelé symptomy nebo příznaky.

Vzhledem k tomu, že hladiny takrolimu v krvi se mohou významně měnit při průjemových stavech, je třeba v těchto případech koncentraci takrolimu v krvi sledovat zvláště pečlivě.

Srdeční poruchy

Vzácně byly při léčbě přípravkem Prograf pozorovány ventrikulární hypertrofie a hypertrofie septa hlášené jako kardiomyopatie; mohou se vyskytnout i u přípravku Advagraf. Většina takových případů byla reverzibilní a vyskytovala se v případech, kdy byly minimální koncentrace takrolimu v rovnovážném stavu v krvi mnohem vyšší než doporučené maximální hladiny. Další faktory, u nichž bylo zjištěno, že zvyšují riziko výskytu těchto klinických stavů, zahrnovaly již dříve existující srdeční choroby, léčbu kortikosteroidy, hypertenzi, dysfunkci ledvin nebo jater, infekce, retenci tekutin a edém. U vysoce rizikových pacientů s výraznou imunosupresí je proto nutné provádět před transplantací i po transplantaci (např. zpočátku po 3 měsících a později po 9-12 měsících) sledování pomocí takových vyšetření, jako je echokardiografie nebo EKG. Pokud dojde k rozvoji abnormalit, je třeba uvážit snížení dávky přípravku Advagraf, nebo změnu léčby na jiný imunosupresivní přípravek. Takrolimus může prodloužit QT interval a může způsobit *Torsades de pointes*. S opatrností je třeba přistupovat k pacientům s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, včetně pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou prodloužení QT intervalu, městnavým srdečním selháním, bradyarytmiemi a iontovými dysbalancemi. S opatrností je také třeba přistupovat k pacientům s diagnostikovaným nebo suspektním vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu nebo získaným prodloužením QT intervalu nebo k pacientům, kteří užívají konkomitanti medikaci, o níž je známo, že prodlužuje QT interval, vyvolává iontové dysbalance nebo zvyšuje expozici takrolimu (viz bod 4.5).

Lymfoproliferativní poruchy a malignity

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy lymfoproliferativních poruch spojených s virem Epstein-Barr (EBV) (viz bod 4.8). Riziko lymfoproliferativních poruch spojených s EBV zvyšuje současné podávání imunosupresiv, jako jsou antilymfotické protilátky (např. basiliximab, daclizumab). U EBV-VCA (virový kapsidový antigen) negativních pacientů bylo hlášeno zvýšené riziko vývoje lymfoproliferativních poruch. V této skupině pacientů je tedy třeba před podáním přípravku Advagraf ověřit EBV-VCA sérologický stav. Během léčby se doporučuje pečlivě monitorování pomocí EBV-PCR. Pozitivní EBV-PCR může přetrvávat měsíce a sama o sobě nemusí být známkou lymfoproliferativní choroby nebo lymfomu.

Stejně jako u jiných vysoce účinných imunosupresiv není míra rizika vzniku sekundárního novotvaru známa (viz bod 4.8).

Tak jako u jiných imunosupresiv by, vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku maligních změn kůže, mělo být vystavení kůže slunečnímu a ultrafialovému světlu omezeno tím, že pacienti nosí ochranné oblečení a používají ochranný krém s vysokým ochranným faktorem.

Infekce včetně oportunních infekcí

Pacienti léčení imunosupresivy včetně takrolimu mají zvýšené riziko infekcí včetně oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových i protozoárních), jako nefropatie spojené s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s virem JC. Pacienti jsou rovněž vystaveni zvýšenému riziku infekcí spojených s virovou hepatitidou (například reaktivaci hepatitidy B a C a *de novo* infekci, jakož i hepatitidě E, která může přejít do chronické formy). Tyto infekce jsou často spojeny s vysokou celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným nebo dokonce fatálním stavům. Je třeba, aby lékaři vzali tyto skutečnosti v úvahu při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů se zhoršující se funkcí jater nebo ledvin nebo s neurologickými příznaky. Prevence a léčba mají být v souladu s příslušnými klinickými pokyny.

Posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom (PRES)

U pacientů léčených takrolimem byl hlášen výskyt reverzibilního posteriorního encefalopatického syndromu (PRES). Pokud se u pacientů užívajících takrolimus objeví příznaky PRES, jako je bolest hlavy, změny duševního stavu, křeče a poruchy vidění, je třeba provést radiologické vyšetření (např. MRI). Pokud je diagnostikován PRES, doporučuje se odpovídající kontrola krevního tlaku a křečí a okamžité přerušování systémového podávání takrolimu. Pokud se přijmou příslušná opatření, většina pacientů se zcela uzdraví.

Oční poruchy

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny oční poruchy, které někdy vyústily až ve ztrátu zraku. V některých případech byl problém vyřešen převodem na jiné imunosupresivum. Pacienty je třeba poučit, aby hlásili změny zrakové ostrosti, změny barevného vidění, rozmazané vidění nebo poruchy zorného pole. V takových případech je doporučeno rychlé vyšetření a případné odeslání k oftalmologovi.

Čistá aplazie červené řady

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy čisté aplazie červené řady (PRCA). U všech těchto pacientů se vyskytovaly rizikové faktory PRCA, jako je infekce parvovirem B19, prodělané onemocnění nebo současné podávání léčivých přípravků spojených s PRCA.

Zvláštní populace

Zkušenosti u pacientů jiné než bílé populace a u pacientů se zvýšeným imunologickým rizikem (např. retransplantace, průkaz panelu reaktivních protilátek (PRA)) jsou omezené.

U pacientů se závažným poškozením jater může být nutné snížení dávky (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Tobolky přípravku Advagraf obsahují laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Inkoust potisku používaný k označení tobolek přípravku Advagraf obsahuje sójový lecithin.

U pacientů hypersenzitivních na sóju nebo arašídý mají být riziko a závažnost hypersenzitivity zváženy s ohledem na prospěch z užívání přípravku Advagraf.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován jaterním CYP3A4. Byla také prokázána gastrointestinální metabolizace pomocí CYP3A4 ve střešní stěně. Současné užívání látek, o nichž je známo, že inhibují nebo indukují CYP3A4, může ovlivnit metabolismus takrolimu, a tím zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi.

Důrazně se doporučuje důkladně sledovat hladiny takrolimu v krvi, stejně jako prodloužení QT intervalu (EKG), funkci ledvin a jiné nežádoucí účinky, pokud jsou současně podávány látky, které mohou ovlivňovat metabolismus prostřednictvím CYP3A4 nebo jinak působit na hladiny takrolimu v krvi a přerušit nebo přizpůsobit podle potřeby dávku takrolimu tak, aby jeho hladiny zůstaly stejné (viz body 4.2 a 4.4).

Inhibitory CYP3A4, které mohou vést ke zvýšení hladin takrolimu v krvi

V klinické praxi bylo prokázáno, že následující látky zvyšují hladiny takrolimu v krvi: Silné interakce byly pozorovány u antitykotických látek, jako je ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol a isavuconazol, u makrolidového antibiotika erythromycinu a u inhibitorů HIV proteázy (např. ritonaviru, nelfinaviru, sachinaviru), u inhibitorů HCV proteázy (např. telapreviru, bocepreviru a kombinace ombitasviru a paritapreviru s ritonavirem při užívání s dasabuvirem i bez něj) nebo CMV antivirotika letermoviru, látky k optimalizaci farmakokinetiky kobicistatu a inhibitorů tyrosinkinázy nilotinibu a imatinibu. Současné podávání těchto látek může vyžadovat snížené dávky takrolimu téměř u všech pacientů. Farmakologické studie ukázaly, že vzestup krevních hladin je hlavně důsledkem zvýšení biologické dostupnosti takrolimu vlivem inhibice gastrointestinálního metabolismu. Účinek na jaterní clearance je vyjádřen méně. Slabší interakce byly pozorovány u klotrimazolu, klarithromycinu, josamycinu, nifedipinu, nikardipinu, diltiazemu, verapamilu, amiodaronu, danazolu, ethinylestradiolu, omeprazolu, nefazodonu a (čínských) rostlinných přípravků obsahujících extrakt z rostliny *Schisandra sphenanthera*.

Bylo prokázáno, že následující látky jsou potenciálními inhibitory takrolimového metabolismu *in vitro*: bromokryptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, norethindron, chinidin, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycin.

Bylo zaznamenáno zvýšení hladiny takrolimu v krvi u grapefruitové šťávy, a proto je třeba se vyhnout jejímu požívání.

Lansoprazol a cyklosporin mohou inhibovat metabolismus takrolimu zprostředkovaný CYP3A4 a vést ke zvýšení koncentrací takrolimu v krvi.

Jiné interakce, které mohou vést ke zvýšení hladin takrolimu v krvi

Takrolimus je velkou měrou vázán na plazmatické bílkoviny. Proto je třeba uvážit možnou interakci s jinými léčivými látkami, o nichž je známo, že mají vysokou afinitu k plazmatickým bílkovinám (např. NSA, perorální antikoagulantia, nebo perorální antidiabetika).

Další potenciální interakce, které mohou zvýšit systémovou expozici takrolimu, zahrnují prokinetika (jako metoklopramid a cisaprid), cimetidin a magnesium-aluminium-hydroxid.

Induktory CYP3A4, které mohou vést ke snížení hladin takrolimu v krvi

Klinicky vykazují schopnost snižovat hladiny takrolimu v krvi následující látky:

Silné interakce byly pozorovány u rifampicinu, fenytoinu, třezalky (*Hypericum perforatum*), což může vyžadovat zvýšení dávky takrolimu téměř u všech pacientů. Klinicky významné interakce byly pozorovány rovněž u fenobarbitalu. Prokázalo se, že udržovací dávky kortikosteroidů snižují hladiny takrolimu v krvi.

Vysoké dávky prednisolonu nebo methylprednisolonu podávané při léčbě akutní rejeckce mají potenciál zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi.

Karbamazepin, metamizol a isoniazid mohou snižovat koncentraci takrolimu.

Vliv takrolimu na metabolismus jiných léčivých přípravků

Takrolimus je známý inhibitor CYP3A4. Z toho důvodu může současné užívání takrolimu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány pomocí CYP3A4, ovlivnit metabolismus těchto léčivých přípravků.

Současné podávání takrolimu prodlužuje poločas cyklosporinu. Kromě toho se mohou vyskytnout synergistické/aditivní nefrotoxické účinky. Z tohoto důvodu se kombinované podávání cyklosporinu a takrolimu nedoporučuje a pokud podáváme takrolimus pacientům, kteří před tím užívali cyklosporin, je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz body 4.2 a 4.4).

Bylo prokázáno, že takrolimus zvyšuje hladiny fenytoinu v krvi.

Takrolimus může snížit clearance steroidních antikoncepčních prostředků. Poněvadž to může mít za

následek zvýšené hladiny těchto hormonů v krvi, je třeba opatrnosti při rozhodování o kontracepčních opatřeních.

Znalosti o interakcích takrolimu se statiny jsou omezené. Z klinických údajů lze soudit, že farmakokinetika statinů není současným podáváním takrolimu zásadně ovlivněna.

Údaje ze zkoušek na zvířatech ukázaly, že takrolimus může snižovat clearance a zvyšovat poločas fenobarbitalu a fenazonu.

Kyselina mykofenolová.

U pacientů léčených současně kyselinou mykofenolovou a cyklosporinem je nutno dbát zvýšené opatrnosti při převodu z cyklosporinu, který zasahuje do enterohepatální recirkulace kyseliny mykofenolové, na takrolimus, který tento účinek postrádá. Převedení na takrolimus může vést ke změnám expozice kyselině mykofenolové. Léky, které zasahují do enterohepatálního oběhu, mají schopnost snižovat hladinu kyseliny mykofenolové v plazmě a její účinnost. Při přechodu z cyklosporinu na takrolimus nebo naopak může být vhodné monitorovat hladinu kyseliny mykofenolové.

Ostatní interakce vedoucí ke škodlivým klinickým účinkům

Současné užívání takrolimu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že mají nefrotoxický nebo neurotoxický účinek, může toto působení zvýšit (např. aminoglykozidy, inhibitory gyrázy, vankomycin, kotrimoxazol, NSA, ganciklovir nebo aciklovir).

Zvýšená nefrotoxicita byla také pozorována po podání amfotericinu B a ibuprofenu ve spojení s takrolimem.

Vzhledem k tomu, že léčba takrolimem může být spojena s hyperkalemií nebo může zvýšit již existující hyperkalemii, je třeba se vyhnout vysokému příjmu draslíku a diuretikům šetřícím draslík (např. amiloridu, triamterenu nebo spironolaktonu) (viz bod 4.4).

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na vakcinaci, takže vakcinace v době léčby takrolimem může být méně účinná. Je třeba se vyhnout použití vakcín se živými oslabenými kmeny (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje u člověka potvrdily, že takrolimus prochází placentou. Omezené údaje od příjemců transplantovaných orgánů neprokazují, že by ve srovnání s jinými imunosupresivními léčivými přípravky bylo riziko nežádoucích účinků a vlivu na průběh a výsledek těhotenství během léčby takrolimem zvýšeno. Nicméně byly hlášeny případy samovolných potratů. Doposud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní epidemiologické údaje. Podání takrolimu těhotným ženám lze zvážit, pokud je tato léčba nutná, neexistuje bezpečnější alternativa a očekávaný prospěch ospravedlní potenciální riziko pro plod. V případě expozice *in utero* se doporučuje sledování novorozence s ohledem na potenciální nežádoucí příhody takrolimu (zvláště vliv na ledviny). Existuje riziko předčasného porodu (< 37. týden) (incidence byla 66 ze 126 porodů, tj. 53,7 %; ukázalo se nicméně, že většina novorozenců měla vzhledem ke svému gestačnímu věku normální porodní váhu) a také hyperkalemie u novorozence (incidence 8 ze 111 novorozenců, tj. 7,2 %), která se však spontánně upraví. U potkanů a králíků způsobuje takrolimus embryofetální toxicitu a to v dávkách, které vykazují toxicitu pro matku (viz bod 5.3).

Kojení

Údaje u člověka dále potvrdily, že takrolimus je vylučován do mateřského mléka. Protože se nedá vyloučit škodlivý vliv na novorozence, neměly by ženy v době užívání přípravku Advagraf kojit.

Fertilita

U potkanů byl pozorován negativní vliv takrolimu na fertilitu samců (snížený počet a pohyblivost spermií) (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Takrolimus může způsobit zrakové a neurologické poruchy. Tento účinek může být zvýšen, jestliže je takrolimus podáván současně s alkoholem.

Studie hodnotící účinky takrolimu (Advagraf) na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Vzhledem k základnímu onemocnění a množství současně podávaných léků je profil nežádoucích účinků spojených s imunosupresivou často těžké stanovit.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (vyskytující se u více než 10 % pacientů) jsou tremor, porucha funkce ledvin, hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkalemie, infekce, hypertenze a insomnie.

Četnost výskytu nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Tak jako u ostatních vysoce účinných imunosupresiv jsou také při léčbě takrolimem pacienti často vystaveni zvýšenému riziku infekcí (virových, bakteriálních, plísňových, protozoálních). Průběh dříve vzniklých infekcí se může zhoršit. Mohou vzniknout jak generalizované, tak lokalizované infekce. U pacientů léčených imunosupresivou včetně přípravku Advagraf byly hlášeny případy nefropatie spojené s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s virem JC.

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené

U pacientů léčených imunosupresivou je zvýšené riziko vzniku malignit. V souvislosti s léčbou takrolimem byly hlášeny benigní a maligní novotvary, včetně lymfoproliferativních poruch spojených s EBV a malignit kůže.

Poruchy krve a lymfatického systému

časté: anemie, trombocytopenie, leukopenie, abnormální výsledky analýzy erytrocytů, leukocytóza
méně časté: koagulopatie, pancytopenie, neutropenie, abnormální výsledky analýz koagulace a krvácení
vzácné: trombotická trombocytopenická purpura, hypoprotrombinemie, trombotická mikroangiopatie
není známo: čistá aplazie červené krevní řady, agranulocytóza, hemolytická anemie.

Poruchy imunitního systému

U pacientů, kteří užívají takrolimus, byly pozorovány alergické a anafylaktoidní reakce (viz bod 4.4).

Endokrinní poruchy

vzácné: hirsutismus.

Poruchy metabolismu a výživy

velmi časté: diabetes mellitus, hyperglykemické stavy, hyperkalemie
časté: metabolické acidózy, abnormality jiných iontů, hyponatremie, retence tekutin, hypeurikemie, hypomagnesemie, hypokalemie, hypokalcemie, snížená chuť k jídlu, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie
méně časté: dehydratace, hypoglykemie, hypoproteinemie, hyperfosfatemie.

Psychiatrické poruchy

velmi časté: insomnie
časté: zmatenost a dezorientace, deprese, příznaky úzkosti, halucinace, duševní poruchy,

depresivní nálada, poruchy nálady, noční můry
méně časté: psychotické poruchy.

Poruchy nervového systému

velmi časté: bolest hlavy, tremor
časté: poruchy nervového systému, záchvaty, poruchy vědomí, periferní neuropatie, závratě, parestezie a dysestezie, zhoršené psaní
méně časté: encefalopatie, krvácení do centrálního nervového systému a cévní mozkové příhody, kóma, poruchy řeči a používání jazyka, plegie a paréza, amnézie
vzácné: hypertonie
velmi vzácné: myastenienie.

Poruchy oka

časté: oční poruchy, rozmazané vidění, fotofobie
méně časté: katarakta
vzácné: slepota
není známo: neuropatie zrakového nervu.

Poruchy ucha a labyrintu

časté: tinitus
méně časté: hypoakusie
vzácné: percepční hluchota
velmi vzácné: porucha sluchu.

Srdeční poruchy

časté: ischemická choroba srdeční, tachykardie
méně časté: srdeční selhání, ventrikulární arytmie a zástava srdce, supraventrikulární arytmie, kardiomyopatie, ventrikulární hypertrofie, palpitate
vzácné: perikardiální výpotek
velmi vzácné: Torsades de pointes.

Cévní poruchy

velmi časté: hypertenze
časté: tromboembolické a ischemické příhody, cévní hypotenzivní poruchy, krvácení, periferní vaskulární poruchy
méně časté: hluboká žilní trombóza končetin, šok, infarkt.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

časté: poruchy parenchymu plic, dušnost, pleurální výpotek, kašel, faryngitis, nazální kongesce a záněty
méně časté: respirační selhání, poruchy respiračního traktu, astma
vzácné: syndrom akutní respirační tísně.

Gastrointestinální poruchy

velmi časté: průjem, nauzea
časté: gastrointestinální příznaky, zvracení, gastrointestinální a abdominální bolest, gastrointestinální zánětlivé stavy, gastrointestinální krvácení, gastrointestinální ulcerace a perforace, ascites, stomatitida a ulcerace, zácpa, dyspeptické příznaky, flatulence, plynatost a distenze střev, řídká stolice
méně časté: akutní a chronická pankreatitida, paralytický ileus, refluxní choroba jícnu, porucha vyprazdňování žaludku
vzácné: pankreatická pseudocysta, subileus.

Poruchy jater a žlučových cest

časté: poruchy žlučových cest, hepatocelulární poškození a hepatitida, cholestáza a ikterus
vzácné: venookluzivní choroba jater, trombóza arteria hepatica
velmi vzácné: selhání jater.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

časté: vyrážka, pruritus, alopecie, akné, zvýšené pocení
méně časté: dermatitis, fotosenzitivita
vzácné: toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)
velmi vzácné: Stevens-Johnsonův syndrom.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

časté: artralgie, bolest zad, svalové křeče, bolest v končetině
méně časté: kloubní onemocnění
vzácné: snížená pohyblivost.

Poruchy ledvin a močových cest

velmi časté: porucha funkce ledvin
časté: renální selhání, akutní renální selhání, toxická nefropatie, renální tubulární nekróza, močové abnormality, oligurie, příznaky postižení močového měchýře a uretry
méně časté: hemolyticko-uremický syndrom, anurie
velmi vzácné: nefropatie, hemoragická cystitida.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

méně časté: dysmenorea a děložní krvácení.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

časté: febrilní stavy, bolest a diskomfort, astenické stavy, edém, porucha percepce tělesné teploty
méně časté: onemocnění podobající se chřipce, nervozita, abnormální pocit, multiorgánové selhání, pocit tlaku na hrudi, teplotní intolerance
vzácné: pády, vředy, tíseň na hrudi, žízeň
velmi vzácné: zmnožení tukové tkáně
není známo: febrilní neutropenie.

Vyšetření

velmi časté: abnormální funkční jaterní testy
časté: zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená tělesná hmotnost
méně časté: zvýšená sérová amyláza, abnormální EKG nálezy, abnormality při vyšetření srdeční frekvence a pulzu, snížená tělesná hmotnost, zvýšená hladina laktát-dehydrogenázy v krvi
velmi vzácné: abnormální echokardiogram, prodloužení intervalu QT na EKG.

Poranění, otravy a procedurální komplikace

časté: primární dysfunkce štěpu.
Byly pozorovány chyby v medikaci včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn různých forem takrolimu s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. V této souvislosti byla hlášena řada případů rejekce transplantátu (četnost nelze z dostupných údajů určit).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Bolest v končetinách byla popsána v řadě publikovaných kazuistik jako součást syndromu bolesti vyvolané inhibitory kalcineurinu (CIPS). Obvykle se jedná o bilaterální a symetrickou, těžkou a vzestupnou bolest v dolních končetinách a může být spojena se supraterapeutickými hladinami takrolimu. Tento syndrom může reagovat na snížení dávky takrolimu. V některých případech bylo nutné přejít na alternativní imunosupresi.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním jsou omezené. Bylo popsáno několik případů náhodného předávkování takrolimem s následujícími příznaky: tremor, bolest hlavy, nauzea a zvracení, infekce, kopřivka, letargie, zvýšené hladiny dusíku močoviny v krvi, sérového kreatininu a hladiny alaninaminotransferázy.

Při předávkování takrolimem neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud k němu dojde, je třeba zahájit obecná podpůrná opatření a symptomatickou léčbu.

Vysoká molekulární hmotnost, nízká rozpustnost ve vodě a rozsáhlá vazba na erytrocyty a plazmatické bílkoviny jsou důvodem, proč se předpokládá, že takrolimus nebude dialyzovatelný. U ojedinělých pacientů s velmi vysokými plazmatickými hladinami byla při redukcí toxických koncentrací takrolimu efektivní hemofiltrace, eventuálně hemodiafiltrace. Při perorální intoxikaci je užitečný výplach žaludku a/nebo použití adsorbentů (jako je aktivní uhlí), pokud se použijí krátce po podání.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu, ATC kód: L04AD02

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že účinek takrolimu na molekulární úrovni je zprostředkován vazbou na cytosolový protein (FKBP12), který je zodpovědný za nitro-buněčnou akumulaci sloučeniny. Komplex FKBP12 - takrolimus se specificky a kompetitivně váže na kalcineurin, čímž ho inhibuje. Tím dochází ke kalcium dependentní inhibici signálních drah T buněk, čímž se zamezí transkripci určité skupiny genů cytokinů.

Takrolimus je silné imunosupresivum, jehož účinek byl ověřen v pokusech *in vitro* a *in vivo*.

Takrolimus zejména inhibuje tvorbu cytotoxických lymfocytů, které jsou hlavně zodpovědné za odhojení štěpů. Potlačuje aktivaci T buněk a proliferaci B buněk, která je závislá na T pomocných buňkách, a také tvorbu lymfokinů (jako např. interleukinu 2, interleukinu 3 a γ -interferonu) a expresi receptorů interleukinu 2.

Výsledky z klinických studií s takrolimem podávaným jednou denně – přípravek Advagraf

Transplantace jater

Účinnost a bezpečnost přípravků Advagraf a Prograf, u obou v kombinaci s kortikosteroidy, byla porovnávána u 471 *de novo* příjemců jaterního transplantátu. Četnost biopsií potvrzené akutní rejekce v období prvních 24 týdnů po transplantaci byla 32,6 % ve skupině užívající Advagraf (N = 237) a 29,3 % ve skupině užívající Prograf (N = 234). Rozdíl v účinnosti léčby (Advagraf-Prograf) činil 3,3 % (95 % interval spolehlivosti [-5,7 %, 12,3 %]). Podíl pacientů s dvanáctiměsíčním přežitím byl 89,2 % ve skupině užívající Advagraf a 90,8 % ve skupině užívající Prograf. Ve skupině užívající Advagraf zemřelo 25 pacientů (14 žen, 11 mužů) a ve skupině užívající Prograf 24 pacientů (5 žen, 19 mužů). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 85,3 % (Advagraf) a 85,6 % (Prograf) pacientů.

Transplantace ledvin

Účinnost a bezpečnost přípravků Advagraf a Prograf, u obou v kombinaci s mofetil mykofenolátem (MMF) a kortikosteroidy, byla porovnávána u 667 *de novo* příjemců ledvinového transplantátu. Četnost biopsií potvrzené akutní rejekce v období prvních 24 týdnů po transplantaci byla 18,6 % ve skupině užívající Advagraf (N = 331) a 14,9 % ve skupině užívající Prograf (N = 336). Rozdíl v účinnosti léčby (Advagraf-Prograf) činil 3,8 % (95 % interval spolehlivosti [-2,1 %, 9,6 %]). Podíl pacientů s dvanáctiměsíčním přežíváním byl 96,9 % ve skupině užívající Advagraf a 97,5 % ve skupině užívající Prograf. Ve skupině užívající Advagraf zemřelo 10 pacientů (3 ženy, 7 mužů) a ve

skupině užívající Prograf 8 pacientů (3 ženy, 5 mužů). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 91,5 % (Advagraf) a 92,8 % (Prograf) pacientů.

Účinnost a bezpečnost přípravku Prograf, cyklosporinu a přípravku Advagraf, u všech v kombinaci s protilátkovou indukcí basiliximabem, MMF a kortikosteroidy, byla porovnáвана u 638 *de novo* příjemců ledvinového transplantátu. Incidence selhání léčby po 12 měsících (definovaného jako smrt, ztráta štěpu, biopsií potvrzená akutní rejekce nebo nemožnost dalšího sledování pacienta) byla 14 % ve skupině užívající Advagraf (N = 214), 15,1 % ve skupině užívající Prograf (N = 212) a 17,0 % ve skupině cyklosporinu (N = 212). Rozdíl v účinnosti léčby činil -3,0 % (Advagraf-cyklosporin) (95,2 % interval spolehlivosti [-9,9 %, 4,0 %]) při srovnání přípravku Advagraf s cyklosporinem a -1,9 % (Prograf-cyklosporin) (95,2 % interval spolehlivosti [-8,9 %, 5,2 %]) při srovnání Prografu s cyklosporinem. Podíly pacientů s dvanáctiměsíčním přežíváním byly následující: 98,6 % (Advagraf), 95,7 % (Prograf) a 97,6 % (cyklosporin). Ve skupině užívající Advagraf zemřeli 3 pacienti (všichni byli muži), ve skupině užívající Prograf 10 pacientů (3 ženy, 7 mužů) a v cyklosporinové skupině 6 pacientů (3 muži a 3 ženy). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 96,7 % (Advagraf), 92,9 % (Prograf) a 95,7 % (cyklosporin) pacientů.

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Prograf tobolky podávaného dvakrát denně u primárních transplantací orgánů

V prospektivních studiích byl účinek takrolimu jako primárního imunosupresiva sledován u přibližně 175 pacientů po transplantaci plic, 475 pacientů po transplantaci pankreatu a 630 pacientů po transplantaci střeva. Celkově lze říct, že bezpečnostní profil takrolimu v těchto uveřejněných studiích byl podobný jako v rozsáhlých studiích, kde byl takrolimus použit jako primární léčba u transplantaci jater, ledvin a srdce. Výsledky účinnosti v největších studiích každé indikace jsou shrnuty níže.

Transplantace plic

Předběžná analýza nedávné multicentrické studie s perorálním přípravkem Prograf se zabývala 110 pacienty, kteří podle náhodného výběru 1:1 dostávali buď takrolimus, nebo cyklosporin. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infuzí v dávce 0,01 až 0,03 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,05 až 0,3 mg/kg/den. V prvním roce po transplantaci byl hlášen nižší výskyt akutních rejekcí u pacientů léčených takrolimem oproti těm, kteří byli léčeni cyklosporinem (11,5 % proti 22,6 %), nižší výskyt chronických rejekcí a syndromu obliterující bronchiolitidy (2,86 % proti 8,57 %). Podíl jednoletého přežití pacientů byl 80,8 % u takrolimu a 83 % u cyklosporinové skupiny.

Další randomizovaná studie zahrnovala 66 pacientů léčených takrolimem oproti 67 pacientům léčeným cyklosporinem. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infuzí v dávce 0,025 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávce 0,15 mg/kg/den s následným přizpůsobením dávky cílovým minimálním hladinám v rovnovážném stavu v krvi v rozmezí 10 až 20 ng/ml. Jeden rok přežilo 83 % pacientů léčených takrolimem a 71 % těch, kteří byli léčeni cyklosporinem, dvouleté přežití bylo podle uvedeného pořadí 76 % a 66 %. Akutní rejekční příhody na 100 pacientů/dnů byly početně méně časté u skupiny s takrolimem (0,85 příhod), než u skupiny užívající cyklosporin (1,09 příhod). Obliterující bronchiolitida vznikla u 21,7 % pacientů léčených takrolimem a u 38,0 % pacientů cyklosporinové skupiny (p=0,025). Přechod na takrolimus byl potřebný u významně větší skupiny pacientů léčených cyklosporinem (n=13), než přechod takrolimem léčených pacientů na cyklosporin (n=2) (p=0,02) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

V další dvoucentrické studii bylo náhodně vybráno 26 pacientů do takrolimové skupiny a 24 do cyklosporinové skupiny. Podávání takrolimu bylo zahájeno kontinuální intravenózní infuzí v dávce 0,05 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,1 až 0,3 mg/kg/den s následným přizpůsobováním dávky cílovým minimálním hladinám v rovnovážném stavu v krvi v rozmezí 12 až 15 ng/ml. Jeden rok přežilo 73,1 % pacientů léčených takrolimem a 79,2 % pacientů léčených cyklosporinem. Absence akutní rejekce po transplantaci plic byla vyšší ve skupině léčené takrolimem po 6 měsících (57,7 % proti 45,8 %) i po jednom roce (50 % proti 33,3 %).

Tyto tři studie vykazovaly podobné přežívání. Výskyt akutní rejekce byl ve všech třech studiích početně nižší u takrolimu a jedna ze studií zjistila významně nižší výskyt syndromu obliterující bronchiolitidy při léčbě takrolimem.

Transplantace pankreatu

Multicentrická studie s perorálním přípravkem Prograf zahrnovala 205 pacientů, kteří podstoupili současnou transplantaci pankreatu a ledvin, z nichž bylo metodou náhodného výběru 103 určeno k užívání takrolimu a 102 užívalo cyklosporin. Počáteční perorální dávka takrolimu podle protokolu byla 0,2 mg/kg/den a později byla přizpůsobována tak, aby bylo dosaženo cílových minimálních hladin v rovnovážném stavu v krvi 8 až 15 ng/ml pátého dne a 5 až 10 ng/ml po šestém měsíci. Přežívání transplantovaného pankreatu jeden rok po operaci bylo významně vyšší u takrolimu 91,3 %, než u cyklosporinu 74,5 % ($p < 0,0005$), zatímco přežití ledvinového štěpu bylo v obou skupinách podobné. Celkem 34 pacientů bylo převedeno z léčby cyklosporinem na takrolimus, ale pouze 6 pacientů léčených takrolimem vyžadovalo převedení na alternativní terapii.

Transplantace střeva

Uveřejněná klinická studie z jednoho centra o použití perorálního přípravku Prograf k primární léčbě po transplantaci střeva ukázala, že vypočítaná četnost přežití 155 pacientů (65 po transplantaci pouze střeva, 75 jater a střeva, 25 po multiviscerální transplantaci), kteří dostávali takrolimus a prednizon byla 75 % po jednom roce, 54 % po 5 letech a 42 % po 10 letech. V prvních letech byla počáteční perorální dávka takrolimu 0,3 mg/kg/den. Současně se vzrůstající zkušeností se v průběhu 11 let trvale zlepšovaly i výsledky. Zřejmě k tomu přispěla v této indikaci během let řada inovací, jako například technika pro časnou detekci infekce virem Epstein-Barr (EBV) a CMV, augmentace kostní dřeně, současné užívání daklizumabu, antagonisty interleukinu 2, nižší počáteční dávky takrolimu s cílovými minimálními hladinami v rovnovážném stavu 10 až 15 ng/ml a nejnověji také ozařování alotransplantátu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bylo prokázáno, že u člověka může docházet k absorpci takrolimu v celém zažívacím traktu. Celkově je takrolimus rychle absorbován. Advagraf je forma takrolimu s prodlouženým uvolňováním; vyznačuje se tedy prodlouženým perorálním absorpčním profilem s průměrným časem k dosažení maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) přibližně 2 hodiny (t_{max}).

Absorpce je variabilní a průměrná perorální biologická dostupnost takrolimu (stanovená u přípravku Prograf) leží v rozmezí 20 – 25 % (individuální rozmezí u dospělých pacientů je 6 % - 43 %).

Perorální biologická dostupnost přípravku Advagraf se snižuje, pokud je podán po jídle. Jak rychlost, tak rozsah absorpce přípravku Advagraf se snižuje, je-li přípravek podáván s jídlem.

Žluč neovlivňuje absorpci takrolimu; léčbu přípravkem Advagraf lze tedy zahájit perorálně.

U přípravku Advagraf existuje těsná korelace mezi AUC a minimálními hladinami v rovnovážném stavu v plné krvi. Monitorování minimálních hladin v rovnovážném stavu v plné krvi je proto vhodným způsobem pro odhad systémové expozice.

Distribuce

Distribuce takrolimu po intravenózním podání má u člověka bifázický průběh. V systémovém oběhu se takrolimus silně váže na erytrocyty, což má za následek distribuční poměr koncentrací mezi plnou krví a plazmou 20:1. V plazmě se takrolimus silně váže (> 98,8 %) na plazmatické bílkoviny, hlavně na sérový albumin a α -1-kyselý glykoprotein.

Takrolimus je v těle do velké míry distribuován. Distribuční objem v rovnovážném stavu odvozený od plazmatické koncentrace je přibližně 1300 l (u zdravých dobrovolníků). Odpovídajícím údajem v plné krvi je průměrně 47,6 l.

Metabolismus

Takrolimus je z velké části metabolizován v játrech, primárně cytochromem P450-3A4. Takrolimus je také ze značné části metabolizován ve střevní stěně. Bylo identifikováno několik metabolitů. Pouze u jednoho z nich byla *in vitro* prokázána imunosupresivní aktivita podobná takrolimu. Ostatní metabolity vykazovaly pouze malou nebo žádnou imunosupresivní aktivitu. V systémovém oběhu byl nalezen pouze jeden z neaktivních metabolitů v nízkých koncentracích. Metabolity tedy nepřispívají k farmakologické aktivitě takrolimu.

Eliminace

Takrolimus je látka s nízkou clearance. U zdravých dobrovolníků byla celková tělesná clearance stanovena z plné krve v průměru 2,25 l/hod. U dospělých pacientů po transplantaci jater, ledvin a srdce byla naměřena clearance 4,1 l/hod., 6,7 l/hod. a 3,9 l/hod. podle uvedeného pořadí. Předpokládá se, že takové faktory jako nízký hematokrit a nízká hladina bílkovin, které mají za následek zvýšení podílu nevázané frakce takrolimu, nebo zvýšení metabolismu indukované kortikosteroidy mohou být odpovědné za vyšší clearance pozorované u příjemců transplantátů. Poločas takrolimu je dlouhý a variabilní. U zdravých jedinců je průměrný poločas stanovený v plné krvi přibližně 43 hodin.

Po intravenózním i perorálním podání takrolimu značeného ¹⁴C se většina radioaktivity eliminovala stolicí. Přibližně 2 % se vyloučila močí. Méně než 1 % nezměněného takrolimu bylo detekováno v moči a stolicí, což ukazuje, že takrolimus je takřka úplně metabolizován před eliminací a že žluč má zásadní roli v procesu eliminace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve zkouškách toxicity na potkanech a paviánech byly nejvíce postiženými orgány ledviny a pankreas. U potkanů měl takrolimus toxické účinky na nervový systém a oči. U králíků byly po intravenózním podání takrolimu pozorovány reverzibilní kardiotoxické účinky.

U některých živočišných druhů se objevilo prodloužení QTc intervalu po intravenózním podání dávky od 0,1 do 1,0 mg/kg formou rychlé infuze /bolusové injekce. Maximální koncentrace v krvi, dosažené těmito dávkami, přesahovaly hodnotu 150 ng/ml, což je více než 6násobek průměrné maximální koncentrace naměřené při použití přípravku Advagraf při transplantaci v klinické praxi.

U potkanů a králíků byla pozorována embryofetální toxicita, a to pouze v dávkách, které způsobily významné poškození mateřského organismu. U potkanů byly po podání toxických dávek postiženy samičí rozmnožovací funkce včetně porodu a potomstvo vykazovalo sníženou porodní hmotnost, životaschopnost a zhoršení růstu.

U potkanů byl zaznamenán nepříznivý účinek takrolimu na samčí plodnost projevující se sníženým množstvím a pohyblivostí spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Hypromelosa
Ethylcelulosa
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát.

Obal tobolky:

Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Natrium-lauryl-sulfát
Želatina.

Potiskový inkoust (Opacode S-1-15083):

Šelak
Sójový lecithin
Simetikon
Červený oxid železitý (E 172)
Hyprolosa

6.2 Inkompatibility

Takrolimus není kompatibilní s PVC (polyvinylchlorid). Sondy, stříkačky nebo jiná zařízení, které se používají k přípravě suspenze z obsahu tobolky přípravku Advagraf, nesmí obsahovat PVC.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po otevření hliníkového sáčku: 1 rok.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Transparentní PVC/PVDC/Al blistr nebo perforovaný blistr jednodávkový, Al sáček obsahující vysoušedlo, 10 tobolek v blistru.

Advagraf 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Velikost balení: 30, 50 nebo 100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním v blistru nebo 30x1, 50x1 nebo 100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním v perforovaném jednodávkovém blistru.

Advagraf 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Velikost balení: 30, 50, 60 nebo 100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním v blistru nebo 30x1, 50x1, 60x1 nebo 100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním v perforovaném jednodávkovém blistru.

Advagraf 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Velikost balení: 30, 50 nebo 100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním v blistru nebo 30x1, 50x1 nebo 100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním v perforovaném jednodávkovém blistru.

Advagraf 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Velikost balení: 30, 50 nebo 100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním v blistru nebo 30x1, 50x1 nebo 100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním v perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Advagraf 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

EU/1/07/387/001

EU/1/07/387/002

EU/1/07/387/009

EU/1/07/387/014

EU/1/07/387/015
EU/1/07/387/016

Advagraf 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

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

Advagraf 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

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

Advagraf 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. dubna 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 13. dubna 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>