

ADV_2019_0011_PL

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.

Każda kapsułka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg).

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.

Każda kapsułka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg).

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.

Każda kapsułka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg).

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.

Każda kapsułka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg).

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 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.

Nieumyślna, niezamierzona lub nienadzorowana przez lekarza zamiana produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na jakikolwiek inny produkt leczniczy zawierający takrolimus 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 punkt 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 niezmieniona.

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 ok. 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 takrolimusu (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 takrolimusu 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 takrolimusu 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 punkt 4.2 i 4.8).

Produktu leczniczego Advagraf nie należy stosować 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.

Jeżeli jednocześnie z takrolimusem przyjmuje się substancje, które mogą wywoływać interakcje (patrz punkt 4.5) - zwłaszcza silne inhibitory izoenzymu CYP3A4 (takie jak telaprewir, boceprewir, rytonawir, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, telitromycyna lub klarytromycyna) lub induktory CYP3A4 (takie jak ryfampicyna, ryfabutyna), należy monitorować stężenie takrolimusu we krwi aby w razie konieczności dostosować dawkę i utrzymać podobną ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus.

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).

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 nefrotoksycznym lub neurotoksycznym może zwiększać ryzyko wystąpienia tych działań (patrz punkt 4.5).

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.

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 odstępek 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 odstępek 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) (patrz punkt 4.8). Jednoczesne leczenie innymi preparatami 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.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, nie jest znane ryzyko wystąpienia wtórnego raka (patrz punkt 4.8).

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 słonecznych o wysokim wskaźniku ochrony przed promieniowaniem UV.

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 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. Lekarz powinien uwzględnić te choroby w diagnostyce różnicowej u pacjentów z immunosupresją, u których pogarsza się czynności 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.

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

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano przypadki wystąpienia aplazji czysto czerwonokrwinkowej (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

Advagraf kapsułki zawiera laktozę. Pacjenci, u których rzadko występuje nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lappa lub upośledzone wchłanianie glukozy i galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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 substancji, o których wiadomo, że hamują lub indukują CYP3A4, może wpływać na metabolizm takrolimusu i w ten sposób zwiększać lub zmniejszać jego stężenie we krwi. Zdecydowanie zaleca się ściśle monitorowanie stężeń takrolimusu we krwi, a także wydłużenia odstępu QT (badanie EKG) oraz czynności nerek i innych działań niepożądanych, jeśli jednocześnie podaje się substancje, które zmieniają jego metabolizm poprzez wpływ na CYP3A lub mają wpływ na stężenie takrolimusu we krwi, a także przerwanie podawania lub odpowiednie dostosowanie dawki takrolimusu, w celu zapewnienia podobnej ekspozycji na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inhibitory izoenzymu CYP3A4, które mogą zwiększać stężenia takrolimusu we krwi

Podczas obserwacji klinicznych wykazano, że wymienione poniżej substancje zwiększają stężenie takrolimusu we krwi:

Silne interakcje obserwowano z lekami przeciwgrzybiczymi, takimi jak ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, worykonazol i izawukonazol, antybiotykiem makrolidowym erytromycyną, inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir, nelfinawir, sakwinawir), inhibitorami proteazy HCV (np. telaprewir, boceprewir oraz połączenie ombitaswiru i parytaprewiru z rytonawirem, stosowane w skojarzeniu z

dazabuwirem i bez niego) lub przeciwwirusowym letermowirem działającym na wirusa cytomegalii (CMV), zwiększającym farmakokinetykę kobicystatem oraz inhibitorami kinazy tyrozynowej - nilotylib i imatynib. Jednoczesne stosowanie tych substancji może wymagać zmniejszenia dawek takrolimusu u prawie wszystkich pacjentów. Badania farmakokinetyki wykazały, że zwiększenie stężenia we krwi następuje głównie w wyniku zwiększonej biodostępności takrolimusu podanego doustnie, będącej skutkiem zahamowania metabolizmu w przewodzie pokarmowym. Wpływ na klirens wątrobowy jest mniej nasilony.

Słabsze interakcje obserwowano z lekami, takimi jak: klotrymazol, klarytromycyna, jozamycyna, nifedypina, nikardypina, diltiazem, werapamil, amiodaron, danazol, etynyloestradiol, omeprazol, nefazodon i (chińskimi) produktami roślinnymi zawierającymi ekstrakt z cytryńca chińskiego (*Schisandra sphenanthera*).

W badaniach prowadzonych w warunkach *in vitro* wykazano, że następujące substancje mogą hamować metabolizm takrolimusu: bromokryptyna, kortyzon, dapson, ergotamina, gestoden, lidokaina, mefenytol, mikonazol, midazolam, nilwadylina, noretynodron, chinidyna, tamoksyfen, (triacetylo)oleandomycyna.

Obserwowano, że sok grejpfrutowy zwiększa stężenie takrolimusu we krwi i dlatego należy unikać jego spożywania.

Lanzoprazol i cyklosporyna mogą hamować CYP3A4 pośredniczący w metabolizmie takrolimusu i tym samym zwiększać stężenie takrolimusu w pełnej krwi.

Inne rodzaje interakcji, które mogą prowadzić do zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi

Takrolimus w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z innymi substancjami czynnymi o znanym, dużym powinowactwie do białek osocza (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, doustne leki przeciwzakrzepowe lub doustne leki przeciwcukrzycowe).

Inne możliwe rodzaje interakcji, które mogą zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus dotyczą leków pobudzających motorykę przewodu pokarmowego (takich jak metoklopramid i cyzapryd), cymetydyny i leków zawierających wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu.

Induktory izoenzymu CYP3A4, które mogą zmniejszać stężenia takrolimusu we krwi

Podczas obserwacji klinicznych wykazano, że wymienione poniżej substancje zmniejszają stężenie takrolimusu we krwi.

Silne interakcje obserwowano z ryfampicyną, fenytoiną, dziurawcem zwyczajnym (*Hypericum perforatum*). Stosowanie tych leków może wymagać zwiększenia dawki takrolimusu u prawie wszystkich pacjentów. Obserwowano istotne klinicznie interakcje z fenobarbitem.

Podtrzymujące dawki kortykosteroidów zmniejszają stężenie takrolimusu we krwi.

Duże dawki prednizolonu lub metyloprednizolonu podawane w leczeniu ostrego odrzucania przeszczepu mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie takrolimusu we krwi.

Karbamazepina, metamizol i izoniazyd mogą zmniejszać stężenie takrolimusu we 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.

Inne rodzaje interakcji istotnych klinicznie

Takrolimus podawany jednocześnie z produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym (np. aminoglikozydy, inhibitory gyrazy, wankomycyna, kotrimoksazol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, gancyklowir lub acyklowir) może nasilać toksyczne działanie tych leków.

Nasilone działanie nefrotoksyczne obserwowano po podaniu amfoterycyny B i ibuprofenu jednocześnie z takrolimusem.

Ponieważ podczas leczenia takrolimusem może wystąpić lub nasilić się istniejąca wcześniej hiperkaliemia, należy unikać przyjmowania dużych dawek potasu lub stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas (np. amilorid, triamteren lub spironolakton) (patrz punkt 4.4).

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.

Ograniczone dane uzyskane w badaniach u kobiet z przeszczepionymi narządami leczonych takrolimusem nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania reakcji niepożądanych w czasie ciąży i u noworodka w porównaniu z leczeniem innymi produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym. Zgłaszano jednak przypadki samoistnego poronienia. Do chwili obecnej nie ma innych istotnych danych epidemiologicznych. 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). Istnieje ryzyko przedwczesnego porodu - <37. tygodnia (66 przypadków na 123 urodzeń, tj. 53,7%; jednakże dane wskazują, że większość noworodków miała prawidłową wagę urodzeniową w stosunku do ich wieku ciążowego), jak również ryzyko hiperkaliemii u noworodka (8 przypadków na 111 noworodków, tj. 7,2%), która z czasem ustępuje samoistnie.

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 ($< 1/10\ 000$), nieznaną (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 nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z zakażeniem wirusem JC.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone

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 oraz nowotworów złośliwych skóry.

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
rzadko:	plamica zakrzepowa małopłytkowa, hipoprotrombinemia, mikroangiopatia zakrzepowa
nieznana:	aplazja czysto czerwonokrwinkowa, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna

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: bezsenność
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 wysławiania, porażenie i niedowład, amnezja
rzadko: wzmożone napięcie
bardzo rzadko: nużliwość mięśni

Zaburzenia oka

często: schorzenia oczu, niewyraźne widzenie, światłowstręt
niezbyt często: zaćma
rzadko: ślepota
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: wysięk osierdziowy
bardzo rzadko: *Torsades de Pointes*

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: śródmiąższowe 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 żółtaczką
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
nieznana: gorączka neutropeniczna

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

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 zmniejszyły 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 swoiście 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 wielośrodkowego 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 wielośrodkowym 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. 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/godz. U dorosłych biorców wątroby, nerki i serca, obserwowano wartości wynoszące odpowiednio 4,1 l/godz., 6,7 l/godz. i 3,9 l/godz. 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 wydalaniem 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 kardiotoksyczne.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

19/09/2019

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