

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 0,5 mg такролимус (tacrolimus) (като монохидрат).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка капсула съдържа 51,09 mg лактоза.

Печатарското мастило, използвано за маркиране на капсулата съдържа следи от соев лецитин (0,48% от общото количество на печатарското мастило).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула с удължено освобождаване.

Желатинови капсули с отпечатано в червено “0.5 mg” върху светложълтата капачка на капсулата и “★ 647” върху оранжевото тяло на капсулата, съдържащи бял прах.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Профилактика на отхвърляне на трансплантанта при възрастни реципиенти на алогографт бъбрек или черен дроб.

Лечение на отхвърляне на алогографта при случаи, резистентни на терапия с други имunosупресивни лекарствени продукти при възрастни пациенти.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Advagraf е форма на такролимус с прием веднъж дневно, перорално. Лечението с Advagraf изисква внимателно мониториране от адекватно квалифициран и екипиран персонал. Лекарственият продукт трябва да се предписва и промените в имunosупресивната терапия да се правят само от лекари с опит в имunosупресивното лечение и третирането на трансплантирани пациенти.

Невнимателното, неумишленото или безконтролно преминаване към лекарствена форма на такролимус с незабавно освобождаване или към лекарствена форма с удължено освобождаване не е безопасно. Това може да предизвика отхвърляне на присадката или увеличаване честотата на нежеланите реакции, включително недостатъчна имunosупресия или свръхимуносупресия, поради клинично значими разлики в системната експозиция на такролимус. Пациентите трябва да се лекуват с една от лекарствените форми на такролимус, при спазване на съответната дневна схема на прилагане; промяна на лекарствената форма или на схемата на прилагане трябва да се прави само под непосредствено наблюдение от специалист трансплантолог (вж. точки 4.4 и 4.8). След преминаване към която и да е алтернативна лекарствена форма трябва да се направи терапевтично

лекарствено мониториране и коригиране на дозата, за да се осигури запазване на системната експозиция на такролимус.

#### Дозировка

Препоръчаните начални дози, представени по-долу, са предназначени да служат само като указание. Advagraf рутинно се прилага в комбинация с други имunosупресивни средства в първоначалния пост-оперативен период. Дозата Advagraf може да варира в зависимост от избрания режим на имunosупресия. Дозирането на Advagraf трябва преди всичко да се базира на клиничната оценка на отхвърлянето и поносимостта при всеки отделен пациент, подпомогната от мониторирането на концентрацията в кръвта (вж. по-долу при „Терапевтично лекарство мониториране“). Ако се появят клинични признаци на отхвърляне, трябва да се обмисли промяна на имunosупресивния режим.

При *de novo* пациенти с трансплантирани бъбрек и черен дроб  $AUC_{0-24}$  на такролимус при Advagraf в Ден 1 е била съответно 30% и 50% по-ниска, сравнена с тази при капсулите с незабавно освобождаване (Prograf) за еквивалентни дози. До Ден 4 системната експозиция, измерена чрез най-ниските нива, е сходна при пациентите с трансплантирани бъбрек и черен дроб и при двете форми. Внимателното и често мониториране на най-ниските нива на такролимус се препоръчва през първите две седмици след трансплантацията при Advagraf, за да се осигури достатъчна медикаментозна експозиция в периода непосредствено след трансплантацията. Тъй като такролимус е вещество с нисък клирънс, адаптирането на дозовия режим на Advagraf може да отнеме няколко дни преди да се постигне стационарно състояние.

За да се подтисне отхвърлянето на присадения орган, имunosупресията трябва да се поддържа, затова не може да се посочи ограничение за продължителността на пероралното лечение.

#### Профилактика на отхвърляне на бъбречен трансплантант

Лечението с Advagraf трябва да започне с доза 0,20-0,30 mg/kg/дневно с прием веднъж дневно сутрин. Приемът трябва да започне до 24 часа след приключване на операцията. Обикновено дозите Advagraf се понижават в периода след трансплантация. Възможно е в някои случаи да се спре съпътстваща имunosупресивна терапия, което води до монотерапия с Advagraf. Промени в състоянието на пациента след трансплантацията може да промени фармакокинетиката на такролимус и да наложи по-нататъшни адаптирания на дозата.

#### Профилактика на отхвърляне на чернодробен трансплантант

Лечението с Advagraf трябва да започне с доза 0,10-0,20 mg/kg/дневно с прием веднъж дневно сутрин. Приемът трябва да започне около 12-18 часа след завършване на операцията. Обикновено дозите Advagraf се понижават в периода след трансплантация. Възможно е в някои случаи да се спре съпътстваща имunosупресивна терапия, което води до монотерапия с Advagraf. Подобриенето на състоянието на пациента след трансплантацията може да промени фармакокинетиката на такролимус и може да наложи по-нататъшни адаптирания на дозата.

#### Преминаване на пациенти, лекувани с Prograf, към Advagraf

Пациентите с трансплантиран алографт, поддържани с капсули Prograf два пъти дневно, при които се изисква преминаване на Advagraf веднъж дневно, трябва да бъдат прехвърлени на база обща дневна доза 1:1 (mg:mg). Advagraf трябва да се приема сутрин.

При стабилизирани пациенти, преминали от Prograf капсули (два пъти дневно) към Advagraf (веднъж дневно) на база обща дневна доза 1:1 (mg:mg), системната експозиция на такролимус ( $AUC_{0-24}$ ) при Advagraf е била приблизително 10% по-ниска, отколкото тази при Prograf. Съотношението между най-ниските нива ( $C_{24}$ ) и системната експозиция ( $AUC_{0-24}$ ) на такролимус при Advagraf е подобно на това на Prograf. При преминаване от Prograf капсули към Advagraf най-ниските нива на такролимус трябва да се измерят преди преминаването и в рамките на две седмици

след това. След преминаването най-ниските нива на такролимус трябва да се мониторира и ако е необходимо, да се извърши адаптиране на дозата, за да се поддържа сходна системна експозиция. Трябва да се извърши адаптиране на дозата, за да се осигури запазването на сходна системна експозиция.

#### *Преминаване от циклоспорин към такролимус*

Трябва да се внимава, когато пациентите преминават от базирана на циклоспорин терапия към такава, базирана на такролимус (вж. точки 4.4 и 4.5). Не се препоръчва едновременното прилагане на циклоспорин и такролимус. Терапията с Advagraf трябва да започне след като се вземат предвид концентрациите на циклоспорин в кръвта и клиничното състояние на пациента. При високи нива на циклоспорин в кръвта прилагането трябва да се отложи. На практика базираната на такролимус терапия трябва да започне 12-24 часа след прекратяване на циклоспорин. Мониторирането на нивата на циклоспорин в кръвта трябва да продължи и след преминаването, тъй като клирънсът на циклоспорин може да е повлиян.

#### *Лечение на отхвърляне на алографта*

За овладяване епизодите на отхвърляне се използват увеличени дози такролимус, допълваща терапия с кортикостероиди и въвеждане на кратки курсове моно-/поликлонални антители. Ако бъдат забелязани признаци на интоксикация, като сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.8), може да е необходимо да се намали дозата Advagraf.

#### *Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на бъбрек или черен дроб*

За преминаване от други имunosупресанти към Advagraf веднъж дневно лечението трябва да започне с началната перорална доза, препоръчана за профилактика на отхвърляне на трансплантата, съответно бъбрек и черен дроб.

#### *Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на сърце*

При възрастни пациенти, преминали на Advagraf, трябва да се прилага начална перорална доза 0,15 mg/kg/ден веднъж дневно, сутрин.

#### *Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на други алографти*

Въпреки че липсва клиничен опит с Advagraf при пациенти с трансплантиран бял дроб, трансплантиран панкреас и чревна трансплантация, Prograf е използван при пациенти с трансплантиран бял дроб с начална перорална доза 0,10-0,15 mg/kg/дневно, при пациенти с трансплантиран панкреас - с начална доза 0,2 mg/kg/дневно, а при чревна трансплантация – с начална перорална доза 0,3 mg/kg/дневно.

#### Терапевтично лекарствено мониториране

Дозировката трябва преди всичко да се основава на клиничната преценка за отхвърлянето и поносимостта при всеки отделен пациент, подпомогната от мониториране на най-ниската концентрация на такролимус в пълноценна кръв.

С цел да се оптимизира дозировката се предлагат различни имуноанализи за определяне концентрациите на такролимус в пълноценна кръв. Сравненията на концентрациите, публикувани в литературата, с индивидуалните стойности в клиничната практика трябва да се преценяват внимателно, като се познават и методите за анализ. В съвременната клинична практика концентрациите в пълноценна кръв се мониторира, като се използват методи за имуноанализ. Съотношението между най-ниските нива на такролимус ( $C_{24}$ ) и системната експозиция ( $AUC_{0-24}$ ) е сходно при двете форми Advagraf и Prograf.

Най-ниските кръвни нива на такролимус трябва да се мониторира по време на периода след трансплантацията. Най-ниските нива на такролимус в кръвта трябва да се определят около 24 часа след приемане на дозата Advagraf, непосредствено преди новата доза. Препоръчва се често

мониториране на най-ниското кръвно ниво в началните две седмици след трансплантацията, последвано от периодично мониториране по време на поддържащата терапия. Най-ниските нива на такролимус в кръвта трябва също да се мониторираат внимателно след конверсията от Prograf към Advagraf, след адаптиранията на дозата и след промени в имunosупресивния режим или предписани съпътстващи вещества, които биха могли да променят концентрациите на такролимус в пълноценна кръв (вж. точка 4.5). Честотата на мониториране на кръвните нива трябва да се базира на клиничните нужди. Тъй като такролимус е вещество с нисък клирънс, адаптирането към схемата на дозировка на Advagraf може да отнеме няколко дни до постигане на таргетното стационарно състояние.

Данните от клиничните проучвания показват, че мнозинството пациенти се повлияват успешно, ако най-ниските концентрации на такролимус в кръвта се поддържат под 20 ng/ml. Необходимо е да се има предвид клиничното състояние на пациента, когато се интерпретират нивата в пълноценна кръв. В клиничната практика най-ниските нива в пълноценна кръв обикновено са в порядъка 5-20 ng/ml при реципиенти с чернодробни трансплантанти и 10-20 ng/ml при пациенти с бъбречни и сърдечни трансплантанти в ранния период след трансплантацията. Впоследствие, по време на поддържащата терапия, концентрациите в кръвта са от порядъка 5-15 ng/ml при реципиенти на чернодробни, бъбречни и сърдечни трансплантанти.

#### Специални популации

##### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да се наложи намаляване на дозата с цел да се поддържат най-ниските нива на такролимус в кръвта в препоръчаните таргетни граници.

##### *Бъбречно увреждане*

Тъй като фармакокинетиката на такролимус не се влияе от бъбречната функция (вж. точка 5.2), не се налага адаптиране на дозата. Все пак, поради нефротоксичния потенциал на такролимус, се препоръчва внимателно мониториране на бъбречната функция (включително серийни серумни концентрации на креатинин, изчисление на креатининов клирънс и мониториране на отделената урина).

##### *Раса*

В сравнение с представителите на бялата раса, пациентите от черната раса може да се нуждаят от по-високи дози такролимус за постигане на сходни минимални нива.

##### *Пол*

Досега няма доказателства, че за пациентите мъже и жени са необходими различни дози за постигане на сходни минимални концентрации.

##### *Пациенти в старческа възраст*

Досега няма налични доказателства, че при пациенти в старческа възраст е необходимо адаптиране на дозирането.

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Advagraf при деца под 18 години все още не е установена. Налични са ограничени данни, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

#### Начин на приложение

Advagraf е перорална лекарствена форма на такролимус, която се приема веднъж дневно. Препоръчва се пероралната дневна доза Advagraf да се прилага един път дневно сутрин. Advagraf твърди капсули с удължено освобождаване трябва да се приемат веднага след изваждане от блистера. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не поглъщат сушителя. Капсулите трябва да се приемат **цели** с течност (за предпочитане вода). По правило Advagraf трябва да се приема на

празен стомах или поне 1 час преди или 2 до 3 часа след хранене, за да се постигне максимална абсорбция (вж. точка 5.2). Забравена сутрешна доза трябва да се вземе възможно най-скоро в същия ден. Не трябва да се приема двойна доза на следващата сутрин.

При пациенти, които не могат да приемат пероралния лекарствен продукт в периода непосредствено след трансплантацията, може да се започне интравенозна терапия с такролимус (вж. Кратка характеристика на продукта Prograf 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор) при доза приблизително 1/5 от препоръчаната перорална доза за съответното показание.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към такролимус или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1  
Свръхчувствителност към други макролиди.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Наблюдавани са лекарствени грешки, включително невнимателно, неумишлено или безконтролно заместване на лекарствените форми на такролимус с незабавно освобождаване или с удължено освобождаване. Това е довело до проява на сериозни нежелани реакции, включително отхвърляне на присадката или на други нежелани реакции, които биха могли да са следствие както на недостатъчна експозиция така и на свръхекспозиция на такролимус. Пациентите трябва да се лекуват с една от лекарствените форми на такролимус, при спазване на съответната дневна схема на прилагане; промяна на лекарствената форма или на схемата на прилагане трябва да се прави само под непосредствено наблюдение от специалист трансплантолог (вж. точки 4.2 и 4.8).

Не се препоръчва употребата на Advagraf при деца под 18 години поради ограничените данни за безопасност и/или ефикасност.

За лечение на отхвърляне на алогофт, резистентно на лечение с други имunosупресивни лекарствени продукти при възрастни пациенти, все още няма налични клинични данни за формата с удължено освобождаване Advagraf.

За профилактика на отхвърляне на трансплантанта при възрастни реципиенти на присадено сърце все още няма налични клинични данни за Advagraf.

По време на началния период след трансплантацията рутинно трябва да се мониторира следните показатели: кръвно налягане, ЕКГ, неврологичен и очен статус, концентрация на глюкоза в кръвта на гладно, електролити (по-специално калий), функционални чернодробни и бъбречни проби, хематологични параметри, коагулационни стойности и определяне на плазмен протеин. Ако се наблюдават клинично релевантни промени, трябва да се има предвид адаптиране на имunosупресивния режим.

Когато вещества с потенциал за взаимодействие (вж. точка 4.5) – особено мощни инхибитори на CYP3A4 (като телтапревир, боцепревир, ритонавир, кетоконазол, вориконозол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или индуктори на CYP3A4 (като рифампицин, рифабутин), се комбинират с такролимус, кръвните нива на такролимус трябва да се мониторира и дозата да се адаптира, за да се поддържа сходна експозиция на такролимус.

Растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), трябва да се избягват по време на прием на Advagraf поради риска от взаимодействия, които водят до понижаване на концентрациите на такролимус в кръвта и до намаляване на терапевтичния му ефект (вж. точка 4.5).

Комбинираното приложение на циклоспорин и такролимус трябва да се избягва и да се внимава когато такролимус се прилага при пациенти, които преди са получавали циклоспорин (вж. точки 4.2 и 4.5).

Трябва да се избягва приема на високи дози калий или калий-съхраняващи диуретици (вж. точка 4.5).

Някои комбинации на такролимус с лекарства, за които е известно, че притежават нефротоксичен или невротоксичен ефект, може да повишат риска от тези ефекти (вж. точка 4.5).

Имуносупресивните средства може да повлияят отговора към ваксинация и ваксинацията по време на лечение с такролимус може да бъде по-малко ефективно. Употребата на живи, атенюирани ваксини трябва да се избягва.

#### Стомашно-чревни нарушения

При пациенти, лекувани с такролимус, се съобщава за стомашно-чревна перфорация. Тъй като стомашно-чревната перфорация е медицински значимо събитие, което може да доведе до животозастрашаващо или сериозно състояние, трябва да се има предвид адекватно лечение, незабавно след настъпване на суспектни симптоми или признаци.

Тъй като нивата на такролимус в кръвта може значимо да се променят по време на диария, се препоръчва извънредно мониториране на концентрациите на такролимус по време на диария.

#### Сърдечни нарушения

В редки случаи при пациенти, лекувани с Prograf, се наблюдават вентрикуларна хипертрофия или хипертрофия на септума, съобщавани като кардиомиопатии и могат да се появят и при Advagraf. Повечето случаи са обратими и се проявяват при концентрации на такролимус в кръвта, много по-високи от препоръчаните максимални нива. Други фактори, които увеличават риска от тези клинични състояния, включват съществуващо преди това сърдечно заболяване, употреба на кортикостероиди, хипертония, бъбречна или чернодробна функционална недостатъчност, инфекции, претоварване с течности и едем. В съгласие с това пациентите с висок риск, които са получавали значителна имуносупресия, трябва да се мониторира с помощта на ехокардиография или ЕКГ преди и след трансплантацията (напр. в началото на 3 месеца и след това на 9-12 месеца). Ако се развият аномалии, трябва да се има предвид понижаване на дозите Advagraf или смяна на лечението с друго имуносупресивно средство. Такролимус може да удължи QT интервала и може да причини Torsades de Pointes. Специално трябва да се внимава при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT интервала, включително пациенти с лична или фамилна анамнеза за QT удължаване, конгестивна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии и електролитни нарушения. Трябва да се обърща внимание също и при пациенти, диагностицирани със или суспектни за синдром на вроден удължен QT интервал или придобито QT удължаване, или пациенти на едновременно лечение с лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала, предизвикват електролитни нарушения или че увеличават експозицията на такролимус (вж. точка 4.5).

#### Лимфопролиферативни нарушения и злокачествени новообразувания

За пациенти, лекувани с такролимус, е съобщавано за развитие на свързани с Epstein-Barr-Virus (EBV) лимфопролиферативни нарушения (вж. точка 4.8). Комбинацията от имуносупресори, като антилимфоцитни антитела (напр. базиликсимаб, даклизумаб), давани съпътстващо, увеличава риска от свързани с EBV лимфопролиферативни нарушения. Докладвано е, че отрицателните за EBV-VCA (Вирусен капсид антиген) пациенти са с повишен риск от развиване на лимфопролиферативни нарушения. Следователно, за тази група пациенти серологията на EBV-VCA трябва да се установява със сигурност преди да започне лечение с Advagraf. По време на лечението се препоръчва внимателно мониториране за EBV-PCR. Положителното EBV-PCR може

да продължи с месеци и само по себе си не е показателно за лимфопрролиферативно заболяване или лимфома.

Както и при другите мощни имunosупресивни съединения, рискът от вторичен рак е неизвестен (вж. точка 4.8).

Както и при другите имunosупресивни средства, поради потенциалния риск от злокачествени кожни промени експозицията на слънчева светлина и UV лъчи трябва да се ограничи чрез носене на защитно облекло и употреба на слънцезащитни средства с висок фактор.

Пациенти, на които са прилагани имunosупресори, включително Advagraf, са изложени на повишен риск от опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни). Такива заболявания са нефропатия, причинена от ВК вирус и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус. Тези инфекции често са свързани с високо общо имunosупресорно натоварване и могат да доведат до сериозни или фатални заболявания, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми.

Има съобщения за развитие на обратим синдром на задна енцефалопатия (PRES) при пациенти, лекувани с такролимус. Ако пациенти, приемащи такролимус, развият симптоми, насочващи към PRES, като: главоболие, увредено умствено състояние, гърчове и зрителни нарушения, трябва да бъде направено радиологично изследване (напр. ЯМР). Ако бъде диагностициран PRES, се препоръчва адекватен контрол на кръвното налягане и гърчовете и незабавно прекратяване на системно прилагания такролимус. Повечето пациенти се възстановяват напълно след прилагането на подходящи мерки.

#### Чиста аплазия на еритроцитите

Съобщени са случаи на чиста аплазия на еритроцитите (PRCA) при пациенти лекувани с такролимус. Всичките пациенти съобщават за рискови фактори за PRCA, като инфекция с парвовирус В19, съпътстващо заболяване или едновременно лечение, свързани с PRCA.

#### Специални популации

Съществува ограничен опит при пациенти, различни от бялата раса, и пациенти с повишен имунологичен риск (напр. ретрансплантация, данни за панел реактивни антитела, PRA).

При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да е необходимо намаляване на дозата (вж. точка 4.2)

#### Помощни вещества

Advagraf капсули съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкоза-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Печатарското мастило, използвано за маркиране на Advagraf капсули съдържа соев лецитин. При пациенти, свръхчувствителни към фъстъци или соя, рискът и тежестта на свръхчувствителността трябва да бъдат преценени спрямо ползата от прилагането на Advagraf.

### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Системно наличният такролимус се метаболизира чрез чернодробния CYP3A4. Има доказателства също и за стомашно-чревен метаболизъм чрез CYP3A4 в чревната стена. Едновременната употреба на вещества, които инхибират или индуцират CYP3A4, може да влияе върху метаболизма на такролимус и чрез това да увеличи или да намали кръвните му нива.



Силно се препоръчва непосредствено мониториране на концентрациите на такролимус в кръвта, както и QT удължението (с ЕКГ), бъбречната функция и други нежелани реакции, когато се използват едновременно вещества, които може да променят метаболизма на СУР3А4 или по друг начин да повлияят нивата на такролимус в кръвта и да се прекъсне, или адаптира дозата на такролимус, както е необходимо, за да се поддържа сходна експозиция в кръвта (вж. точки 4.2 и 4.4).

*СУР3А4 инхибитори, потенциално водещи до повишаване нивата на такролимус в кръвта*

Клинически е показано, че следните субстанции увеличават кръвните нива на такролимус: Силни взаимодействия се наблюдават с противогъбичкови средства като кетоконазол, флуконазол, итраконазол и вориконазол, макролидният антибиотик еритромицин, HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир, нелфинавир, саквинавир) или HCV протеазни инхибитори (напр. телапревир, боцепревир). Едновременната употреба на тези субстанции може да изисква по-ниски дози такролимус при почти всички пациенти. Фармакокинетичните изследвания са показали, че повишението в кръвните нива е главно резултат от нарастналата орална бионаличност на такролимус поради инхибирането на гастроинтестиналния метаболизъм. Ефектът върху чернодробния клирънс е по-слабо изразен.

По-слаби взаимодействия са наблюдавани с клотримазол, кларитромицин, йозамицин, нифедипин, никардипин, дилтиазем, верапамил, амиодарон, даназол, етинилестрадиол, омепразол, нефазодон.

*In vitro* следните вещества се оказват потенциални инхибитори на метаболизма на такролимус:

бромкриптин, кортизон, дапзон, ерготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норетиндрон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин.

Съобщава се, че сокът от грейпфрут увеличава кръвното ниво на такролимус и затова трябва да се избягва.

Ланзопразол и циклоспорин може потенциално да инхибират медирания от СУР3А4 метаболизъм на такролимус и по този начин да повишат концентрациите на такролимус в пълноценна кръв.

*Други взаимодействия, потенциално водещи до повишаване нивата на такролимус в кръвта*

Такролимус се свързва екстензивно с плазмените протеини. Трябва да се имат предвид възможните взаимодействия с други активни вещества, известни с високия си афинитет към плазмените протеини (напр. НСПВС, перорални антикоагуланти или перорални антидиабетни средства).

Други потенциални взаимодействия, които могат да увеличат системната експозиция на такролимус включват прокинетици (като метоклопрамид и цизаприд), циметидин и магнезиево-алуминиев хидроксид.

*СУР3А4 индуктори, потенциално водещи до понижаване нивата на такролимус в кръвта*

В клинични условия е показано, че следните вещества намаляват кръвните нива на такролимус:

Силни взаимодействия се наблюдават с рифампицин, фенитоин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), което може да наложи увеличение на дозите такролимус при почти всички пациенти.

Клинично значими взаимодействия се наблюдават също и с фенобарбитал. Поддържащите дози кортикостероиди намаляват концентрациите на такролимус в кръвта.

Високи дози преднизолон или метилпреднизолон, приложени за лечение на остро отхвърляне, имат потенциал да увеличават или намаляват кръвните нива на такролимус.

Карбамазепин, метамизол и изониазид имат потенциал да понижават концентрациите на такролимус.

Ефект на такролимус върху метаболизма на други лекарствени продукти

Такролимус е известен инхибитор на СУР3А4; затова едновременната му употреба с лекарствени продукти, за които е известно, че се метаболизират чрез СУР3А4, може да влияе върху техния метаболизъм.

Времето на полуживот на циклоспорин е удължено, когато се приема заедно с такролимус. Освен това може да се появят синергични/адитивни нефротоксични ефекти. Поради това не се

препоръчва комбинирано приложение на циклоспорин и такролимус и трябва да се внимава, когато такролимус се прилага при пациенти, които преди това са получавали циклоспорин (вж. точки 4.2 и 4.4).

Такролимус увеличава кръвната концентрация на фенитоин.

Тъй като такролимус може да понижи клирънса на контрацептиви на базата на стероиди, а това води до увеличена хормонална експозиция, трябва особено да се внимава, когато се взима решение за контрацептивни мерки.

Познанията за взаимодействието между такролимус и статини са ограничени. Клиничните данни показват, че фармакокинетиката на статините като цяло не се променя при едновременно прилагане на такролимус.

Данни от опити с животни показват, че такролимус може потенциално да намали клирънса и да увеличи времето на полуживот на пентобарбитал и антипирин.

#### Други взаимодействия, които водят до вредни клинични ефекти

Едновременната употреба на такролимус с лекарствени продукти, за които е известно, че притежават нефротоксичен или невротоксичен ефект, може да засили тези ефекти (напр. аминокликозиди, инхибитори на гираза, ванкомицин, котримоксазол, НСПВС, ганцикловир или ацикловир).

Засилена нефротоксичност се наблюдава след прилагане на амфотерицин В и ибупрофен в комбинация с такролимус.

Тъй като лечението с такролимус може да се свърже с хиперкалиемия, или може да увеличи вече съществуваща хиперкалиемия, трябва да се избягва приема на високи дози калий или калий-съхраняващи диуретици (напр. амилорид, триамтерен или спиронолактон) (вж. точка 4.4).

Имуносупресивните средства може да повлияят отговора на ваксиниране и ваксинирането по време на лечение с такролимус може да бъде по-малко ефективно. Употребата на живи, атенюирани ваксини трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Данните, получени при хора, показват, че такролимус преминава през плацентата. Ограничени данни от реципиенти на органични трансплантати не показват по-висок риск от нежелани реакции върху протичането и изхода на бременността при лечение с такролимус в сравнение с другите имуносупресивни продукти. Все пак са съобщени случаи на спонтанен аборт. До момента няма други значими епидемиологични данни. Лечение с такролимус на бременни жени може да се разглежда, когато няма по-безопасна алтернатива и когато очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода. В случай на експозиция на такролимус по време на бременност се препоръчва мониториране на новороденото за потенциални нежелани реакции (особено реакции върху бъбреците). Съществува риск за преждевременно раждане (<37 седмици) (честота 66 от 123 раждания, т.е. 53,7%; данните обаче показват, че повечето от новородените са с нормално за гестационната си възраст тегло), както и за хиперкалиемия при новороденото (честота 8 от 111 новородени, т.е. 7,2%), която се нормализира спонтанно.

При плъхове и зайци такролимус предизвиква ембриофетална токсичност при дози, които са показали токсичност за майката (вж. точка 5.3).

### Кърмене

Данните при хора показват, че такролимус се екскретира в кърмата. Тъй като вредното му действие върху новороденото не може да бъде изключено, жените не трябва да кърмят докато приемат Advagraf.

### Фертилитет

При плъхове е наблюдаван негативен ефект на такролимус върху фертилитета при мъжките, изразен като намаление на броя на сперматозоидите и тяхната подвижност (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Такролимус може да предизвика зрителни и неврологични нарушения. Този ефект може да се засили, ако заедно с такролимус се консумира и алкохол.

Не са провеждани проучвания за ефектите на такролимус (Advagraf) върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Профилът на нежеланите реакции, свързани с имunosупресивни средства, често се определя трудно поради основното заболяване и едновременната употреба на няколко лекарствени продукти.

Най-често съобщаваните нежелани реакции (проверяващи се при > 10% от пациентите) са тремор, бъбречно увреждане, хипергликемични състояния, захарен диабет, хиперкалиемия, инфекции, хипертония и инсомния.

Честотата на нежеланите реакции се определя както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

##### Инфекции и инфестации

Както е добре известно за други ефективни имunosупресивни средства, пациентите, получаващи такролимус, са с увеличен риск от инфекции (вирусни, бактериални, гъбични, протозойни). Протичането на съществуващи инфекции може да се влоши. Може да се появят и генерализирани и локализиращи инфекции.

Има съобщения за случаи на нефропатия, причинена от ВК вирус, както и за случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус при пациенти, на които са прилагани имunosупресори, включително Advagraf.

##### Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени

Пациентите, подложени на имunosупресивна терапия, са с по-висок риск за развитие на злокачествени заболявания. Съобщава се за доброкачествени, както и за злокачествени неоплазми, включително и свързаните с EBV лимфопролиферативни нарушения и кожни злокачествени образувания във връзка с лечение с такролимус.

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести:	анемия, тромбоцитопения, левкопения, абнормни еритроцити, левкоцитоза
Нечести:	коагулопатии, панцитопения, неутропения, абнормни анализи на кръвосъсирване и кървене
Редки:	тромботична тромбоцитопенична пурпура, хипопротромбинемия
С неизвестна честота:	чиста аплазия на еритроцитите, агранулоцитоза, хемолитична анемия

##### Нарушения на имунната система

Алергични и анафилактични реакции са наблюдавани при пациенти, получаващи такролимус (вж. точка 4.4).

#### Нарушения на ендокринната система

Редки: хирзутизъм

#### Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: захарен диабет, хипергликемични състояния, хиперкалиемия

Чести: анорексия, метаболитна ацидоза, други електролитни аномалии, хипонатриемия, претоварване с течност, хиперурикемия, хипомагнезиемия, хипокалиемия, хипокалциемия, понижен апетит, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия, хипертриглицеридемия, хипофосфатемия

Нечести: дехидратиране, хипогликемия, хипопротеинемия, хиперфосфатемия

#### Психични нарушения

Много чести: безсъние

Чести: обърканост и дезориентация, депресия, симптоми на тревожност, халюцинации, психични нарушения, депресивно настроение, нарушения в настроението, кошмари

Нечести: психотични нарушения

#### Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие, тремор

Чести: нарушения на нервната система, припадъци, нарушения на съзнанието, периферни невропатии, замаяност, парестезии и дизестезии, влошено писане

Нечести: енцефалопатия, хеморагии в ЦНС и мозъчно-съдови инциденти, кома, нарушения в речта и езика, парализа и пареза, амнезия

Редки: хипертония

Много редки: миастения

#### Нарушения на очите

Чести: нарушения на очите, замъглено зрение, фотофобия

Нечести: катаракта

Редки: слепота

#### Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: шум в ушите

Нечести: намален слух

Редки: приемно намаление на слуха

Много редки: влошено чуване

#### Сърдечни нарушения

Чести: исхемични нарушения на коронарните артерии, тахикардия

Нечести: сърдечна недостатъчност, вентрикуларни аритмии и сърдечен арест, суправентрикуларни аритмии, кардиомиопатии, абнормни находки в ЕКГ, вентрикуларна хипертрофия, палпитации, абнормни пулс и сърдечна честота

Редки: перикарден излив

Много редки: абнормна ехокардиография, удължаване на QT интервала на електрокардиограма, Torsades de Pointes

### Съдови нарушения

Много чести:	хипертония
Чести:	тромбоемболични и исхемични събития, съдови хипотензивни нарушения, хеморагия, периферни съдови нарушения
Нечести:	дълбока венозна тромбоза на крайник, шок, инфаркт

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести:	паренхимни белодробни нарушения, диспнея, плеврален излив, кашлица, фарингит, конгестия на носа и възпаления
Нечести:	респираторна недостатъчност, нарушения в респираторните пътища, астма
Редки:	синдром на остър респираторен дистрес

### Стомашно-чревни нарушения

Много чести:	диария, гадене
Чести:	стомашно-чревни признаци и симптоми, повръщане, стомашно-чревни и абдоминални болки, стомашно-чревни възпалителни състояния, стомашно-чревни хеморагии, стомашно-чревна улцерация и перфорация, асцит, стоматит и улцерация, констипация, диспептични признаци и симптоми, флатуленция, подуване и разширяване, кашави изпражнения
Нечести:	остър и хроничен панкреатит, перитонит, увеличена кръвна амилаза, паралитичен илеус, гастроезофагеална рефлуксна болест, нарушено изпразване на стомаха
Редки:	псевдокиста на панкреаса, субилеус

### Хепато-билиарни нарушения

Много чести:	отклонения в чернодробните функционални тестове
Чести:	нарушения на жлъчния канал, увреждане на чернодробните клетки и хепатит, холестаза и жълтеница
Редки:	венооклузивно чернодробно заболяване, тромбоза на чернодробната артерия
Много редки:	чернодробна недостатъчност

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести:	обрив, пруритус, алоpecia, акне, увеличено изпотяване
Нечести:	дерматит, фоточувствителност
Редки:	токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell)
Много редки:	синдром на Stevens Johnson

### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести:	артралгия, болка в гърба, мускулни крампи, болка в крайниците
Нечести:	ставни нарушения

### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много чести:	бъбречно увреждане
Чести:	бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност, токсична нефропатия, некроза на бъбречните тубули, пикочни аномалии, олигурия, симптоми от страна на пикочния мехур и уретрата
Нечести:	хемолитичен уремичен синдром, анурия
Много редки:	нефропатия, хеморагичен цистит

### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести:	дисменорея и маточно кървене
----------	------------------------------

### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести:	фебрилни нарушения, болка и дискомфорт, астенични състояния, едем, нарушено възприятие за телесната температура, увеличена алкална фосфатаза, увеличено телесно тегло
Нечести:	намаление на телесното тегло, грипоподобно заболяване, повишена лактат-дехидрогеназа в кръвта, чувство за нервност, неестествено усещане, мултиорганна недостатъчност, усещане за натиск в гърдите, нарушена поносимост към температура
Редки:	отпадналост, язва, стягане в гърдите, намалена подвижност, жажда
Много редки:	увеличена мастна тъкан

### Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Чести:	първично нарушение функцията на присадката
--------	--

Наблюдавани са лекарствени грешки, включително невнимателно, неумишлено или безконтролно заместване на лекарствените форми на такролимус с незабавно освобождаване или с удължено освобождаване. Съобщени са свързани с тях случаи на отхвърляне на трансплантанта (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата).

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

## **4.9 Предозиране**

Опитът с предозиране е ограничен. Съобщава се за няколко случая на случайно предозиране при такролимус; симптомите са включвали тремор, главоболие, гадене и повръщане, инфекции, уртикария, летаргия и увеличение на нивата на кръвен уреен азот, серумен креатинин и аланин аминотрансфераза.

Няма специфичен антидот за терапията с такролимус. При предозиране трябва да се проведат общи поддържащи мерки и симптоматично лечение.

Поради високата му молекулна маса, малката разтворимост във вода и екстензивното свързване с еритроцити и плазмени протеини се очаква, че такролимус не може да се диализира. При отделни пациенти с много високи плазмени нива, хемофилтрация или диафилтрация са били ефективни за понижаване на токсичните концентрации. В случай на орална интоксикация може да помогне стомашна промивка и/или употреба на адсорбенти (като активен въглен), ако се приложат скоро след поглъщането.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, калциневринови инхибитори, АТС код: L04AD02

#### Механизъм на действие

На молекулно ниво ефектите на такролимус очевидно се медиират чрез свързване с цитозолен протеин (FKBP12), който отговаря за втревклетъчното акумулиране на съединението. FKBP12-такролимус комплексът специфично и компетитивно се свързва с калциневрин, инхибира го, води

до калций-зависимо инхибиране на пътищата на Т-клетъчната сигнална трансдукция и така предотвратява транскрипцията на дискретен комплект цитокинови гени. Такролимус е високо ефективно имunosупресивно средство и е с доказана активност в опити *in vitro* и *in vivo*.

По-специално такролимус инхибира образуването на цитотоксичните лимфоцити, които са отговорни за отхвърляне на присадката. Такролимус потиска активирането на Т-клетките и зависимата от Т-хелперни клетки пролиферация на В-клетки, както и образуването на лимфокини (като интерлевкини-2, -3 и  $\gamma$ -интерферон) и експресията на интерлевкин-2 рецептора.

#### Резултати от клинични проучвания проведени с такролимус Advagraf веднъж дневно Чернодробна трансплантация

Ефикасността и безопасността на Advagraf и Prograf, и двата в комбинация с кортикостероиди, са сравнени при 471 нови реципиенти на чернодробен трансплантат. Честотата на проява на доказано с биопсия остро отхвърляне през първите 24 седмици след трансплантацията е 32,6% в група Advagraf (N=237) и 29,3% в група Prograf (N=234). Терапевтичната разлика (Advagraf – Prograf) е 3,3% (95% доверителен интервал [-5,7%, 12,3%]). Степента на 12-месечна преживяемост на пациентите е 89,2% за Advagraf и 90,8% за Prograf; в рамките на Advagraf умират 25 пациенти (14 жени, 11 мъже), а в рамките на Prograf умират 24 пациенти (5 жени, 19 мъже). 12-месечната преживяемост на графта е 85,3% за Advagraf и 85,6% за Prograf.

#### Бъбречна трансплантация

Ефикасността и безопасността на Advagraf и Prograf, и двата в комбинация с микофенолат мофетил (MMF) и кортикостероиди, са сравнени при 667 нови реципиенти на бъбречен трансплантат. Честотата на проява на доказано с биопсия остро отхвърляне през първите 24 седмици след трансплантацията е 18,6% в група Advagraf (N=331) и 14,9% в група Prograf (N=336). Терапевтичната разлика (Advagraf – Prograf) е 3,8% (95% доверителен интервал [-2,1%, 9,6%]). Степента на 12-месечна преживяемост на пациентите е 96,9% за Advagraf и 97,5% за Prograf; в рамките на Advagraf умират 10 пациенти (3 жени, 7 мъже), а в рамките на Prograf умират 8 пациенти (3 жени, 5 мъже). 12-месечната преживяемост на графта е 91,5% за Advagraf и 92,8% за Prograf.

Ефикасността и безопасността на Prograf, циклоспорин и Advagraf, всички в комбинация с индукция на антитела с базиликсимаб, MMF и кортикостероиди, са сравнени при 638 нови реципиенти на бъбречен трансплантат. Проявата на липса на ефикасност на 12 месеца (дефинирана като смърт, загуба на графт, остро отхвърляне, доказано с биопсия или отпаднал от проследяване) е 14,0% в групата на Advagraf (N=214) 15,1% в групата на Prograf (N=212) и 17,0% в групата на циклоспорин (N=212). Терапевтичната разлика е -3,0% (Advagraf-циклоспорин) (95,2% доверителен интервал [-9,9%, 4,0%]) за Advagraf спрямо циклоспорин и -1,9% (Prograf-циклоспорин) (95,2% доверителен интервал [-8,9%, 5,2%]) за Prograf спрямо циклоспорин. Степента на 12-месечна преживяемост на пациентите е 98,6% за Advagraf, 95,7% за Prograf и 97,6% за циклоспорин; в рамките на Advagraf умират 3 пациенти (всички мъже), в рамките на Prograf умират 10 пациенти (3 жени, 7 мъже) и в рамките на циклоспорин умират 6 пациенти (3 жени, 3 мъже). 12-месечната преживяемост на графта е 96,7% за Advagraf, 92,9% за Prograf и 95,7% за циклоспорин.

#### Клинична ефикасност и безопасност на Prograf капсули, приеман два пъти дневно при първоначални трансплантации на органи

В проспективни проучвания пероралният Prograf е изпитван като първично имunosупресивно средство при около 175 пациенти след белодробна, 475 пациенти след панкреасна и 630 пациенти след чревна трансплантация. Профилът на безопасност на пероралния Prograf при тези публикации е подобен на този, за който се съобщава при по-големи проучвания, където Prograf се използва като първично лечение при трансплантация на черен дроб, бъбрек и сърце. Резултатите за ефикасността от най-големите проучвания за всяка индикация са обобщени по-долу.

### *Трансплантация на бял дроб*

Междинният анализ на едно скорошно мултицентрично проучване с използване на перорален Prograf обхваща 110 пациенти, подложени на рандомизиране 1:1 с такролимус или циклоспорин. Такролимус е започнат като непрекъсната интравенозна инфузия в доза от 0,01-0,03 mg/kg/дневно, а оралният такролимус е приложен в доза от 0,05-0,3 mg/kg/дневно. В първата година след трансплантацията е докладвана по-ниска честота на случаите на остро отхвърляне за пациентите на такролимус в сравнение с тези на циклоспорин (11,5% срещу 22,6%) и по-ниска честота на хронично отхвърляне - бронхиолитис облитеранс синдром (2,86% срещу 8,57%). Преживяемостта в първата година на пациентите е 80,8% в групата на такролимус и 83% в циклоспориновата група. Друго рандомизирано проучване включва 66 пациенти на такролимус, сравнени с 67 пациенти на циклоспорин. Такролимус е приложен в началото под форма на непрекъсната интравенозна инфузия в доза 0,025 mg/kg/дневно и перорално в доза 0,15 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата за достигане на желаните най-ниски концентрации в кръвта от 10 до 20 ng/ml. Преживяемостта на пациентите за първата година в групата с такролимус е 83% и 71% в циклоспориновата група, а за втората година – съответно 76% и 66%. Епизодите на остро отхвърляне за 100 пациентодни са по-малко на брой в групата с такролимус (0,85 епизода) отколкото в циклоспориновата група (1,09 случая). Облитеративен бронхиолит се развива при 21,7% от пациентите в групата с такролимус спря 38% при пациентите в циклоспориновата група ( $p=0,025$ ). Значително повече пациенти, лекувани с циклоспорин ( $n=13$ ), е трябвало да преминат на такролимус в сравнение с пациентите, лекувани с такролимус и преминали на циклоспорин ( $n=2$ ), ( $p=0,02$ ) (Keenan et al.; Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

В друго двуцентрово проучване 26 пациенти са рандомизирани в група с такролимус спрямо 24 пациенти в група с циклоспорин. В началото такролимус е приложен под форма на непрекъсната интравенозна инфузия в доза 0,05 mg/kg/дневно, а перорално се прилага доза от 0,1 до 0,3 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до желаните най-ниски нива в кръвта от 12 до 15 ng/ml. Преживяемостта в първата година е 73,1% в групата с такролимус и 79,2% в циклоспориновата група. В групата на такролимус липсата на остро отхвърляне е по-висока на шестия месец (57,7% спря 45,8%) и 1 година след белодробната трансплантация (50% спрямо 33%). Трите проучвания показват сходна степен на преживяемост. Случаите на остро отхвърляне са по брой по-малко в групата с такролимус и в трите проучвания, а едно от тези проучвания съобщава за значително по-малко случаи с бронхиолитис облитеранс синдром в групата с такролимус.

### *Трансплантация на панкреас*

Едно мултицентрично проучване с използване на перорален Prograf включва 205 пациенти, претърпели едновременно трансплантация на панкреас и бъбрек, рандомизирани на такролимус ( $n=103$ ) и на циклоспорин ( $n=102$ ). Началната орална доза такролимус по протокол е 0,2 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до желаните концентрации в кръвта от 8 до 15 ng/ml до 5-ия ден и 5-10 ng/ml след 6 месеца. Преживяемостта при панкреаса за първата година е значимо по-висока при такролимус: 91,3% спрямо 74,5% при циклоспорин ( $p < 0,0005$ ), а преживяемостта на присадения бъбрек е сравнима в двете групи. Общо 34 пациенти преминават от циклоспорин на такролимус, докато само при 6 пациенти, лекувани с такролимус, е била необходима алтернативна терапия.

### *Трансплантация на черва*

Публикуваният клиничен опит на един център за употребата на перорален Prograf за първично лечение след трансплантация на черва показва, че статистическата степен на преживяемост на 155 пациенти (65 - само черва, 75 - черен дроб и черва и 25 - мултивисцерални), приемали такролимус и преднизон, е 75% на 1-та година, 54% на 5-та и 42% на 10-та година. В ранните години началната орална доза такролимус е 0,3 mg/kg дневно. Резултатите непрекъснато се подобряват с натрупването на опит в течение на 11 години. Различни нововъведения, като техники за ранно откриване на Epstein-Barr (EBV) и CMV (cytomegalo-virus) инфекциите, костно-мозъчно стимулиране, едновременно прилагане на интерлевкин-2-антагониста даклизумаб, по-ниски начални дози такролимус с най-ниски таргетни нива в кръвта 10 до 15 ng/ml и напоследък



облъчване на трансплантата, се смята, че допринасят за подобрените резултати за това показание с времето.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Резорбция

Показано е, че при човек такролимус се резорбира в стомашно-чревния тракт. Като цяло наличният такролимус се резорбира бързо. Advagraf е форма на такролимус с удължено освобождаване, което води до разширение в профила на перорална резорбция при средно време за достигане на максимална концентрация ( $C_{max}$ ) в кръвта приблизително от 2 часа ( $t_{max}$ ).

Резорбцията варира и средната бионаличност на такролимус след перорален прием (изследвана с формата Prograf) е в порядъка на 20-25% (индивидуални граници при възрастни пациенти 6% - 43%). Бионаличността на Advagraf след перорален прием е намалявала, когато се е приемал след хранене. Както скоростта, така и степента на резорбция на Advagraf са намалявали при прием с храна.

Жлъчната секреция не влияе на резорбцията на такролимус и следователно лечението с Advagraf може да започне перорално.

При Advagraf съществува силна корелация между AUC и най-ниските нива в пълноценна кръв при стационарно състояние. Поради това мониторирането на най-ниските концентрации в пълноценната кръв дава добра представа за системната експозиция.

### Разпределение

При човек разпределението на такролимус след интравенозна инфузия може да се опише като двуфазово. В системното кръвообращение такролимус се свързва стабилно с еритроцитите, което води до съотношение в разпределението на концентрациите около 20:1 за пълноценна кръв:плазма. В плазмата такролимус е свързан в голяма степен (>98,8%) с плазмените протеини, главно със серумния албумин и  $\alpha$ -1-кисел гликопротеин.

Такролимус е широко разпределен в тялото. Стационарният обем на разпределение на база плазмени концентрации е около 1300 l (зdravi доброволци). Съответните данни на база пълноценна кръв са средно 47,6 l.

### Метаболизъм

Такролимус се метаболизира основно в черния дроб, предимно чрез цитохром P450-3A4. Такролимус се метаболизира значително и в чревната стена. Идентифицирани са няколко метаболита. Само един от тях обаче *in vitro* има имуносупресивна активност, подобна на такролимус. Другите метаболити имат много слаба или въобще нямат имуносупресивна активност. В системното кръвообращение присъства само един от неактивните метаболити в ниска концентрация. Затова метаболитите не допринасят за фармакологичната активност на такролимус.

### Екскреция

Такролимус е вещество с нисък клирънс. При здрави индивиди средният тотален клирънс, измерен в цяла кръв е 2,25 l/h. При възрастни пациенти с трансплантация на черен дроб, бъбрек и сърце се наблюдават стойности съответно от 4,1 l/h, 6,7 l/h и 3,9 l/h. Счита се, че фактори като нисък хематокрит и ниски нива на протеини, които водят до увеличаване на свободната фракция на такролимус или засилен метаболизъм индуциран от кортикостероиди са отговорни за по-високия клирънс, наблюдаван след трансплантация.

Полуживотът на такролимус е дълъг и променлив. При здрави индивиди средният полуживот в цяла кръв е приблизително 43 часа.

След интравенозно и перорално приложение на такролимус, белязан с  $^{14}C$ , повечето радиоактивност се елиминира с изпражненията. Приблизително 2% от радиоактивността се елиминира с урината. По-малко от 1% непроменен такролимус се открива в изпражненията и урината, което показва, че такролимус се метаболизира почти напълно преди елиминирането, като жлъчката е главният път на елиминиране.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Бъбреците и панкреасът са органите, първично засегнати при изследванията за токсичност, извършени с плъхове и бабуини. При плъхове такролимус оказва токсични ефекти върху нервната система и очите. Обратими кардиотоксични ефекти се наблюдават при зайци след интравенозно приложение на такролимус.

Когато такролимус се прилага интравенозно като бърза инфузия/болус инжекция при дози от 0,1 до 1,0 mg/kg се наблюдава QTc удължаване при някои животински видове. Достигнатите с тези дози пикови концентрации в кръвта са над 150 ng/ml, което е над 6 пъти повече от средните пикови концентрации, наблюдавани с Advagraf при клинични трансплантации.

При плъхове и зайци е наблюдавана ембриофетална токсичност и е била ограничена до дози, които предизвикват значителна токсичност при животните-майки. При плъхове женската репродуктивна функция, включително раждане, се уврежда при токсични дози и в котилото се наблюдава пониско тегло при раждане, намалени жизнеспособност и растеж.

При плъхове е наблюдаван отрицателен ефект на такролимус върху мъжкия фертилитет под форма на намален брой сперматозоиди и намалена подвижност.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Капсулно съдържимо:

Хипромелоза  
Етилцелулоза  
Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат.

#### Капсулна обвивка:

Титанов диоксид (E171)  
Жълт железен оксид (E172)  
Червен железен оксид (E172)  
Натриев лаурилсулфат  
Желатин.

#### Печатарско мастило (Oрасode S-1-15083):

Шеллак  
Лецитин (соев)  
Симетикон  
Червен железен оксид (E172)  
Хидроксипропилцелулоза.

### 6.2 Несъвместисти

Такролимус е несъвместим с PVC (поливинилхлорид). Тръбичките, спринцовките и другото оборудване, използвано за приготвяне на суспензия от съдържанието на капсула Advagraf, не трябва да съдържат PVC.

### 6.3 Срок на годност

3 години

След отваряне на алуминиевата обвивка: 1 година

#### **6.4 Специални условия за съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Прозрачен PVC/PVDC алуминиев блистер или блистер с перфорирани единични дози, опакован в алуминиева обвивка със сушител, съдържащ 10 капсули.

Количество в опаковка: 30, 50 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване в блистери или 30×1, 50×1 и 100×1 твърди капсули с удължено освобождаване в блистери с перфорирани единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23 април 2007 г.  
Дата на последно подновяване: 13 април 2012 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 1 mg такролимус (tacrolimus) (като монохидрат).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка капсула съдържа 102,17 mg лактоза.

Печатарското мастило, използвано за маркиране на капсулата съдържа следи от соев лецитин (0.48% от общото количество на печатарското мастило).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърди капсули с удължено освобождаване.

Желатинови капсули с отпечатано в червено “1 mg” върху бялата капачка на капсулата и “★ 677” върху оранжевото тяло на капсулата, съдържащи бял прах.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Профилактика на отхвърляне на трансплантанта при възрастни реципиенти на алогографт бъбрек или черен дроб.

Лечение на отхвърляне на алогографта при случаи, резистентни на терапия с други имunosупресивни лекарствени продукти при възрастни пациенти.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Advagraf е форма на такролимус с прием веднъж дневно, перорално. Лечението с Advagraf изисква внимателно мониториране от адекватно квалифициран и екипиран персонал. Лекарственият продукт трябва да се предписва и промените в имunosупресивната терапия да се правят само от лекари с опит в имunosупресивното лечение и третирането на трансплантирани пациенти.

Невнимателното, неумишленото или безконтролно преминаване към лекарствена форма на такролимус с незабавно освобождаване или към лекарствена форма с удължено освобождаване не е безопасно. Това може да предизвика отхвърляне на присадката или увеличаване честотата на нежеланите реакции, включително недостатъчна имunosупресия или свръхимunosупресия, поради клинично значими разлики в системната експозиция на такролимус. Пациентите трябва да се лекуват с една от лекарствените форми на такролимус, при спазване на съответната дневна схема на прилагане; промяна на лекарствената форма или на схемата на прилагане трябва да се прави само под непосредствено наблюдение от специалист трансплантолог (вж. точки 4.4 и 4.8). След преминаване към която и да е алтернативна лекарствена форма трябва да се направи терапевтично

лекарствено мониториране и коригиране на дозата, за да се осигури запазване на системната експозиция на такролимус.

#### Дозировка

Препоръчаните начални дози, представени по-долу, са предназначени да служат само като указание. Advagraf рутинно се прилага в комбинация с други имunosупресивни средства в първоначалния пост-оперативен период. Дозата Advagraf може да варира в зависимост от избрания режим на имunosупресия. Дозирането на Advagraf трябва преди всичко да се базира на клиничната оценка на отхвърлянето и поносимостта при всеки отделен пациент, подпомогната от мониторирането на концентрацията в кръвта (вж. по-долу при „Терапевтично лекарство мониториране“). Ако се появят клинични признаци на отхвърляне, трябва да се обмисли промяна на имunosупресивния режим.

При *de novo* пациенти с трансплантирани бъбрек и черен дроб  $AUC_{0-24}$  на такролимус при Advagraf в Ден 1 е била съответно 30% и 50% по-ниска, сравнена с тази при капсулите с незабавно освобождаване (Prograf) за еквивалентни дози. До Ден 4 системната експозиция, измерена чрез най-ниските нива, е сходна при пациентите с трансплантирани бъбрек и черен дроб и при двете форми. Внимателното и често мониториране на най-ниските нива на такролимус се препоръчва през първите две седмици след трансплантацията при Advagraf, за да се осигури достатъчна медикаментозна експозиция в периода непосредствено след трансплантацията. Тъй като такролимус е вещество с нисък клирънс, адаптирането на дозовия режим на Advagraf може да отнеме няколко дни преди да се постигне стационарно състояние.

За да се подтисне отхвърлянето на присадения орган, имunosупресията трябва да се поддържа, затова не може да се посочи ограничение за продължителността на пероралното лечение.

#### Профилактика на отхвърляне на бъбречен трансплантант

Лечението с Advagraf трябва да започне с доза 0,20-0,30 mg/kg/дневно с прием веднъж дневно сутрин. Приемът трябва да започне до 24 часа след приключване на операцията. Обикновено дозите Advagraf се понижават в периода след трансплантация. Възможно е в някои случаи да се спре съпътстваща имunosупресивна терапия, което води до монотерапия с Advagraf. Промени в състоянието на пациента след трансплантацията може да промени фармакокинетиката на такролимус и да наложи по-нататъшни адаптирания на дозата.

#### Профилактика на отхвърляне на чернодробен трансплантант

Лечението с Advagraf трябва да започне с доза 0,10-0,20 mg/kg/дневно с прием веднъж дневно сутрин. Приемът трябва да започне около 12-18 часа след завършване на операцията. Обикновено дозите Advagraf се понижават в периода след трансплантация. Възможно е в някои случаи да се спре съпътстваща имunosупресивна терапия, което води до монотерапия с Advagraf. Подобренето на състоянието на пациента след трансплантацията може да промени фармакокинетиката на такролимус и може да наложи по-нататъшни адаптирания на дозата.

#### Преминаване на пациенти, лекувани с Prograf, към Advagraf

Пациентите с трансплантиран алографт, поддържани с капсули Prograf два пъти дневно, при които се изисква преминаване на Advagraf веднъж дневно, трябва да бъдат прехвърлени на база обща дневна доза 1:1 (mg:mg). Advagraf трябва да се приема сутрин.

При стабилизирани пациенти, преминали от Prograf капсули (два пъти дневно) към Advagraf (веднъж дневно) на база обща дневна доза 1:1 (mg:mg), системната експозиция на такролимус ( $AUC_{0-24}$ ) при Advagraf е била приблизително 10% по-ниска, отколкото тази при Prograf. Съотношението между най-ниските нива ( $C_{24}$ ) и системната експозиция ( $AUC_{0-24}$ ) на такролимус при Advagraf е подобно на това на Prograf. При преминаване от Prograf капсули към Advagraf най-ниските нива на такролимус трябва да се измерят преди преминаването и в рамките на две седмици

след това. След преминаването най-ниските нива на такролимус трябва да се мониторира и ако е необходимо, да се извърши адаптиране на дозата, за да се поддържа сходна системна експозиция. Трябва да се извърши адаптиране на дозата, за да се осигури запазването на сходна системна експозиция.

#### *Преминаване от циклоспорин към такролимус*

Трябва да се внимава, когато пациентите преминават от базирана на циклоспорин терапия към такава, базирана на такролимус (вж. точки 4.4 и 4.5). Не се препоръчва едновременното прилагане на циклоспорин и такролимус. Терапията с Advagraf трябва да започне след като се вземат предвид концентрациите на циклоспорин в кръвта и клиничното състояние на пациента. При високи нива на циклоспорин в кръвта прилагането трябва да се отложи. На практика базираната на такролимус терапия трябва да започне 12-24 часа след прекратяване на циклоспорин. Мониторирането на нивата на циклоспорин в кръвта трябва да продължи и след преминаването, тъй като клирънсът на циклоспорин може да е повлиян.

#### *Лечение на отхвърляне на алографта*

За овладяване епизодите на отхвърляне се използват увеличени дози такролимус, допълваща терапия с кортикостероиди и въвеждане на кратки курсове моно-/поликлонални антители. Ако бъдат забелязани признаци на интоксикация, като сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.8), може да е необходимо да се намали дозата Advagraf.

#### *Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на бъбрек или черен дроб*

За преминаване от други имunosупресанти към Advagraf веднъж дневно лечението трябва да започне с началната перорална доза, препоръчана за профилактика на отхвърляне на трансплантата, съответно бъбрек и черен дроб.

#### *Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на сърце*

При възрастни пациенти, преминали на Advagraf, трябва да се прилага начална перорална доза 0,15 mg/kg/ден веднъж дневно, сутрин.

#### *Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на други алографти*

Въпреки че липсва клиничен опит с Advagraf при пациенти с трансплантиран бял дроб, трансплантиран панкреас и чревна трансплантация, Prograf е използван при пациенти с трансплантиран бял дроб с начална перорална доза 0,10-0,15 mg/kg/дневно, при пациенти с трансплантиран панкреас - с начална доза 0,2 mg/kg/дневно, а при чревна трансплантация – с начална перорална доза 0,3 mg/kg/дневно.

#### Терапевтично лекарствено мониториране

Дозировката трябва преди всичко да се основава на клиничната преценка за отхвърлянето и поносимостта при всеки отделен пациент, подпомогната от мониториране на най-ниската концентрация на такролимус в пълноценна кръв.

С цел да се оптимизира дозировката се предлагат различни имуноанализи за определяне концентрациите на такролимус в пълноценна кръв. Сравненията на концентрациите, публикувани в литературата, с индивидуалните стойности в клиничната практика трябва да се преценяват внимателно, като се познават и методите за анализ. В съвременната клинична практика концентрациите в пълноценна кръв се мониторира, като се използват методи за имуноанализ. Съотношението между най-ниските нива на такролимус ( $C_{24}$ ) и системната експозиция ( $AUC_{0-24}$ ) е сходно при двете форми Advagraf и Prograf.

Най-ниските кръвни нива на такролимус трябва да се мониторира по време на периода след трансплантацията. Най-ниските нива на такролимус в кръвта трябва да се определят около 24 часа след приемане на дозата Advagraf, непосредствено преди новата доза. Препоръчва се често

мониториране на най-ниското кръвно ниво в началните две седмици след трансплантацията, последвано от периодично мониториране по време на поддържащата терапия. Най-ниските нива на такролимус в кръвта трябва също да се мониторираат внимателно след конверсията от Prograf към Advagraf, след адаптиранията на дозата и след промени в имunosупресивния режим или предписани съпътстващи вещества, които биха могли да променят концентрациите на такролимус в пълноценна кръв (вж. точка 4.5). Честотата на мониториране на кръвните нива трябва да се базира на клиничните нужди. Тъй като такролимус е вещество с нисък клирънс, адаптирането към схемата на дозировка на Advagraf може да отнеме няколко дни до постигане на таргетното стационарно състояние.

Данните от клиничните проучвания показват, че мнозинството пациенти се повлияват успешно, ако най-ниските концентрации на такролимус в кръвта се поддържат под 20 ng/ml. Необходимо е да се има предвид клиничното състояние на пациента, когато се интерпретират нивата в пълноценна кръв. В клиничната практика най-ниските нива в пълноценна кръв обикновено са в порядъка 5-20 ng/ml при реципиенти с чернодробни трансплантанти и 10-20 ng/ml при пациенти с бъбречни и сърдечни трансплантанти в ранния период след трансплантацията. Впоследствие, по време на поддържащата терапия, концентрациите в кръвта са от порядъка 5-15 ng/ml при реципиенти на чернодробни, бъбречни и сърдечни трансплантанти.

#### Специални популации

##### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да се наложи намаляване на дозата с цел да се поддържат най-ниските нива на такролимус в кръвта в препоръчаните таргетни граници.

##### *Бъбречно увреждане*

Тъй като фармакокинетиката на такролимус не се влияе от бъбречната функция (вж. точка 5.2), не се налага адаптиране на дозата. Все пак, поради нефротоксичния потенциал на такролимус, се препоръчва внимателно мониториране на бъбречната функция (включително серийни серумни концентрации на креатинин, изчисление на креатининов клирънс и мониториране на отделената урина).

##### *Раса*

В сравнение с представителите на бялата раса, пациентите от черната раса може да се нуждаят от по-високи дози такролимус за постигане на сходни минимални нива.

##### *Пол*

Досега няма доказателства, че за пациентите мъже и жени са необходими различни дози за постигане на сходни минимални концентрации.

##### *Пациенти в старческа възраст*

Досега няма налични доказателства, че при пациенти в старческа възраст е необходимо адаптиране на дозирането.

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Advagraf при деца под 18 години все още не е установена. Налични са ограничени данни, но препоръки за дозирутката не могат да бъдат дадени.

#### Начин на приложение

Advagraf е перорална лекарствена форма на такролимус, която се приема веднъж дневно. Препоръчва се пероралната дневна доза Advagraf да се прилага един път дневно сутрин. Advagraf твърди капсули с удължено освобождаване трябва да се приемат веднага след изваждане от блистера. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не поглъщат сушителя. Капсулите трябва да се приемат **цели** с течност (за предпочитане вода). По правило Advagraf трябва да се приема на

празен стомах или поне 1 час преди или 2 до 3 часа след хранене, за да се постигне максимална абсорбция (вж. точка 5.2). Забравена сутрешна доза трябва да се вземе възможно най-скоро в същия ден. Не трябва да се приема двойна доза на следващата сутрин.

При пациенти, които не могат да приемат пероралния лекарствен продукт в периода непосредствено след трансплантацията, може да се започне интравенозна терапия с такролимус (вж. Кратка характеристика на продукта Prograf 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор) при доза приблизително 1/5 от препоръчаната перорална доза за съответното показание.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към такролимус или към някои от помощните вещества изброени в точка 6.1  
Свръхчувствителност към други макролиди

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Наблюдавани са лекарствени грешки, включително невнимателно, неумишлено или безконтролно заместване на лекарствените форми на такролимус с незабавно освобождаване или с удължено освобождаване. Това е довело до проява на сериозни нежелани реакции, включително отхвърляне на присадката или на други нежелани реакции, които биха могли да са следствие както на недостатъчна експозиция така и на свръхекспозиция на такролимус. Пациентите трябва да се лекуват с една от лекарствените форми на такролимус, при спазване на съответната дневна схема на прилагане; промяна на лекарствената форма или на схемата на прилагане трябва да се прави само под непосредствено наблюдение от специалист трансплантолог (вж. точки 4.2 и 4.8).

Не се препоръчва употребата на Advagraf при деца под 18 години поради ограничените данни за безопасност и/или ефикасност.

За лечение на отхвърляне на алогофт, резистентно на лечение с други имunosупресивни лекарствени продукти при възрастни пациенти, все още няма налични клинични данни за формата с удължено освобождаване Advagraf.

За профилактика на отхвърляне на трансплантанта при възрастни реципиенти на присадено сърце все още няма налични клинични данни за Advagraf.

По време на началния период след трансплантацията рутинно трябва да се мониторира следните показатели: кръвно налягане, ЕКГ, неврологичен и очен статус, концентрация на глюкоза в кръвта на гладно, електролити (по-специално калий), функционални чернодробни и бъбречни проби, хематологични параметри, коагулационни стойности и определяне на плазмен протеин. Ако се наблюдават клинично релевантни промени, трябва да се има предвид адаптиране на имunosупресивния режим.

Когато вещества с потенциал за взаимодействие (вж. точка 4.5) – особено мощни инхибитори на CYP3A4 (като телтапревир, боцепревир, ритонавир, кетоназол, вориконозол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или индуктори на CYP3A4 (като рифампицин, рифабутин), се комбинират с такролимус, кръвните нива на такролимус трябва да се мониторира и дозата да се адаптира, за да се поддържа сходна експозиция на такролимус.

Растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), трябва да се избягват по време на прием на Advagraf поради риска от взаимодействия, които водят до понижаване на концентрациите на такролимус в кръвта и до намаляване на терапевтичния му ефект (вж. точка 4.5).



Комбинираното приложение на циклоспорин и такролимус трябва да се избягва и да се внимава когато такролимус се прилага при пациенти, които преди са получавали циклоспорин (вж. точки 4.2 и 4.5).

Трябва да се избягва приема на високи дози калий или калий-съхраняващи диуретици (вж. точка 4.5).

Някои комбинации на такролимус с лекарства, за които е известно, че притежават нефротоксичен или невротоксичен ефект, може да повишат риска от тези ефекти (вж. точка 4.5).

Имуносупресивните средства може да повлияят отговора към ваксинация и ваксинацията по време на лечение с такролимус може да бъде по-малко ефективно. Употребата на живи, атенюирани ваксини трябва да се избягва.

#### Стомашно-чревни нарушения

При пациенти, лекувани с такролимус, се съобщава за стомашно-чревна перфорация. Тъй като стомашно-чревната перфорация е медицински значимо събитие, което може да доведе до животозастрашаващо или сериозно състояние, трябва да се има предвид адекватно лечение, незабавно след настъпване на суспектни симптоми или признаци.

Тъй като нивата на такролимус в кръвта може значимо да се променят по време на диария, се препоръчва извънредно мониториране на концентрациите на такролимус по време на диария.

#### Сърдечни нарушения

В редки случаи при пациенти, лекувани с Prograf, се наблюдават вентрикуларна хипертрофия или хипертрофия на септума, съобщавани като кардиомиопатии и могат да се появят и при Advagraf. Повечето случаи са обратими и се проявяват при концентрации на такролимус в кръвта, много по-високи от препоръчаните максимални нива. Други фактори, които увеличават риска от тези клинични състояния, включват съществуващо преди това сърдечно заболяване, употреба на кортикостероиди, хипертония, бъбречна или чернодробна функционална недостатъчност, инфекции, претоварване с течности и едем. В съгласие с това пациентите с висок риск, които са получавали значителна имуносупресия, трябва да се мониторира с помощта на ехокардиография или ЕКГ преди и след трансплантацията (напр. в началото на 3 месеца и след това на 9-12 месеца). Ако се развият аномалии, трябва да се има предвид понижаване на дозите Advagraf или смяна на лечението с друго имуносупресивно средство. Такролимус може да удължи QT интервала и може да причини Torsades de Pointes. Специално трябва да се внимава при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT интервала, включително пациенти с лична или фамилна анамнеза за QT удължаване, конгестивна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии и електролитни нарушения. Трябва да се обърща внимание също и при пациенти, диагностицирани със или суспектни за синдром на вроден удължен QT интервал или придобито QT удължаване, или пациенти на едновременно лечение с лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала, предизвикват електролитни нарушения или че увеличават експозицията на такролимус (вж. точка 4.5).

#### Лимфопролиферативни нарушения и злокачествени новообразувания

За пациенти, лекувани с такролимус, е съобщавано за развитие на свързани с Epstein-Barr-Virus (EBV) лимфопролиферативни нарушения (вж. точка 4.8). Комбинацията от имуносупресори, като антилимфоцитни антитела (напр. базиликсимаб, даклизумаб), давани съпътстващо, увеличава риска от свързани с EBV лимфопролиферативни нарушения. Докладвано е, че отрицателните за EBV-VCA (Вирусен капсид антиген) пациенти са с повишен риск от развиване на лимфопролиферативни нарушения. Следователно, за тази група пациенти серологията на EBV-VCA трябва да се установява със сигурност преди да започне лечение с Advagraf. По време на лечението се препоръчва внимателно мониториране за EBV-PCR. Положителното EBV-PCR може

да продължи с месеци и само по себе си не е показателно за лимфопрлиферативно заболяване или лимфома.

Както и при другите мощни имunosупресивни съединения, рискът от вторичен рак е неизвестен (вж. точка 4.8).

Както и при другите имunosупресивни средства, поради потенциалния риск от злокачествени кожни промени експозицията на слънчева светлина и UV лъчи трябва да се ограничи чрез носене на защитно облекло и употреба на слънцезащитни средства с висок фактор.

Пациенти, на които са прилагани имunosупресори, включително Advagraf, са изложени на повишен риск от опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни). Такива заболявания са нефропатия, причинена от ВК вирус и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус. Тези инфекции често са свързани с високо общо имunosупресорно натоварване и могат да доведат до сериозни или фатални заболявания, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми.

Има съобщения за развитие на обратим синдром на задна енцефалопатия (PRES) при пациенти, лекувани с такролимус. Ако пациенти, приемащи такролимус, развият симптоми, насочващи към PRES, като: главоболие, увредено умствено състояние, гърчове и зрителни нарушения, трябва да бъде направено радиологично изследване (напр. ЯМР). Ако бъде диагностициран PRES, се препоръчва адекватен контрол на кръвното налягане и гърчовете и незабавно прекратяване на системно прилагания такролимус. Повечето пациенти се възстановяват напълно след прилагането на подходящи мерки.

#### Чиста аплазия на еритроцитите

Съобщени са случаи на чиста аплазия на еритроцитите (PRCA) при пациенти лекувани с такролимус. Всичките пациенти съобщават за рискови фактори за PRCA, като инфекция с парвовирус В19, съпътстващо заболяване или едновременно лечение, свързани с PRCA.

#### Специални популации

Съществува ограничен опит при пациенти, различни от бялата раса, и пациенти с повишен имунологичен риск (напр. ретрансплантация, данни за панел реактивни антитела, PRA).

При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да е необходимо намаляване на дозата (вж. точка 4.2)

#### Помощни вещества

Advagraf капсули съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкоза-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Печатарското мастило, използвано за маркиране на Advagraf капсули съдържа соев лецитин. При пациенти, свръхчувствителни към фъстъци или соя, рискът и тежестта на свръхчувствителността трябва да бъдат преценени спрямо ползата от прилагането на Advagraf.

### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Системно наличният такролимус се метаболизира чрез чернодробния CYP3A4. Има доказателства също и за стомашно-чревен метаболизъм чрез CYP3A4 в чревната стена. Едновременната употреба на вещества, които инхибират или индуцират CYP3A4, може да влияе върху метаболизма на такролимус и чрез това да увеличи или да намали кръвните му нива.

Силно се препоръчва непосредствено мониториране на концентрациите на такролимус в кръвта, както и QT удължението (с ЕКГ), бъбречната функция и други нежелани реакции, когато се използват едновременно вещества, които може да променят метаболизма на СУР3А4 или по друг начин да повлияят нивата на такролимус в кръвта и да се прекъсне, или адаптира дозата на такролимус, както е необходимо, за да се поддържа сходна експозиция в кръвта (вж. точки 4.2 и 4.4).

*СУР3А4 инхибитори, потенциално водещи до повишаване нивата на такролимус в кръвта*

Клинически е показано, че следните субстанции увеличават кръвните нива на такролимус: Силни взаимодействия се наблюдават с противогъбичкови средства като кетоконазол, флуконазол, итраконазол и вориконазол, макролидният антибиотик еритромицин, HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир, нелфинавир, саквинавир) или HCV протеазни инхибитори (напр. телапревир, боцепревир). Едновременната употреба на тези субстанции може да изисква по-ниски дози такролимус при почти всички пациенти. Фармакокинетичните изследвания са показали, че повишението в кръвните нива е главно резултат от нарастналата орална бионаличност на такролимус поради инхибирането на гастроинтестиналния метаболизъм. Ефектът върху чернодробния клирънс е по-слабо изразен.

По-слаби взаимодействия са наблюдавани с клотримазол, кларитромицин, йозамицин, нифедипин, никардипин, дилтиазем, верапамил, амиодарон, даназол, етинилестрадиол, омепразол, нефазодон.

*In vitro* следните вещества се оказват потенциални инхибитори на метаболизма на такролимус:

бромкриптин, кортизон, дапзон, ерготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норетиндрон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин.

Съобщава се, че сокът от грейпфрут увеличава кръвното ниво на такролимус и затова трябва да се избягва.

Ланзопразол и циклоспорин може потенциално да инхибират медирания от СУР3А4 метаболизъм на такролимус и по този начин да повишат концентрациите на такролимус в пълноценна кръв.

*Други взаимодействия, потенциално водещи до повишаване нивата на такролимус в кръвта*

Такролимус се свързва екстензивно с плазмените протеини. Трябва да се имат предвид възможните взаимодействия с други активни вещества, известни с високия си афинитет към плазмените протеини (напр. НСПВС, перорални антикоагуланти или перорални антидиабетни средства).

Други потенциални взаимодействия, които могат да увеличат системната експозиция на такролимус включват прокинетици (като метоклопрамид и цизаприд), циметидин и магнезиево-алуминиев хидроксид.

*СУР3А4 индуктори, потенциално водещи до понижаване нивата на такролимус в кръвта*

В клинични условия е показано, че следните вещества намаляват кръвните нива на такролимус:

Силни взаимодействия се наблюдават с рифампицин, фенитоин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), което може да наложи увеличение на дозите такролимус при почти всички пациенти.

Клинично значими взаимодействия се наблюдават също и с фенобарбитал. Поддържащите дози кортикостероиди намаляват концентрациите на такролимус в кръвта.

Високи дози преднизолон или метилпреднизолон, приложени за лечение на остро отхвърляне, имат потенциал да увеличават или намаляват кръвните нива на такролимус.

Карбамазепин, метамизол и изониазид имат потенциал да понижават концентрациите на такролимус.

Ефект на такролимус върху метаболизма на други лекарствени продукти

Такролимус е известен инхибитор на СУР3А4; затова едновременната му употреба с лекарствени продукти, за които е известно, че се метаболизират чрез СУР3А4, може да влияе върху техния метаболизъм.

Времето на полуживот на циклоспорин е удължено, когато се приема заедно с такролимус. Освен това може да се появят синергични/адитивни нефротоксични ефекти. Поради това не се

препоръчва комбинирано приложение на циклоспорин и такролимус и трябва да се внимава, когато такролимус се прилага при пациенти, които преди това са получавали циклоспорин (вж. точки 4.2 и 4.4).

Такролимус увеличава кръвната концентрация на фенитоин.

Тъй като такролимус може да понижи клирънса на контрацептиви на базата на стероиди, а това води до увеличена хормонална експозиция, трябва особено да се внимава, когато се взима решение за контрацептивни мерки.

Познанията за взаимодействието между такролимус и статини са ограничени. Клиничните данни показват, че фармакокинетиката на статините като цяло не се променя при едновременно прилагане на такролимус.

Данни от опити с животни показват, че такролимус може потенциално да намали клирънса и да увеличи времето на полуживот на пентобарбитал и антипирин.

#### Други взаимодействия, които водят до вредни клинични ефекти

Едновременната употреба на такролимус с лекарствени продукти, за които е известно, че притежават нефротоксичен или невротоксичен ефект, може да засили тези ефекти (напр. аминокликозиди, инхибитори на гираза, ванкомицин, котримоксазол, НСПВС, ганцикловир или ацикловир).

Засилена нефротоксичност се наблюдава след прилагане на амфотерицин В и ибупрофен в комбинация с такролимус.

Тъй като лечението с такролимус може да се свърже с хиперкалиемия, или може да увеличи вече съществуваща хиперкалиемия, трябва да се избягва приема на високи дози калий или калий-съхраняващи диуретици (напр. амилорид, триамтерен или спиронолактон) (вж. точка 4.4).

Имуносупресивните средства може да повлияят отговора на ваксиниране и ваксинирането по време на лечение с такролимус може да бъде по-малко ефективно. Употребата на живи, атенюирани ваксини трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Данните, получени при хора, показват, че такролимус преминава през плацентата. Ограничени данни от реципиенти на органични трансплантати не показват по-висок риск от нежелани реакции върху протичането и изхода на бременността при лечение с такролимус в сравнение с другите имуносупресивни продукти. Все пак са съобщени случаи на спонтанен аборт. До момента няма други значими епидемиологични данни. Лечение с такролимус на бременни жени може да се разглежда, когато няма по-безопасна алтернатива и когато очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода. В случай на експозиция на такролимус по време на бременност се препоръчва мониториране на новороденото за потенциални нежелани реакции (особено реакции върху бъбреците). Съществува риск за преждевременно раждане (< 37 седмици) (честота 66 от 123 раждания, т.е. 53,7%; данните обаче показват, че повечето от новородените са с нормално за гестационната си възраст тегло), както и за хиперкалиемия при новороденото (честота 8 от 111 новородени, т.е. 7,2%), която се нормализира спонтанно.

При плъхове и зайци такролимус предизвиква ембриофетална токсичност при дози, които са показали токсичност за майката (вж. точка 5.3).

### Кърмене

Данните при хора показват, че такролимус се екскретира в кърмата. Тъй като вредното му действие върху новороденото не може да бъде изключено, жените не трябва да кърмят докато приемат Advagraf.

### Фертилитет

При плъхове е наблюдаван негативен ефект на такролимус върху фертилитета при мъжките, изразен като намаление на броя на сперматозоидите и тяхната подвижност (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Такролимус може да предизвика зрителни и неврологични нарушения. Този ефект може да се засили, ако заедно с такролимус се консумира и алкохол.

Не са провеждани проучвания за ефектите на такролимус (Advagraf) върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Профилът на нежеланите реакции, свързани с имunosупресивни средства, често се определя трудно поради основното заболяване и едновременната употреба на няколко лекарствени продукти.

Най-често съобщаваните нежелани реакции (проверяващи се при > 10% от пациентите) са тремор, бъбречно увреждане, хипергликемични състояния, захарен диабет, хиперкалиемия, инфекции, хипертония и инсомния.

Честотата на нежеланите реакции се определя както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

##### Инфекции и инфестации

Както е добре известно за други ефективни имunosупресивни средства, пациентите, получаващи такролимус, са с увеличен риск от инфекции (вирусни, бактериални, гъбични, протозойни). Протичането на съществуващи инфекции може да се влоши. Може да се появят и генерализирани и локализиращи инфекции.

Има съобщения за случаи на нефропатия, причинена от ВК вирус, както и за случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус при пациенти, на които са прилагани имunosупресори, включително Advagraf.

##### Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени

Пациентите, подложени на имunosупресивна терапия, са с по-висок риск за развитие на злокачествени заболявания. Съобщава се за доброкачествени, както и за злокачествени неоплазми, включително и свързаните с EBV лимфопротрофиращи нарушения и кожни злокачествени образувания във връзка с лечение с такролимус.

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести:	анемия, тромбоцитопения, левкопения, абнормни еритроцити, левкоцитоза
Нечести:	коагулопатии, панцитопения, неутропения, абнормни анализи на кръвосъсирване и кръвене
Редки:	тромботична тромбоцитопенична пурпура, хипопротромбинемия
С неизвестна честота:	чиста аплазия на еритроцитите, агранулоцитоза, хемолитична анемия

##### Нарушения на имунната система

Алергични и анафилактични реакции са наблюдавани при пациенти, получаващи такролимус (вж. точка 4.4).

#### Нарушения на ендокринната система

Редки: хирзутизъм

#### Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: захарен диабет, хипергликемични състояния, хиперкалиемия

Чести: анорексия, метаболитна ацидоза, други електролитни аномалии, хипонатриемия, претоварване с течност, хиперурикемия, хипомагнезиемия, хипокалиемия, хипокалциемия, понижен апетит, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия, хипертриглицеридемия, хипофосфатемия

Нечести: дехидратиране, хипогликемия, хипопротеинемия, хиперфосфатемия

#### Психични нарушения

Много чести: безсъние

Чести: обърканост и дезориентация, депресия, симптоми на тревожност, халюцинации, психични нарушения, депресивно настроение, нарушения в настроението, кошмари

Нечести: психотични нарушения

#### Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие, тремор

Чести: нарушения на нервната система, припадъци, нарушения на съзнанието, периферни невропатии, замаяност, парестезии и дизестезии, влошено писане

Нечести: енцефалопатия, хеморагии в ЦНС и мозъчно-съдови инциденти, кома, нарушения в речта и езика, парализа и пареза, амнезия

Редки: хипертония

Много редки: миастения

#### Нарушения на очите

Чести: нарушения на очите, замъглено зрение, фотофобия

Нечести: катаракта

Редки: слепота

#### Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: шум в ушите

Нечести: намален слух

Редки: приемно намаление на слуха

Много редки: влошено чуване

#### Сърдечни нарушения

Чести: исхемични нарушения на коронарните артерии, тахикардия

Нечести: сърдечна недостатъчност, вентрикуларни аритмии и сърдечен арест, суправентрикуларни аритмии, кардиомиопатии, абнормни находки в ЕКГ, вентрикуларна хипертрофия, палпитации, абнормни пулс и сърдечна честота

Редки: перикарден излив

Много редки: абнормна ехокардиография, удължаване на QT интервала на електрокардиограма, Torsades de Pointes

### Съдови нарушения

Много чести:	хипертония
Чести:	тромбоемболични и исхемични събития, съдови хипотензивни нарушения, хеморагия, периферни съдови нарушения
Нечести:	дълбока венозна тромбоза на крайник, шок, инфаркт

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести:	паренхимни белодробни нарушения, диспнея, плеврален излив, кашлица, фарингит, конгестия на носа и възпаления
Нечести:	респираторна недостатъчност, нарушения в респираторните пътища, астма
Редки:	синдром на остър респираторен дистрес

### Стомашно-чревни нарушения

Много чести:	диария, гадене
Чести:	стомашно-чревни признаци и симптоми, повръщане, стомашно-чревни и абдоминални болки, стомашно-чревни възпалителни състояния, стомашно-чревни хеморагии, стомашно-чревна улцерация и перфорация, асцит, стоматит и улцерация, констипация, диспептични признаци и симптоми, флатуленция, подуване и разширяване, кашави изпражнения
Нечести:	остър и хроничен панкреатит, перитонит, увеличена кръвна амилаза, паралитичен илеус, гастроезофагеална рефлуксна болест, нарушено изпразване на стомаха
Редки:	псевдокиста на панкреаса, субилеус

### Хепато-билиарни нарушения

Много чести:	отклонения в чернодробните функционални тестове
Чести:	нарушения на жлъчния канал, увреждане на чернодробните клетки и хепатит, холестаза и жълтеница
Редки:	венооклузивно чернодробно заболяване, тромбоза на чернодробната артерия
Много редки:	чернодробна недостатъчност

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести:	обрив, пруритус, алоpecia, акне, увеличено изпотяване
Нечести:	дерматит, фоточувствителност
Редки:	токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell).
Много редки:	синдром на Stevens Johnson

### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести:	артралгия, болка в гърба, мускулни крампи, болка в крайниците
Нечести:	ставни нарушения

### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много чести:	бъбречно увреждане
Чести:	бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност, токсична нефропатия, некроза на бъбречните тубули, пикочни аномалии, олигурия, симптоми от страна на пикочния мехур и уретрата
Нечести:	хемолитичен уремичен синдром, анурия
Много редки:	нефропатия, хеморагичен цистит

### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести:	дисменорея и маточно кървене
----------	------------------------------

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести:	фебрилни нарушения, болка и дискомфорт, астенични състояния, едем, нарушено възприятие за телесната температура, увеличена алкална фосфатаза, увеличено телесно тегло
Нечести:	намаление на телесното тегло, грипopodobно заболяване, повишена лактат-дехидрогеназа в кръвта, чувство за нервност, неестествено усещане, мултиорганна недостатъчност, усещане за натиск в гърдите, нарушена поносимост към температура
Редки:	отпадналост, язва, стягане в гърдите, намалена подвижност, жажда
Много редки:	увеличена мастна тъкан

#### Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Чести: първично нарушение функцията на присадката

Наблюдавани са лекарствени грешки, включително невнимателно, неумишлено или безконтролно заместване на лекарствените форми на такролимус с незабавно освобождаване или с удължено освобождаване. Съобщени са свързани с тях случаи на отхвърляне на трансплантанта (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

## **4.9 Предозиране**

Опитът с предозиране е ограничен. Съобщава се за няколко случая на случайно предозиране при такролимус; симптомите са включвали тремор, главоболие, гадене и повръщане, инфекции, уртикария, летаргия и увеличение на нивата на кръвен уреен азот, серумен креатинин и аланин аминотрансфераза.

Няма специфичен антидот за терапията с такролимус. При предозиране трябва да се проведат общи поддържащи мерки и симптоматично лечение.

Поради високата му молекулна маса, малката разтворимост във вода и екстензивното свързване с еритроцити и плазмени протеини се очаква, че такролимус не може да се диализира. При отделни пациенти с много високи плазмени нива, хемофилтрация или диафилтрация са били ефективни за понижаване на токсичните концентрации. В случай на орална интоксикация може да помогне стомашна промивка и/или употреба на адсорбенти (като активен въглен), ако се приложат скоро след поглъщането.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: имуносупресори, калциневринови инхибитори, АТС код: L04AD02

#### Механизъм на действие

На молекулно ниво ефектите на такролимус очевидно се медиатират чрез свързване с цитозолен протеин (FKBP12), който отговаря за вълтреклетъчното акумулиране на съединението. FKBP12-такролимус комплексът специфично и компетитивно се свързва с калциневрин, инхибира го, води до калций-зависимо инхибиране на пътищата на T-клетъчната сигнална трансдукция и така предотвратява транскрипцията на дискретен комплект цитокинови гени.



Такролимус е високо ефективно имunosупресивно средство и е с доказана активност в опити *in vitro* и *in vivo*.

По-специално такролимус инхибира образуването на цитотоксичните лимфоцити, които са отговорни за отхвърляне на присадката. Такролимус потиска активирането на Т-клетките и зависимата от Т-хелперни клетки пролиферация на В-клетки, както и образуването на лимфокини (като интерлевкини-2, -3 и  $\gamma$ -интерферон) и експресията на интерлевкин-2 рецептора.

#### Резултати от клинични проучвания проведени с такролимус Advagraf веднъж дневно Чернодробна трансплантация

Ефикасността и безопасността на Advagraf и Prograf, и двата в комбинация с кортикостероиди, са сравнени при 471 нови реципиенти на чернодробен трансплантат. Честотата на проява на доказано с биопсия остро отхвърляне през първите 24 седмици след трансплантацията е 32,6% в група Advagraf (N=237) и 29,3% в група Prograf (N=234). Терапевтичната разлика (Advagraf – Prograf) е 3,3% (95% доверителен интервал [-5,7%, 12,3%]). Степента на 12-месечна преживяемост на пациентите е 89,2% за Advagraf и 90,8% за Prograf; в рамото Advagraf умират 25 пациенти (14 жени, 11 мъже), а в рамото Prograf умират 24 пациенти (5 жени, 19 мъже). 12-месечната преживяемост на графта е 85,3% за Advagraf и 85,6% за Prograf.

#### Бъбречна трансплантация

Ефикасността и безопасността на Advagraf и Prograf, и двата в комбинация с микофенолат мофетил (MMF) и кортикостероиди, са сравнени при 667 нови реципиенти на бъбречен трансплантат. Честотата на проява на доказано с биопсия остро отхвърляне през първите 24 седмици след трансплантацията е 18,6% в група Advagraf (N=331) и 14,9% в група Prograf (N=336). Терапевтичната разлика (Advagraf – Prograf) е 3,8% (95% доверителен интервал [-2,1%, 9,6%]). Степента на 12-месечна преживяемост на пациентите е 96,9% за Advagraf и 97,5% за Prograf; в рамото Advagraf умират 10 пациенти (3 жени, 7 мъже), а в рамото Prograf умират 8 пациенти (3 жени, 5 мъже). 12-месечната преживяемост на графта е 91,5% за Advagraf и 92,8% за Prograf.

Ефикасността и безопасността на Prograf, циклоспорин и Advagraf, всички в комбинация с индукция на антитела с базиликсимаб, MMF и кортикостероиди, са сравнени при 638 нови реципиенти на бъбречен трансплантат. Проявата на липса на ефикасност на 12 месеца (дефинирана като смърт, загуба на графт, остро отхвърляне, доказано с биопсия или отпаднал от проследяване) е 14,0% в групата на Advagraf (N=214) 15,1% в групата на Prograf (N=212) и 17,0% в групата на циклоспорин (N=212). Терапевтичната разлика е -3,0% (Advagraf-циклоспорин) (95,2% доверителен интервал [-9,9%, 4,0%]) за Advagraf спрямо циклоспорин и -1,9% (Prograf-циклоспорин) (95,2% доверителен интервал [-8,9%, 5,2%]) за Prograf спрямо циклоспорин. Степента на 12-месечна преживяемост на пациентите е 98,6% за Advagraf, 95,7% за Prograf и 97,6% за циклоспорин; в рамото Advagraf умират 3 пациенти (всички мъже), в рамото Prograf умират 10 пациенти (3 жени, 7 мъже) и в рамото циклоспорин умират 6 пациенти (3 жени, 3 мъже). 12-месечната преживяемост на графта е 96,7% за Advagraf, 92,9% за Prograf и 95,7% за циклоспорин.

#### Клинична ефикасност и безопасност на Prograf капсули, приеман два пъти дневно при първоначални трансплантации на органи

В проспективни проучвания пероралният Prograf е изпитван като първично имunosупресивно средство при около 175 пациенти след белодробна, 475 пациенти след панкреасна и 630 пациенти след чревна трансплантация. Профилът на безопасност на пероралния Prograf при тези публикации е подобен на този, за който се съобщава при по-големи проучвания, където Prograf се използва като първично лечение при трансплантация на черен дроб, бъбрек и сърце. Резултатите за ефикасността от най-големите проучвания за всяка индикация са обобщени по-долу.

#### *Трансплантация на бял дроб*

Междинният анализ на едно скорошно мултицентрично проучване с използване на перорален Prograf обсъжда 110 пациенти, подложени на рандомизиране 1:1 с такролимус или циклоспорин.

Такролимус е започнат като непрекъсната интравенозна инфузия в доза от 0,01-0,03 mg/kg/дневно, а оралният такролимус е приложен в доза от 0,05-0,3 mg/kg/дневно. В първата година след трансплантацията е докладвана по-ниска честота на случаите на остро отхвърляне за пациентите на такролимус в сравнение с тези на циклоспорин (11,5% срещу 22,6%) и по-ниска честота на хронично отхвърляне - бронхиолитис облитеранс синдром (2,86% срещу 8,57%). Преживяемостта в първата година на пациентите е 80,8% в групата на такролимус и 83% в циклоспориновата група. Друго рандомизирано проучване включва 66 пациенти на такролимус, сравнени с 67 пациенти на циклоспорин. Такролимус е приложен в началото под форма на непрекъсната интравенозна инфузия в доза 0,025 mg/kg/дневно и перорално в доза 0,15 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата за достигане на желаните най-ниски концентрации в кръвта от 10 до 20 ng/ml. Преживяемостта на пациентите за първата година в групата с такролимус е 83% и 71% в циклоспориновата група, а за втората година – съответно 76% и 66%. Епизодите на остро отхвърляне за 100 пациентодни са по-малко на брой в групата с такролимус (0,85 епизода) отколкото в циклоспориновата група (1,09 случая). Облитеративен бронхиолит се развива при 21,7% от пациентите в групата с такролимус спря 38% при пациентите в циклоспориновата група (p=0,025). Значително повече пациенти, лекувани с циклоспорин (n=13), е трябвало да преминат на такролимус в сравнение с пациентите, лекувани с такролимус и преминали на циклоспорин (n=2), (p=0.02) (Keenan et al.; Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

В друго двуцентрово проучване 26 пациенти са рандомизирани в група с такролимус спрямо 24 пациенти в група с циклоспорин. В началото такролимус е приложен под форма на непрекъсната интравенозна инфузия в доза 0,05 mg/kg/дневно, а перорално се прилага доза от 0,1 до 0,3 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до желаните най-ниски нива в кръвта от 12 до 15 ng/ml. Преживяемостта в първата година е 73,1% в групата с такролимус и 79,2% в циклоспориновата група. В групата на такролимус липсата на остро отхвърляне е по-висока на шестия месец (57,7% спря 45,8%) и 1 година след белодробната трансплантация (50% спрямо 33%). Трите проучвания показват сходна степен на преживяемост. Случаите на остро отхвърляне са по брой по-малко в групата с такролимус и в трите проучвания, а едно от тези проучвания съобщава за значително по-малко случаи с бронхиолитис облитеранс синдром в групата с такролимус.

#### *Трансплантация на панкреас*

Едно мултицентрично проучване с използване на перорален Prograf включва 205 пациенти, претърпели едновременно трансплантация на панкреас и бъбрек, рандомизирани на такролимус (n=103) и на циклоспорин (n=102). Началната орална доза такролимус по протокол е 0,2 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до желаните концентрации в кръвта от 8 до 15 ng/ml до 5-ия ден и 5-10 ng/ml след 6 месеца. Преживяемостта при панкреаса за първата година е значимо по-висока при такролимус: 91,3% спрямо 74,5% при циклоспорин (p < 0,0005), а преживяемостта на присадения бъбрек е сравнима в двете групи. Общо 34 пациенти преминават от циклоспорин на такролимус, докато само при 6 пациенти, лекувани с такролимус, е била необходима алтернативна терапия.

#### *Трансплантация на черва*

Публикуваният клиничен опит на един център за употребата на перорален Prograf за първично лечение след трансплантация на черва показва, че статистическата степен на преживяемост на 155 пациенти (65 - само черва, 75 - черен дроб и черва и 25 - мултивисцерални), приемали такролимус и преднизон, е 75% на 1-та година, 54% на 5-та и 42% на 10-та година. В ранните години началната орална доза такролимус е 0,3 mg/kg дневно. Резултатите непрекъснато се подобряват с натрупването на опит в течение на 11 години. Различни нововъведения, като техники за ранно откриване на Epstein-Barr (EBV) и CMV (cytomegalo-virus) инфекциите, костно-мозъчно стимулиране, едновременно прилагане на интерлевкин-2-антагониста даклизумаб, по-ниски начални дози такролимус с най-ниски таргетни нива в кръвта 10 до 15 ng/ml и напоследък облъчване на трансплантата, се смята, че допринасят за подобрените резултати за това показание с времето.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Резорбция

Показано е, че при човек такролимус се резорбира в стомашно-чревния тракт. Като цяло наличният такролимус се резорбира бързо. Advagraf е форма на такролимус с удължено освобождаване, което води до разширение в профила на перорална резорбция при средно време за достигане на максимална концентрация ( $C_{max}$ ) в кръвта приблизително от 2 часа ( $t_{max}$ ).

Резорбцията варира и средната бионаличност на такролимус след перорален прием (изследвана с формата Prograf) е в порядъка на 20-25% (индивидуални граници при възрастни пациенти 6% - 43%). Бионаличността на Advagraf след перорален прием е намалявала, когато се е приемал след хранене. Както скоростта, така и степента на резорбция на Advagraf са намалявали при прием с храна.

Жлъчната секреция не влияе на резорбцията на такролимус и следователно лечението с Advagraf може да започне перорално.

При Advagraf съществува силна корелация между AUC и най-ниските нива в пълноценна кръв при стационарно състояние. Поради това мониторирането на най-ниските концентрации в пълноценната кръв дава добра представа за системната експозиция.

### Разпределение

При човек разпределението на такролимус след интравенозна инфузия може да се опише като двуфазово. В системното кръвообращение такролимус се свързва стабилно с еритроцитите, което води до съотношение в разпределението на концентрациите около 20:1 за пълноценна кръв:плазма. В плазмата такролимус е свързан в голяма степен (>98,8%) с плазмените протеини, главно със серумния албумин и  $\alpha$ -1-кисел гликопротеин.

Такролимус е широко разпределен в тялото. Стационарният обем на разпределение на база плазмени концентрации е около 1300 l (зdravi доброволци). Съответните данни на база пълноценна кръв са средно 47,6 l.

### Метаболизъм

Такролимус се метаболизира основно в черния дроб, предимно чрез цитохром P450-3A4. Такролимус се метаболизира значително и в чревната стена. Идентифицирани са няколко метаболита. Само един от тях обаче *in vitro* има имуносупресивна активност, подобна на такролимус. Другите метаболити имат много слаба или въобще нямат имуносупресивна активност. В системното кръвообращение присъства само един от неактивните метаболити в ниска концентрация. Затова метаболитите не допринасят за фармакологичната активност на такролимус.

### Екскреция

Такролимус е вещество с нисък клирънс. При здрави индивиди средният тотален клирънс, измерен в цяла кръв е 2,25 l/h. При възрастни пациенти с трансплантация на черен дроб, бъбрек и сърце се наблюдават стойности съответно от 4,1 l/h, 6,7 l/h и 3,9 l/h. Счита се, че фактори като нисък хематокрит и ниски нива на протеини, които водят до увеличаване на свободната фракция на такролимус или засилен метаболизъм индуциран от кортикостероиди са отговорни за по-високия клирънс, наблюдаван след трансплантация.

Полуживотът на такролимус е дълъг и променлив. При здрави индивиди средният полуживот в цяла кръв е приблизително 43 часа.

След интравенозно и перорално приложение на такролимус, белязан с  $^{14}C$ , повечето радиоактивност се елиминира с изпражненията. Приблизително 2% от радиоактивността се елиминира с урината. По-малко от 1% непроменен такролимус се открива в изпражненията и урината, което показва, че такролимус се метаболизира почти напълно преди елиминирането, като жлъчката е главният път на елиминиране.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Бъбреците и панкреасът са органите, първично засегнати при изследванията за токсичност, извършени с плъхове и бабуини. При плъхове такролимус оказва токсични ефекти върху нервната система и очите. Обратими кардиотоксични ефекти се наблюдават при зайци след интравенозно приложение на такролимус.

Когато такролимус се прилага интравенозно като бърза инфузия/болус инжекция при дози от 0,1 до 1,0 mg/kg се наблюдава QTc удължаване при някои животински видове. Достигнатите с тези дози пикови концентрации в кръвта са над 150 ng/ml, което е над 6 пъти повече от средните пикови концентрации, наблюдавани с Advagraf при клинични трансплантации.

При плъхове и зайци е наблюдавана ембриофетална токсичност и е била ограничена до дози, които предизвикват значителна токсичност при животните-майки. При плъхове женската репродуктивна функция, включително раждане, се уврежда при токсични дози и в котилото се наблюдава пониско тегло при раждане, намалени жизнеспособност и растеж.

При плъхове е наблюдаван отрицателен ефект на такролимус върху мъжкия фертилитет под форма на намален брой сперматозоиди и намалена подвижност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо:

Хипромелоза  
Етилцелулоза  
Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат.

#### Капсулна обвивка:

Титанов диоксид (E171)  
Жълт железен оксид (E172)  
Червен железен оксид (E172)  
Натриев лаурилсулфат  
Желатин.

#### Печатарско мастило (Opacode S-1-15083):

Шеллак  
Лецитин (соев)  
Симетикон  
Червен железен оксид (E172)  
Хидроксипропилцелулоза.

### **6.2 Несъвместиги**

Такролимус е несъвместим с PVC (поливинилхлорид). Тръбичките, спринцовките и другото оборудване, използвано за приготвяне на суспензия от съдържанието на капсула Advagraf, не трябва да съдържат PVC.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

След отваряне на алуминиевата обвивка: 1 година

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

#### **6.5 Вид и съдържание опаковката**

Прозрачен PVC/PVDC алуминиев блистер или блистер с перфорирани единични дози, опакован в алуминиева обвивка със сушител, съдържащ 10 капсули.

Количество в опаковка: 30, 50, 60 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване в блистери или 30×1, 50×1, 60×1 и 100×1 твърди капсули с удължено освобождаване в блистери с перфорирани единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23 април 2007 г.  
Дата на последно подновяване: 13 април 2012 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 3 mg такролимус (tacrolimus) (като монохидрат).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка капсула съдържа 306,52 mg лактоза.

Печатарското мастило, използвано за маркиране на капсулата съдържа следи от соев лецитин (0.48% от общото количество на печатарското мастило).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула с удължено освобождаване.

Желатинови капсули с отпечатано в червено “3 mg” върху оранжевата капачка на капсулата и “★ 637” върху оранжевото тяло на капсулата, съдържащи бял прах.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.2 Терапевтични показания**

Профилактика на отхвърляне на трансплантанта при възрастни реципиенти на алогографт бъбрек или черен дроб.

Лечение на отхвърляне на алогографта при случаи, резистентни на терапия с други имunosупресивни лекарствени продукти при възрастни пациенти.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Advagraf е форма на такролимус с прием веднъж дневно, перорално. Лечението с Advagraf изисква внимателно мониториране от адекватно квалифициран и екипиран персонал. Лекарственият продукт трябва да се предписва и промените в имunosупресивната терапия да се правят само от лекари с опит в имunosупресивното лечение и третирането на трансплантирани пациенти.

Невнимателното, неумишленото или безконтролно преминаване към лекарствена форма на такролимус с незабавно освобождаване или към лекарствена форма с удължено освобождаване не е безопасно. Това може да предизвика отхвърляне на присадката или увеличаване честотата на нежеланите реакции, включително недостатъчна имunosупресия или свръхимуносупресия, поради клинично значими разлики в системната експозиция на такролимус. Пациентите трябва да се лекуват с една от лекарствените форми на такролимус, при спазване на съответната дневна схема на прилагане; промяна на лекарствената форма или на схемата на прилагане трябва да се прави само под непосредствено наблюдение от специалист трансплантолог (вж. точки 4.4 и 4.8). След преминаване към която и да е алтернативна лекарствена форма трябва да се направи терапевтично

лекарствено мониториране и коригиране на дозата, за да се осигури запазване на системната експозиция на такролимус.

#### Дозировка

Препоръчаните начални дози, представени по-долу, са предназначени да служат само като указание. Advagraf рутинно се прилага в комбинация с други имunosупресивни средства в първоначалния пост-оперативен период. Дозата Advagraf може да варира в зависимост от избрания режим на имunosупресия. Дозирането на Advagraf трябва преди всичко да се базира на клиничната оценка на отхвърлянето и поносимостта при всеки отделен пациент, подпомогната от мониторирането на концентрацията в кръвта (вж. по-долу при „Терапевтично лекарство мониториране“). Ако се появят клинични признаци на отхвърляне, трябва да се обмисли промяна на имunosупресивния режим.

При *de novo* пациенти с трансплантирани бъбрек и черен дроб  $AUC_{0-24}$  на такролимус при Advagraf в Ден 1 е била съответно 30% и 50% по-ниска, сравнена с тази при капсулите с незабавно освобождаване (Prograf) за еквивалентни дози. До Ден 4 системната експозиция, измерена чрез най-ниските нива, е сходна при пациентите с трансплантирани бъбрек и черен дроб и при двете форми. Внимателното и често мониториране на най-ниските нива на такролимус се препоръчва през първите две седмици след трансплантацията при Advagraf, за да се осигури достатъчна медикаментозна експозиция в периода непосредствено след трансплантацията. Тъй като такролимус е вещество с нисък клирънс, адаптирането на дозовия режим на Advagraf може да отнеме няколко дни преди да се постигне стационарно състояние.

За да се подтисне отхвърлянето на присадения орган, имunosупресията трябва да се поддържа, затова не може да се посочи ограничение за продължителността на пероралното лечение.

#### Профилактика на отхвърляне на бъбречен трансплантант

Лечението с Advagraf трябва да започне с доза 0,20-0,30 mg/kg/дневно с прием веднъж дневно сутрин. Приемът трябва да започне до 24 часа след приключване на операцията. Обикновено дозите Advagraf се понижават в периода след трансплантация. Възможно е в някои случаи да се спре съпътстваща имunosупресивна терапия, което води до монотерапия с Advagraf. Промени в състоянието на пациента след трансплантацията може да промени фармакокинетиката на такролимус и да наложи по-нататъшни адаптирания на дозата.

#### Профилактика на отхвърляне на чернодробен трансплантант

Лечението с Advagraf трябва да започне с доза 0,10-0,20 mg/kg/дневно с прием веднъж дневно сутрин. Приемът трябва да започне около 12-18 часа след завършване на операцията. Обикновено дозите Advagraf се понижават в периода след трансплантация. Възможно е в някои случаи да се спре съпътстваща имunosупресивна терапия, което води до монотерапия с Advagraf. Подобриенето на състоянието на пациента след трансплантацията може да промени фармакокинетиката на такролимус и може да наложи по-нататъшни адаптирания на дозата.

#### Преминаване на пациенти, лекувани с Prograf, към Advagraf

Пациентите с трансплантиран алографт, поддържани с капсули Prograf два пъти дневно, при които се изисква преминаване на Advagraf веднъж дневно, трябва да бъдат прехвърлени на база обща дневна доза 1:1 (mg:mg). Advagraf трябва да се приема сутрин.

При стабилизирани пациенти, преминали от Prograf капсули (два пъти дневно) към Advagraf (веднъж дневно) на база обща дневна доза 1:1 (mg:mg), системната експозиция на такролимус ( $AUC_{0-24}$ ) при Advagraf е била приблизително 10% по-ниска, отколкото тази при Prograf. Съотношението между най-ниските нива ( $C_{24}$ ) и системната експозиция ( $AUC_{0-24}$ ) на такролимус при Advagraf е подобно на това на Prograf. При преминаване от Prograf капсули към Advagraf най-ниските нива на такролимус трябва да се измерят преди преминаването и в рамките на две седмици

след това. След преминаването най-ниските нива на такролимус трябва да се мониторира и ако е необходимо, да се извърши адаптиране на дозата, за да се поддържа сходна системна експозиция. Трябва да се извърши адаптиране на дозата, за да се осигури запазването на сходна системна експозиция.

#### *Преминаване от циклоспорин към такролимус*

Трябва да се внимава, когато пациентите преминават от базирана на циклоспорин терапия към такава, базирана на такролимус (вж. точки 4.4 и 4.5). Не се препоръчва едновременното прилагане на циклоспорин и такролимус. Терапията с Advagraf трябва да започне след като се вземат предвид концентрациите на циклоспорин в кръвта и клиничното състояние на пациента. При високи нива на циклоспорин в кръвта прилагането трябва да се отложи. На практика базираната на такролимус терапия трябва да започне 12-24 часа след прекратяване на циклоспорин. Мониторирането на нивата на циклоспорин в кръвта трябва да продължи и след преминаването, тъй като клирънсът на циклоспорин може да е повлиян.

#### *Лечение на отхвърляне на алографта*

За овладяване епизодите на отхвърляне се използват увеличени дози такролимус, допълваща терапия с кортикостероиди и въвеждане на кратки курсове моно-/поликлонални антители. Ако бъдат забелязани признаци на интоксикация, като сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.8), може да е необходимо да се намали дозата Advagraf.

#### *Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на бъбрек или черен дроб*

За преминаване от други имunosупресанти към Advagraf веднъж дневно лечението трябва да започне с началната перорална доза, препоръчана за профилактика на отхвърляне на трансплантата, съответно бъбрек и черен дроб.

#### *Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на сърце*

При възрастни пациенти, преминали на Advagraf, трябва да се прилага начална перорална доза 0,15 mg/kg/ден веднъж дневно, сутрин.

#### *Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на други алографти*

Въпреки че липсва клиничен опит с Advagraf при пациенти с трансплантиран бял дроб, трансплантиран панкреас и чревна трансплантация, Prograf е използван при пациенти с трансплантиран бял дроб с начална перорална доза 0,10-0,15 mg/kg/дневно, при пациенти с трансплантиран панкреас - с начална доза 0,2 mg/kg/дневно, а при чревна трансплантация – с начална перорална доза 0,3 mg/kg/дневно.

#### Терапевтично лекарствено мониториране

Дозировката трябва преди всичко да се основава на клиничната преценка за отхвърлянето и поносимостта при всеки отделен пациент, подпомогната от мониториране на най-ниската концентрация на такролимус в пълноценна кръв.

С цел да се оптимизира дозировката се предлагат различни имуноанализи за определяне концентрациите на такролимус в пълноценна кръв. Сравненията на концентрациите, публикувани в литературата, с индивидуалните стойности в клиничната практика трябва да се преценяват внимателно, като се познават и методите за анализ. В съвременната клинична практика концентрациите в пълноценна кръв се мониторира, като се използват методи за имуноанализ. Съотношението между най-ниските нива на такролимус ( $C_{24}$ ) и системната експозиция ( $AUC_{0-24}$ ) е сходно при двете форми Advagraf и Prograf.

Най-ниските кръвни нива на такролимус трябва да се мониторира по време на периода след трансплантацията. Най-ниските нива на такролимус в кръвта трябва да се определят около 24 часа след приемане на дозата Advagraf, непосредствено преди новата доза. Препоръчва се често



мониториране на най-ниското кръвно ниво в началните две седмици след трансплантацията, последвано от периодично мониториране по време на поддържащата терапия. Най-ниските нива на такролимус в кръвта трябва също да се мониторираат внимателно след конверсията от Prograf към Advagraf, след адаптиранията на дозата и след промени в имunosупресивния режим или предписани съпътстващи вещества, които биха могли да променят концентрациите на такролимус в пълноценна кръв (вж. точка 4.5). Честотата на мониториране на кръвните нива трябва да се базира на клиничните нужди. Тъй като такролимус е вещество с нисък клирънс, адаптирането към схемата на дозировка на Advagraf може да отнеме няколко дни до постигане на таргетното стационарно състояние.

Данните от клиничните проучвания показват, че мнозинството пациенти се повлияват успешно, ако най-ниските концентрации на такролимус в кръвта се поддържат под 20 ng/ml. Необходимо е да се има предвид клиничното състояние на пациента, когато се интерпретират нивата в пълноценна кръв. В клиничната практика най-ниските нива в пълноценна кръв обикновено са в порядъка 5-20 ng/ml при реципиенти с чернодробни трансплантанти и 10-20 ng/ml при пациенти с бъбречни и сърдечни трансплантанти в ранния период след трансплантацията. Впоследствие, по време на поддържащата терапия, концентрациите в кръвта са от порядъка 5-15 ng/ml при реципиенти на чернодробни, бъбречни и сърдечни трансплантанти.

#### Специални популации

##### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да се наложи намаляване на дозата с цел да се поддържат най-ниските нива на такролимус в кръвта в препоръчаните таргетни граници.

##### *Бъбречно увреждане*

Тъй като фармакокинетиката на такролимус не се влияе от бъбречната функция (вж. точка 5.2), не се налага адаптиране на дозата. Все пак, поради нефротоксичния потенциал на такролимус, се препоръчва внимателно мониториране на бъбречната функция (включително серийни серумни концентрации на креатинин, изчисление на креатининов клирънс и мониториране на отделената урина).

##### *Раса*

В сравнение с представителите на бялата раса, пациентите от черната раса може да се нуждаят от по-високи дози такролимус за постигане на сходни минимални нива.

##### *Пол*

Досега няма доказателства, че за пациентите мъже и жени са необходими различни дози за постигане на сходни минимални концентрации.

##### *Пациенти в старческа възраст*

Досега няма налични доказателства, че при пациенти в старческа възраст е необходимо адаптиране на дозирането.

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Advagraf при деца под 18 години все още не е установена. Налични са ограничени данни, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

#### Начин на приложение

Advagraf е перорална лекарствена форма на такролимус, която се приема веднъж дневно. Препоръчва се пероралната дневна доза Advagraf да се прилага един път дневно сутрин. Advagraf твърди капсули с удължено освобождаване трябва да се приемат веднага след изваждане от блистера. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не поглъщат сушителя. Капсулите трябва да се приемат **цели** с течност (за предпочитане вода). По правило Advagraf трябва да се приема на

празен стомах или поне 1 час преди или 2 до 3 часа след хранене, за да се постигне максимална абсорбция (вж. точка 5.2). Забравена сутрешна доза трябва да се вземе възможно най-скоро в същия ден. Не трябва да се приема двойна доза на следващата сутрин.

При пациенти, които не могат да приемат пероралния лекарствен продукт в периода непосредствено след трансплантацията, може да се започне интравенозна терапия с такролимус (вж. Кратка характеристика на продукта Prograf 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор) при доза приблизително 1/5 от препоръчаната перорална доза за съответното показание.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към такролимус или към някое от помощните вещества изброени точка 6.1  
Свръхчувствителност към други макролиди

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Наблюдавани са лекарствени грешки, включително невнимателно, неумишлено или безконтролно заместване на лекарствените форми на такролимус с незабавно освобождаване или с удължено освобождаване. Това е довело до проява на сериозни нежелани реакции, включително отхвърляне на присадката или на други нежелани реакции, които биха могли да са следствие както на недостатъчна експозиция така и на свръхекспозиция на такролимус. Пациентите трябва да се лекуват с една от лекарствените форми на такролимус, при спазване на съответната дневна схема на прилагане; промяна на лекарствената форма или на схемата на прилагане трябва да се прави само под непосредствено наблюдение от специалист трансплантолог (вж. точки 4.2 и 4.8).

Не се препоръчва употребата на Advagraf при деца под 18 години поради ограничените данни за безопасност и/или ефикасност.

За лечение на отхвърляне на алогофт, резистентно на лечение с други имunosупресивни лекарствени продукти при възрастни пациенти, все още няма налични клинични данни за формата с удължено освобождаване Advagraf.

За профилактика на отхвърляне на трансплантанта при възрастни реципиенти на присадено сърце все още няма налични клинични данни за Advagraf.

По време на началния период след трансплантацията рутинно трябва да се мониторира следните показатели: кръвно налягане, ЕКГ, неврологичен и очен статус, концентрация на глюкоза в кръвта на гладно, електролити (по-специално калий), функционални чернодробни и бъбречни проби, хематологични параметри, коагулационни стойности и определяне на плазмен протеин. Ако се наблюдават клинично релевантни промени, трябва да се има предвид адаптиране на имunosупресивния режим.

Когато вещества с потенциал за взаимодействие (вж. точка 4.5) – особено мощни инхибитори на CYP3A4 (като телтапревир, боцепревир, ритонавир, кетоназол, вориконозол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или индуктори на CYP3A4 (като рифампицин, рифабутин), се комбинират с такролимус, кръвните нива на такролимус трябва да се мониторира и дозата да се адаптира, за да се поддържа сходна експозиция на такролимус.

Растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), трябва да се избягват по време на прием на Advagraf поради риска от взаимодействия, които водят до понижаване на концентрациите на такролимус в кръвта и до намаляване на терапевтичния му ефект (вж. точка 4.5).

Комбинираното приложение на циклоспорин и такролимус трябва да се избягва и да се внимава когато такролимус се прилага при пациенти, които преди са получавали циклоспорин (вж. точки 4.2 и 4.5).

Трябва да се избягва приема на високи дози калий или калий-съхраняващи диуретици (вж. точка 4.5).

Някои комбинации на такролимус с лекарства, за които е известно, че притежават нефротоксичен или невротоксичен ефект, може да повишат риска от тези ефекти (вж. точка 4.5).

Имуносупресивните средства може да повлияят отговора към ваксинация и ваксинацията по време на лечение с такролимус може да бъде по-малко ефективно. Употребата на живи, атенюирани ваксини трябва да се избягва.

#### Стомашно-чревни нарушения

При пациенти, лекувани с такролимус, се съобщава за стомашно-чревна перфорация. Тъй като стомашно-чревната перфорация е медицинско значимо събитие, което може да доведе до животозастрашаващо или сериозно състояние, трябва да се има предвид адекватно лечение, незабавно след настъпване на суспектни симптоми или признаци.

Тъй като нивата на такролимус в кръвта може значимо да се променят по време на диария, се препоръчва извънредно мониториране на концентрациите на такролимус по време на диария.

#### Сърдечни нарушения

В редки случаи при пациенти, лекувани с Prograf, се наблюдават вентрикуларна хипертрофия или хипертрофия на септума, съобщавани като кардиомиопатии и могат да се появят и при Advagraf. Повечето случаи са обратими и се проявяват при концентрации на такролимус в кръвта, много по-високи от препоръчаните максимални нива. Други фактори, които увеличават риска от тези клинични състояния, включват съществуващо преди това сърдечно заболяване, употреба на кортикостероиди, хипертония, бъбречна или чернодробна функционална недостатъчност, инфекции, претоварване с течности и едем. В съгласие с това пациентите с висок риск, които са получавали значителна имуносупресия, трябва да се мониторира с помощта на ехокардиография или ЕКГ преди и след трансплантацията (напр. в началото на 3 месеца и след това на 9-12 месеца). Ако се развият аномалии, трябва да се има предвид понижаване на дозите Advagraf или смяна на лечението с друго имуносупресивно средство. Такролимус може да удължи QT интервала и може да причини Torsades de Pointes. Специално трябва да се внимава при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT интервала, включително пациенти с лична или фамилна анамнеза за QT удължаване, конгестивна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии и електролитни нарушения. Трябва да се обърща внимание също и при пациенти, диагностицирани със или суспектни за синдром на вроден удължен QT интервал или придобито QT удължаване, или пациенти на едновременно лечение с лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала, предизвикват електролитни нарушения или че увеличават експозицията на такролимус (вж. точка 4.5).

#### Лимфопролиферативни нарушения и злокачествени новообразувания

За пациенти, лекувани с такролимус, е съобщавано за развитие на свързани с Epstein-Barr-Virus (EBV) лимфопролиферативни нарушения (вж. точка 4.8). Комбинацията от имуносупресори, като антилимфоцитни антитела (напр. базиликсимаб, даклизумаб), давани съпътстващо, увеличава риска от свързани с EBV лимфопролиферативни нарушения. Докладвано е, че отрицателните за EBV-VCA (Вирусен капсид антиген) пациенти са с повишен риск от развиване на лимфопролиферативни нарушения. Следователно, за тази група пациенти серологията на EBV-VCA трябва да се установява със сигурност преди да започне лечение с Advagraf. По време на лечението се препоръчва внимателно мониториране за EBV-PCR. Положителното EBV-PCR може

да продължи с месеци и само по себе си не е показателно за лимфопрролиферативно заболяване или лимфома.

Както и при другите мощни имunosупресивни съединения, рискът от вторичен рак е неизвестен (вж. точка 4.8).

Както и при другите имunosупресивни средства, поради потенциалния риск от злокачествени кожни промени експозицията на слънчева светлина и UV лъчи трябва да се ограничи чрез носене на защитно облекло и употреба на слънцезащитни средства с висок фактор.

Пациенти, на които са прилагани имunosупресори, включително Advagraf, са изложени на повишен риск от опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни). Такива заболявания са нефропатия, причинена от ВК вирус и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус. Тези инфекции често са свързани с високо общо имunosупресорно натоварване и могат да доведат до сериозни или фатални заболявания, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми.

Има съобщения за развитие на обратим синдром на задна енцефалопатия (PRES) при пациенти, лекувани с такролимус. Ако пациенти, приемащи такролимус, развият симптоми, насочващи към PRES, като: главоболие, увредено умствено състояние, гърчове и зрителни нарушения, трябва да бъде направено радиологично изследване (напр. ЯМР). Ако бъде диагностициран PRES, се препоръчва адекватен контрол на кръвното налягане и гърчовете и незабавно прекратяване на системно прилагания такролимус. Повечето пациенти се възстановяват напълно след прилагането на подходящи мерки.

#### Чиста аплазия на еритроцитите

Съобщени са случаи на чиста аплазия на еритроцитите (PRCA) при пациенти лекувани с такролимус. Всичките пациенти съобщават за рискови фактори за PRCA, като инфекция с парвовирус В19, съпътстващо заболяване или едновременно лечение, свързани с PRCA.

#### Специални популации

Съществува ограничен опит при пациенти, различни от бялата раса, и пациенти с повишен имунологичен риск (напр. ретрансплантация, данни за панел реактивни антитела, PRA).

При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да е необходимо намаляване на дозата (вж. точка 4.2)

#### Помощни вещества

Advagraf капсули съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкоза-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Печатарското мастило, използвано за маркиране на Advagraf капсули съдържа соев лецитин. При пациенти, свръхчувствителни към фъстъци или соя, рискът и тежестта на свръхчувствителността трябва да бъдат преценени спрямо ползата от прилагането на Advagraf.

### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Системно наличният такролимус се метаболизира чрез чернодробния CYP3A4. Има доказателства също и за стомашно-чревен метаболизъм чрез CYP3A4 в чревната стена. Едновременната употреба на вещества, които инхибират или индуцират CYP3A4, може да влияе върху метаболизма на такролимус и чрез това да увеличи или да намали кръвните му нива.

Силно се препоръчва непосредствено мониториране на концентрациите на такролимус в кръвта, както и QT удължението (с ЕКГ), бъбречната функция и други нежелани реакции, когато се използват едновременно вещества, които може да променят метаболизма на СУР3А4 или по друг начин да повлияят нивата на такролимус в кръвта и да се прекъсне, или адаптира дозата на такролимус, както е необходимо, за да се поддържа сходна експозиция в кръвта (вж. точки 4.2 и 4.4).

*СУР3А4 инхибитори, потенциално водещи до повишаване нивата на такролимус в кръвта*

Клинически е показано, че следните субстанции увеличават кръвните нива на такролимус: Силни взаимодействия се наблюдават с противогъбичкови средства като кетоконазол, флуконазол, итраконазол и вориконазол, макролидният антибиотик еритромицин, HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир, нелфинавир, саквинавир) или HCV протеазни инхибитори (напр. телапревир, боцепревир). Едновременната употреба на тези субстанции може да изисква по-ниски дози такролимус при почти всички пациенти. Фармакокинетичните изследвания са показали, че повишението в кръвните нива е главно резултат от нарастналата орална бионаличност на такролимус поради инхибирането на гастроинтестиналния метаболизъм. Ефектът върху чернодробния клирънс е по-слабо изразен.

По-слаби взаимодействия са наблюдавани с клотримазол, кларитромицин, йозамицин, нифедипин, никардипин, дилтиазем, верапамил, амиодарон, даназол, етинилестрадиол, омепразол, нефазодон.

*In vitro* следните вещества се оказват потенциални инхибитори на метаболизма на такролимус:

бромкриптин, кортизон, дапзон, ерготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норетиндрон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин.

Съобщава се, че сокът от грейпфрут увеличава кръвното ниво на такролимус и затова трябва да се избягва.

Ланзопразол и циклоспорин може потенциално да инхибират медирания от СУР3А4 метаболизъм на такролимус и по този начин да повишат концентрациите на такролимус в пълноценна кръв.

*Други взаимодействия, потенциално водещи до повишаване нивата на такролимус в кръвта*

Такролимус се свързва екстензивно с плазмените протеини. Трябва да се имат предвид възможните взаимодействия с други активни вещества, известни с високия си афинитет към плазмените протеини (напр. НСПВС, перорални антикоагуланти или перорални антидиабетни средства).

Други потенциални взаимодействия, които могат да увеличат системната експозиция на такролимус включват прокинетични средства (като метоклопрамид и цизаприд), циметидин и магнезиево-алуминиев хидроксид.

*СУР3А4 индуктори, потенциално водещи до понижаване нивата на такролимус в кръвта*

В клинични условия е показано, че следните вещества намаляват кръвните нива на такролимус:

Силни взаимодействия се наблюдават с рифампицин, фенитоин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), което може да наложи увеличение на дозите такролимус при почти всички пациенти.

Клинично значими взаимодействия се наблюдават също и с фенобарбитал. Поддържащите дози кортикостероиди намаляват концентрациите на такролимус в кръвта.

Високи дози преднизолон или метилпреднизолон, приложени за лечение на остро отхвърляне, имат потенциал да увеличават или намаляват кръвните нива на такролимус.

Карбамазепин, метамизол и изониазид имат потенциал да понижават концентрациите на такролимус.

Ефект на такролимус върху метаболизма на други лекарствени продукти

Такролимус е известен инхибитор на СУР3А4; затова едновременната му употреба с лекарствени продукти, за които е известно, че се метаболизират чрез СУР3А4, може да влияе върху техния метаболизъм.

Времето на полуживот на циклоспорин е удължено, когато се приема заедно с такролимус. Освен това може да се появят синергични/адитивни нефротоксични ефекти. Поради това не се

препоръчва комбинирано приложение на циклоспорин и такролимус и трябва да се внимава, когато такролимус се прилага при пациенти, които преди това са получавали циклоспорин (вж. точки 4.2 и 4.4).

Такролимус увеличава кръвната концентрация на фенитоин.

Тъй като такролимус може да понижи клирънса на контрацептиви на базата на стероиди, а това води до увеличена хормонална експозиция, трябва особено да се внимава, когато се взима решение за контрацептивни мерки.

Познанията за взаимодействието между такролимус и статини са ограничени. Клиничните данни показват, че фармакокинетиката на статините като цяло не се променя при едновременно прилагане на такролимус.

Данни от опити с животни показват, че такролимус може потенциално да намали клирънса и да увеличи времето на полуживот на пентобарбитал и антипирин.

#### Други взаимодействия, които водят до вредни клинични ефекти

Едновременната употреба на такролимус с лекарствени продукти, за които е известно, че притежават нефротоксичен или невротоксичен ефект, може да засили тези ефекти (напр. аминокликозиди, инхибитори на гираза, ванкомицин, котримоксазол, НСПВС, ганцикловир или ацикловир).

Засилена нефротоксичност се наблюдава след прилагане на амфотерицин В и ибупрофен в комбинация с такролимус.

Тъй като лечението с такролимус може да се свърже с хиперкалиемия, или може да увеличи вече съществуваща хиперкалиемия, трябва да се избягва приема на високи дози калий или калий-съхраняващи диуретици (напр. амилорид, триамтерен или спиронолактон) (вж. точка 4.4).

Имуносупресивните средства може да повлияят отговора на ваксиниране и ваксинирането по време на лечение с такролимус може да бъде по-малко ефективно. Употребата на живи, атенюирани ваксини трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Данните, получени при хора, показват, че такролимус преминава през плацентата. Ограничени данни от реципиенти на органични трансплантати не показват по-висок риск от нежелани реакции върху протичането и изхода на бременността при лечение с такролимус в сравнение с другите имуносупресивни продукти. Все пак са съобщени случаи на спонтанен аборт. До момента няма други значими епидемиологични данни. Лечение с такролимус на бременни жени може да се разглежда, когато няма по-безопасна алтернатива и когато очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода. В случай на експозиция на такролимус по време на бременност се препоръчва мониториране на новороденото за потенциални нежелани реакции (особено реакции върху бъбреците). Съществува риск за преждевременно раждане (<37 седмици) (честота 66 от 123 раждания, т.е. 53,7%; данните обаче показват, че повечето от новородените са с нормално за гестационната си възраст тегло), както и за хиперкалиемия при новороденото (честота 8 от 111 новородени, т.е. 7,2%), която се нормализира спонтанно.

При плъхове и зайци такролимус предизвиква ембриофетална токсичност при дози, които са показали токсичност за майката (вж. точка 5.3).

### Кърмене

Данните при хора показват, че такролимус се екскретира в кърмата. Тъй като вредното му действие върху новороденото не може да бъде изключено, жените не трябва да кърмят докато приемат Advagraf.

### Фертилитет

При плъхове е наблюдаван негативен ефект на такролимус върху фертилитета при мъжките, изразен като намаление на броя на сперматозоидите и тяхната подвижност (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Такролимус може да предизвика зрителни и неврологични нарушения. Този ефект може да се засили, ако заедно с такролимус се консумира и алкохол.

Не са провеждани проучвания за ефектите на такролимус (Advagraf) върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Профилът на нежеланите реакции, свързани с имunosупресивни средства, често се определя трудно поради основното заболяване и едновременната употреба на няколко лекарствени продукти.

Най-често съобщаваните нежелани реакции (проверяващи се при > 10% от пациентите) са тремор, бъбречно увреждане, хипергликемични състояния, захарен диабет, хиперкалиемия, инфекции, хипертония и инсомния.

Честотата на нежеланите реакции се определя както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

##### Инфекции и инфестации

Както е добре известно за други ефективни имunosупресивни средства, пациентите, получаващи такролимус, са с увеличен риск от инфекции (вирусни, бактериални, гъбични, протозойни).

Протичането на съществуващи инфекции може да се влоши. Може да се появят и генерализирани и локализиращи инфекции.

Има съобщения за случаи на нефропатия, причинена от ВК вирус, както и за случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус при пациенти, на които са прилагани имunosупресори, включително Advagraf.

##### Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени

Пациентите, подложени на имunosупресивна терапия, са с по-висок риск за развитие на злокачествени заболявания. Съобщава се за доброкачествени, както и за злокачествени неоплазми, включително и свързаните с EBV лимфопротлиферативни нарушения и кожни злокачествени образувания във връзка с лечение с такролимус.

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: анемия, тромбоцитопения, левкопения, абнормни еритроцити, левкоцитоза

Нечести: коагулопатии, панцитопения, неутропения, абнормни анализи на кръвосъсирване и кървене

Редки: тромботична тромбоцитопенична пурпура, хипопротромбинемия

С неизвестна честота: чиста аплазия на еритроцитите, агранулоцитоза, хемолитична анемия

##### Нарушения на имунната система

Алергични и анафилактични реакции са наблюдавани при пациенти, получаващи такролимус (вж. точка 4.4).

#### Нарушения на ендокринната система

Редки: хирзутизм

#### Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: захарен диабет, хипергликемични състояния, хиперкалиемия

Чести: анорексия, метаболитна ацидоза, други електролитни аномалии, хипонатриемия, претоварване с течност, хиперурикемия, хипомагнезиемия, хипокалиемия, хипокалциемия, понижен апетит, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия, хипертриглицеридемия, хипофосфатемия

Нечести: дехидратиране, хипогликемия, хипопротеинемия, хиперфосфатемия

#### Психични нарушения

Много чести: безсъние

Чести: обърканост и дезориентация, депресия, симптоми на тревожност, халюцинации, психични нарушения, депресивно настроение, нарушения в настроението, кошмари

Нечести: психотични нарушения

#### Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие, тремор

Чести: нарушения на нервната система, припадъци, нарушения на съзнанието, периферни невропатии, замаяност, парестезии и дизестезии, влошено писане

Нечести: енцефалопатия, хеморагии в ЦНС и мозъчно-съдови инциденти, кома, нарушения в речта и езика, парализа и пареза, амнезия

Редки: Хипертония

Много редки: Миастения

#### Нарушения на очите

Чести: нарушения на очите, замъглено зрение, фотофобия

Нечести: Катаракта

Редки: Слепота

#### Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: шум в ушите

Нечести: намален слух

Редки: приемно намаление на слуха

Много редки: влошено чуване

#### Сърдечни нарушения

Чести: исхемични нарушения на коронарните артерии, тахикардия

Нечести: сърдечна недостатъчност, вентрикуларни аритмии и сърдечен арест, суправентрикуларни аритмии, кардиомиопатии, абнормни находки в ЕКГ, вентрикуларна хипертрофия, палпитации, абнормни пулс и сърдечна честота

Редки: перикарден излив

Много редки: абнормна ехокардиография, удължаване на QT интервала на електрокардиограма, Torsades de Pointes



### Съдови нарушения

Много чести:	Хипертония
Чести:	тромбоемболични и исхемични събития, съдови хипотензивни нарушения, хеморагия, периферни съдови нарушения
Нечести:	дълбока венозна тромбоза на крайник, шок, инфаркт

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести:	паренхимни белодробни нарушения, диспнея, плеврален излив, кашлица, фарингит, конгестия на носа и възпаления
Нечести:	респираторна недостатъчност, нарушения в респираторните пътища, астма
Редки:	синдром на остър респираторен дистрес

### Стомашно-чревни нарушения

Много чести:	диария, гадене
Чести:	стомашно-чревни признаци и симптоми, повръщане, стомашно-чревни и абдоминални болки, стомашно-чревни възпалителни състояния, стомашно-чревни хеморагии, стомашно-чревна улцерация и перфорация, асцит, стоматит и улцерация, констипация, диспептични признаци и симптоми, флатуленция, подуване и разширяване, кашави изпражнения
Нечести:	остър и хроничен панкреатит, перитонит, увеличена кръвна амилаза, паралитичен илеус, гастроезофагеална рефлуксна болест, нарушено изпразване на стомаха
Редки:	псевдокиста на панкреаса, субилеус

### Хепато-билиарни нарушения

Много чести:	отклонения в чернодробните функционални тестове
Чести:	нарушения на жлъчния канал, увреждане на чернодробните клетки и хепатит, холестаза и жълтеница
Редки:	венооклузивно чернодробно заболяване, тромбоза на чернодробната артерия
Много редки:	чернодробна недостатъчност

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести:	обрив, пруритус, алоpecia, акне, увеличено изпотяване
Нечести:	дерматит, фоточувствителност
Редки:	токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell).
Много редки:	синдром на Stevens Johnson

### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести:	артралгия, болка в гърба, мускулни крампи, болка в крайниците
Нечести:	ставни нарушения

### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много чести:	бъбречно увреждане
Чести:	бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност, токсична нефропатия, некроза на бъбречните тубули, пикочни аномалии, олигурия, симптоми от страна на пикочния мехур и уретрата
Нечести:	хемолитичен уремичен синдром, анурия
Много редки:	нефропатия, хеморагичен цистит

### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести:	дисменорея и маточно кървене
----------	------------------------------

### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести:	фебрилни нарушения, болка и дискомфорт, астенични състояния, едем, нарушено възприятие за телесната температура, увеличена алкална фосфатаза, увеличено телесно тегло
Нечести:	намаление на телесното тегло, грипopodobно заболяване, повишена лактат-дехидрогеназа в кръвта, чувство за нервност, неестествено усещане, мултиорганна недостатъчност, усещане за натиск в гърдите, нарушена поносимост към температура
Редки:	отпадналост, язва, стягане в гърдите, намалена подвижност, жажда
Много редки:	увеличена мастна тъкан

### Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Чести: първично нарушение функцията на присадката  
Наблюдавани са лекарствени грешки, включително невнимателно, неумишлено или безконтролно заместване на лекарствените форми на такролимус с незабавно освобождаване или с удължено освобождаване. Съобщени са свързани с тях случаи на отхвърляне на трансплантанта (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата).

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

## **4.9 Предозиране**

Опитът с предозиране е ограничен. Съобщава се за няколко случая на случайно предозиране при такролимус; симптомите са включвали тремор, главоболие, гадене и повръщане, инфекции, уртикария, летаргия и увеличение на нивата на кръвен уреен азот, серумен креатинин и аланин аминотрансфераза.

Няма специфичен антидот за терапията с такролимус. При предозиране трябва да се проведат общи поддържащи мерки и симптоматично лечение.

Поради високата му молекулна маса, малката разтворимост във вода и екстензивното свързване с еритроцити и плазмени протеини се очаква, че такролимус не може да се диализира. При отделни пациенти с много високи плазмени нива, хемофилтрация или диафилтрация са били ефективни за понижаване на токсичните концентрации. В случай на орална интоксикация може да помогне стомашна промивка и/или употреба на адсорбенти (като активен въглен), ако се приложат скоро след поглъщането.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: имуносупресори, калциневринови инхибитори, АТС код: L04AD02

#### Механизъм на действие

На молекулно ниво ефектите на такролимус очевидно се медиатират чрез свързване с цитозолен протеин (FKBP12), който отговаря за вътреклетъчното акумулиране на съединението. FKBP12-такролимус комплексът специфично и компетитивно се свързва с калциневрин, инхибира го, води до калций-зависимо инхибиране на пътищата на T-клетъчната сигнална трансдукция и така предотвратява транскрипцията на дискретен комплект цитокинови гени.

Такролимус е високо ефективно имunosупресивно средство и е с доказана активност в опити *in vitro* и *in vivo*.

По-специално такролимус инхибира образуването на цитотоксичните лимфоцити, които са отговорни за отхвърляне на присадката. Такролимус потиска активирането на Т-клетките и зависимата от Т-хелперни клетки пролиферация на В-клетки, както и образуването на лимфокини (като интерлевкини-2, -3 и  $\gamma$ -интерферон) и експресията на интерлевкин-2 рецептора.

#### Резултати от клинични проучвания проведени с такролимус Advagraf веднъж дневно Чернодробна трансплантация

Ефикасността и безопасността на Advagraf и Prograf, и двата в комбинация с кортикостероиди, са сравнени при 471 нови реципиенти на чернодробен трансплантат. Честотата на проява на доказано с биопсия остро отхвърляне през първите 24 седмици след трансплантацията е 32,6% в група Advagraf (N=237) и 29,3% в група Prograf (N=234). Терапевтичната разлика (Advagraf – Prograf) е 3,3% (95% доверителен интервал [-5,7%, 12,3%]). Степента на 12-месечна преживяемост на пациентите е 89,2% за Advagraf и 90,8% за Prograf; в рамото Advagraf умират 25 пациенти (14 жени, 11 мъже), а в рамото Prograf умират 24 пациенти (5 жени, 19 мъже). 12-месечната преживяемост на графта е 85,3% за Advagraf и 85,6% за Prograf.

#### Бъбречна трансплантация

Ефикасността и безопасността на Advagraf и Prograf, и двата в комбинация с микофенолат мофетил (MMF) и кортикостероиди, са сравнени при 667 нови реципиенти на бъбречен трансплантат. Честотата на проява на доказано с биопсия остро отхвърляне през първите 24 седмици след трансплантацията е 18,6% в група Advagraf (N=331) и 14,9% в група Prograf (N=336). Терапевтичната разлика (Advagraf – Prograf) е 3,8% (95% доверителен интервал [-2,1%, 9,6%]). Степента на 12-месечна преживяемост на пациентите е 96,9% за Advagraf и 97,5% за Prograf; в рамото Advagraf умират 10 пациенти (3 жени, 7 мъже), а в рамото Prograf умират 8 пациенти (3 жени, 5 мъже). 12-месечната преживяемост на графта е 91,5% за Advagraf и 92,8% за Prograf.

Ефикасността и безопасността на Prograf, циклоспорин и Advagraf, всички в комбинация с индукция на антитела с базиликсимаб, MMF и кортикостероиди, са сравнени при 638 нови реципиенти на бъбречен трансплантат. Проявата на липса на ефикасност на 12 месеца (дефинирана като смърт, загуба на графт, остро отхвърляне, доказано с биопсия или отпаднал от проследяване) е 14,0% в групата на Advagraf (N=214) 15,1% в групата на Prograf (N=212) и 17,0% в групата на циклоспорин (N=212). Терапевтичната разлика е -3,0% (Advagraf-циклоспорин) (95,2% доверителен интервал [-9,9%, 4,0%]) за Advagraf спрямо циклоспорин и -1,9% (Prograf-циклоспорин) (95,2% доверителен интервал [-8,9%, 5,2%]) за Prograf спрямо циклоспорин. Степента на 12-месечна преживяемост на пациентите е 98,6% за Advagraf, 95,7% за Prograf и 97,6% за циклоспорин; в рамото Advagraf умират 3 пациенти (всички мъже), в рамото Prograf умират 10 пациенти (3 жени, 7 мъже) и в рамото циклоспорин умират 6 пациенти (3 жени, 3 мъже). 12-месечната преживяемост на графта е 96,7% за Advagraf, 92,9% за Prograf и 95,7% за циклоспорин.

#### Клинична ефикасност и безопасност на Prograf капсули, приеман два пъти дневно при първоначални трансплантации на органи

В проспективни проучвания пероралният Prograf е изпитван като първично имunosупресивно средство при около 175 пациенти след белодробна, 475 пациенти след панкреасна и 630 пациенти след чревна трансплантация. Профилът на безопасност на пероралния Prograf при тези публикации е подобен на този, за който се съобщава при по-големи проучвания, където Prograf се използва като първично лечение при трансплантация на черен дроб, бъбрек и сърце. Резултатите за ефикасността от най-големите проучвания за всяка индикация са обобщени по-долу.

#### *Трансплантация на бял дроб*

Междинният анализ на едно скорошно мултицентрично проучване с използване на перорален Prograf обсъжда 110 пациенти, подложени на рандомизиране 1:1 с такролимус или циклоспорин.

Такролимус е започнат като непрекъсната интравенозна инфузия в доза от 0,01-0,03 mg/kg/дневно, а оралният такролимус е приложен в доза от 0,05-0,3 mg/kg/дневно. В първата година след трансплантацията е докладвана по-ниска честота на случаите на остро отхвърляне за пациентите на такролимус в сравнение с тези на циклоспорин (11,5% срещу 22,6%) и по-ниска честота на хронично отхвърляне - бронхиолитис облитеранс синдром (2,86% срещу 8,57%). Преживяемостта в първата година на пациентите е 80,8 % в групата на такролимус и 83% в циклоспориновата група. Друго рандомизирано проучване включва 66 пациенти на такролимус, сравнени с 67 пациенти на циклоспорин. Такролимус е приложен в началото под форма на непрекъсната интравенозна инфузия в доза 0,025 mg/kg/дневно и перорално в доза 0,15 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата за достигане на желаните най-ниски концентрации в кръвта от 10 до 20 ng/ml. Преживяемостта на пациентите за първата година в групата с такролимус е 83% и 71% в циклоспориновата група, а за втората година – съответно 76% и 66%. Епизодите на остро отхвърляне за 100 пациентодни са по-малко на брой в групата с такролимус (0,85 епизода) отколкото в циклоспориновата група (1,09 случая). Облитеративен бронхиолит се развива при 21,7% от пациентите в групата с такролимус спря 38% при пациентите в циклоспориновата група (p=0,025). Значително повече пациенти, лекувани с циклоспорин (n=13), е трябвало да преминат на такролимус в сравнение с пациентите, лекувани с такролимус и преминали на циклоспорин (n=2), (p=0.02) (Keenan et al.; Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

В друго двуцентрово проучване 26 пациенти са рандомизирани в група с такролимус спрямо 24 пациенти в група с циклоспорин. В началото такролимус е приложен под форма на непрекъсната интравенозна инфузия в доза 0,05 mg/kg/дневно, а перорално се прилага доза от 0,1 до 0,3 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до желаните най-ниски нива в кръвта от 12 до 15 ng/ml. Преживяемостта в първата година е 73,1% в групата с такролимус и 79,2% в циклоспориновата група. В групата на такролимус липсата на остро отхвърляне е по-висока на шестия месец (57,7% спря 45,8%) и 1 година след белодробната трансплантация (50% спрямо 33%). Трите проучвания показват сходна степен на преживяемост. Случаите на остро отхвърляне са по брой по-малко в групата с такролимус и в трите проучвания, а едно от тези проучвания съобщава за значително по-малко случаи с бронхиолитис облитеранс синдром в групата с такролимус.

#### *Трансплантация на панкреас*

Едно мултицентрично проучване с използване на перорален Prograf включва 205 пациенти, претърпели едновременно трансплантация на панкреас и бъбрек, рандомизирани на такролимус (n=103) и на циклоспорин (n=102). Началната орална доза такролимус по протокол е 0,2 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до желаните концентрации в кръвта от 8 до 15 ng/ml до 5-ия ден и 5-10 ng/ml след 6 месеца. Преживяемостта при панкреаса за първата година е значимо по-висока при такролимус: 91,3% спрямо 74,5% при циклоспорин (p < 0,0005), а преживяемостта на присадения бъбрек е сравнима в двете групи. Общо 34 пациенти преминават от циклоспорин на такролимус, докато само при 6 пациенти, лекувани с такролимус, е била необходима алтернативна терапия.

#### *Трансплантация на черва*

Публикуваният клиничен опит на един център за употребата на перорален Prograf за първично лечение след трансплантация на черва показва, че статистическата степен на преживяемост на 155 пациенти (65 - само черва, 75 - черен дроб и черва и 25 - мултивисцерални), приемали такролимус и преднизон, е 75% на 1-та година, 54% на 5-та и 42% на 10-та година. В ранните години началната орална доза такролимус е 0,3 mg/kg дневно. Резултатите непрекъснато се подобряват с натрупването на опит в течение на 11 години. Различни нововъведения, като техники за ранно откриване на Epstein-Barr (EBV) и CMV (cytomegalo-virus) инфекциите, костно-мозъчно стимулиране, едновременно прилагане на интерлевкин-2-антагониста даклизумаб, по-ниски начални дози такролимус с най-ниски таргетни нива в кръвта 10 до 15 ng/ml и напоследък облъчване на трансплантата, се смята, че допринасят за подобрените резултати за това показание с времето.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Резорбция

Показано е, че при човек такролимус се резорбира в стомашно-чревния тракт. Като цяло наличният такролимус се резорбира бързо. Advagraf е форма на такролимус с удължено освобождаване, което води до разширение в профила на перорална резорбция при средно време за достигане на максимална концентрация ( $C_{max}$ ) в кръвта приблизително от 2 часа ( $t_{max}$ ).

Резорбцията варира и средната бионаличност на такролимус след перорален прием (изследвана с формата Prograf) е в порядъка на 20-25% (индивидуални граници при възрастни пациенти 6% - 43%). Бионаличността на Advagraf след перорален прием е намалявала, когато се е приемал след хранене. Както скоростта, така и степента на резорбция на Advagraf са намалявали при прием с храна.

Жлъчната секреция не влияе на резорбцията на такролимус и следователно лечението с Advagraf може да започне перорално.

При Advagraf съществува силна корелация между AUC и най-ниските нива в пълноценна кръв при стационарно състояние. Поради това мониторирането на най-ниските концентрации в пълноценната кръв дава добра представа за системната експозиция.

### Разпределение

При човек разпределението на такролимус след интравенозна инфузия може да се опише като двуфазово. В системното кръвообращение такролимус се свързва стабилно с еритроцитите, което води до съотношение в разпределението на концентрациите около 20:1 за пълноценна кръв:плазма. В плазмата такролимус е свързан в голяма степен (>98,8%) с плазмените протеини, главно със серумния албумин и  $\alpha$ -1-кисел гликопротеин.

Такролимус е широко разпределен в тялото. Стационарният обем на разпределение на база плазмени концентрации е около 1300 l (здравни доброволци). Съответните данни на база пълноценна кръв са средно 47,6 l.

### Метаболизъм

Такролимус се метаболизира основно в черния дроб, предимно чрез цитохром P450-3A4. Такролимус се метаболизира значително и в чревната стена. Идентифицирани са няколко метаболита. Само един от тях обаче *in vitro* има имуносупресивна активност, подобна на такролимус. Другите метаболити имат много слаба или въобще нямат имуносупресивна активност. В системното кръвообращение присъства само един от неактивните метаболити в ниска концентрация. Затова метаболитите не допринасят за фармакологичната активност на такролимус.

### Екскреция

Такролимус е вещество с нисък клирънс. При здрави индивиди средният тотален клирънс, измерен в цяла кръв е 2,25 l/h. При възрастни пациенти с трансплантация на черен дроб, бъбрек и сърце се наблюдават стойности съответно от 4,1 l/h, 6,7 l/h и 3,9 l/h. Счита се, че фактори като нисък хематокрит и ниски нива на протеини, които водят до увеличаване на свободната фракция на такролимус или засилен метаболизъм индуциран от кортикостероиди са отговорни за по-високия клирънс, наблюдаван след трансплантация.

Полуживотът на такролимус е дълъг и променлив. При здрави индивиди средният полуживот в цяла кръв е приблизително 43 часа.

След интравенозно и перорално приложение на такролимус, белязан с  $^{14}\text{C}$ , повечето радиоактивност се елиминира с изпражненията. Приблизително 2% от радиоактивността се елиминира с урината. По-малко от 1% непроменен такролимус се открива в изпражненията и урината, което показва, че такролимус се метаболизира почти напълно преди елиминирането, като жлъчката е главният път на елиминиране.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Бъбреците и панкреасът са органите, първично засегнати при изследванията за токсичност, извършени с плъхове и бабуини. При плъхове такролимус оказва токсични ефекти върху нервната система и очите. Обратими кардиотоксични ефекти се наблюдават при зайци след интравенозно приложение на такролимус.

Когато такролимус се прилага интравенозно като бърза инфузия/болус инжекция при дози от 0,1 до 1,0 mg/kg се наблюдава QTc удължаване при някои животински видове. Достигнатите с тези дози пикови концентрации в кръвта са над 150 ng/ml, което е над 6 пъти повече от средните пикови концентрации, наблюдавани с Advagraf при клинични трансплантации.

При плъхове и зайци е наблюдавана ембриофетална токсичност и е била ограничена до дози, които предизвикват значителна токсичност при животните-майки. При плъхове женската репродуктивна функция, включително раждане, се уврежда при токсични дози и в котилото се наблюдава пониско тегло при раждане, намалени жизнеспособност и растеж.

При плъхове е наблюдаван отрицателен ефект на такролимус върху мъжкия фертилитет под форма на намален брой сперматозоиди и намалена подвижност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо:

Хипромелоза  
Етилцелулоза  
Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат.

#### Капсулна обвивка:

Титанов диоксид (E171)  
Жълт железен оксид (E172)  
Червен железен оксид (E172)  
Натриев лаурилсулфат  
Желатин.

#### Печатарско мастило (Opacode S-1-15083):

Шеллак  
Лецитин (соев)  
Симетикон  
Червен железен оксид (E172)  
Хидроксипропилцелулоза.

### **6.2 Несъвместиги**

Такролимус е несъвместим с PVC (поливинилхлорид). Тръбичките, спринцовките и другото оборудване, използвано за приготвяне на суспензия от съдържанието на капсула Advagraf, не трябва да съдържат PVC.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

След отваряне на алуминиевата обвивка: 1 година

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Прозрачен PVC/PVDC алуминиев блистер или блистер с перфорирани единични дози, опакован в алуминиева обвивка със сушител, съдържащ 10 капсули.

Количество в опаковка: 30, 50 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване в блистери или 30×1, 50×1 и 100×1 твърди капсули с удължено освобождаване в блистери с перфорирани единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23 април 2007 г.  
Дата на последно подновяване: 13 април 2012 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 5 mg такролимус (tacrolimus) (като монохидрат).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка капсула съдържа 510,9 mg лактоза.

Печатарското мастило, използвано за маркиране на капсулата съдържа следи от соев лецитин (0.48% от общото количество на печатарското мастило).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърди капсули с удължено освобождаване.

Желатинови капсули с отпечатано в червено “5 mg” върху сивкаво червената капачка на капсулата и “★ 687” върху оранжевото тяло на капсулата, съдържащи бял прах.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.5 Терапевтични показания**

Профилактика на отхвърляне на трансплантанта при възрастни реципиенти на алогографт бъбрек или черен дроб.

Лечение на отхвърляне на алогографта при случаи, резистентни на терапия с други имunosупресивни лекарствени продукти при възрастни пациенти.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Advagraf е форма на такролимус с прием веднъж дневно, перорално. Лечението с Advagraf изисква внимателно мониториране от адекватно квалифициран и екипиран персонал. Лекарственият продукт трябва да се предписва и промените в имunosупресивната терапия да се правят само от лекари с опит в имunosупресивното лечение и третирането на трансплантирани пациенти.

Невнимателното, неумишленото или безконтролно преминаване към лекарствена форма на такролимус с незабавно освобождаване или към лекарствена форма с удължено освобождаване не е безопасно. Това може да предизвика отхвърляне на присадката или увеличаване честотата на нежеланите реакции, включително недостатъчна имunosупресия или свръхимunosупресия, поради клинично значими разлики в системната експозиция на такролимус. Пациентите трябва да се лекуват с една от лекарствените форми на такролимус, при спазване на съответната дневна схема на прилагане; промяна на лекарствената форма или на схемата на прилагане трябва да се прави само под непосредствено наблюдение от специалист трансплантолог (вж. точки 4.4 и 4.8). След преминаване към която и да е алтернативна лекарствена форма трябва да се направи терапевтично



лекарствено мониториране и коригиране на дозата, за да се осигури запазване на системната експозиция на такролимус.

#### Дозировка

Препоръчаните начални дози, представени по-долу, са предназначени да служат само като указание. Advagraf рутинно се прилага в комбинация с други имunosупресивни средства в първоначалния пост-оперативен период. Дозата Advagraf може да варира в зависимост от избрания режим на имunosупресия. Дозирането на Advagraf трябва преди всичко да се базира на клиничната оценка на отхвърлянето и поносимостта при всеки отделен пациент, подпомогната от мониторирането на концентрацията в кръвта (вж. по-долу при „Терапевтично лекарство мониториране”). Ако се появят клинични признаци на отхвърляне, трябва да се обмисли промяна на имunosупресивния режим.

При *de novo* пациенти с трансплантирани бъбрек и черен дроб  $AUC_{0-24}$  на такролимус при Advagraf в Ден 1 е била съответно 30% и 50% по-ниска, сравнена с тази при капсулите с незабавно освобождаване (Prograf) за еквивалентни дози. До Ден 4 системната експозиция, измерена чрез най-ниските нива, е сходна при пациентите с трансплантирани бъбрек и черен дроб и при двете форми. Внимателното и често мониториране на най-ниските нива на такролимус се препоръчва през първите две седмици след трансплантацията при Advagraf, за да се осигури достатъчна медикаментозна експозиция в периода непосредствено след трансплантацията. Тъй като такролимус е вещество с нисък клирънс, адаптирането на дозовия режим на Advagraf може да отнеме няколко дни преди да се постигне стационарно състояние.

За да се подтисне отхвърлянето на присадения орган, имunosупресията трябва да се поддържа, затова не може да се посочи ограничение за продължителността на пероралното лечение.

#### Профилактика на отхвърляне на бъбречен трансплантант

Лечението с Advagraf трябва да започне с доза 0,20-0,30 mg/kg/дневно с прием веднъж дневно сутрин. Приемът трябва да започне до 24 часа след приключване на операцията. Обикновено дозите Advagraf се понижават в периода след трансплантация. Възможно е в някои случаи да се спре съпътстваща имunosупресивна терапия, което води до монотерапия с Advagraf. Промени в състоянието на пациента след трансплантацията може да промени фармакокинетиката на такролимус и да наложи по-нататъшни адаптирания на дозата.

#### Профилактика на отхвърляне на чернодробен трансплантант

Лечението с Advagraf трябва да започне с доза 0,10-0,20 mg/kg/дневно с прием веднъж дневно сутрин. Приемът трябва да започне около 12-18 часа след завършване на операцията. Обикновено дозите Advagraf се понижават в периода след трансплантация. Възможно е в някои случаи да се спре съпътстваща имunosупресивна терапия, което води до монотерапия с Advagraf. Подобрието на състоянието на пациента след трансплантацията може да промени фармакокинетиката на такролимус и може да наложи по-нататъшни адаптирания на дозата.

#### Преминаване на пациенти, лекувани с Prograf, към Advagraf

Пациентите с трансплантиран алографт, поддържани с капсули Prograf два пъти дневно, при които се изисква преминаване на Advagraf веднъж дневно, трябва да бъдат прехвърлени на база обща дневна доза 1:1 (mg:mg). Advagraf трябва да се приема сутрин.

При стабилизирани пациенти, преминали от Prograf капсули (два пъти дневно) към Advagraf (веднъж дневно) на база обща дневна доза 1:1 (mg:mg), системната експозиция на такролимус ( $AUC_{0-24}$ ) при Advagraf е била приблизително 10% по-ниска, отколкото тази при Prograf. Съотношението между най-ниските нива ( $C_{24}$ ) и системната експозиция ( $AUC_{0-24}$ ) на такролимус при Advagraf е подобно на това на Prograf. При преминаване от Prograf капсули към Advagraf най-ниските нива на такролимус трябва да се измерят преди преминаването и в рамките на две седмици

след това. След преминаването най-ниските нива на такролимус трябва да се мониторира и ако е необходимо, да се извърши адаптиране на дозата, за да се поддържа сходна системна експозиция. Трябва да се извърши адаптиране на дозата, за да се осигури запазването на сходна системна експозиция.

#### *Преминаване от циклоспорин към такролимус*

Трябва да се внимава, когато пациентите преминават от базирана на циклоспорин терапия към такава, базирана на такролимус (вж. точки 4.4 и 4.5). Не се препоръчва едновременното прилагане на циклоспорин и такролимус. Терапията с Advagraf трябва да започне след като се вземат предвид концентрациите на циклоспорин в кръвта и клиничното състояние на пациента. При високи нива на циклоспорин в кръвта прилагането трябва да се отложи. На практика базираната на такролимус терапия трябва да започне 12-24 часа след прекратяване на циклоспорин. Мониторирането на нивата на циклоспорин в кръвта трябва да продължи и след преминаването, тъй като клирънсът на циклоспорин може да е повлиян.

#### *Лечение на отхвърляне на алографта*

За овладяване епизодите на отхвърляне се използват увеличени дози такролимус, допълваща терапия с кортикостероиди и въвеждане на кратки курсове моно-/поликлонални антители. Ако бъдат забелязани признаци на интоксикация, като сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.8), може да е необходимо да се намали дозата Advagraf.

#### *Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на бъбрек или черен дроб*

За преминаване от други имunosупресанти към Advagraf веднъж дневно лечението трябва да започне с началната перорална доза, препоръчана за профилактика на отхвърляне на трансплантата, съответно бъбрек и черен дроб.

#### *Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на сърце*

При възрастни пациенти, преминали на Advagraf, трябва да се прилага начална перорална доза 0,15 mg/kg/ден веднъж дневно, сутрин.

#### *Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на други алографти*

Въпреки че липсва клиничен опит с Advagraf при пациенти с трансплантиран бял дроб, трансплантиран панкреас и чревна трансплантация, Prograf е използван при пациенти с трансплантиран бял дроб с начална перорална доза 0,10-0,15 mg/kg/дневно, при пациенти с трансплантиран панкреас - с начална доза 0,2 mg/kg/дневно, а при чревна трансплантация – с начална перорална доза 0,3 mg/kg/дневно.

#### Терапевтично лекарствено мониториране

Дозировката трябва преди всичко да се основава на клиничната преценка за отхвърлянето и поносимостта при всеки отделен пациент, подпомогната от мониториране на най-ниската концентрация на такролимус в пълноценна кръв.

С цел да се оптимизира дозировката се предлагат различни имуноанализи за определяне концентрациите на такролимус в пълноценна кръв. Сравненията на концентрациите, публикувани в литературата, с индивидуалните стойности в клиничната практика трябва да се преценяват внимателно, като се познават и методите за анализ. В съвременната клинична практика концентрациите в пълноценна кръв се мониторира, като се използват методи за имуноанализ. Съотношението между най-ниските нива на такролимус ( $C_{24}$ ) и системната експозиция ( $AUC_{0-24}$ ) е сходно при двете форми Advagraf и Prograf.

Най-ниските кръвни нива на такролимус трябва да се мониторира по време на периода след трансплантацията. Най-ниските нива на такролимус в кръвта трябва да се определят около 24 часа след приемане на дозата Advagraf, непосредствено преди новата доза. Препоръчва се често

мониториране на най-ниското кръвно ниво в началните две седмици след трансплантацията, последвано от периодично мониториране по време на поддържащата терапия. Най-ниските нива на такролимус в кръвта трябва също да се мониторираат внимателно след конверсията от Prograf към Advagraf, след адаптиранията на дозата и след промени в имunosупресивния режим или предписани съпътстващи вещества, които биха могли да променят концентрациите на такролимус в пълноценна кръв (вж. точка 4.5). Честотата на мониториране на кръвните нива трябва да се базира на клиничните нужди. Тъй като такролимус е вещество с нисък клирънс, адаптирането към схемата на дозировка на Advagraf може да отнеме няколко дни до постигане на таргетното стационарно състояние.

Данните от клиничните проучвания показват, че мнозинството пациенти се повлияват успешно, ако най-ниските концентрации на такролимус в кръвта се поддържат под 20 ng/ml. Необходимо е да се има предвид клиничното състояние на пациента, когато се интерпретират нивата в пълноценна кръв. В клиничната практика най-ниските нива в пълноценна кръв обикновено са в порядъка 5-20 ng/ml при реципиенти с чернодробни трансплантанти и 10-20 ng/ml при пациенти с бъбречни и сърдечни трансплантанти в ранния период след трансплантацията. Впоследствие, по време на поддържащата терапия, концентрациите в кръвта са от порядъка 5-15 ng/ml при реципиенти на чернодробни, бъбречни и сърдечни трансплантанти.

#### Специални популации

##### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да се наложи намаляване на дозата с цел да се поддържат най-ниските нива на такролимус в кръвта в препоръчаните таргетни граници.

##### *Бъбречно увреждане*

Тъй като фармакокинетиката на такролимус не се влияе от бъбречната функция (вж. точка 5.2), не се налага адаптиране на дозата. Все пак, поради нефротоксичния потенциал на такролимус, се препоръчва внимателно мониториране на бъбречната функция (включително серийни серумни концентрации на креатинин, изчисление на креатининов клирънс и мониториране на отделената урина).

##### *Раса*

В сравнение с представителите на бялата раса, пациентите от черната раса може да се нуждаят от по-високи дози такролимус за постигане на сходни минимални нива.

##### *Пол*

Досега няма доказателства, че за пациентите мъже и жени са необходими различни дози за постигане на сходни минимални концентрации.

##### *Пациенти в старческа възраст*

Досега няма налични доказателства, че при пациенти в старческа възраст е необходимо адаптиране на дозирането.

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Advagraf при деца под 18 години все още не е установена. Налични са ограничени данни, но препоръки за дозирутката не могат да бъдат дадени.

#### Начин на приложение

Advagraf е перорална лекарствена форма на такролимус, която се приема веднъж дневно. Препоръчва се пероралната дневна доза Advagraf да се прилага един път дневно сутрин. Advagraf твърди капсули с удължено освобождаване трябва да се приемат веднага след изваждане от блистера. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не поглъщат сушителя. Капсулите трябва да се приемат **цели** с течност (за предпочитане вода). По правило Advagraf трябва да се приема на

празен стомах или поне 1 час преди или 2 до 3 часа след хранене, за да се постигне максимална абсорбция (вж. точка 5.2). Забравена сутрешна доза трябва да се вземе възможно най-скоро в същия ден. Не трябва да се приема двойна доза на следващата сутрин.

При пациенти, които не могат да приемат пероралния лекарствен продукт в периода непосредствено след трансплантацията, може да се започне интравенозна терапия с такролимус (вж. Кратка характеристика на продукта Prograf 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор) при доза приблизително 1/5 от препоръчаната перорална доза за съответното показание.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към такролимус или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1  
Свръхчувствителност към други макролиди

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Наблюдавани са лекарствени грешки, включително невнимателно, неумишлено или безконтролно заместване на лекарствените форми на такролимус с незабавно освобождаване или с удължено освобождаване. Това е довело до проява на сериозни нежелани реакции, включително отхвърляне на присадката или на други нежелани реакции, които биха могли да са следствие както на недостатъчна експозиция така и на свръхекспозиция на такролимус. Пациентите трябва да се лекуват с една от лекарствените форми на такролимус, при спазване на съответната дневна схема на прилагане; промяна на лекарствената форма или на схемата на прилагане трябва да се прави само под непосредствено наблюдение от специалист трансплантолог (вж. точки 4.2 и 4.8).

Не се препоръчва употребата на Advagraf при деца под 18 години поради ограничените данни за безопасност и/или ефикасност.

За лечение на отхвърляне на алогоффт, резистентно на лечение с други имunosупресивни лекарствени продукти при възрастни пациенти, все още няма налични клинични данни за формата с удължено освобождаване Advagraf.

За профилактика на отхвърляне на трансплантанта при възрастни реципиенти на присадено сърце все още няма налични клинични данни за Advagraf.

По време на началния период след трансплантацията рутинно трябва да се мониторира следните показатели: кръвно налягане, ЕКГ, неврологичен и очен статус, концентрация на глюкоза в кръвта на гладно, електролити (по-специално калий), функционални чернодробни и бъбречни проби, хематологични параметри, коагулационни стойности и определяне на плазмен протеин. Ако се наблюдават клинично релевантни промени, трябва да се има предвид адаптиране на имunosупресивния режим.

Когато вещества с потенциал за взаимодействие (вж. точка 4.5) – особено мощни инхибитори на CYP3A4 (като телтапревир, боцепревир, ритонавир, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или индуктори на CYP3A4 (като рифампицин, рифабутин), се комбинират с такролимус, кръвните нива на такролимус трябва да се мониторира и дозата да се адаптира, за да се поддържа сходна експозиция на такролимус.

Растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), трябва да се избягват по време на прием на Advagraf поради риска от взаимодействия, които водят до понижаване на концентрациите на такролимус в кръвта и до намаляване на терапевтичния му ефект (вж. точка 4.5).

Комбинираното приложение на циклоспорин и такролимус трябва да се избягва и да се внимава когато такролимус се прилага при пациенти, които преди са получавали циклоспорин (вж. точки 4.2 и 4.5).

Трябва да се избягва приема на високи дози калий или калий-съхраняващи диуретици (вж. точка 4.5).

Някои комбинации на такролимус с лекарства, за които е известно, че притежават нефротоксичен или невротоксичен ефект, може да повишат риска от тези ефекти (вж. точка 4.5).

Имуносупресивните средства може да повлияят отговора към ваксинация и ваксинацията по време на лечение с такролимус може да бъде по-малко ефективно. Употребата на живи, атенюирани ваксини трябва да се избягва.

#### Стомашно-чревни нарушения

При пациенти, лекувани с такролимус, се съобщава за стомашно-чревна перфорация. Тъй като стомашно-чревната перфорация е медицински значимо събитие, което може да доведе до животозастрашаващо или сериозно състояние, трябва да се има предвид адекватно лечение, незабавно след настъпване на суспектни симптоми или признаци.

Тъй като нивата на такролимус в кръвта може значимо да се променят по време на диария, се препоръчва извънредно мониториране на концентрациите на такролимус по време на диария.

#### Сърдечни нарушения

В редки случаи при пациенти, лекувани с Prograf, се наблюдават вентрикуларна хипертрофия или хипертрофия на септума, съобщавани като кардиомиопатии и могат да се появят и при Advagraf. Повечето случаи са обратими и се проявяват при концентрации на такролимус в кръвта, много по-високи от препоръчаните максимални нива. Други фактори, които увеличават риска от тези клинични състояния, включват съществуващо преди това сърдечно заболяване, употреба на кортикостероиди, хипертония, бъбречна или чернодробна функционална недостатъчност, инфекции, претоварване с течности и едем. В съгласие с това пациентите с висок риск, които са получавали значителна имуносупресия, трябва да се мониторира с помощта на ехокардиография или ЕКГ преди и след трансплантацията (напр. в началото на 3 месеца и след това на 9-12 месеца). Ако се развият аномалии, трябва да се има предвид понижаване на дозите Advagraf или смяна на лечението с друго имуносупресивно средство. Такролимус може да удължи QT интервала и може да причини Torsades de Pointes. Специално трябва да се внимава при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT интервала, включително пациенти с лична или фамилна анамнеза за QT удължаване, конгестивна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии и електролитни нарушения. Трябва да се обърща внимание също и при пациенти, диагностицирани със или суспектни за синдром на вроден удължен QT интервал или придобито QT удължаване, или пациенти на едновременно лечение с лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала, предизвикват електролитни нарушения или че увеличават експозицията на такролимус (вж. точка 4.5).

#### Лимфопролиферативни нарушения и злокачествени новообразувания

За пациенти, лекувани с такролимус, е съобщавано за развитие на свързани с Epstein-Barr-Virus (EBV) лимфопролиферативни нарушения (вж. точка 4.8). Комбинацията от имуносупресори, като антилимфоцитни антитела (напр. базиликсимаб, даклизумаб), давани съпътстващо, увеличава риска от свързани с EBV лимфопролиферативни нарушения. Докладвано е, че отрицателните за EBV-VCA (Вирусен капсид антиген) пациенти са с повишен риск от развиване на лимфопролиферативни нарушения. Следователно, за тази група пациенти серологията на EBV-VCA трябва да се установява със сигурност преди да започне лечение с Advagraf. По време на лечението се препоръчва внимателно мониториране за EBV-PCR. Положителното EBV-PCR може

да продължи с месеци и само по себе си не е показателно за лимфопрролиферативно заболяване или лимфома.

Както и при другите мощни имуносупресивни съединения, рискът от вторичен рак е неизвестен (вж. точка 4.8).

Както и при другите имуносупресивни средства, поради потенциалния риск от злокачествени кожни промени експозицията на слънчева светлина и UV лъчи трябва да се ограничи чрез носене на защитно облекло и употреба на слънцезащитни средства с висок фактор.

Пациенти, на които са прилагани имуносупресори, включително Advagraf, са изложени на повишен риск от опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни). Такива заболявания са нефропатия, причинена от ВК вирус и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус. Тези инфекции често са свързани с високо общо имуносупресорно натоварване и могат да доведат до сериозни или фатални заболявания, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза при имуносупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми.

Има съобщения за развитие на обратим синдром на задна енцефалопатия (PRES) при пациенти, лекувани с такролимус. Ако пациенти, приемащи такролимус, развият симптоми, насочващи към PRES, като: главоболие, увредено умствено състояние, гърчове и зрителни нарушения, трябва да бъде направено радиологично изследване (напр. ЯМР). Ако бъде диагностициран PRES, се препоръчва адекватен контрол на кръвното налягане и гърчовете и незабавно прекратяване на системно прилагания такролимус. Повечето пациенти се възстановяват напълно след прилагането на подходящи мерки.

#### Чиста аплазия на еритроцитите

Съобщени са случаи на чиста аплазия на еритроцитите (PRCA) при пациенти лекувани с такролимус. Всичките пациенти съобщават за рискови фактори за PRCA, като инфекция с парвовирус В19, съпътстващо заболяване или едновременно лечение, свързани с PRCA.

#### Специални популации

Съществува ограничен опит при пациенти, различни от бялата раса, и пациенти с повишен имунологичен риск (напр. ретрансплантация, данни за панел реактивни антитела, PRA).

При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да е необходимо намаляване на дозата (вж. точка 4.2)

#### Помощни вещества

Advagraf капсули съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкоза-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Печатарското мастило, използвано за маркиране на Advagraf капсули съдържа соев лецитин. При пациенти, свръхчувствителни към фъстъци или соя, рискът и тежестта на свръхчувствителността трябва да бъдат преценени спрямо ползата от прилагането на Advagraf.

### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Системно наличният такролимус се метаболизира чрез чернодробния CYP3A4. Има доказателства също и за стомашно-чревен метаболизъм чрез CYP3A4 в чревната стена. Едновременната употреба на вещества, които инхибират или индуцират CYP3A4, може да влияе върху метаболизма на такролимус и чрез това да увеличи или да намали кръвните му нива.

Силно се препоръчва непосредствено мониториране на концентрациите на такролимус в кръвта, както и QT удължението (с ЕКГ), бъбречната функция и други нежелани реакции, когато се използват едновременно вещества, които може да променят метаболизма на СУР3А4 или по друг начин да повлияят нивата на такролимус в кръвта и да се прекъсне, или адаптира дозата на такролимус, както е необходимо, за да се поддържа сходна експозиция в кръвта (вж. точки 4.2 и 4.4).

*СУР3А4 инхибитори, потенциално водещи до повишаване нивата на такролимус в кръвта*

Клинически е показано, че следните субстанции увеличават кръвните нива на такролимус: Силни взаимодействия се наблюдават с противогъбичкови средства като кетоконазол, флуконазол, итраконазол и вориконазол, макролидният антибиотик еритромицин, HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир, нелфинавир, саквинавир) или HCV протеазни инхибитори (напр. телапревир, боцепревир). Едновременната употреба на тези субстанции може да изисква по-ниски дози такролимус при почти всички пациенти. Фармакокинетичните изследвания са показали, че повишението в кръвните нива е главно резултат от нарастналата орална бионаличност на такролимус поради инхибирането на гастроинтестиналния метаболизъм. Ефектът върху чернодробния клирънс е по-слабо изразен.

По-слаби взаимодействия са наблюдавани с клотримазол, кларитромицин, йозамицин, нифедипин, никардипин, дилтиазем, верапамил, амиодарон, даназол, етинилестрадиол, омепразол, нефазодон.

*In vitro* следните вещества се оказват потенциални инхибитори на метаболизма на такролимус:

бромкриптин, кортизон, дапзон, ерготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норетиндрон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин.

Съобщава се, че сокът от грейпфрут увеличава кръвното ниво на такролимус и затова трябва да се избягва.

Ланзопразол и циклоспорин може потенциално да инхибират медирания от СУР3А4 метаболизъм на такролимус и по този начин да повишат концентрациите на такролимус в пълноценна кръв.

*Други взаимодействия, потенциално водещи до повишаване нивата на такролимус в кръвта*

Такролимус се свързва екстензивно с плазмените протеини. Трябва да се имат предвид възможните взаимодействия с други активни вещества, известни с високия си афинитет към плазмените протеини (напр. НСПВС, перорални антикоагуланти или перорални антидиабетни средства).

Други потенциални взаимодействия, които могат да увеличат системната експозиция на такролимус включват прокинетични средства (като метоклопрамид и цизаприд), циметидин и магнезиево-алуминиев хидроксид.

*СУР3А4 индуктори, потенциално водещи до понижаване нивата на такролимус в кръвта*

В клинични условия е показано, че следните вещества намаляват кръвните нива на такролимус:

Силни взаимодействия се наблюдават с рифампицин, фенитоин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), което може да наложи увеличение на дозите такролимус при почти всички пациенти.

Клинично значими взаимодействия се наблюдават също и с фенобарбитал. Поддържащите дози кортикостероиди намаляват концентрациите на такролимус в кръвта.

Високи дози преднизолон или метилпреднизолон, приложени за лечение на остро отхвърляне, имат потенциал да увеличават или намаляват кръвните нива на такролимус.

Карбамазепин, метамизол и изониазид имат потенциал да понижават концентрациите на такролимус.

Ефект на такролимус върху метаболизма на други лекарствени продукти

Такролимус е известен инхибитор на СУР3А4; затова едновременната му употреба с лекарствени продукти, за които е известно, че се метаболизират чрез СУР3А4, може да влияе върху техния метаболизъм.

Времето на полуживот на циклоспорин е удължено, когато се приема заедно с такролимус. Освен това може да се появят синергични/адитивни нефротоксични ефекти. Поради това не се

препоръчва комбинирано приложение на циклоспорин и такролимус и трябва да се внимава, когато такролимус се прилага при пациенти, които преди това са получавали циклоспорин (вж. точки 4.2 и 4.4).

Такролимус увеличава кръвната концентрация на фенитоин.

Тъй като такролимус може да понижи клирънса на контрацептиви на базата на стероиди, а това води до увеличена хормонална експозиция, трябва особено да се внимава, когато се взима решение за контрацептивни мерки.

Познанията за взаимодействието между такролимус и статини са ограничени. Клиничните данни показват, че фармакокинетиката на статините като цяло не се променя при едновременно прилагане на такролимус.

Данни от опити с животни показват, че такролимус може потенциално да намали клирънса и да увеличи времето на полуживот на пентобарбитал и антипирин.

#### Други взаимодействия, които водят до вредни клинични ефекти

Едновременната употреба на такролимус с лекарствени продукти, за които е известно, че притежават нефротоксичен или невротоксичен ефект, може да засили тези ефекти (напр. аминокликозиди, инхибитори на гираза, ванкомицин, котримоксазол, НСПВС, ганцикловир или ацикловир).

Засилена нефротоксичност се наблюдава след прилагане на амфотерицин В и ибупрофен в комбинация с такролимус.

Тъй като лечението с такролимус може да се свърже с хиперкалиемия, или може да увеличи вече съществуваща хиперкалиемия, трябва да се избягва приема на високи дози калий или калий-съхраняващи диуретици (напр. амилорид, триамтерен или спиронолактон) (вж. точка 4.4).

Имуносупресивните средства може да повлияят отговора на ваксиниране и ваксинирането по време на лечение с такролимус може да бъде по-малко ефективно. Употребата на живи, атенюирани ваксини трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Данните, получени при хора, показват, че такролимус преминава през плацентата. Ограничени данни от реципиенти на органични трансплантати не показват по-висок риск от нежелани реакции върху протичането и изхода на бременността при лечение с такролимус в сравнение с другите имуносупресивни продукти. Все пак са съобщени случаи на спонтанен аборт. До момента няма други значими епидемиологични данни. Лечение с такролимус на бременни жени може да се разглежда, когато няма по-безопасна алтернатива и когато очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода. В случай на експозиция на такролимус по време на бременност се препоръчва мониториране на новороденото за потенциални нежелани реакции (особено реакции върху бъбреците). Съществува риск за преждевременно раждане (<37 седмици) (честота 66 от 123 раждания, т.е. 53,7%; данните обаче показват, че повечето от новородените са с нормално за гестационната си възраст тегло), както и за хиперкалиемия при новороденото (честота 8 от 111 новородени, т.е. 7,2%), която се нормализира спонтанно.

При плъхове и зайци такролимус предизвиква ембриофетална токсичност при дози, които са показали токсичност за майката (вж. точка 5.3).

### Кърмене

Данните при хора показват, че такролимус се екскретира в кърмата. Тъй като вредното му действие върху новороденото не може да бъде изключено, жените не трябва да кърмят докато приемат Advagraf.

### Фертилитет



При плъхове е наблюдаван негативен ефект на такролимус върху фертилитета при мъжките, изразен като намаление на броя на сперматозоидите и тяхната подвижност (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Такролимус може да предизвика зрителни и неврологични нарушения. Този ефект може да се засили, ако заедно с такролимус се консумира и алкохол.

Не са провеждани проучвания за ефектите на такролимус (Advagraf) върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Профилът на нежеланите реакции, свързани с имunosупресивни средства, често се определя трудно поради основното заболяване и едновременната употреба на няколко лекарствени продукти.

Най-често съобщаваните нежелани реакции (проверяващи се при > 10% от пациентите) са тремор, бъбречно увреждане, хипергликемични състояния, захарен диабет, хиперкалиемия, инфекции, хипертония и инсомния.

Честотата на нежеланите реакции се определя както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

##### Инфекции и инфестации

Както е добре известно за други ефективни имunosупресивни средства, пациентите, получаващи такролимус, са с увеличен риск от инфекции (вирусни, бактериални, гъбични, протозойни). Протичането на съществуващи инфекции може да се влоши. Може да се появят и генерализирани и локализиращи инфекции.

Има съобщения за случаи на нефропатия, причинена от ВК вирус, както и за случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус при пациенти, на които са прилагани имunosупресори, включително Advagraf.

##### Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени

Пациентите, подложени на имunosупресивна терапия, са с по-висок риск за развитие на злокачествени заболявания. Съобщава се за доброкачествени, както и за злокачествени неоплазми, включително и свързаните с EBV лимфопролиферативни нарушения и кожни злокачествени образувания във връзка с лечение с такролимус.

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести:	анемия, тромбоцитопения, левкопения, абнормни еритроцити, левкоцитоза
Нечести:	коагулопатии, панцитопения, неутропения, абнормни анализи на кръвосъсирване и кървене
Редки:	тромботична тромбоцитопенична пурпура, хипопротромбинемия
С неизвестна честота:	чиста аплазия на еритроцитите, агранулоцитоза, хемолитична анемия

##### Нарушения на имунната система

Алергични и анафилактични реакции са наблюдавани при пациенти, получаващи такролимус (вж. точка 4.4).

#### Нарушения на ендокринната система

Редки: хирзутизъм

#### Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: захарен диабет, хипергликемични състояния, хиперкалиемия

Чести: анорексия, метаболитна ацидоза, други електролитни аномалии, хипонатриемия, претоварване с течност, хиперурикемия, хипомагнезиемия, хипокалиемия, хипокалциемия, понижен апетит, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия, хипертриглицеридемия, хипофосфатемия

Нечести: дехидратиране, хипогликемия, хипопротеинемия, хиперфосфатемия

#### Психични нарушения

Много чести: безсъние

Чести: обърканост и дезориентация, депресия, симптоми на тревожност, халюцинации, психични нарушения, депресивно настроение, нарушения в настроението, кошмари

Нечести: психотични нарушения

#### Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие, тремор

Чести: нарушения на нервната система, припадъци, нарушения на съзнанието, периферни невропатии, замаяност, парестезии и дизестезии, влошено писане

Нечести: енцефалопатия, хеморагии в ЦНС и мозъчно-съдови инциденти, кома, нарушения в речта и езика, парализа и пареза, амнезия

Редки: хипертония

Много редки: миастения

#### Нарушения на очите

Чести: нарушения на очите, замъглено зрение, фотофобия

Нечести: катаракта

Редки: слепота

#### Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: шум в ушите

Нечести: намален слух

Редки: приемно намаление на слуха

Много редки: влошено чуване

#### Сърдечни нарушения

Чести: исхемични нарушения на коронарните артерии, тахикардия

Нечести: сърдечна недостатъчност, вентрикуларни аритмии и сърдечен арест, суправентрикуларни аритмии, кардиомиопатии, абнормни находки в ЕКГ, вентрикуларна хипертрофия, палпитации, абнормни пулс и сърдечна честота

Редки: перикарден излив

Много редки: абнормна ехокардиография, удължаване на QT интервала на електрокардиограма, Torsades de Pointes

### Съдови нарушения

Много чести:	хипертония
Чести:	тромбоемболични и исхемични събития, съдови хипотензивни нарушения, хеморагия, периферни съдови нарушения
Нечести:	дълбока венозна тромбоза на крайник, шок, инфаркт

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести:	паренхимни белодробни нарушения, диспнея, плеврален излив, кашлица, фарингит, конгестия на носа и възпаления
Нечести:	респираторна недостатъчност, нарушения в респираторните пътища, астма
Редки:	синдром на остър респираторен дистрес

### Стомашно-чревни нарушения

Много чести:	диария, гадене
Чести:	стомашно-чревни признаци и симптоми, повръщане, стомашно-чревни и абдоминални болки, стомашно-чревни възпалителни състояния, стомашно-чревни хеморагии, стомашно-чревна улцерация и перфорация, асцит, стоматит и улцерация, констипация, диспептични признаци и симптоми, флатуленция, подуване и разширяване, кашави изпражнения
Нечести:	остър и хроничен панкреатит, перитонит, увеличена кръвна амилаза, паралитичен илеус, гастроезофагеална рефлуксна болест, нарушено изпразване на стомаха
Редки:	псевдокиста на панкреаса, субилеус

### Хепато-билиарни нарушения

Много чести:	отклонения в чернодробните функционални тестове
Чести:	нарушения на жлъчния канал, увреждане на чернодробните клетки и хепатит, холестаза и жълтеница
Редки:	венооклузивно чернодробно заболяване, тромбоза на чернодробната артерия
Много редки:	чернодробна недостатъчност

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести:	обрив, пруритус, алоpecia, акне, увеличено изпотяване
Нечести:	дерматит, фоточувствителност
Редки:	токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell).
Много редки:	синдром на Stevens Johnson

### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести:	артралгия, болка в гърба, мускулни крампи, болка в крайниците
Нечести:	ставни нарушения

### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много чести:	бъбречно увреждане
Чести:	бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност, токсична нефропатия, некроза на бъбречните тубули, пикочни аномалии, олигурия, симптоми от страна на пикочния мехур и уретрата
Нечести:	хемолитичен уремичен синдром, анурия
Много редки:	нефропатия, хеморагичен цистит

### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести:	дисменорея и маточно кървене
----------	------------------------------

### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести:	фебрилни нарушения, болка и дискомфорт, астенични състояния, едем, нарушено възприятие за телесната температура, увеличена алкална фосфатаза, увеличено телесно тегло
Нечести:	намаление на телесното тегло, грипозно заболяване, повишена лактат-дехидрогеназа в кръвта, чувство за нервност, неестествено усещане, мултиорганна недостатъчност, усещане за натиск в гърдите, нарушена поносимост към температура
Редки:	отпадналост, язва, стягане в гърдите, намалена подвижност, жажда
Много редки:	увеличена мастна тъкан

### Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Чести: първично нарушение функцията на присадката  
Наблюдавани са лекарствени грешки, включително невнимателно, неумишлено или безконтролно заместване на лекарствените форми на такролимус с незабавно освобождаване или с удължено освобождаване. Съобщени са свързани с тях случаи на отхвърляне на трансплантанта (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата).

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

## **4.9 Предозиране**

Опитът с предозиране е ограничен. Съобщава се за няколко случая на случайно предозиране при такролимус; симптомите са включвали тремор, главоболие, гадене и повръщане, инфекции, уртикария, летаргия и увеличение на нивата на кръвен уреен азот, серумен креатинин и аланин аминотрансфераза.

Няма специфичен антидот за терапията с такролимус. При предозиране трябва да се проведат общи поддържащи мерки и симптоматично лечение.

Поради високата му молекулна маса, малката разтворимост във вода и екстензивното свързване с еритроцити и плазмени протеини се очаква, че такролимус не може да се диализира. При отделни пациенти с много високи плазмени нива, хемофилтрация или диафилтрация са били ефективни за понижаване на токсичните концентрации. В случай на орална интоксикация може да помогне стомашна промивка и/или употреба на адсорбенти (като активен въглен), ако се приложат скоро след поглъщането.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, калциневринови инхибитори, АТС код: L04AD02

#### Механизъм на действие

На молекулно ниво ефектите на такролимус очевидно се медиатират чрез свързване с цитозолен протеин (FKBP12), който отговаря за вътреклетъчното акумулиране на съединението. FKBP12-такролимус комплексът специфично и компетитивно се свързва с калциневрин, инхибира го, води до калций-зависимо инхибиране на пътищата на T-клетъчната сигнална трансдукция и така предотвратява транскрипцията на дискретен комплект цитокинови гени.

Такролимус е високо ефективно имunosупресивно средство и е с доказана активност в опити *in vitro* и *in vivo*.

По-специално такролимус инхибира образуването на цитотоксичните лимфоцити, които са отговорни за отхвърляне на присадката. Такролимус потиска активирането на Т-клетките и зависимата от Т-хелперни клетки пролиферация на В-клетки, както и образуването на лимфокини (като интерлевкини-2, -3 и  $\gamma$ -интерферон) и експресията на интерлевкин-2 рецептора.

#### Резултати от клинични проучвания проведени с такролимус Advagraf веднъж дневно Чернодробна трансплантация

Ефикасността и безопасността на Advagraf и Prograf, и двата в комбинация с кортикостероиди, са сравнени при 471 нови реципиенти на чернодробен трансплантат. Честотата на проява на доказано с биопсия остро отхвърляне през първите 24 седмици след трансплантацията е 32,6% в група Advagraf (N=237) и 29,3% в група Prograf (N=234). Терапевтичната разлика (Advagraf – Prograf) е 3,3% (95% доверителен интервал [-5,7%, 12,3%]). Степента на 12-месечна преживяемост на пациентите е 89,2% за Advagraf и 90,8% за Prograf; в рамките Advagraf умират 25 пациенти (14 жени, 11 мъже), а в рамките Prograf умират 24 пациенти (5 жени, 19 мъже). 12-месечната преживяемост на графта е 85,3% за Advagraf и 85,6% за Prograf.

#### Бъбречна трансплантация

Ефикасността и безопасността на Advagraf и Prograf, и двата в комбинация с микофенолат мофетил (MMF) и кортикостероиди, са сравнени при 667 нови реципиенти на бъбречен трансплантат. Честотата на проява на доказано с биопсия остро отхвърляне през първите 24 седмици след трансплантацията е 18,6% в група Advagraf (N=331) и 14,9% в група Prograf (N=336). Терапевтичната разлика (Advagraf – Prograf) е 3,8% (95% доверителен интервал [-2,1%, 9,6%]). Степента на 12-месечна преживяемост на пациентите е 96,9% за Advagraf и 97,5% за Prograf; в рамките Advagraf умират 10 пациенти (3 жени, 7 мъже), а в рамките Prograf умират 8 пациенти (3 жени, 5 мъже). 12-месечната преживяемост на графта е 91,5% за Advagraf и 92,8% за Prograf.

Ефикасността и безопасността на Prograf, циклоспорин и Advagraf, всички в комбинация с индукция на антитела с базиликсимаб, MMF и кортикостероиди, са сравнени при 638 нови реципиенти на бъбречен трансплантат. Проявата на липса на ефикасност на 12 месеца (дефинирана като смърт, загуба на графт, остро отхвърляне, доказано с биопсия или отпаднал от проследяване) е 14,0% в групата на Advagraf (N=214) 15,1% в групата на Prograf (N=212) и 17,0% в групата на циклоспорин (N=212). Терапевтичната разлика е -3,0% (Advagraf-циклоспорин) (95,2% доверителен интервал [-9,9%, 4,0%]) за Advagraf спрямо циклоспорин и -1,9% (Prograf-циклоспорин) (95,2% доверителен интервал [-8,9%, 5,2%]) за Prograf спрямо циклоспорин. Степента на 12-месечна преживяемост на пациентите е 98,6% за Advagraf, 95,7% за Prograf и 97,6% за циклоспорин; в рамките Advagraf умират 3 пациенти (всички мъже), в рамките Prograf умират 10 пациенти (3 жени, 7 мъже) и в рамките циклоспорин умират 6 пациенти (3 жени, 3 мъже). 12-месечната преживяемост на графта е 96,7% за Advagraf, 92,9% за Prograf и 95,7% за циклоспорин.

#### Клинична ефикасност и безопасност на Prograf капсули, приеман два пъти дневно при първоначални трансплантации на органи

В проспективни проучвания пероралният Prograf е изпитван като първично имunosупресивно средство при около 175 пациенти след белодробна, 475 пациенти след панкреасна и 630 пациенти след чревна трансплантация. Профилът на безопасност на пероралния Prograf при тези публикации е подобен на този, за който се съобщава при по-големи проучвания, където Prograf се използва като първично лечение при трансплантация на черен дроб, бъбрек и сърце. Резултатите за ефикасността от най-големите проучвания за всяка индикация са обобщени по-долу.

#### *Трансплантация на бял дроб*

Междинният анализ на едно скорошно мултицентрично проучване с използване на перорален Prograf обхваща 110 пациенти, подложени на рандомизиране 1:1 с такролимус или циклоспорин.

Такролимус е започнат като непрекъсната интравенозна инфузия в доза от 0,01-0,03 mg/kg/дневно, а оралният такролимус е приложен в доза от 0,05-0,3 mg/kg/дневно. В първата година след трансплантацията е докладвана по-ниска честота на случаите на остро отхвърляне за пациентите на такролимус в сравнение с тези на циклоспорин (11,5% срещу 22,6%) и по-ниска честота на хронично отхвърляне - бронхиолитис облитеранс синдром (2,86% срещу 8,57%). Преживяемостта в първата година на пациентите е 80,8% в групата на такролимус и 83% в циклоспориновата група. Друго рандомизирано проучване включва 66 пациенти на такролимус, сравнени с 67 пациенти на циклоспорин. Такролимус е приложен в началото под форма на непрекъсната интравенозна инфузия в доза 0,025 mg/kg/дневно и перорално в доза 0,15 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата за достигане на желаните най-ниски концентрации в кръвта от 10 до 20 ng/ml. Преживяемостта на пациентите за първата година в групата с такролимус е 83% и 71% в циклоспориновата група, а за втората година – съответно 76% и 66%. Епизодите на остро отхвърляне за 100 пациентодни са по-малко на брой в групата с такролимус (0,85 епизода) отколкото в циклоспориновата група (1,09 случая). Облитеративен бронхиолит се развива при 21,7% от пациентите в групата с такролимус спря 38% при пациентите в циклоспориновата група (p=0,025). Значително повече пациенти, лекувани с циклоспорин (n=13), е трябвало да преминат на такролимус в сравнение с пациентите, лекувани с такролимус и преминали на циклоспорин (n=2), (p=0.02) (Keenan et al.; Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

В друго двуцентрово проучване 26 пациенти са рандомизирани в група с такролимус спрямо 24 пациенти в група с циклоспорин. В началото такролимус е приложен под форма на непрекъсната интравенозна инфузия в доза 0,05 mg/kg/дневно, а перорално се прилага доза от 0,1 до 0,3 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до желаните най-ниски нива в кръвта от 12 до 15 ng/ml. Преживяемостта в първата година е 73,1% в групата с такролимус и 79,2% в циклоспориновата група. В групата на такролимус липсата на остро отхвърляне е по-висока на шестия месец (57,7% спря 45,8%) и 1 година след белодробната трансплантация (50% спрямо 33%). Трите проучвания показват сходна степен на преживяемост. Случаите на остро отхвърляне са по брой по-малко в групата с такролимус и в трите проучвания, а едно от тези проучвания съобщава за значително по-малко случаи с бронхиолитис облитеранс синдром в групата с такролимус.

#### *Трансплантация на панкреас*

Едно мултицентрично проучване с използване на перорален Prograf включва 205 пациенти, претърпели едновременно трансплантация на панкреас и бъбрек, рандомизирани на такролимус (n=103) и на циклоспорин (n=102). Началната орална доза такролимус по протокол е 0,2 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до желаните концентрации в кръвта от 8 до 15 ng/ml до 5-ия ден и 5-10 ng/ml след 6 месеца. Преживяемостта при панкреаса за първата година е значимо по-висока при такролимус: 91,3% спрямо 74,5% при циклоспорин (p < 0,0005), а преживяемостта на присадения бъбрек е сравнима в двете групи. Общо 34 пациенти преминават от циклоспорин на такролимус, докато само при 6 пациенти, лекувани с такролимус, е била необходима алтернативна терапия.

#### *Трансплантация на черва*

Публикуваният клиничен опит на един център за употребата на перорален Prograf за първично лечение след трансплантация на черва показва, че статистическата степен на преживяемост на 155 пациенти (65 - само черва, 75 - черен дроб и черва и 25 - мултивисцерални), приемали такролимус и преднизон, е 75% на 1-та година, 54% на 5-та и 42% на 10-та година. В ранните години началната орална доза такролимус е 0,3 mg/kg дневно. Резултатите непрекъснато се подобряват с натрупването на опит в течение на 11 години. Различни нововъведения, като техники за ранно откриване на Epstein-Barr (EBV) и CMV (cytomegalo-virus) инфекциите, костно-мозъчно стимулиране, едновременно прилагане на интерлевкин-2-антагониста даклизумаб, по-ниски начални дози такролимус с най-ниски таргетни нива в кръвта 10 до 15 ng/ml и напоследък облъчване на трансплантата, се смята, че допринасят за подобрените резултати за това показание с времето.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Резорбция

Показано е, че при човек такролимус се резорбира в стомашно-чревния тракт. Като цяло наличният такролимус се резорбира бързо. Advagraf е форма на такролимус с удължено освобождаване, което води до разширение в профила на перорална резорбция при средно време за достигане на максимална концентрация ( $C_{max}$ ) в кръвта приблизително от 2 часа ( $t_{max}$ ).

Резорбцията варира и средната бионаличност на такролимус след перорален прием (изследвана с формата Prograf) е в порядъка на 20-25% (индивидуални граници при възрастни пациенти 6% - 43%). Бионаличността на Advagraf след перорален прием е намалявала, когато се е приемал след хранене. Както скоростта, така и степента на резорбция на Advagraf са намалявали при прием с храна.

Жлъчната секреция не влияе на резорбцията на такролимус и следователно лечението с Advagraf може да започне перорално.

При Advagraf съществува силна корелация между AUC и най-ниските нива в пълноценна кръв при стационарно състояние. Поради това мониторирането на най-ниските концентрации в пълноценната кръв дава добра представа за системната експозиция.

### Разпределение

При човек разпределението на такролимус след интравенозна инфузия може да се опише като двуфазово. В системното кръвообращение такролимус се свързва стабилно с еритроцитите, което води до съотношение в разпределението на концентрациите около 20:1 за пълноценна кръв:плазма. В плазмата такролимус е свързан в голяма степен (>98,8%) с плазмените протеини, главно със серумния албумин и  $\alpha$ -1-кисел гликопротеин.

Такролимус е широко разпределен в тялото. Стационарният обем на разпределение на база плазмени концентрации е около 1300 l (зdravi доброволци). Съответните данни на база пълноценна кръв са средно 47,6 l.

### Метаболизъм

Такролимус се метаболизира основно в черния дроб, предимно чрез цитохром P450-3A4. Такролимус се метаболизира значително и в чревната стена. Идентифицирани са няколко метаболита. Само един от тях обаче *in vitro* има имуносупресивна активност, подобна на такролимус. Другите метаболити имат много слаба или въобще нямат имуносупресивна активност. В системното кръвообращение присъства само един от неактивните метаболити в ниска концентрация. Затова метаболитите не допринасят за фармакологичната активност на такролимус.

### Екскреция

Такролимус е вещество с нисък клирънс. При здрави индивиди средният тотален клирънс, измерен в цяла кръв е 2,25 l/h. При възрастни пациенти с трансплантация на черен дроб, бъбрек и сърце се наблюдават стойности съответно от 4,1 l/h, 6,7 l/h и 3,9 l/h. Счита се, че фактори като нисък хематокрит и ниски нива на протеини, които водят до увеличаване на свободната фракция на такролимус или засилен метаболизъм индуциран от кортикостероиди са отговорни за по-високия клирънс, наблюдаван след трансплантация.

Полуживотът на такролимус е дълъг и променлив. При здрави индивиди средният полуживот в цяла кръв е приблизително 43 часа.

След интравенозно и перорално приложение на такролимус, белязан с  $^{14}\text{C}$ , повечето радиоактивност се елиминира с изпражненията. Приблизително 2% от радиоактивността се елиминира с урината. По-малко от 1% непроменен такролимус се открива в изпражненията и урината, което показва, че такролимус се метаболизира почти напълно преди елиминирането, като жлъчката е главният път на елиминиране.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Бъбреците и панкреасът са органите, първично засегнати при изследванията за токсичност, извършени с плъхове и бабуини. При плъхове такролимус оказва токсични ефекти върху нервната система и очите. Обратими кардиотоксични ефекти се наблюдават при зайци след интравенозно приложение на такролимус.

Когато такролимус се прилага интравенозно като бърза инфузия/болус инжекция при дози от 0,1 до 1,0 mg/kg се наблюдава QTc удължаване при някои животински видове. Достигнатите с тези дози пикови концентрации в кръвта са над 150 ng/ml, което е над 6 пъти повече от средните пикови концентрации, наблюдавани с Advagraf при клинични трансплантации.

При плъхове и зайци е наблюдавана ембриофетална токсичност и е била ограничена до дози, които предизвикват значителна токсичност при животните-майки. При плъхове женската репродуктивна функция, включително раждане, се уврежда при токсични дози и в котилото се наблюдава пониско тегло при раждане, намалени жизнеспособност и растеж.

При плъхове е наблюдаван отрицателен ефект на такролимус върху мъжкия фертилитет под форма на намален брой сперматозоиди и намалена подвижност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо:

Хипромелоза  
Етилцелулоза  
Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат.

#### Състав на капсулата:

Титанов диоксид (E171)  
Жълт железен оксид (E172)  
Червен железен оксид (E172)  
Натриев лаурилсулфат  
Желатин.

#### Печатарско мастило (Opacode S-1-15083):

Шеллак  
Лецитин (соев)  
Симетикон  
Червен железен оксид (E172)  
Хидроксипропилцелулоза.

### **6.2 Несъвместимости**

Такролимус е несъвместим с PVC (поливинилхлорид). Тръбичките, спринцовките и другото оборудване, използвано за приготвяне на суспензия от съдържанието на капсула Advagraf, не трябва да съдържат PVC.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

След отваряне на алуминиевата обвивка: 1 година

### **6.4 Специални условия за съхранение**



Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Прозрачен PVC/PVDC алуминиев блистер или блистер с перфорирани единични дози, опакован в алуминиева обвивка със сушител, съдържащ 10 капсули.

Количество в опаковка: 30, 50 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване в блистери или 30×1, 50×1 и 100×1 твърди капсули с удължено освобождаване в блистери с перфорирани единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23 април 2007 г.  
Дата на последно подновяване: 13 април 2012 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Astellas Ireland Co. Ltd  
Killorglin  
Co. Kerry  
Ирландия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при поискване от Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване  
Такролимус

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 0,5 mg такролимус (като монохидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза и следи от соев лецитин. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 твърди капсули с удължено освобождаване  
30×1 твърди капсули с удължено освобождаване  
50 твърди капсули с удължено освобождаване  
50×1 твърди капсули с удължено освобождаване  
100 твърди капсули с удължено освобождаване  
100×1 твърди капсули с удължено освобождаване

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Веднъж дневно.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Не поглъщайте сушителя.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Advagraf 0,5 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**БЛИСТЕР Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване  
Такролимус

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5 . ДРУГО**

Веднъж дневно.



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ОБВИВКАТА НА БЛИСТЕРА**

**АЛУМИНИЕВА ОБВИВКА Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване (30, 50, 100 алуминиева обвивка)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване  
Такролимус  
Перорално приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

30 твърди капсули с удължено освобождаване  
30×1 твърди капсули с удължено освобождаване  
50 твърди капсули с удължено освобождаване  
50×1 твърди капсули с удължено освобождаване  
100 твърди капсули с удължено освобождаване  
100×1 твърди капсули с удължено освобождаване

**6. ДРУГО**

Веднъж дневно.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване  
Такролимус

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 1 mg такролимус (като монохидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза и следи от соев лецитин. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 твърди капсули с удължено освобождаване  
30×1 твърди капсули с удължено освобождаване  
50 твърди капсули с удължено освобождаване  
50×1 твърди капсули с удължено освобождаване  
60 твърди капсули с удължено освобождаване  
60×1 твърди капсули с удължено освобождаване  
100 твърди капсули с удължено освобождаване  
100×1 твърди капсули с удължено освобождаване

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Веднъж дневно.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Не поглъщайте сушителя.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Advagraf 1 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване  
Такролимус

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

Веднъж дневно.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ОБВИВКАТА НА БЛИСТЕРА**

**АЛУМИНИЕВА ОБВИВКА Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване (30, 50, 60, 100 алуминиева обвивка)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване  
Такролимус  
Перорално приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

30 твърди капсули с удължено освобождаване  
30×1 твърди капсули с удължено освобождаване  
50 твърди капсули с удължено освобождаване  
50×1 твърди капсули с удължено освобождаване  
60 твърди капсули с удължено освобождаване  
60×1 твърди капсули с удължено освобождаване  
100 твърди капсули с удължено освобождаване  
100×1 твърди капсули с удължено освобождаване

**6. ДРУГО**

Веднъж дневно.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване  
Такролимус

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 3 mg такролимус (като монохидрат)

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза и следи от соев лецитин. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 твърди капсули с удължено освобождаване  
30×1 твърди капсули с удължено освобождаване  
50 твърди капсули с удължено освобождаване  
50×1 твърди капсули с удължено освобождаване  
100 твърди капсули с удължено освобождаване  
100×1 твърди капсули с удължено освобождаване

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Веднъж дневно.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Не поглъщайте сушителя.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Advagraf 3 mg



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**БЛИСТЕР Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване  
Такролимус

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**6. ДРУГО**

Веднъж дневно.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ОБВИВКАТА НА БЛИСТЕРА**

**АЛУМИНИЕВА ОБВИВКА Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване (30, 50, 100 алуминиева обвивка)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване  
Такролимус  
Перорално приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

30 твърди капсули с удължено освобождаване  
30×1 твърди капсули с удължено освобождаване  
50 твърди капсули с удължено освобождаване  
50×1 твърди капсули с удължено освобождаване  
100 твърди капсули с удължено освобождаване  
100×1 твърди капсули с удължено освобождаване

**6. ДРУГО**

Веднъж дневно.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване  
Такролимус

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 5 mg такролимус (като монохидрат)

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза и следи от соев лецитин. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 твърди капсули с удължено освобождаване  
30×1 твърди капсули с удължено освобождаване  
50 твърди капсули с удължено освобождаване  
50×1 твърди капсули с удължено освобождаване  
100 твърди капсули с удължено освобождаване  
100×1 твърди капсули с удължено освобождаване

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Веднъж дневно.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Не поглъщайте сушителя.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Advagraf 5 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване  
Такролимус

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

Веднъж дневно.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ОБВИВКАТА НА БЛИСТЕРА**

**АЛУМИНИЕВА ОБВИВКА Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване (30, 50, 100 алуминиева обвивка)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване  
Такролимус  
Перорално приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

30 твърди капсули с удължено освобождаване  
30×1 твърди капсули с удължено освобождаване  
50 твърди капсули с удължено освобождаване  
50×1 твърди капсули с удължено освобождаване  
100 твърди капсули с удължено освобождаване  
100×1 твърди капсули с удължено освобождаване

**6. ДРУГО**

Веднъж дневно.

**Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

**Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване**

**Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване**

**Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване**

**Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване**

Такролимус (Tacrolimus)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### **Какво съдържа тази листовка:**

1. Какво представлява Advagraf и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Advagraf
3. Как да приемате Advagraf
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Advagraf
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### **1. Какво представлява Advagraf и за какво се използва**

Advagraf съдържа активното вещество такролимус. То е имunosупресор. След трансплантация на орган (черен дроб, бъбрек) имунната система на Вашето тяло ще се опита да отхвърли новия орган. Advagraf се използва, за да контролира имунния отговор на Вашето тяло, позволявайки му да приеме трансплантирания орган.

Advagraf може да Ви бъде даден при започнало отхвърляне на Вашия трансплантиран черен дроб, бъбрек, сърце или друг орган, когато някое друго предишно лечение, на което сте били подложени, не е могло да контролира този имунен отговор след направената Ви трансплантация.

Advagraf се използва при възрастни.

### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Advagraf**

#### **Не използвайте Advagraf:**

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към такролимус или към някоя от останалите съставки на Advagraf (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към сиролимус или към който и да е макролиден антибиотик (напр. еритромицин, кларитромицин, йозамицин).

#### **Предупреждения и предпазни мерки**

Както Prograf, така и Advagraf съдържат активното вещество такролимус. Advagraf обаче се приема веднъж на ден, докато Prograf се приема два пъти дневно. Това е така, защото Advagraf капсули



осигурява удължено освобождаване (по-бавно освобождаване за по-дълъг период от време) на такролимус. Advagraf и Prograf не са взаимозаменяеми.

Съобщете на Вашия лекар ако някое от следното се отнася Вас:

- ако приемате някое от лекарствата, споменати по-долу в „Други лекарства и Advagraf“
- ако имате или сте имали чернодробни проблеми
- ако имате диария за повече от един ден
- ако чувствате силна коремна болка, съпроводена със или без други симптоми, като тръпки, треска, гадене или повръщане
- ако имате нарушение на електрическата активност на сърцето, наречено „QT-удължаване“

Може да се наложи Вашият лекар да адаптира дозата Ви Advagraf.

Трябва да поддържате постоянна връзка с лекуващия Ви лекар. През различни интервали Вашият лекар може да поиска да направи изследвания на кръв, урина, сърце, очи за да назначи най-подходящата за Вас доза Advagraf.

Трябва да ограничите излагането си на слънце и УВ (ултравиолетови) лъчи докато приемате Advagraf. Това се налага, защото имunosупресорите могат да увеличат риска от рак на кожата. Носете подходящо защитно облекло и използвайте слънцезащитни средства с висок фактор.

#### **Деца и юноши**

Не се препоръчва употребата на Advagraf при деца и юноши под 18 години.

#### **Други лекарства и Advagraf**

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта, както и растителни продукти.

Не се препоръчва употребата на Advagraf с циклоспорин (друго лекарство, използвано за профилактика на отхвърляне на трансплантиран орган).

Кръвните нива на Advagraf може да се променят от другите лекарства, които приемате, а кръвните нива на другите лекарства да се променят при употреба на Advagraf, което може да наложи прекъсване, увеличение или намаление на дозата Advagraf. По-специално трябва да предупредите Вашия лекар, ако приемате или доскоро сте приемали лекарства като:

- противогъбични лекарства и антибиотици, по-специално така наречените макролидни антибиотици, използвани за лечение на инфекции, напр. кетоназол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, клотримазол, еритромицин, кларитромицин, йозамицин и рифампицин
- HIV-протеазни инхибитори (напр. ритонавир, нелфинавир, саквинавир), използвани за лечение на HIV инфекция
- HIV-протеазни инхибитори (напр. телапревир, боцепревир), използвани за лечение на хепатит С инфекция
- лекарства за лечение на стомашна язва и киселини (например омепразол, лансопразол или циметидин)
- антиеметици, използвани за лечение на гадене и повръщане (например метоклопрамид)
- цизаприд или антиацита магнезиево-алуминиев хидроксид, използвани за лечение на киселини в стомаха
- контрацептивни таблетки или друго хормонално лечение с етинилестрадиол, хормонално лечение с даназол
- лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане или сърдечни проблеми (например нифедипин, никардипин, дилтиазем и верапамил)

- антиаритмично лекарство (амиодарон), използвано за контрол на аритмия (неравномерно биене на сърцето)
- лекарства, известни като “статици”, използвани за лечение на повишени холестерол и триглицериди
- фенитоин или фенобарбитал, използвани за лечение на епилепсия
- лекарствата преднизолон и метилпреднизолон от групата на кортикостероидите, използвани при лечение на възпаление или потискане на имунната система (например при отхвърляне на трансплантанта)
- нефазодон, използван за лечение на депресия
- растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Информирайте Вашия лекар, ако приемате или трябва да приемате ибупрофен (използван при висока температура, възпаление и болка), амфотерицин В (използван за лечение на бактериални инфекции) или антивирусни средства (използвани за лечение на вирусни инфекции, напр. ацикловир). Те могат да влошат проблеми с бъбреците или с нервната система, ако се използват заедно с Advagraf.

Вашият лекар трябва да знае също дали вземате калиеви добавки или определени диуретици, използвани за лечение на сърдечна недостатъчност, хипертония или бъбречно заболяване (напр. амилорид, триамтерен или спиронолактон), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, напр. ибупрофен), използвани за лечение на повишена температура, възпаление и болка, антикоагуланти (лекарства, разреждащи кръвта) или перорални средства за лечение на диабет, докато получавате Advagraf.

Ако Ви се налага да се ваксинирате, моля съобщете предварително на Вашия лекар.

#### **Advagraf с храни и напитки**

Избягвайте консумацията на грейпфрут (и като сок) при лечение с Advagraf, защото може да повлияе нивата му в кръвта.

#### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на Advagraf.

Advagraf преминава в кърмата. Затова не трябва да кърмите докато използвате Advagraf.

#### **Шофиране и работа с машини**

Не шофирайте и не използвайте каквато и да е техника или машини, ако се чувствате замаяни или сънливи, или имате проблеми с яснотата на зрението след приема на Advagraf. Тези ефекти се наблюдават по-често, ако приемате Advagraf едновременно с алкохол.

#### **Advagraf съдържа лактоза и лецитин (соев)**

Advagraf съдържа лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете този лекарствен продукт.

Печатарското мастило, използвано върху капсулите Advagraf съдържа соев лецитин. Съобщете на Вашия лекар ако сте алергични към фъстъци или соя, за да реши, дали трябва да използвате това лекарство.

### **3. Как да приемате Advagraf**

Винаги приемайте Advagraf точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Това лекарство трябва да Ви се назначава само от лекар с опит в лечението на трансплантирани пациенти.

Всеки път при получаване на рецептата проверявайте дали Ви е предписано същото лекарство, съдържащо такролимус, освен в случаите, когато Вашият специалист трансплантолог реши да го смени с друго лекарство, съдържащо такролимус. Това лекарство трябва да се приема веднъж дневно. Консултирайте се възможно най-бързо с Вашия лекар или фармацевт, ако видът на лекарството не е същият, както досега, или ако има промяна в предписаната доза, за да се уверите, че сте взели вярното лекарство.

Началната доза за предотвратяване отхвърлянето на Вашия трансплантиран орган ще се определи от Вашия лекар, изчислена според Вашето телесно тегло. Началните дневни дози непосредствено след трансплантацията обикновено са от порядъка на

0,10 mg-0,30 mg/kg телесно тегло/дневно

в зависимост от трансплантирания орган. Когато се лекува отхвърляне може да се използват същите дози.

Дозата зависи от Вашето общо състояние и от това какви други имunosупресивни лекарства приемате.

След началото на Вашето лечение с Advagraf ще Ви се правят чести кръвни изследвания от Вашия лекар, за да се определи точната доза. Впоследствие Вашият лекар ще изисква редовни кръвни изследвания, за да се определи правилната доза и да се адаптира дозата от време-навреме. Обикновено Вашият лекар намалява дозата Ви Advagraf, след като състоянието Ви се стабилизира. Той ще Ви каже колко точно капсули да приемате и колко често да става това.

Трябва да приемате Advagraf всеки ден, докато се нуждаете от имunosупресия, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания Ви орган. Трябва да имате постоянна връзка с Вашия лекар.

Advagraf се приема през устата веднъж дневно сутрин. Приемайте Advagraf на празен стомах или 2 до 3 часа след хранене. Изчакайте поне 1 час до следващото хранене. Приемайте капсулите веднага след изваждане от блистера. Капсулите се поглъщат **цели** с чаша вода. Не поглъщайте сушителя, намиращ се в обвивката от фолио.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Advagraf**

Ако случайно сте приели твърде много Advagraf, незабавно се свържете с Вашия лекар или със спешното отделение на най-близката болница.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Advagraf**

Ако сте забравили да вземете капсулите Advagraf сутринта, вземете ги възможно най-скоро в същия ден. Не вземайте двойна доза на следващата сутрин.

#### **Ако сте спрели приема на Advagraf**

Прекратяване на лечението с Advagraf може да увеличи риска от отхвърляне на Вашия трансплантиран орган. Не спирайте лечението си, докато лекарят не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Advagraf може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Advagraf намалява защитните механизми (имунната система) на Вашето тяло, по тази причина тялото Ви не може да се бори толкова добре, колкото обикновено с инфекции. Следователно докато приемате Advagraf, може да сте по-податливи на инфекции.

Могат да възникнат тежки реакции, включително алергични и анафилактични реакции. Съобщава се за поява на доброкачествени и злокачествени тумори вследствие лечение с Advagraf.

Съобщени са случаи на чиста аплазия на еритроцитите (много голямо намаление на броя на червените кръвни клетки), агранулоцитоза (много голямо намаление на броя на белите кръвни клетки) и хемолитична анемия (намален брой на червените кръвни клетки поради абнормно разрушаване).

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Увеличена кръвна захар, захарен диабет, увеличено съдържание на калий в кръвта
- Трудно заспиване
- Треперене, главоболие
- Повишено кръвно налягане
- Отклонения в показателите при изследвания на функцията на черния дроб
- Диария, гадене
- Бъбречни проблеми

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Намаление броя на кръвните клетки (тромбоцити, червени или бели кръвни клетки), увеличение броя на белите кръвни клетки, промени в броя на червените кръвни клетки (наблюдавани при изследвания на кръвта)
- Намален магнезий, фосфат, калий, калций или натрий в кръвта, задръжка на течности, увеличена пикочна киселина или липиди в кръвта, понижен апетит, увеличена киселинност на кръвта, други промени на солите в кръвта (наблюдавани при изследвания на кръвта)
- Симптоми на безпокойство, обърканост и дезориентация, депресия, промени в настроението, кошмари, халюцинации, психични нарушения
- Припадъци, нарушения на съзнанието, изтръпване и мравучкане (понякога болезнено) на ръцете и краката, замаяност, нарушена способност за писане, нарушения на нервната система
- Замъглено зрение, увеличена чувствителност към светлина, очни нарушения
- Звънтящ шум в ушите
- Намален приток на кръв в сърдечните съдове, ускорен пулс
- Кървене, частично или пълно запушване на кръвоносни съдове, понижено кръвно налягане
- Задъхване, нарушения на респираторните тъкани на белите дробове, събиране на течност около белия дроб, възпаление на фаринкса, кашлица, грипозни симптоми
- Стомашни проблеми като възпаление или язва, предизвикващи коремна болка или диария, стомашен кръвоизлив, възпаление или язва в устата, събиране на течност в корема, повръщане, коремна болка, нарушено храносмилане, запек, образуване на газове, подуване на корема, кашави изпражнения
- Нарушения на жлъчния канал, пожълтяване на кожата поради чернодробни проблеми, увреждане на чернодробната тъкан и възпаление на черния дроб
- Сърбеж, обрив, косопад, акне, увеличено изпотяване
- Болки в ставите, крайниците или гърба, мускулни крампи
- Недостатъчно функциониране на бъбреците, намалено образуване на урина, нарушено или болезнено уриниране

- Обща слабост, треска, задръжка на течности в тялото, болка и дискомфорт, увеличение на ензима алкална фосфатаза в кръвта, увеличение на телото, нарушено възприятие за температура
- Недостатъчна функция на трансплантирания орган

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Промени в кръвосъсирването, намаление броя на всички кръвни клетки (наблюдавани при изследвания на кръвта)
- Обезводняване, неспособност за уриниране
- Отклонения в показателите при изследвания на кръвта: понижени белтък или захар, повишени фосфати, повишен ензим лактатдеhidрогеназа
- Кома, мозъчен кръвоизлив, мозъчен удар, парализа, мозъчни нарушения, аномалии в говора и речта, проблеми с паметта
- Помътняване на лещата на окото, нарушен слух
- Неравномерен сърдечен пулс, спиране на пулса, отслабена сърдечна дейност, нарушения на сърдечния мускул, уголемяване на сърдечния мускул, засилено сърцебиене, абнормна ЕКГ, абнормна сърдечна честота и пулс
- Кръвен съсирек във вена на крайник, шок
- Затруднено дишане, нарушения в дихателните пътища, астма
- Запушване на черво, увеличение на ензима амилаза в кръвта, връщане на стомашното съдържание в гърлото, забавено изпразване на стомаха
- Кожно възпаление, чувство за парене при излагане на слънчева светлина
- Ставни нарушения
- Болезнена менструация и абнормно менструално кървене
- Мултиорганна недостатъчност, грипоподобно заболяване, увеличена чувствителност към топлина и студ, чувство за натиск в гърдите, усещане за нервност или дискомфорт, загуба на телло

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Малки кръвоизливи по кожата, дължащи се на кръвни съсиреци
- Увеличена мускулна скованост
- Слепота, глухота
- Събиране на течност около сърцето
- Остър задух
- Образуване на киста в панкреаса
- Проблеми с кръвоснабдяването на черния дроб
- Тежко заболяване с образуване на мехури по кожата, устата, очите и половите органи, увеличено окосмяване
- Жажда, припадък, стягане в гърдите, чувство за намалена подвижност, язва

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Мускулна слабост
- Промени при образно изследване на сърцето
- Чернодробна недостатъчност
- Болезнено уриниране с кръв в урината
- Увеличение на мастната тъкан

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Advagraf

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Advagraf след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Използвайте всички капсули с удължено освобождаване в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Advagraf

- Активното вещество е такролимус.  
Всяка капсула Advagraf 0.5 mg съдържа 0,5 mg такролимус (като монохидрат).  
Всяка капсула Advagraf 1 mg съдържа 1 mg такролимус (като монохидрат).  
Всяка капсула Advagraf 3 mg съдържа 3 mg такролимус (като монохидрат).  
Всяка капсула Advagraf 5 mg съдържа 5 mg такролимус (като монохидрат).
- Другите съставки са:  
*Капсулно съдържимо:* Хипромелоза, етилцелулоза, лактоза, магнезиев стеарат.  
*Състав на капсулата:* Титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), натриев лаурилсулфат, желатин.  
*Печатарско мастило:* Шеллак, лецитин (соя), симетикон, червен железен оксид (E172), хидроксипропилцелулоза.

### Как изглежда Advagraf и какво съдържа опаковката

Advagraf 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване са твърди желатинови капсули с отпечатано в червено “0.5 mg” върху светложълтата капачка на капсулата и “★ 647” върху оранжевото тяло на капсулата, съдържащо бял прах.

Advagraf 0,5 mg се предлага на блистери или на блистери с перфорирани единични дози, съдържащи 10 капсули в защитно алуминиево фолио, с включен сушител. Опаковките с 30, 50 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване са налични като блистери, а опаковките с 30×1, 50×1 и 100×1 твърди капсули с удължено освобождаване са налични като блистери с перфорирани единични дози.

Advagraf 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване са твърди желатинови капсули с отпечатано в червено “1 mg” върху бялата капачка на капсулата и “★ 677” върху оранжевото тяло на капсулата, съдържащо бял прах.

Advagraf 1 mg се предлага на блистери или на блистери с перфорирани единични дози, съдържащи 10 капсули в защитно алуминиево фолио, с включен сушител. Опаковките с 30, 50, 60 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване са налични като блистери, а опаковките с 30×1, 50×1, 60×1 и 100×1 твърди капсули с удължено освобождаване са налични като блистери с перфорирани единични дози.

Advagraf 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване са твърди желатинови капсули с отпечатано в червено “3 mg” върху оранжевата капачка на капсулата и “★ 637” върху оранжевото тяло на капсулата, съдържащо бял прах.

Advagraf 3 mg се предлага на блистери или на блистери с перфорирани единични дози, съдържащи 10 капсули в защитно алуминиево фолио, с включен сушител. Опаковките с 30, 50 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване са налични като блистери, а опаковките с 30×1, 50×1 и 100×1 твърди капсули с удължено освобождаване са налични като блистери с перфорирани единични дози.

Advagraf 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване са твърди желатинови капсули с отпечатано в червено “5 mg” върху сивкаво червената капачка на капсулата и “★ 687” върху оранжевото тяло на капсулата, съдържащо бял прах.

Advagraf 5 mg се предлага на блистери или на блистери с перфорирани единични дози, съдържащи 10 капсули в защитно алуминиево фолио, с включен сушител. Опаковките с 30, 50 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване са налични като блистери, а опаковките с 30×1, 50×1 и 100×1 твърди капсули с удължено освобождаване са налични като блистери с перфорирани единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

#### Притежател на разрешението за употреба

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

#### Производител

Astellas Ireland Co., Ltd.  
Killorglin, Co. Kerry  
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Algol Pharma UAB  
Tel.: +370 37 408 681  
Faks.: +370 37 408 682

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: +420 236 080300

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: + 45 43 430355

**Deutschland**

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

**Eesti**

Algol Pharma OÜ  
Tel. +372 6 056 014  
Fax +372 6 056 011

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

Algol Pharma SIA  
Tel: + 371 67 619365

**Malta**

E.J. Busuttil Ltd  
Tel: +356 2144 7184

**Nederland**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: + 47 66 76 46 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: + 351 21 4401320

**România**

S.C.Astellas Pharma SRL  
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Astellas Pharma  
Puh/Tel: + 358 9 85606000

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.  
Tel: + 44 (0) 203 379 8700

**Дата на последно преразглеждане на листовката**



Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.